

יתר לחץ דם בישראל - אבחנה, טיפול ואיזון

כולל ההנחיות העדכניות לאבחון וטיפול ביתר לחץ דם במבוגרים ובילדים - 2026

עורכים:

פרופ' עדי לייבה

ד"ר אבשלום ליבוביץ'

עורכת לשונית: גב' זהבה פייביש

ליווי תהליך ההוצאה לאור: גב' קרן משיח צוונג

בשם:

החברה הישראלית ליתר לחץ דם
האיגוד הישראלי לנפרולוגיה ויתר לחץ דם
האיגוד הישראלי לנפרולוגית ילדים
האיגוד הקרדיולוגי בישראל
האיגוד הישראלי לרפואת משפחה
האיגוד הישראלי לרפואה פנימית
האגודה הישראלית לאנדוקרינולוגיה
האיגוד לרפואה גריאטרית
החברה הישראלית לחקר וטיפול בהשמנת יתר
החברה הישראלית לרפואת האם והעובר

מהדורה שנייה

יוני 2026

המכון לאיכות
ברפואה



מסמך זה נערך ומפורסם על-ידי ההסתדרות הרפואית בישראל (הר"י) ככלי מקצועי מסייע לצוותים רפואיים. ניירות העמדה/הנחיות קליניות מתעדכנים מעת לעת, והגרסה העדכנית מחליפה כל גרסה קודמת.

המלצות נייר העמדה נועדו לשקף עקרונות מקצועיים מקובלים וידע עדכני, ולהוות כלי עזר בקבלת החלטות מקצועיות. עם זאת, אין בהן כדי להוות הנחיות מחייבות, תחליף לשיקול דעת רפואי, או התחייבות להשגת תוצאה קלינית מסוימת בכל מקרה ומקרה.

על הרופא להפעיל שיקול דעת מקצועי עצמאי, ולבחור את דרך הפעולה הראויה/המתאימה בהתאם לנסיבות הקליניות הייחודיות של כל מטופל, לרבות מצבו הרפואי, צרכיו והקשר הטיפולי.

הר"י אינה נושאת באחריות, ואינה חבה בכל אחריות משפטית, לנזק, טעות או מחדל הנובעים מהסתמכות על האמור בנייר עמדה זה או מהשימוש בו.

השתתפו בכתיבת הנחיות קליניות:

ד"ר אבו עמר נביל, מומחה לנפרולוגיה ויל"ד, מנהל מרפאת אונקופרולוגיה, "שיבא", תל השומר

ד"ר אבו קאעוד מוחמד, MD, PharmD, המערך הפסיכיאטרי, "שיבא"

ד"ר אייל אופיר, מומחה בנפרולוגיה ויל"ד, מרכז רפואי הדסה, האוניברסיטה העברית, ירושלים

ד"ר איסלר נעמי, היחידה לנפרולוגיה ילדים, בית החולים ספרא לילדים, תל השומר

ד"ר אלמוג-משולם כרמית, מרכזת תחום לחץ דם, המערך לנפרולוגיה ויל"ד, ביה"ח בילינסון

ד"ר אלקיים אמיתי, מומחה לרפואה פנימית; יועץ לחץ דם- "מכבי שירותי בריאות" ו"אסותא רמת החייל"

ד"ר אנג'ל קורמן אביטל, מנהלת היחידה לדיאליזה ומרפאת לחץ דם בהריון, ביה"ח הציבורי אסותא אשדוד, אוניברסיטת בן גוריון

ד"ר אסדי סוהיר, מנהלת המחלקה לנפרולוגיה ויל"ד, הקריה הרפואית "רמב"ם"

פרופ' בורשטין מיכאל, המרפאה ליתר לחץ דם, הדסה הר הצופים, ירושלים

פרופ' בן-דב עידו, מנהל מחלקה פנימית ב', מרכז רפואי הדסה עין כרם, מזכיר החברה הישראלית ליל"ד

בן נח דרור, דיאטן קליני, המרכז הרפואי תל אביב (איכילוב), מכבי שירותי בריאות

ד"ר בניזרי סנדרה, נירולוגית בכירה, בית חולים אסותא רמת החייל

ד"ר בקרמן פזית, מנהלת המכון לנפרולוגיה ויל"ד, המרכז הרפואי "שיבא", תל השומר

ד"ר בריל יונתן, מומחה לרפואת משפחה, קופ"ח מאוחדת, אוניברסיטת ת"א; יו"ר החוג EYFDM, האיגוד לרפואת המשפחה

פרופ' גבאי בן זיו רינת, מנהלת מחלקת אם ועובר, מרכז רפואי הילל יפה, החברה הישראלית לרפואת האם והעובר

ד"ר גיל אמנון, מנהל המכון לנפרולוגיה ויל"ד, המרכז הרפואי "העמק", עפולה

פרופ' גיריס יעקוב, מנהל מרכז ריקנאטי לחקר מע. העצבים האוטונומית, ביה"ח איכילוב

פרופ' גרוסמן אהוד, נשיא אוניברסיטת אריאל

פרופ' גרוס רז, סגן מנהל האגף ומנהל תוכנית ההתמחות, אגף רפואת הנפש, המרכז הרפואי שיבא, תל השומר

פרופ' גרופר אבישי, מנהל היחידה לאי ספיקת לב, המרכז הרפואי "שמיר" (אסף הרופא)

ד"ר גרין חפציבה, מנהלת מחלקה פנימית א, המרכז הרפואי קפלן; מזכירת האיגוד הישראלי לרפואה פנימית

ד"ר דואניס-ברק קרן, מומחית בנפרולוגיה ויל"ד, מנהלת יחידת PTSD וסגנית מנהל המכון הנפרולוגי, המרכז הרפואי "שמיר"

ד"ר דותן עידית, מנהלת המרכז הרב מקצועי לטיפול בהשמנת יתר, בית חולים בילינסון, מרכז רפואי "רבין"

פרופ' דיקר דרור, מנהל מחלקה פנימית ד' והמרכז לטיפול בעודף משקל, מרכז רפואי רבין- בי"ח השרון

פרופ' וולק טליה, מנהלת מחלקה פנימית ד', מרכז רפואי שערי צדק, הפקולטה לרפואה, האוניברסיטה העברית בירושלים

ד"ר וענונו מאור, מומחה בפרמקולוגיה קלינית, המרכז הרפואי הדסה, האוניברסיטה העברית

ד"ר זילברמן-איצקוביץ שני, המכון לנפרולוגיה ויל"ד, המרכז הרפואי שמיר, אוניברסיטת תל אביב

ד"ר ח'אלד ח'אזם, מומחה בנפרולוגיה ויל"ד, בית חולים אי.מ.מ.ס נצרת, מכבי שירותי בריאות

ד"ר חילו אליאס, מערך הלב, בי"ח העמק, עפולה ו Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

ד"ר חמדני גלעד, המכון לנפרולוגיה ויל"ד, מרכז שניידר לרפואת ילדים; גזבר, החברה הישראלית ליל"ד

ד"ר חרמוש ורד, יו"ר האיגוד לרפואה גריאטרית, מנהלת רפואית, האגף הגריאטרי, בי"ח לניאדו

ד"ר חרץ סאלו, מומחה לנירולוגיה ושבץ מוחי, מנהל המחלקה לנירולוגיה, בית החולים הציבורי אסותא אשדוד

ד"ר טיבי רמי, המכון לנפרולוגיה ילדים, המרכז הרפואי רמב"ם

ד"ר טל בן-ישי רותם, המחלקה לרפואה פנימית ה', המרכז הרפואי "שיבא", תל השומר

פרופ' יוספי חיים, מנהל המערך הקרדיולוגי, מרכז רפואי "ברזילי", אוניברסיטת בן גוריון בנגב

יעקובסון נפתלי מירב, בי"ח בילינסון, מרכזת תחום תזונה ונפרולוגיה

ד"ר לוי יינה נעמי, מנהלת המערך הנפרולוגי ואגף הפנימיות, מרכז רפואי ברזילי, הפקולטה לרפואה, אוניברסיטת בן גוריון

פרופ' לייבה עדי, מנהל המכון לנפרולוגיה ויל"ד, ביה"ח הציבורי אסותא אשדוד

ד"ר ליבוביץ אבשלום, יו"ר החברה הישראלית ליתר לחץ דם, מנהל מחלקה פנימית ד', ביה"ח "שיבא", תל השומר

ד"ר לנקובסקי אורי, מומחה ברפואה פנימית. המכון לנפרולוגיה ויל"ד, ביה"ח הציבורי אסותא אשדוד

ד"ר לשם שוקי, מומחה לרפואת המשפחה ויל"ד, מנהל המרפאה ליתר לחץ דם, שירותי בריאות "כללית", מחוז צפון

ד"ר מור נעה, מנהלת היחידה לרוקחות קלינית, בית החולים הציבורי אסותא אשדוד

פרופ' מושקט מרדכי (מוטי), מומחה לרפואה פנימית ופרמקולוגיה קלינית; מנהל מחלקה פנימית, הדסה הר הצופים

ד"ר מרקוס יונת, מומחית ברפואה פנימית ואנדוקרינולוגיה, מנהלת המרפאה ליל"ד, מרכז רפואי תל אביב (איכילוב)

ד"ר נח"לה עפיף, מומחה לאנדוקרינולוגיה, סוכרת ומטבוליזם, מרכז רפואי רמב"ם ו" מכבי שירותי בריאות"

ד"ר נידם נעמי, מומחית לרפואת משפחה ויל"ד; אחראית תחום יתר לחץ דם אנדוקריני, ביה"ח אסותא אשדוד

ד"ר פודרני אדוארדו, מומחה לנפרולוגיה ויל"ד, מנהל מכון אדם ליל"ד, הרצליה

ד"ר פולק שירלי, המכון לנפרולוגיה ילדים, המרכז הרפואי רמב"ם

ד"ר פורת נגה, מומחית ברפואת נשים ומיילדות, יו"ר החברה לרפואת נשים בקהילה

פרופ' פלדמן לאוניד, מנהל המכון לנפרולוגיה ויל"ד, מרכז רפואי ע"ש אדית וולפסון, אוניברסיטת תל אביב

ד"ר צוקרט קרן, מנהלת יחידת השתלת כליה, ביה"ח הדסה עין כרם, האוניברסיטה העברית

פרופ' קונסטנטיני נעמה, מנהלת המרכז לרפואת ספורט ע"ש היידי רוטברג, מרכז רפואי שערי צדק, האוניברסיטה העברית

ד"ר קידר מיטל, מנהלת השירות לנפרולוגיה ילדים, המרכז הרפואי וולפסון

ד"ר קלוק בן-בסט אורית, מומחית בנפרולוגיה ויל"ד, מנהלת היחידה לדיאליזה, מרכז רפואי "איכילוב", תל אביב

ד"ר קלפר רוקסנה, היחידה לנפרולוגיה ילדים, ביה"ח דנה-דואק לילדים

פרופ' רוזן צבי בניה, מנהל המערך לנפרולוגיה ויל"ד, מרכז רפואי רבין

ד"ר רמתי ארז, מומחה ברפואה פנימית ואנדוקרינולוגיה, מרפאת אנדוקרינולוגיה ויל"ד, מר"ב- מרכזי בריאות, "מכבי"

ד"ר רפפורט ולדימיר (ולדי), יו"ר החוג ליתר לחץ דם, האיגוד לנפרולוגיה ויל"ד וביה"ח הציבורי אסותא אשדוד

ד"ר שלומאי גדי, מנהל השירות ליל"ד אנדוקריני, מכון לאנדוקרינולוגיה סוכרת ומטבוליזם, ביה"ח תל השומר

פרופ' שני מיכל, מומחית לרפואת משפחה, יו"ר (יוצא), האיגוד לרפואת המשפחה בישראל

ד"ר שרייבר רותי, מומחית בנפרולוגיה ויל"ד ילדים, מרכז רפואי סורוקה, אוניברסיטת בן גוריון

פרופ' שרעבי יונתן, מנהל האגף הפנימי, מרכז רפואי שיבא, תל השומר

גילוי נאות (קשר מסחרי/עסקי/כלכלי לנושא המסמך):

פרופ' רוזן צבי בניה - ייעץ והרצה בשכר לחברות Fresenius Medical care, Astrazeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Novartis

פרופ' דרוז דיקר - ב-3 השנים האחרונות ייעץ והרצה בשכר לחברות הבאות: נובונורדיסק, אילי לילי, בורניהם אינגלהיים, אסטרא זנקה, רפא

תוכן העניינים:

5.....	1. יתר לחץ דם - הגדרה, אבחנה, וצורות מדידה.....
14.....	2. הנחיות לניהול חולה עם יתר לחץ דם ראשוני ושניוני.....
20.....	3. נזק לאברי מטרה מיתר לחץ דם: כליות ועיניים.....
26.....	4. אורחות חיים ופעילות גופנית.....
40.....	5. תזונה ולחץ דם.....
49.....	6. מתי יש להתחיל טיפול תרופתי להורדת לחץ דם ומהם יעדי הטיפול.....
54.....	7. טיפול ביתר לחץ דם - מפתוגנזה לפרמקולוגיה.....
61.....	8. טיפול פרקולוגי לאיזון יתר לחץ דם.....
82.....	9. טיפול ביתר לחץ דם עמיל ויל"ד עיקש (רפרקטורי).....
86.....	10. מעקב אחר חולה עם יתר לחץ דם מטופל.....
91.....	11. טיפול ביתר לחץ דם באוכלוסייה מבוגרת.....
101.....	12. יתר לחץ דם בילדים ובצעירים.....
138.....	13. יתר לחץ דם במבוגרים עם מחלת כליות כרונית.....
148.....	14. יתר לחץ דם במטופלי דיאליזה ובמושטלי כליה.....
153.....	15. יתר לחץ דם בשל מחלה בעורקי הכליות.....
159.....	16. יתר לחץ דם אנדוקריני.....
168.....	17. היפראלדוסטרוניזם ראשוני.....
175.....	18. תרופות הגורמות ליתר לחץ דם.....
183.....	19. הטיפול ביל"ד בבית החולים ובמצבי חירום של יתר לחץ דם.....
197.....	20. יתר לחץ דם בסוכרת.....
207.....	21. השפעת מחלת ההשמנה והטיפול בה על לחץ הדם.....
214.....	22. לחץ דם והמוח.....
218.....	23. יתר לחץ דם, הלב וכלי הדם.....
228.....	24. השפעות סביבתיות ותעסוקתיות על לחץ דם.....
236.....	25. טכנולוגיות חדשות לאבחון וטיפול ביתר לחץ דם.....
245.....	26. יתר לחץ דם בהריון.....
252.....	27. יתר לחץ דם בנשים.....
255.....	28. יתר לחץ דם ומחלות ממאירות.....
263.....	29. עקה, דחק, חרדה ויתר לחץ דם - בדגש על הפרעת דחק פוסט-טראומטית.....
277.....	30. תת לחץ דם.....

פרק 1

יתר לחץ דם - הגדרה, אבחנה, וצורות מדידה

פרופ' עידו בן-דב
 דר' אבשלום ליבוביץ
 פרופ' עדי לייבה

חלק 1: הגדרות וסיווג עדכני של לחץ הדם

הקדמה

מאז פרסום ההנחיות הישראליות בשנת 2019 פורסמו הנחיות חדשות מטעם האיגוד האירופאי לקרדיולוגיה (ESC) (2024), האיגוד האירופאי ליתר לחץ דם (ESH 2023) והמכללה האמריקאית לקרדיולוגיה (ACC/AHA 2025). קיימים הבדלים מהותיים בין ההנחיות אלה, בעיקר בנושאי הגדרת יתר לחץ דם ("יל"ד), יעדי הטיפול ודרגות חומרה. ההנחיות הישראליות 2026 נשענות על הבסיס האירופאי תוך שילוב מושגים נבחרים מהגישה האמריקאית.

שינויים עיקריים מ-2019 ל-2026

השינוי הבולט ביותר הוא אימוץ המונח "לחץ דם מוגבר" (elevated blood pressure) במקום "גבולי", בהתאם להמלצות ESC 2024. מדובר בקטגוריה המייצגת סיכון קרדיוסקולרי מוגבר המחייב התערבות באורחות חיים, ובחולים עם סיכון גבוה - גם שיקול לטיפול תרופתי. בנוסף, הוגברה ההמלצה לאישור אבחנה באמצעות מדידות מחוץ למרפאה (HBPM או ABPM), הוספו הגדרות עדכניות לפנוטיפים חדשים ("יל"ד עיקש, "יל"ד רגיש למלח ועוד), ועודכנו יעדי טיפול בהתבסס על שיטות מדידה שונות.

סיווג לחץ הדם במרפאה

הקשר בין לחץ הדם לבין אירועים קרדיוסקולריים וכלייתיים הוא רציף, בוודאי בערכים 115/70 מ"מ כספית ומעלה. על כן, קביעת ערכי סף להגדרת "יל"ד היא במידה מסוימת שרירותית, אך נחוצה מבחינה פרגמטית לצורך אבחנה וטיפול.

טבלה 1: סיווג לחץ הדם במרפאה (עדכון 2026)

קטגוריה	מונח עברי	סיסטולי (מ"מ כספית)	דיאסטולי (מ"מ כספית)
Optimal	לחץ דם מיטבי	120 >	80 >
Normal	לחץ דם תקין	120-129	80-84
BP Elevated	לחץ דם מוגבר	130-139	85-89
I Grade	יל"ד דרגה I	140-159	90-99
II Grade	יל"ד דרגה II	160-179	100-109
III Grade	יל"ד דרגה III	180 ≤	110 ≤

הערות: המונח "לחץ דם מוגבר" מחליף את המונח הקודם "גבולי" בהתאם ל-ESC 2024. הסיווג מתייחס לבוגרים, מבוגרים ומבוגרים מאוד, אך לא לילדים ונוער.

הגדרת יתר לחץ דם

יתר לחץ דם מאובחן כאשר לחץ דם במרפאה הוא ≤ 140 מ"מ כספית סיסטולי ו/או ≤ 90 מ"מ כספית דיאסטולי (מדידות חוזרות). בהתאם לעדכון 2026, מומלץ בחוזקה אישור האבחנה באמצעות מדידות מחוץ למרפאה. מדובר במרכיב מהותי של תהליך האבחנה. ניתן להשתמש הן ב-HBPM (מדידות ביתיות) והן בניטור לחץ דם אמבולטורי (ABPM), ולכל שיטה ספי אבחנה יחודיים:

- מדידות ביתיות $\leq 135/85$ מ"מ כספית (ממוצע מדידות לאורך 4-7 ימים, 2 מדידות בבוקר, לפני נטילת תרופות, 2-1 מדידות בערב)
- ניטור אמבולטורי 24 שעות $\leq 130/80$ מ"מ כספית (ממוצע 24 שעות), או:
 - ניטור יום $\leq 135/85$ מ"מ כספית
 - ניטור לילה $\leq 120/70$ מ"מ כספית

טבלה 2: ערכי סף לאבחנת יל"ד בשיטות מדידה שונות (מ"מ כספית)

שיטת מדידה	סיסטולי ו/או	דיאסטולי
מרפאה	≤ 140	≤ 90
בית (HBPM)	≤ 135	≤ 85
ניטור 24 שעות (ABPM)	≤ 130	≤ 80
ניטור יום	≤ 135	≤ 85
ניטור לילה	≤ 120	≤ 70

חלק 2: פנוטיפים והגדרות חדשות

א. יתר לחץ דם תנוחתי (Orthostatic Hypertension)

מצב זה מוגדר (לפי American Autonomic Society ו-Japanese Society of Hypertension) כתגובה היפרטנסיבית תנוחתית מוגזמת: עלייה בלחץ סיסטולי ≥ 20 מ"מ כספית במעבר משכיבה לעמידה. בפנוטיפ המלא לחץ הדם הסיסטולי בעמידה ≤ 140 מ"מ כספית. פרוטוקול המדידה כולל מדידת ל"ד בשכיבה לאחר 5 דקות מנוחה, ואחריה מדידה בעמידה לאחר דקה אחת ואחרי 3 דקות.

משמעות קלינית:

- קשור לסיכון מוגבר ליל"ד ממוסך, יל"ד מתמשך
- מנבא מחלה קרדיוסקולרית ותמותה
- שכיח יותר במבוגרים, סוכרתיים ובעלי לחץ דם תקין - מוגבר
- בצעירים קשור להרגלי חיים (שתיית אלכוהול, עישון, שתיית קפה מופרזת), לתגובה נוירוהומורלית מוגזמת, ויכול להוות תת-סוג של קדם לחץ דם (בד"כ בתחום לחץ דם מוגבר).

ב. יל"ד סיסטולי מבודד (Isolated Systolic Hypertension)

מצב זה מוגדר כיל"ד סיסטולי ≤ 140 מ"מ כספית עם ליל"ד דיאסטולי > 90 מ"מ כספית. בצעירים (מתחת 40-50 שנה) לעיתים קרובות קשור לתפוקת לב מוגברת ונפח פעימה גבוה. בצעירים בריאים (ספורטאים) ייתכן ליל"ד אאורטלי מרכזי תקין למרות ליל"ד ברכיאלי גבוה (Spurious systolic hypertension of youth).

גישה קלינית:

- לשקול מדידת ליל"ד מרכזי
- אם ליל"ד מרכזי תקין: שינוי אורחות חיים, מעקב ארוך טווח
- אם ליל"ד מרכזי גבוה או קיימת פגיעה באברי מטרה: לשקול טיפול תרופתי
- במבוגרים (מעל גיל 60), ISH נובע מנוקשות עורקית ואובדן גמישות, וקשור בסיכון קרדיווסקולרי גבוה - קשר מבוסס עם שבץ, מחלת לב כלילית ותמותה. יעד הטיפול - ליל"ד סיסטולי > 130 מ"מ כספית. לשקול יעד 130-139 מ"מ כספית אם ליל"ד דיאסטולי נמוך מאוד.

ג. יל"ד דיאסטולי מבודד (Isolated Diastolic Hypertension)

הגדרה (אירופאית - ESC/ESH): ליל"ד סיסטולי > 140 מ"מ כספית עם ליל"ד דיאסטולי ≤ 90 מ"מ כספית

- שכיח יותר במבוגרים צעירים (> 50 שנים)
- לעיתים קרובות קשור להשמנה, טונוס סימפטי מוגבר

גישה טיפול:

- יל"ד דיאסטולי דרגה 1 (90-99): שינוי אורחות חיים, הערכת סיכון קרדיווסקולרי כולל וטיפול תרופתי.
- יל"ד דיאסטולי דרגה 2 (≤ 100): טיפול תרופתי
- בחולים צעירים: הערכת סיכון מקיפה לפני טיפול

ד. יל"ד רגיש למלח (Salt-Sensitive Hypertension)

מדובר בתכונה פיזיולוגית שבה לחץ הדם משתנה במקביל לשינויים בצריכת מלח. הקריטריונים האבחנתיים

(Statement Scientific ACC/AHA):

- נורמוטנסיביים: שינוי ב-3-5 MAP ≥ 3 מ"מ כספית עם העמסת/הגבלת מלח
- בנוכחות יל"ד: שינוי ב-8-10 MAP ≥ 8 מ"מ כספית עם העמסת/הגבלת מלח
- ניטור לחץ דם 24 שעות: $\leq 5\%$ שינוי ב-MAP בממוצע 24 שעות

התופעה נצפית בכ-50% מהיפרטנסיביים (שכיחות עולה עם הגיל ועם התחלואה הנלווית), ובכ-25% מהנורמוטנסיביים. השלכות טיפוליות כוללות הגבלת נתרן בדיאטה (> 2 גרם ליום, אידיאלית > 1.5 גרם ליום) וצורך במינוני משתנים גבוהים יותר. הגבלת נתרן מעצימה את השפעת חוסמי RAAS.

ה. יל"ד עמיד (Resistant Hypertension) - הגדרה עדכנית

יתר לחץ דם עמיד מוגדר כ"ד שאינו מגיע ליעד הטיפול (במרפאה פחות מ- 130/80 מ"מ כספית) למרות טיפול ב-3 תרופות לפחות במינונים מרביים נסבלים הכולל גם משתן מתאים (דמוי-תיאזיד), חוסם RAAS (מעכב ACE או ARB) וחוסם תעלות סידן, לאורך 3-6 חודשים. לפני קביעת האבחנה חובה לשלול:

- עמידות מדומה (pseudo-resistance): היענות לקויה, אפקט חלוק לבן, טכניקת מדידה לא נאותה
 - גורמים שניוניים (סקירה יסודית)
- יש לאשר את האבחנה באמצעות ABPM או HBPM המדגימים ל"ד לא מאוזן גם מחוץ למרפאה.

ו. יל"ד עיקש (Refractory Hypertension) - הגדרה חדשה

הגדרה: ל"ד לא מאוזן ($\leq 130/80$ מ"מ כספית במרפאה) למרות:

- טיפול ב- ≤ 5 תרופות להורדת ל"ד
- כולל משתן דמוי-תיאזיד ארוך טווח
- כולל אנטגוניסט לקולטן מינרלוקורטיקואידי (MRA) או תרופה דומה (אמילוריד, מעכב סינתיזת אלדוסטרון)
- כולן במינונים מרביים נסבלים
- משך טיפול: ≤ 6 חודשים

הבחנה מיל"ד עמיד:

- פנוטיפ חמור יותר (כ-10-15% מיל"ד עמיד)
- יל"ד עמיד: בעיקר עומס נפח בתיווך אלדוסטרון
- יל"ד עיקש: פעילות מוגברת של מערכת העצבים הסימפתטית

מוקד טיפולי:

- תרופות סימפטוליטיות: חוסמי אלפא-בטא (קרבידילול, לבטלול)
- תרופות מרכזיות (קלונידין)
- לשקול דנרבציה כלייתית (במרכזים מתמחים)
- סקירה אגרסיבית יותר לגורמים שניוניים

ז. יל"ד של חלוק לבן (White Coat Hypertension)

הגדרה:

- ל"ד במרפאה $\leq 140/90$ מ"מ כספית (≤ 2 ביקורים)
- ל"ד ביתי $> 135/85$ מ"מ כספית וגם
- $< 130/80$ ABPM מ"מ כספית (24 שעות) או ניטור יום $> 135/85$ מ"מ כספית
- ללא טיפול נגד יל"ד

משמעות קלינית:

- שכיחות: 10-15% מהאוכלוסייה הכללית, 15-40% ממטופלים עם ל"ד גבוה במרפאה
- סיכון קרדיוסקולרי נמוך מיל"ד מתמשך אך גבוה מלחץ דם תקין
- עלול להתקדם ליל"ד מתמשך (5-10% בשנה)

ניהול: שינוי אורחות חיים, מעקב שנתי עם HBPM/ABPM, ניטור פגיעה באברי מטרה, לשקול טיפול בסיכון קרדיוסקולרי גבוה או בנוכחות נזק לאיברי מטרה מיתר לחץ דם (HMOD).

ח. יל"ד לא מאוזן של חלוק לבן (Uncontrolled White Coat Hypertension)

הגדרה זו מתארת מצב שבו ל"ד במרפאה מעל היעד למרות טיפול, אך ל"ד מחוץ למרפאה ביעד. הניהול מתמקד במעקב עם HBPM והימנעות מהגברת טיפול על סמך מדידות מרפאה בלבד.

ט. יל"ד ממוסך (Masked Hypertension)**הגדרה:**

- ללא טיפול, ל"ד במרפאה $>140/90$ מ"מ כספית
- ל"ד ביתי $\leq 135/85$ מ"מ כספית או
- $ABPM \geq 130/80$ מ"מ כספית (24 שעות) או ניטור יום $\leq 135/85$ מ"מ כספית או ניטור לילה גדול או שווה ל $120/70$ מ"מ כ"כ

משמעות קלינית:

- שכיחות: 10-17% מהאוכלוסייה הכללית
 - סיכון קרדיוסקולרי דומה ליל"ד מתמשך
 - לעיתים קרובות אינו מזוהה
 - קשור לעישון, אלכוהול, סטרס, OSA ויל"ד שניוני
- תתי-סוגים:** יל"ד ממוסך של הבוקר, יל"ד לילי מבודד

י. יל"ד ממוסך לא מאוזן (Masked Uncontrolled Hypertension)

הגדרה זו מתארת מצב שבו תחת טיפול ל"ד במרפאה ביעד, אך ל"ד מחוץ למרפאה מעל היעד. הניהול מחייב הגברת טיפול, התאמת מועד מתן תרופות, ושקילת מתן טיפול בערב ליל"ד לילי.

יא. יל"ד לילי (Nocturnal Hypertension)**הגדרה:**

- ממוצע ל"ד לילי ב-ABPM:
- סיסטולי ≤ 120 מ"מ כספית ו/או
- דיאסטולי ≤ 70 מ"מ כספית

דפוסי ירידה לילית (Dipping):

- ירידה תקינה (dipping Normal): ירידה של 10-20% בל"ד בשינה
- ירידה מופחתת (dipping-Non): ירידה < 10%
- ירידה הפוכה (dipping Reverse): ל"ד גבוה יותר בשינה מאשר בערנות
- ירידה מוגזמת (dipping Extreme): ירידה < 20% (לרוב ממצא שפיר)

ניהול: זיהוי גורם (OSA, מחלת כליות כרונית, תפקוד אוטונומי לקוי), שקילת מתן תרופות בערב/לפני השינה, טיפול במצבים הבסיסיים.

יב. תת לחץ דם תנוחתי (Orthostatic Hypotension) - עדכון

תת-לחץ דם תנוחתי מוגדר (ESC 2024, AHA 2024) כירידה של ≤ 20 מ"מ כספית בלחץ הסיסטולי ו/או ≤ 10 מ"מ כספית בלחץ הדיאסטולי תוך 1-3 דקות ממעבר משכיבה לעמידה. שכיחותו 10% מכלל המבוגרים, ועד 50% ממבוגרים המאושפזים במוסדות כרוניים. הניהול בחולי יל"ד כולל איזון בין שליטת בל"ד לתסמינים תנוחתיים, שיקול יעדי ל"ד פחות אגרסיביים אם ישנם תסמינים, סקירת תרופות (משתנים, חוסמי אלפא) וטיטציה הדרגתית תוך ניטור ל"ד בעמידה. אמצעים לא-תרופתיים כוללים הידרציה, גרבי לחץ, שילוב רגליים. בכל ביקור של מבוגר שברירי יש לחפש ירידת לחץ דם אורטוסטטית.

חלק 3: שיטות מדידה עדכניות**מדידת לחץ דם במרפאה (עדכון 2026)****מדידה סטנדרטית במרפאה**

מדידה תקנית במרפאה מסתמכת על מכשירים אוסילומטריים מאושרים ומכויילים. שיטה אוסקולטורית מקובלת כחלופה, אך פחות מועדפת. יש לבצע שלוש מדידות במרווח של דקה-שתיים ולרוב לחשב ממוצע של השנייה והשלישית. גודל השרוול הוא קריטי לדיוק.

טבלה 3: אופן מדידת לחץ הדם במרפאה (עדכון 2026)

מאפיין	המלצה
הכנת הנבדק	סביבה ממוזגת ושקטה, ריקון שלפוחית, ישיבה רגועה 5 דקות, רגליים על הרצפה, גב נשען, ללא קפאין/פעילות גופנית/עישון 30 דקות לפני
הכנת המכשיר	מכשיר מאומת ומכיל, שרוול בגודל מתאים להיקף הזרוע, תמיכה לאמה בגובה הלב
טכניקת מדידה	בביקור ראשון: שתי זרועות. בהמשך: הזרוע עם הערכים הגבוהים. 3 מדידות בהפרש 1-2 דקות. ממוצע מדידות 2 ו-3
תיעוד	תיעוד ערכים, זרוע, תנוחה, גודל שרוול. הימנעות מדיבור ומשימוש בטלפון במהלך המדידה

דגש חדש (2024 ESC): אישור אבחנה מחוץ למרפאה מומלץ בחזקה לפני קביעת אבחנה, במיוחד כאשר ל"ד $140-159/90-99$ מ"מ כספית. זאת כדי להפחית אבחון-יתר וטיפול-יתר.

מדידה אוטומטית במרפאה ללא נוכחות צוות (AOBP)

לא מומלצת בישראל בשלב זה. זמינות מוגבלת, קורלציה לא ברורה למדידה רגילה. הערכים המתקבלים נמוכים ממדידה רגילה במרפאה. אם ישמש בעתיד - נדרשים ערכי סף נפרדים. בהיעדר מספיק נתונים, יש להתייחס לערכים כמו מדידות ביתיות.

אנלוגיות מיוחדות

בחולים עם הפרעות קצב תדירות מדידה אוסקולטורית (לא אוטומטית) מועדפת. גם בנשים בהיריון מועדפת שיטה אוסקולטורית, שאינה אוטומטית. בקשישים יש לבדוק תמיד תת-ל"ד תנוחתית.

מדידות ביתיות (HBPM) - פרוטוקול עדכני

ההמלצה הישראלית מחייבת שימוש במכשירי זרוע מאושרים בלבד עם שרוול בגודל המתאים. לפני האבחנה יש לוודא שהפער בין הזרועות קטן מ- $10/5$ מ"מ כספית; אם קיים הפרש, יש למדוד בזרוע עם הקריאות הגבוהות יותר. לוח-זמנים למדידות: בוקר - שתי מדידות במרווח דקה, בתוך שעה מהתעוררות, לאחר ריקון שלפוחית ולפני ארוחת הבוקר/תרופות; ערב - שתי מדידות לפני השינה; משך מינימלי של 4-7 ימים רצופים. אם ההפרש בין מדידות עולה על 10 מ"מ כספית, יש לבצע מדידה שלישית ולתעד. סף אבחנה: $\leq 135/85$ מ"מ כספית (ממוצע כל המדידות).

הנחיות לנבדק:

- 5 דקות מנוחה שקטה לפני מדידה
- ישיבה, רגליים שטוחות על הרצפה, גב נשען
- זרוע נתמכת בגובה הלב
- ללא דיבור במהלך המדידה
- ללא קפאין, פעילות גופנית, עישון 30 דקות לפני
- ריקון שלפוחית לפני מדידה
- רישום כל המדידות (הבאת יומן לרופא)
- ללא שימוש בטלפון/מסך במהלך המדידה

ניטור לחץ דם אמבולטורי (ABPM) - עדכון

תכנות מכשיר:

- כל 20 דקות ביום (06:00-22:00)
- כל 30 דקות בלילה (22:00-06:00)
- מינימום 70% מדידות מוצלחות לתקפות
- שימוש ביומן מובנה לתיעוד פעילות גופנית, שעות נטילת תרופות, שעות ארוחות וזמני שינה/עירות

ערכי סף אבחנתיים:

- 24 שעות: $\leq 130/80$ מ"מ כספית
- ניטור יום (ערות): $\leq 135/85$ מ"מ כספית
- ניטור לילה (שינה): $\leq 120/70$ מ"מ כספית

התוויות מומלצות (ESC 2024, ESH 2023):

- חשד ליל"ד של חלוק לבן (יל"ד דרגה 1 במרפאה)
- חשד ליל"ד ממוסך (ל"ד גבוה-תקין במרפאה עם HMOD/סיכון קרדיוסקולרי גבוה)
- יל"ד עמיד
- תסמינים ליליים/חשד ליל"ד לילי
- תנודתיות ל"ד גבוהה
- תסמינים של תת-ל"ד
- הערכת תת-ל"ד תנוחתי
- יל"ד בהיריון

ABPM עדיף על HBPM במקרים של OSA, תפקוד אוטונומי לקוי, סוכרת, מחלה כלייתית כרונית, יל"ד אנדוקריני, ולהערכת דפוס ה-Dipping הלילי.

הפרש לחץ דם בין הזרועות

בביקור הראשון ולעתים בביקור חוזר יש למדוד ל"ד בשתי הזרועות בו-זמנית, תוך תיעוד ההפרש. הפרש סיסטולי ≤ 10 מ"מ כספית עקבי קשור למחלה וסקולרית, לתמותה קרדיוסקולרית מוגברת ולמחלת עורקים פריפריים וכלייתיים. ניהול: בהפרש ≤ 10 מ"מ כספית - שימוש בזרוע עם הקריאות הגבוהות לכל המדידות הבאות; בהפרש ≤ 15 מ"מ כספית - לשקול הערכה וסקולרית נוספת; ויש לאשר את ההפרש בביקורים חוזרים.

חלק 4: יעדי טיפול והגישה הישראלית**השוואה בין ההנחיות הבינלאומיות**

ישראל 2026	2025 AHA/ACC	2023 ESH	2024 ESC	היבט
$140/90 \leq$	$130/80 \leq$	$140/90 \leq$	$140/90 \leq$	הגדרת יל"ד
130-139/85-89	130-139/80-89	130-139/85-89	120-139/70-89	ל"ד מוגבר
130/80	$130/80 >$	$\leftarrow 140/90 >$ $130/80 >$	$80 >/120-129$	יעד טיפול (כללי)

יעדי טיפול - ההמלצה הישראלית 2026

יעדי הטיפול צריכים להיות מבוססים על עדויות מחקריות וגם נוחים ליישום קליני.

טבלה 4: יעדי הטיפול בהתאם לשיטת מדידה

שיטת מדידה	יעד
מרפאה (Office)	130/80
בית (Home)	פחות מ-130/80
ניטור יום (Daytime)	פחות מ-130/80
ניטור לילה (Nighttime)	פחות מ-120/70

הערה: אין צורך לקבוע יעד ל-24 שעות. מטופל מאוזן הוא כזה שעומד ביעד יום וביעד לילה.

התאמת יעדים לאוכלוסיות:

- יעדים אגרסיביים יותר: סיכון קרדיווסקולרי גבוה, סוכרת, מחלת כליות כרונית, אירוע קרדיווסקולרי קודם
- יעדים שמרניים יותר: גיל ≤ 85 , שבריריות (frailty), תת ל"ד תנוחתית תסמיני

פרק 2

הנחיות לניהול חולה עם יתר לחץ דם ראשוני ושניוני

פרופ' מיכל שני

פרופ' עדי לייבה

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 ראשוני של 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 באברי 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 התנדודות 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 (ראה פרק נפרד - תרופות הגורמות ליל"ד)
 - טיפול הורמונאלי; במיוחד גלולות למניעת היריון
 - סטרואידים
 - NSAIDS
 - משחות, טיפות אף או טיפות עיניים, המכילות סטרואידים

- SNRI
 - אריתרופויאטין
 - ציקלוספורין/טקרולימוס
 - שימוש בסמים (קוקאין)
 - 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, סוכרת, שיגדון (גאוט)?
5. האם יש סימנים מרמזים ליתר לחץ דם משני?
- חולשת שרירים
 - התקפי דופק מהיר, הזעה, רעד, חיוורון
 - הפיכת העור לדק
 - נחירות, כאבי ראש, נטייה להירדמות בשעות היום, פה יבש בלילה
 - כאב מותניים
 - נוקטוריה (מתן שתן לילי בתכיפות גבוהה)
 - קצב לא סדיר (פרפור עליות)
6. האם יש גורמי סיכון נוספים?
- עישון
 - סוכרת
 - דיסליפידמיה
 - חוסר פעילות גופנית
 - עודף משקל
 - סיפור משפחתי של תחלואה קרדיווסקולרית בגיל מוקדם
7. סימני נזק או חולי באברי מטרה HMOD - Hypertension Mediated Organ Damage
- חלבון בשתן (אלבומינוריה)
 - רטינופתיה בדרגה גבוהה מיל"ד
 - עיבוי שריר הלב (LVH)
8. מהו הפרופיל התזונתי?
- רמת הנתרן באוכל, רמת האשלגן באוכל
 - צריכת יתר של פחמימות, קלוריות
 - צריכת יתר של אלכוהול
 - צריכה של שומנים רוויים
 - 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 (ראה בפרק ייעודי)

10. התפקוד המיני

11. תיאבון והרגלי מעיים

12. פרוסטטיזם

בדיקה גופנית

בביקור הראשון מומלץ לבצע מדידת ל"ד בשתי הזרועות וכן בשכיבה ובעמידה. בדיקה בעמידה תתבצע לאחר דקה ולאחר 3 דקות. בצעירים עם יתר לחץ דם לא מוסבר יש לבדוק ל"ד גם ברגל, כדי לשלול קוארקטציה של האאורטה (בנבדקים מתחת לגיל 50, בייחוד בהישמע אוושות על הלב או דפקים פמורלים חלשים). בדיקת לחץ דם ברגליים תתבצע עם מנג'טת ירך גדולה, המולבשת על הירך. מומלץ שהנבדק/ת ישכב על הבטן.

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

יש לבצע בדיקה גופנית מלאה, תוך התמקדות בפגיעה אפשרית באברי 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 - האזנה לעורקים הקרוטידיים; לבדוק אם יש גודש בוורידי הצוואר.

לב - קולות הלב (קול IV כביטוי להיענות ירודה), אוושות.

ריאות - יש לאתר סימני אי-ספיקת לב שמאלית.

בטן - חשוב להאזין בחשד ליל"ד רנוסקולרי לאוושות על פני עורקי הכליה (האזנה משני צידי הטבור). יש לה סגוליות נמוכה אך רגישות גבוהה לאבחנת יל"ד רנוסקולרי.

בנוסף - מסות כלייתיות, כליות גדולות פוליציסטיות, ותין פועם, אוושה על פני הוותרין.

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

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

בדיקות עזר מחייבות בכל חולה בעת עיבוד ראשוני

יודגש שאין צורך לחזור על כלל הבדיקות במעקב (ראה פרק: מעקב אחר מטופלים עם יל"ד)

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, שתן למיקרוסקופיה, שתן ליחס אלבומין קריאטינין, בדיקת פרופיל שומנים, המוגלובין מסוכרר HgA1C.
2. תרשים אק"ג. לצורך - הערכת מחלה כללית, איתור התעבות שריר הלב (LVH) והגדלת העליות. הגדרות וולטאז' ל-LVH אינן תקפות בצעירים, מתחת לגיל 18 והן מחייבות בדיקת אקו (ראה בפרק יל"ד בילדים ובצעירים).
3. להערכה תזונתית מלאה רצוי לבצע איסוף שתן ל-24 שעות לנפח, קריאטינין, נתרן ואשלגן.

בדיקות עזר נוספות

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

- בדיקת אקו לב - לאומדן מסת שריר הלב (מתקננת 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. לציין שיכולת US לזהות גושים באדרנל מוגבלת ובמרבית המקרים יהיה צורך ב CT בפרוטוקול אדרנל.
- דופלר עורקי הכליה.
- בדיקה במעבדת שינה.
- סקירה לכל המטופלים עם יתר לחץ דם מוכח - בדיקת דם לרנין אלדוסטרון ואשלגן באותו יום (ראה פרק על היפראלדוסטרוניזם) במידה ולא בוצע לפני כן.
- להבדיל מהיפראלדוסטרוניזם, פאוכרומוציטומה הינה מחלה נדירה - יש לשלוח איסוף שתן לקטכולאמינים, מטהנפרינים, נורמטהנפרינים, רק בחשד אבחנתי.
- קורטיזול בוקר לאחר מתן 1 מ"ג דקסהמטזון, בדיקת רוק לקורטיזול בחצות או איסוף שתן לקורטיזול חופשי.
- PTH.
- יש לבצע הערכה נוספת של המערכת הקרדיוסקולרית בהתאם להוריייה הקלינית. קיימות בדיקות חדישות להערכת תחלואת לב וכלי דם. מדובר בבדיקת Intima-Media Thickness של עורקי התרדמה, Ankle-Brachial Index (ABI), הערכת הסתיידויות בעורקים הכליליים בעזרת CT, נוקשות עורקים בעזרת מדידת מהירות גל הדופק pulse wave velocity. 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 קרדיוסקולריות
- בדיקת לחץ דם מרכזי/ לחץ דם אאורטלי (באבי העורקים) - pulse wave analysis. יש לבצע רק במקרים חריגים של צעירים, ספורטאים, עם יתר לחץ דם סיסטולי בדרגה I, וחשד ל-spurious systolic hypertension of the young.

הערכת סיכון כוללת

בתום הערכת החולה מומלץ לקבוע דרגת סיכון קרדיוסקולרי הנגזרת מחומרת יל"ד, נוכחות גורמי סיכון נוספים, סוכרת, פגיעה כלייתית או נזק באברי מטרה. הערכת סיכון זו הינה, לטעמנו, הערכה קלינית, ואיננו מוצאים לנכון להמליץ על כלי הערכת סיכון כזה או אחר.

מתי לחשוד ביל"ד שניוני?

- הופעה פתאומית של יל"ד בדרגה 3 - 180/110 ממ"מ"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 היעדר ירידה תקינה של יל"ד בשינה.
- גיל מתחת 30 שנה בהיעדר אנמנזה של יל"ד ראשוני בקרובי משפחה מדרגה ראשונה.
- קיום מאפיינים תלויי אטיולוגיה - ראה/י טבלה

סיבות שכיחות ליל"ד משני ומאפיינים מרמזים	
היפוקלמיה או אשלגן אשר בכל הבדיקות בצד התחתון של הנורמה (3.5-4.6), נתון בגבול העליון של הנורמה, פרפור עליות, דום נשימה בשינה, נוקטוריה, סיפור משפחתי של היפראלדוסטרוניזם, ממצא מתאים לאדנומה אדרנלית בהדמיה, היפרטרופיה של שריר הלב כאשר משך יל"ד הינו קצר. לעיתים PTH יהיה מוגבר.	היפראלדוסטרוניזם
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	הצרות עורק כליה
אנמנזה של זיהומי שתן חוזרים, נוקטוריה, סיפור משפחתי של מחלת כליה, בצקת פריפריית, ירידה בסינון כלייתי; eGFR קטן מ-60ml/min/1.73m ² פרוטאינוריה, משקע שתן פתולוגי (המטוריה, גלילים)	פגיעה כלייתית פרנכימטית
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	דום נשימה חסימתי
סיבות לא שכיחות ליל"ד שניוני	
טכיקרדיה, כאב ראש, הזעת יתר, חיוורון התקפי, עלייה התקפית של ל"ד, סיפור משפחתי של פאוקרומוציטומה או פראגנגליונומה, תסמונת MEN- Multiple Endocrine Neoplasia	פאוקרומוציטומה
פעילות יתר מעלה ל"ד סיסטולי ולחץ דופק; תת-פעילות מעלה בעיקר ל"ד דיאסטולי	הפרעה בתפקודי תריס
מראה טיפוסי הכולל השמנה מרכזית, פני ירח, סטריאות אדומות, הירסוטיזם ואקנה	Cushing's disease
יל"ד לפני גיל 20 שנה, מבנה גוף טיפוסי, לחץ דם סיסטולי גבוה ב-20 ממ"מ"כ ויותר בגפה העליונה בהשוואה לתחתונה, ירידה בדפקים פמורלים או היעדרם	coarctation of aorta
כאב ראש, סימנים ניירולוגיים, סיפור משפחתי	גידול תוך גולגולתי

בירור ליל"ד שניוני

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

טבלה

בדיקות סקר לבירור יל"ד שניוני	
היפראלדוסטרוניזם	בדיקת רנין, אלדוסטרון ואשלגן יחדיו, ללא הפסקת תרופות וללא תיקון רמות אשלגן. אם גם רנין קטן או שווה ל 8.2 מיקרו יחידות למ"ל, גם אלדוסטרון גדול או שווה ל- 10 ננוגרם לדציליטר, וגם היחס ARR גדול מ- 2.5, הסקירה חיובית.
הצרות עורק כליה	דופלר לעורקי הכליות (בצום בוקר מלא, ללא שתייה ובמרכז בעל מיומנות בבדיקת indirect ו direct). המדד החשוב ביותר הינו מהירות זרימה סיסטולית גבוהה - PSV - באיזור ההיצרות.
פגיעה כלייתית פרנכימטית	רמת קריאטינין ואוריאה בדם, בבדיקת שתן כללית, ומיקרוסקופיה, סוגר כליות. בבדיקת שתן בוקר ליחס אלבומין לקריאטינין ויחס חלבון לקריאטינין.
דום נשימה חסימתי	בדיקה במעבדת שינה
פאוכרומוציטומה	איסוף שתן 24 ש' לקטכולאמינים, מטהנפרינים ונורמטהנפרינים, או מטהנפרינים חופשיים בפלסמה תחת דיאטה מתאימה
הפרעה בתפקודי התריס	רמת TSH
Cushing's disease	מדידה של קורטיזול חופשי באיסוף שתן 24 שעות, קורטיזול לאחר דיכוי דקסהמטזון (1mg DST) או מדידת קורטיזול ברוק בחצות.
coarctation of aorta	אקו קרדיוגרפיה או MRI לב מכוונת לאבי העורקים
גידול תוך גולגולתי	טומוגרפיה ממוחשבת או תהודה מגנטית MRI של המח

REFERENCES

- Williams B, Kjeldsen SE, Parati G, Banach M, Burnier M, Chalmers J, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. Eur Heart J. 2024;45(38):3912-4032.
- 2023 ESH Guidelines
Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti-Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH). J Hypertens. 2023;41(12):1874-2071.
- 2025 ACC/AHA Guidelines
Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2025 AHA/ACC Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Hypertension. 2025

פרק 3

נזק לאברי מטרה מיתר לחץ דם: כליות ועיניים

ד"ר פזית בקרמן
פרופ' חיים יוספי

יתר לחץ דם גורם לאורך זמן לשינויים פתופיזיולוגים משמעותיים במגוון אברים בגוף ולבסוף לנזק מוגדר וצפוי לאברי המטרה הללו. אברים אלו כוללים למעשה כל אבר בגוף, אך בעיקר למוח, לכליות, ללב וכלי הדם ולעיניים. בפרק זה נדון בכליות (Hypertensive Nephropathy) ובעיניים (Hypertensive Retinopathy). הנזק לאברי המטרה האחרים ידויינו בפרקים הרלוונטיים.

פגיעה כלייתית מיתר לחץ דם: נפרוסקלרוזיס היפרטנסיבי

נפרוסקלרוזיס היפרטנסיבי היא פגיעה כלייתית הנגרמת מיתר לחץ דם כרוני. למרות שיתר לחץ דם נפוץ מאוד (מעל 30% מהאוכלוסייה), נפרוסקלרוזיס היפרטנסיבי המוביל למחלת כליה כרונית מתקדמת אינו שכיח (פחות מ-0.1% מהמבוגרים). יל"ד נחשב לגורם השני בשכיחותו למחלת כליה סופנית (ESRD), אך ככל הנראה מדובר בסל של מחלות, בחלקן יתר לחץ הדם הוא הגורם למחלה, ובחלקן הוא משני לה; סל מחלות הכולל גורמים גנטיים, סינדרום מטבולי ועוד. לפיכך, ניתן לשער כי מחקר אפידמיולוגי, גנטי ומולקולרי צפוי לשנות בעתיד את ההגדרה של נפרוסקלרוזיס היפרטנסיבי, ובהתאם, את שכיחות המחלה.

הנטל העולמי של מחלת כליה כרונית כתוצאה מיתר לחץ דם

הנטל העולמי של CKD כתוצאה מיתר לחץ דם הולך וגובר עם הזדקנות האוכלוסייה. מחקר מקיף מראה כי בשנת 2021, שכיחות CKD המיוחסת ליתר לחץ דם עמדה על למעלה מ-24 מיליון מקרים ברחבי העולם, עם שיעור שכיחות מתוקנן לגיל של 291.19 לכל 100,000 איש. שיעור ההיארעות של מקרים אלו עלה על 1.28 מיליון, שיעור התמותה עלה על 454,000 נפשות, ומספר שנות החיים המותאמות לנכות (DALYs) עלה על 10.85 מיליון.

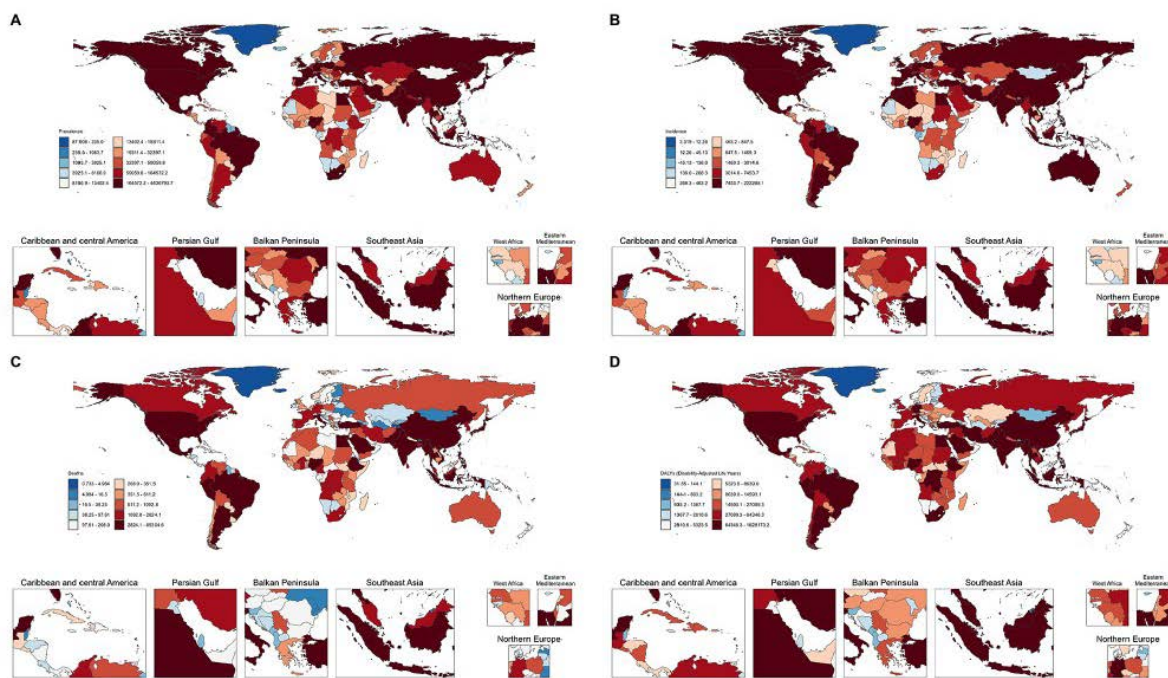


Fig. 1 The case number of prevalence (A), incidence (B), deaths (C), and (D) DALYs of CKD due to hypertension from 1990 to 2021

למרות ירידה של 6.27% בשיעור השכיחות המתוקנן לגיל (ASPR) בין 1990 ל-2021, המספר המוחלט של המקרים עלה באופן משמעותי מ- 11 מיליון ל- 24 מיליון (עלייה של 108.9%). שוני זה בין המספרים המוחלטים לשיעורים המתוקננים מדגיש את ההשפעה הכפולה של גידול האוכלוסייה והזדקנותה על נטל המחלה. גם שיעורי ההיארעות (ASIR) והתמותה (ASMR) המתוקננים לגיל הראו מגמת עלייה (22.3%-ו-29.21% בהתאמה). העלייה המשמעותית ב-DALYs (149.74% בין 1990 ל-2021) מדגישה את ההשפעה הגוברת של CKD כתוצאה מיתר לחץ דם על תחלואה ותמותה, ומשקפת אובדן משמעותי של שנות חיים בריאות. גורמים מרכזיים לעלייה זו כוללים שיעור נמוך של שליטה בלחץ הדם (כ-20% בלבד מהחולים מגיעים ליעדי לחץ דם גלובלי) וניהול בלתי מספק של סיבוכים.

קיימים הבדלים בנטל המחלה לפי מגדר וגיל: נטייה לגברים לפני גיל 75 מיוחסת לגורמים ביולוגיים (ירידה מואצת בתפקוד הכליות הקשורה לגיל ופיברוזיס כלייתי בתיווך אנדרוגנים) וסיכוני סגנון חיים (שיעור עישון גבוה פי שלושה וחשיפה מוגברת למתכות כבדות/ממיסים אורגניים בעבודה). לעומת זאת, היפוך המגמה בנשים לאחר גיל 80 קשור לדלדול אסטרוגן (המקדם טרשת עורקים ופגיעה כלייתית) ולנטל גבוה יותר של מחלות נלוות כמו סוכרת והשמנת יתר. שיאי גיל ספציפיים מראים כי גילאי 65-74 מתמודדים עם סיכונים משולבים של טרשת כלי דם כלייתיים הקשורה לגיל, חשיפה ממושכת ליתר לחץ דם והיענות לקויה לטיפול נוגד יתר לחץ דם, בעוד שבגילאי 80-89 נצפית עלייה בתמותה עקב אי-ספיקת רב-מערכתית וסבילות ירודה לדיאליזה. שיא ה-DALYs בגילאי 60-74 משקף השפעות כפולות של אובדן פרודוקטיביות באוכלוסיית גיל העבודה ודרישות טיפול ממושכות למחלת כליה סופנית.

שכיחות אי-ספיקת כליות: מעניין הממצא כי נפרוסקלרוזיס היפרטנסיבי שפיר הינה אחת האבחנות הנפוצות ביותר בקרב מטופלי דיאליזה חדשים. עם זאת, בהיעדר אחד מגורמי הסיכון שהוזכרו לעיל, קצב ההתקדמות איטי בדרך כלל, ורק אחוז קטן של חולים עם יתר לחץ דם ראשוני מפתח מחלת כליה מתקדמת.

הסברים אפשריים:

1. מספר חולי יתר לחץ דם כה גדול, שאפילו אחוז קטן בסיכון מהווה מספר רב של מקרים.
2. קצב ההתקדמות איטי בדרך כלל, כך שחולים רבים בסיכון אינם ניתנים לגילוי במחקרים של חמש עד שבע שנים.
3. בהיעדר ביופסיה כלייתית, חולים רבים המאובחנים עם נפרוסקלרוזיס היפרטנסיבי עלולים למעשה לסבול מסיבה אחרת למחלת כליה.
4. חולים ממוצא אפריקאי סובלים ממחלת כליות משנית ל-APOL1 שככל הנראה קיימת אינטראקציה עם יתר לחץ הדם, והוא האחראי לנטייתם לגלומרולוסקלרוזיס פוקלית וסגמנטלית ול-ESKD.

פתוגנזה

יתר לחץ דם פוגע בכליות באמצעות נזק לכלי הדם הכלייתיים, ומשנית לכך ירידה בפרפוזיה כלייתית ופגיעה בפילטרציה הגלומרולרית.

לאורך זמן, נוצר vicious cycle המתרחש במספר שלבים: יל"ד כרוני גורם לזווקונסטריקציה של עורקיקי הכליה; משנית לכך נגרמת היפופרפוזיה כלייתית; פגיעה בפילטרציה ומשנית לכך פגיעה כלייתית תפקודית; פיברוזיס כלייתי המחמיר עוד יותר את תפקוד הכליות; לבסוף, כאשר הכליות אינן יכולות לסנן כראוי, עודף נוזלים, מלח וטוקסינים מצטברים בגוף, גורמים לעלייה נוספת בלחץ הדם, אשר במנגנונים לעיל, מאיצה את התקדמות הנזק הכלייתי.

פתולוגיה

נפרוסקלרוזיס היפרטנסיבי מאופיין היסטולוגית במעורבות של כלי הדם, הפקעיות (גלומרולי) והטובולו-אינטרסטיציום.

1. מחלת כלי דם:

- מתבטאת בעיבוי אינטימלי והיצרות חלל כלי הדם בעורקים הכלייתיים הגדולים והקטנים ובארטריולות הגלומרולריות, ביחוד ב afferent arterioles.
- שני תהליכים תורמים לכך: תגובה היפרטרופית ליתר לחץ דם כרוני, המתבטאת בהיפרטרופיה של השכבה המדיאלית ועיבוי פיברובלסטי של האינטימה, המובילה להיצרות חלל כלי הדם. תגובה זו היא בתחילה אדפטיבית, וממזערת את העומס התלוי בלחץ על הדופן.
- שקיעת חומר דמוי-היאלין (מרכיבי חלבון פלזמה) בדופן הארטריולרית אשר הפגיעה בה הופכת אותה חדירה יותר.

2. גלומרולוסקלרוזיס:

- הפקעיות עשויות להראות סקלרוזיס גלובלי (מעורבות של כל הפקעית) וסקלרוזיס סגמנטלי מוקדי.
- **סקלרוזיס גלובלי:** משקף פגיעה איסכמית, המובילה לאובדן נפרונים. יכול להיות מסווג היסטולוגית כ-"מוצק" (Solidified) או "מיושן" (Obsolescent). הצורה המוצקה נפוצה יותר בקרב חולים ממוצא אפריקאי מאשר בקרב חולים לבנים.
- **סקלרוזיס סגמנטלי מוקדי:** קשור בדרך כלל להגדלת פקעיות (היפרטרופיה גלומרולרית), שיכולה להיות תגובה קומפנסטורית לאובדן נפרונים או להקדים אותו. השילוב של היפרטרופיה ועלייה בלחץ התוך-קפילרי בפקעיות אלו עלול להוביל בהדרגה לסקלרוזיס סגמנטלי מתווך המודינמית. חלק מנזק זה מוקל ע"י nitric oxide, כפי שנראה במודל יל"ד בחולדה, בו מתן כרוני של ארגינין IV (פרקורסור ל NO) הוריד משמעותית נזק גלומרולרי.
- מעבר להיפרטרופיה הגלומרולרית, גם הקשר בין היפרפילטרציה הגלומרולרית במטופלים עם יל"ד קל לא מטופל (המתבטא בפינוי קריאטינין מוגבר) לבין התפתחות מחלת כליה ואלבומינוריה, וגם הקשר בין פגות הכרוכה בירידה במספר נפרונים, לבין היפרטרופיה גלומרולרית וגלומרולוסקלרוזיס, תומכים בחשיבות של ההמודינמיקה הגלומרולרית במחלת כליה כרונית.

3. פיברוזיס אינטרסטיציאלי ואטרופיה טובולרית:

- במחלת כליה משנית ליל"ד נצפים גם שינויים אינטרסטיציאליים בכליה - פיברוזיס ואטרופיה, אשר האטיולוגיה שלהם אינה מובנת במלואה. מחקרים בחיות מעבדה הראו כי היצרות קשה של העורק הכלייתי הראשי עלולה לגרום לאטרופיה טובולרית ולהצטברות תאי דלקת. המחלה האינטרסטיציאלית בכליה האיסכמית היא, לפחות בחלקה, תהליך אימונולוגי פעיל שעשוי להתחיל על ידי שינויים בביטוי אנטיגנים על פני השטח של תאי האפיתל הטובולריים, משנית לאיסכמיה.

גורמי סיכון ומאפיינים ייחודיים

נפרוסקלרוזיס נצפה גם עם הזדקנות תקינה, אך הוא מוחמר באופן ברור על ידי יתר לחץ דם כרוני. יתר לחץ דם עלול גם להחמיר מנגנונים של הזדקנות תאית בכליה. השכיחות הכוללת של מחלת כליה מתקדמת בחולי יתר לחץ דם נמוכה, ורוב החולים הללו סובלים ממחלה קלה. עם זאת, קיימות שלוש קבוצות עיקריות בסיכון מוגבר: חולים ממוצא אפריקאי, חולים עם עליות משמעותיות יותר בלחץ הדם

(דוגמת hypertensive emergencies), וחולים עם מחלת כליה כרונית קיימת, במיוחד אלו עם מחלת כליה סוכרתית. גורמים גנטיים ואתניים: חולים ממוצא אפריקאי נמצאים בסיכון גבוה פי שמונה לפתח מחלת כליה סופנית (ESKD) הנגרמת מיתר לחץ דם, סיכון שעשוי להימשך על אף שליטה "מספקת" בלחץ הדם. נמצא קשר בין וריאנטים גנטיים מסוימים בגן APOL1 (אפוליפופרוטאין 1) לבין מחלת כליה באפרו-אמריקאים, כולל גלומרולוסקלרוזיס פוקלית סגמנטלית ו-ESKD הקשור ליתר לחץ דם. דבר זה מרמז כי נפרוסקלרוזיס היפרטנסיבי בחולים ממוצא אפריקאי ולבן עשויות להיות מחלות נפרדות. בנוסף, מאפיינים היסטולוגיים רבים של נפרוסקלרוזיס היפרטנסיבי עשויים להיראות גם בחולים אלו, גם נוכח לחץ דם תקין.

ביטויים קליניים

חולים עם נפרוסקלרוזיס מציגים בדרך כלל היסטוריה ארוכה של יתר לחץ דם, עלייה איטית ומתקדמת ברמות אוריאה וקריאטינין בדם, ופרוטאינוריה קלה. היפראוריצמיה (רמות גבוהות של חומצת שתן), שאינה קשורה לטיפול משתן, היא ממצא מוקדם יחסית בנפרוסקלרוזיס שפיר ונראה שהיא משקפת ירידה בזרימת הדם הכלייתית הנגרמת ממחלת כלי הדם. בדיקת שתן בדרך כלל תקינה, עם מעט תאים או גלילים.

פרוטאינוריה: הפרשת חלבון בשתן לרוב מוגברת באופן קל (פחות מ-1 גרם ליום), מה שמשקף את האופי המוקדי של המעורבות הגלומרולרית. עם זאת, במקרים מסוימים עלולה להופיע פרוטאינוריה בולטת יותר, במיוחד אם קיימת מחלת כלי דם כלייתית נוספת או יתר לחץ דם ממאיר. הפרוטאינוריה עשויה לנבוע מהיפרטרופיה גלומרולרית מפצה עם לחץ תוך-גלומרולרי גבוה יותר.

אבחנה

אבחון נפרוסקלרוזיס היפרטנסיבי מבוסס לרוב על שלילת מחלות כליה אחרות ועל מאפיינים קליניים אופייניים, שכן ביופסיה כלייתית מבוצעת לעתים רחוקות. חולים מאובחנים בדרך כלל עם היסטוריה ארוכה של יתר לחץ דם, לעתים קרובות מלווה בהיפרטרופיה של החדר השמאלי, משקע שתן תקין יחסית, כליות קטנות, ופגיעה מתקדמת איטית בתפקודי כליה עם פרוטאינוריה הולכת וגוברת שאינה נפרוטית.

נקודה חשובה מנקודת מבט קלינית היא שיתר לחץ הדם קודם להתפתחות הפרוטאינוריה או הפגיעה בתפקודי הכליה, ואין סיבה ברורה אחרת למחלת הכליה.

אבחנה קלינית של נפרוסקלרוזיס עלולה להיות שגויה ללא אישור ביופסיה כלייתית. הדבר נכון במיוחד בחולים שאינם ממוצא אפריקאי, בהם מחלת כליה סופנית כתוצאה מיתר לחץ דם שכיחה פחות בהיעדר יתר לחץ דם ממאיר.

ביופסיה כלייתית: אבחנה ודאית של נפרוסקלרוזיס היפרטנסיבי ניתנת לביצוע רק באמצעות ביופסיה כלייתית. באופן כללי, ביופסיה מבוצעת בחולים עם מחלת כליה כרונית בלתי מוסברת, כליות בגודל תקין, ירידה מתקדמת בקצב הסינון הגלומרולרי (GFR), פרוטאינוריה או מיקרוסקופיית שתן חריגה.

הערכה לקיומה של מחלת כליה בחולים עם יל"ד צריכה לכלול: קריאטינין בסרום וקצב סינון גלומרולרי משוער (eGFR), בדיקת שתן כללית, יחס אלבומין-קריאטינין בשתן (לחולי סוכרת או מחלת כליה כרונית), אלקטרוליטים כולל רמת חומצת שתן (uric acid) בדם.

טיפול

טיפול ביל"ד במטופלים עם מחלת כליות כרונית מכל סיבה, כולל נפרוסקלרוזיס היפרטנסיבי, חייב לכלול טיפול במעכבי ציר RAS בהיעדר התוויות נגד, במינון המקסימלי הנסבל. כמו כן יש לשקול טיפול ע"פ נתוני המטופל בתרופות נוספות החשובות בהינתן מחלת כליות כרונית ואשר יכולות במידה מסוימת להוריד לחץ דם, כולל מעכבי SGLT2 ואנטגוניסטים לרצפטור המינרלוקורטיקואידי (סטרואידים ונון-סטרואידים).

Hypertensive retinopathy

הרשתית משמשת חלון ייחודי למצב כלי הדם הסיסטמיים. זיהוי רטינופתיה היפרטנסיובית מחייב הערכה וטיפול סיסטמי שמשמעו איזון יתר לחץ הדם ולא רק טיפול עיני.

יל"ד משפיע על עורקיקים וקפילרות, ועל ידי כך על האוטורגולציה וחוסר פרפוזיה בהתאמה. הממצאים הקליניים האופייניים הינם מגוונים.

עלייה חדה בלחץ הדם יכולה לגרום לפגיעה בדופן העורקיקים ועל ידי כך לדלף וטרנסודטים. הימצאות של אוטמים בשכבת ה-nerve fiber layer שהינה אחת משכבות הרשתית נצפים ב-cotton wool spots (הנקראים גם אקסודטים רכים).

כמו כן, יתר לחץ דם סיסטמי מוביל ל-non perfusion בשכבות אחרות של הרשתית, כולל בפוטו-רצפטורים ועל ידי כך ליצירת פגיעה בצורת כתמים שחורים בשדה הראייה (סקוטומות).

שינויים כרוניים יובילו להימצאות מיקרו-אנוריזמות בעורקיקי הרשתית, אבנורמליות מיקרו-וסקולרית, דימומים, דלף שומנים, שינויים בוריידים (venous beading), שינוי עורק וריד- AV nicking, ולבסוף לצמיחת כלי דם פתולוגיים ברשתית- תהליך של ניאוווסקולריזציה משני לאיסכמיה.

ישנו קשר בין יל"ד לטרשת עורקים ברשתית אך הוא מורכב ותלוי בגורמים נוספים כמו הימצאות רטינופתיה סוכרתית, חומרת הדיסליפידמיה, גיל, עישון וכו'.

הקלסיפיקציה המקובלת שהייתה להערכת הנזק לרשתית מיל"ד הייתה על שם Keith - Wagener - Barker אך כיום נוטים להשתמש בקלסיפיקציה חדשה יותר עם מודיפיקציה מסוימת על שם Scheie (תרשימים 6.1, 6.2):

- **Grade 0: No changes**
- **Grade 1: Barely detectable arterial narrowing**
- **Grade 2: Obvious arterial narrowing with focal irregularities**
- **Grade 3: Grade 2 plus retinal hemorrhages and/or exudates**
- **Grade 4: Grade 3 plus optic nerve head swelling**

יל"ד הינו גורם מוביל לסיבוכים וסקולריים נוספים ברשתית כמו - חסימת עורק מרכזי, חסימת וריד מרכזי, חסימת סעיפי עורק/ וריד. מעבר לבדיקה הקלינית, אחד הכלים ההדמיטיים המשלימים הינו OCT מקולרי להערכת מעורבות מרכז הראייה.

Hypertensive Choroidopathy

סיבוך נוסף ופחות מדובר הוא הכורואידופתיה ההיפרטנסיובית המופיעה בדרך כלל בחולים צעירים שחוו אפיזודה של יתר לחץ דם חריף וחמור. לעתים קרובות הכורואידופתיה ההיפרטנסיובית קשורה לרעלת היריון (פראקלמפסיה), אקלמפסיה, פיאוכרומוציטומה או יתר לחץ דם כלייתי. במצב זה נפגעת השכבה הווסקולרית האחראית על חלק משמעותי מאספקת הדם של הרשתית. כלי להערכה במקרים אלו הוא fluorescein angiography.

Hypertensive Optic Neuropathy

פגיעה בעצב הראייה - optic neuropathy תתבטא בסימנים קליניים של דימומים בראש העצב, טשטוש גבולותיו ולבסוף גם בצקת בעצב הראייה (grade 4 בקלסיפיקציה על שם Scheie).

Bibliography

1. Stephen J. Kim et al. Chapter 12: retinal and vitreous. American College of Ophthalmology, BCFC 2025-2026.
2. He Y, Tang W, Chen J, Tang J, Zheng Y, Wang X, Xing B, Li X, Xu Y, Wang X. Global burden of chronic kidney disease due to hypertension (1990-2021): a systematic analysis of epidemiological trends, risk factors, and projections to 2036 from the GBD 2021 study. *BMC Nephrol.* 2025 Aug 9;26(1):448. doi: 10.1186/s12882-025-04386-8. PMID: 40783694; PMCID: PMC12335775
3. Delrue C, Speeckaert MM. Beyond Blood Pressure: Emerging Pathways and Precision Approaches in Hypertension-Induced Kidney Damage. *International Journal of Molecular Sciences.* 2025; 26(15):7606. <https://doi.org/10.3390/ijms26157606>

- Grade 0: No changes
- Grade 1: Barely detectable arterial narrowing
- Grade 2: Obvious arterial narrowing with focal irregularities
- Grade 3: Grade 2 plus retinal hemorrhages and/or exudates
- Grade 4: Grade 3 plus optic nerve head swelling

Hypertension may be complicated by branch retinal artery occlusion, branch retinal vein occlusion, central retinal vein occlusion, or retinal arterial macroaneurysms (all

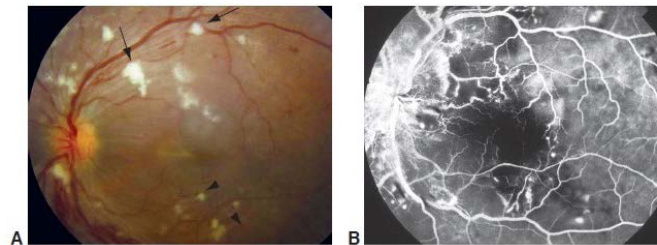


Figure 6-1 Severe hypertensive retinopathy. **A**, Fundus photograph from a 25-year-old man with renal hypertension shows large, superficial, white cotton-wool spots (*arrows*) contrasting with small, deep, tan focal intraretinal periarteriolar transudates (FIPTs, *arrowheads*). **B**, Angiography image shows areas of nonperfusion corresponding to the cotton-wool spots and punctate hyperfluorescence corresponding to the FIPTs. (*Courtesy of Hermann D. Schubert, MD.*)

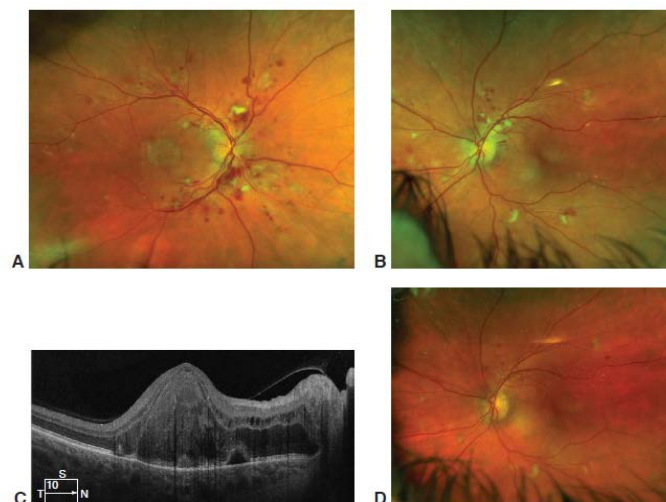


Figure 6-2 Acute hypertensive episode. This 40-year-old patient presented with several weeks of blurred vision and headache. Blood pressure at presentation was 245/150 mm Hg. **A, B**, Fundus photographs of the right and left eyes, respectively, show elements of both retinopathy and optic neuropathy: optic nerve head edema, dilated capillaries on the nerve head, flame-shaped nerve fiber layer (NFL) hemorrhages, cotton-wool spots, macular exudates, and subretinal fluid. **C**, Optical coherence tomography (OCT) of the right macula shows fluid in the NFL, retina, and subretinal space. **D**, Photograph of the left fundus 3 months later, after initiation of systemic antihypertensive medications, shows resolution of optic nerve head edema and reduction in retinal exudation and hemorrhage. Blood pressure at this visit was 197/99 mm Hg. (*Parts A and B courtesy of Jeremy Anderson, OD, and parts C and D courtesy of Franco M. Recchia, MD.*)

פרק 4

אורחות חיים ופעילות גופנית

פרופ' טליה וולק

פרופ' נעמה קונסטנטיני

ד"ר רותם טל-בן ישי

מבוא

אימוץ אורח חיים בריא חיוני למניעת יתר לחץ דם (יל"ד), הוא חלק בלתי נפרד מהטיפול בו - כצעד ראשון לפני התחלת הטיפול התרופתי, אך גם בכל שלב של יל"ד, לצד הטיפול התרופתי. כל אלו הוכחו כיעילים למניעת יל"ד ו/או הפחתת לחץ דם במטופלים עם יל"ד מאובחן: תזונה (כגון DASH) פעילות גופנית, ירידה במשקל למטופלים עם משקל יתר או השמנה, הפחתת צריכת אלכוהול ועישון, שינה וניהול סטרס (1,2). 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. יתירה מכך, לאימוץ אורח חיים בריא תרומה בתחומים נוספים, (הפחתת תחלואה ותמותה לבבית, שיפור מסת עצם, מצב הרוח ועוד) ללא קשר לאפקט החשוב על לחץ הדם (3-5). למטופלים עם אורח חיים בריא יש לחץ דם נמוך יותר ב-4-5 מ"מ"כ, ללא קשר לגורמי הסיכון הגנטיים ליתר לחץ דם, בהשוואה לאלו עם אורח חיים לא בריא (6).

תזונה

הרחבה בפרק 6.

צריכת נתרן

הפחתת צריכת מלח (נתרן כלוריד) במטופלים עם צריכה מוגברת בבסיס, מפחיתה שיעור אירועים קרדיווסקולריים (7). ההשפעה משמעותית עוד יותר במדינות בהן הצריכה הממוצעת גבוהה. הפחתה של 2.5 גרם מלח ליום קשורה לירידה של כ-20% באירועים קרדיווסקולריים ברמת האוכלוסייה (8). היתרונות הבריאותיים של הפחתת מלח כנראה מתווכים ע"י הפחתת ל"ד (9-11). נשים רגישות יותר למלח מאשר גברים (12) ויכולות להרוויח יותר מהגבלת צריכת נתרן בתזונה (13). השאלה עד כמה להפחית הייתה סלע מחלוקת בעקבות מחקרי עבר שהדגימו עקומת J, המרמזת על כך שצריכה נמוכה מאוד של נתרן עלולה להזיק (14,15). אך כנראה, מחקרים אלה היו נתונים לערפול ולסיביות הפוכה, הטענה לא הוכחה לגבי שבץ והמחקרים היו מוגבלים מבחינת הערכת צריכת המלח (קשה להעריך לפי בדיקת שתן אקראית לביוכימיה). לעומת זאת, הקשר הסיבתי לפיו הפחתת צריכת נתרן הפחיתה אירועים קרדיווסקולריים הודגמה במחקרי ה-DECIDE Salt ו-SSaSS (בהם היה שימוש בתחליף מלח מבוסס אשלגן-כלוריד (7,16)).

צריכת אשלגן

צריכת האשלגן האופטימלית, למשל ע"י תזונה עשירה בפירות ובירקות, מורידה לחץ דם ומקושרת להפחתת אירועים קרדיווסקולריים (7,15-19). הקשר בין צריכת אשלגן, ל"ד סיסטולי ואירועים קרדיווסקולריים חזק יותר בנשים (20). ה-WHO ממליץ על צריכת מעל 3.5 גר' ליום (מעל 90 ממו"ל ליום) של אשלגן בתזונה (21). במטופלים עם אי ספיקת כליות כרונית מתקדמת מומלץ על הגבלת אשלגן עד 2.4 גר' ליום (22).

יחס נמוך של נתון לאשלגן בשתן (שנמדד בבדיקת שתן אקראית לביוכימיה, מעיד על תזונה מופחתת נתון ועשירה באשלגן) קושר להורדה רבה יותר של ל"ד סיסטולי ודיאסטולי בהשוואה ליחס גבוה (7,23). יש לזכור כי הערכים הרצויים עבור מטופלים עם ל"ד הינם אשלגן גבוה (מעל 100) ונתון נמוך (מתחת ל-100 ובעדיפות מתחת ל-65). במחקר SSaSS הוכח כי שימוש בתחליפי מלח מבוססי אשלגן מפחית שבץ, תחלואה ותמותה קרדיוסקולרית במטופלים עם צריכת אשלגן נמוכה ונתון גבוה בבסיס (7), כמו גם צריכה מוגברת בתזונה. המקור העיקרי לאשלגן בתזונה הוא פירות וירקות (למשל בננה, תרד, אבוקדו ועוד), מוצרי חלב עם אחוזי שומן נמוכים, דגים, חלק מהבשרים, אגוזים ומוצרי סויה. תזונה כגון DASH עשירה באשלגן.

פעילות גופנית

מחקרים אפידמיולוגיים גדולים הראו כי קיים יחס הפוך בין היארעות ל"ד לבין פעילות גופנית סדירה, ללא קשר לגיל וגם לאחר נטרול ערפלנים אחרים (24,25). הסיכון לפתח ל"ד יורד ב-6% לכל 10 שעות MET (Metabolic Equivalent of Task - פירוט מטה) לשבוע (תואם ל-150 דק' בשבוע בקצב 5-6 קמ"ש) בפעילות גופנית, בעיקר אירובית (24). הירידה הממוצעת בל"ד סיסטולי היא כ-2-4 מ"מ"כ בנוורמוטנסיביים, וכ-5-8 מ"מ"כ בהיפרטנסיביים. הירידה בל"ד דיאסטולי במטופלים היפרטנסיביים הינה כ-4-5 מ"מ"כ (26-31). גם אימוני כוח דינמיים מורידים ל"ד אך לא ברור אם באותה מידה כמו אימון אירובי או מעט פחות (32-34). ישנן גם עדויות שאימונים סטטיים איזומטריים עשויים להוריד ל"ד אך התוצאות לא עקביות (26,35-39). אימוני High-Intensity Interval Training (HIIT), שהפכו פופולריים בשנים האחרונות, גם הוכחו כמורידים ל"ד בדומה לאימונים רציפים בעצימות בינונית, עם יתרון מבחינת שיפור כושר גופני (40). אמנם ההמלצה היא על ביצוע פעילות בעצימות בינונית-גבוהה, אך במטה-אנליזה של 73 מחקרים נמצא כי גם פעילות מתונה יותר כגון הליכה מביאה לירידה משמעותית בלחץ הדם (41).

ראוי לציין כי מטה-אנליזה של 93 מחקרים מצאה כי ירידת ל"ד בתגובה לאימון אירובי הייתה גדולה יותר בגברים מאשר בנשים (29).

תגובת ל"ד למאמץ

כל אימון דינמי ואיזומטרי מעלה ל"ד בהתאם לעצימות המאמץ, אך האפקט המיידי אינו מהווה התוויית נגד לאימון גופני סדיר על בסיס קבוע. אימון אירובי (לרבות מבחן מאמץ) מעלה את ל"ד הסיסטולי בעוד שאימון כוח מעלה גם את ל"ד הסיסטולי וגם את הדיאסטולי. במבחן מאמץ ל"ד סיסטולי מירבי רצוי הינו 210 לגברים ו-190 לנשים. ל"ד סיסטולי של 250 או דיאסטולי של 110 הינו אינדיקציה להפסקת המבחן (42). תגובה מוגזמת של עליית ל"ד במאמץ (כלומר ל"ד סיסטולי מעל 210 מ"מ"כ לגברים ומעל 190 מ"מ"כ לנשים, בשיא מבחן המאמץ) קשורה בסיכון מוגבר ליל"ד ממסך ולמחלת לב כלילית (43,44). אין להתחיל אימון או מבחן מאמץ אם ל"ד הינו מעל 180 סיסטולי או 110 דיאסטולי.

המרשם לפעילות גופנית למניעה ולטיפול ביל"ד

המרשם מבוסס על ההמלצות של האיגוד האמריקאי לרפואת ספורט - American College of Sports Medicine (2025) (42).

א. אורח חיים פעיל/העלאת רמת הפעילות הגופנית היומית והפחתת שעות יושבנות:

אורח חיים פעיל גופנית ואימונים שגרתיים הינם בעלי השפעה חיובית על תוצאי בריאות רבים אחרים כגון גורמי סיכון קרדיוסקולריים בכל גיל ומין, ובכל קטגוריות ל"ד (27,34). ירידת ל"ד ויתרונות קרדיו-מטבוליים דווחו גם בפעילות גופנית בעצימות נמוכה שמבוצעת במקטעי זמן קצרים (6 דק' מדי שעה) באנשים עם אורח חיים יושבני מאוד (45). בנוסף לתפקידו במניעת ל"ד ובהפחתת ל"ד מוגבר, אורח חיים פעיל גופני מונע התפתחות מחלות קרדיוסקולריות ללא תלות בל"ד (46-50). הפחתת הסיכון המשכית בכל נפחי הפעילות הגופנית, אך הירידה בסיכון היא החדה ביותר במטופלים הפעילים פחות (46,49).

ב. **מרשם לאימון אירובי לפי עקרונות ה FITT (Frequency, intensity, time, type)**

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

עצימות: בינונית. 64-74% מהדופק המרבי המחושב על בסיס הנוסחה 220 - גיל או 40-60% מרזרבת הדופק לפי נוסחת קרוונן (29). בעת שימוש בתרופות המשפיעות על קצב הלב, כמו חוסמי ביתא, יש לעשות שימוש בתחושת מאמץ סובייקטיבית - "בינוני - קשה במקצת" 12-13 בסולם בורג הישן (20-6) או 3 בחדש (10-1). אצל אנשים עם 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.

יש לציין כי ההנחיות הקודמות היו לפעילות אירובית של 150 דק' בשבוע בעצימות בינונית (30 דק' או יותר, 5-7 ימים בשבוע (4,51) או לחלופין, 75 דקות של פ"ג מאומצת 3 ימים בשבוע. אך כיום, ברור כי יש יתרון נוסף בהשגת 300 דק' פעילות אירובית בעצימות בינונית או 150 דק' בעצימות גבוהה בשבוע (51,52). כיוון שפעילות אירובית גורמת לירידה תלוית עצימות קצרת טווח בל"ד הנמדד אמבולטורית לאחר האימון, מטופלים עם ל"ד מוגבר ויל"ד יכולים להרוויח מפעילות יומיומית שמשפרת פרופיל ל"ד ל-24 שעות ומונעת שיאי ל"ד בימים יושבניים (53).

ג. **מרשם לאימון כוח/התנגדות לפי עקרונות ה FITT (Frequency, intensity, time, type)**

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

עצימות/התנגדות: לאנשים צעירים ולמי שיש ניסיון באימון גופני -60-80% מהיכולת המרבית. הכוונה ל-60-80% מההתנגדות הגבוהה ביותר שכנגדה ניתן לבצע חזרה אחת בלבד (1RM = 1 Repetition Max). באנשים מבוגרים ובמי שרק מתחיל להתאמן אחרי שנים של חוסר פעילות, יש להסתפק ב-40-50% מ-1RM.

מס' חזרות בסט: 8-12, אין להגיע לעייפות (כשל) בעת ביצוע התרגיל.

מס' סטים: 2-4. אנשים מבוגרים ומי שרק מתחיל להתאמן אחרי שנים של חוסר פעילות יתחילו עם סט אחד.

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 ואלסלווה כדי למנוע עלייה חדה בל"ד. אימון מחזורי בהתנגדות נמוכה ומספר גבוה של חזרות הוא השיטה המומלצת לפיתוח כוח וסיבולת שרירים.

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

ד. **מרשם לאימון גמישות ויכולת נירו-מוטורית לפי עקרונות ה-FITT (Frequency, intensity, time, type)**

סוג: מתיחות סטטיות, תרגילים פונקציונליים, מיומנות מוטורית (אפשר יוגה, פילאטיס, טאי צ'י)

עצימות: קלה עד בינונית

משך: 20-30 דקות

מס' חזרות: 2-4 בכל תרגיל

תדירות: לפחות 2-3 אימונים בשבוע.

משקל

הרחבה בפרק 21.

בהנחיות האחרונות של החברה האירופית ליתר לחץ דם (ESH 2023), החברה האירופית לקרדיולוגיה (ESC 2024) ואיגוד הלב האמריקאי (AHA 2025) קיימת הסכמה רחבה וברורה כי עודף משקל והשמנה מהווים גורם סיכון מרכזי להתפתחות יל"ד, וכי ירידה במשקל היא אחת ההתערבויות היעילות והמבוססות ביותר להורדת ל"ד ולשיפור הפרופיל הקרדיו-מטבולי הכולל.

בהנחיות ESH 2023 הודגש כי הקשר בין השמנה ליתר לחץ דם הוא ישיר (54,55), וכי התערבויות לירידה במשקל מביאות לירידה מובהקת בלחץ הדם (2,57,58). מטא-אנליזה מקיפה, הראתה כי בקרב מבוגרים עם יל"ד או טרום-יל"ד, תזונה דלת קלוריות הורידה ל"ד סיסטולי בממוצע ב-6.5 מ"מ"כ ואת הדיאסטולי ב-4.6 מ"מ"כ (58). בנוסף, נמצא כי לכל ירידה של קילוגרם אחד במשקל נצפתה ירידה של כ-1 מ"מ"כ בל"ד (2), וכי ירידה מתונה במשקל - גם אם אינה דרמטית - מלווה בירידה של כ-15% בתמותה הכוללת (59). עם זאת, הודגש כי שמירה ארוכת טווח על משקל מופחת היא מאתגרת, ותופעת התנדודות במשקל ("weight cycling") עלולה להשפיע לרעה על לחץ הדם ועל הפרופיל המטבולי (59). במקרים שבהם לא מושגת ירידה מספקת באמצעות שינוי אורח חיים בלבד ניתן לשקול טיפול תרופתי, ובפרט באוגוניסטים לקולטן ל-1-GLP, שהוכחו כיעילים בהפחתת משקל ובלחץ הדם בכמה מ"מ כספית, במיוחד בקרב חולי סוכרת והשמנת יתר. בחולים עם השמנה חולנית מומלץ לשקול ניתוח בריאטרי, שנמצא יעיל ובעל השפעה ממושכת על ל"ד והסיכון הקרדיו-וסקולרי (60).

בהנחיות ESC 2024 הודגש כי השמנה ויסצרלית, ובעיקר הצטברות שומן בטני, קשורה באופן הדוק להתפתחות יל"ד (62,63). ירידה ממוצעת של 5 ק"ג נמצאה קשורה בירידה של 4.4 מ"מ"כ בל"ד הסיסטולי ו-3.6 מ"מ"כ בל"ד הדיאסטולי (2). נמצא כי בקרב אנשים עם מדד מסת גוף (BMI) של 40 ומעלה, ירידה של 13% במשקל הפחיתה בכ-22% את הסיכון להתפתחות יל"ד (63,64). שמירה על ירידה מתונה של 10%-5% ממשקל הגוף שיפרה לא רק את לחץ הדם אלא גם את הפרופיל המטבולי של שומני הדם ורמת גלוקוז בדם, ואף הפחיתה תמותה מוקדמת (65-67). ההנחיות ממליצות על תזונה מבוססת ראיות כגון דיאטת DASH או התזונה הים-תיכונית, בשילוב עם הפחתת נתרן ופעילות גופנית קבועה (56,68). כמו כן צוין כי טיפול באוגוניסטים ל-1-GLP, כדוגמת semaglutide, הביא במחקר STEP-1 לירידה ממוצעת של 12.4% במשקל ולירידה של כ-5 מ"מ"כ בל"ד סיסטולי (70). מעבר לכך, הודגש כי שמירה על יציבות המשקל בגיל הביניים מהווה מטרה חשובה למניעת עלייה עתידית בל"ד (71).

בהנחיות AHA 2025 נקבע יעד פרקטי וברור - ירידה של לפחות חמישה אחוזים ממשקל הגוף או של שלוש יחידות BMI (1,2,65,71-76). לפי הנתונים, ניתן לצפות לירידה ממוצעת של כ-1 מ"מ כספית בלחץ הדם לכל קילוגרם של ירידה במשקל. בקרב אנשים עם יתר לחץ דם נצפתה ירידה כוללת של 6-8 מ"מ כספית, ובקרב אנשים ללא יתר לחץ דם - ירידה של 3-5 מ"מ כספית (77).

לסיכום, שלוש ההנחיות קובעות באופן עקבי כי ירידה מתונה אך מתמשכת במשקל - בעיקר באמצעות דיאטה דלת קלוריות, תזונה בריאה ופעילות גופנית - מהווה אמצעי יעיל, בטוח ובעל השפעה רחבה על לחץ הדם, הסיכון הקרדיו-מטבולי והתמותה הכוללת. במידת הצורך ניתן להיעזר בתרופות חדשות ממשפחת ה-1a-GLP או בטיפול ניתוחי להשגת יעדים אלו.

אלכוהול

צריכת אלכוהול נמצאה קשורה בקשר חיובי ישיר לעלייה בל"ד. הבדלים במטבוליזם של אלכוהול בין נשים לגברים מסבירים את ההמלצות למינון יומי שונה, אף שהתמותה היחסית מגורמי אלכוהול גבוהה יותר בגברים (4,78). בניגוד לדיווחים ישנים על השפעה מגינה של שתייה מתונה, מחקרים עדכניים מראים כי אין לאלכוהול השפעה חיובית

אמיתית על בריאות קרדיוסקולרית, וכבר מצריכה של משקה אחד-שניים ביום עולה הסיכון ליתר לחץ דם (80). הפחתת השתייה כמעט לחלוטין גורמת לירידה ממוצעת של כ-2-3 מ"מ כ"בל"ד, ובשתיים כבדים, אף יותר. חשוב לציין שיחד עם יל"ד שתייה מופרזת מגבירה סיכון לדימום תוך-מוחי (81). נמצא שהפחתה משמעותית בצריכת אלכוהול עד הימנעות מוחלטת הינה בעלת השפעה מיטיבה על יל"ד ובריאות קרדיוסקולרית (60,70,77).

קפה

קפה עלול לגרום לעלייה קלה וקצרת טווח של לחץ הדם. אולם, צריכת קפה אינה קשורה לסיכון מוגבר ליל"ד באוכלוסייה הכללית; למעשה, ייתכן כי צריכה גבוהה יותר של קפה קשורה בסיכון נמוך יותר להתפתחות יל"ד, כמו גם מחלות קרדיוסקולריות (81-83). לעומת זאת, משקאות אנרגיה המכילים ריכוזים גבוהים של רכיבים כגון טאורין וקפאין מעלים ל"ד ועלולים לגרום לסיבוכים לבביים אקוטיים או כרוניים (60,77).

עישון

יש להימנע מעישון מכל סוג שהוא הכולל סיגריות, סיגריות אלקטרוניות, סיגרים (85) ונרגילה.

הפחתת סטרס

סטרוס וחרדה מקושרים לסיכון מוגבר ליל"ד ולאירועים קרדיוסקולריים (86,87). מטופלים עם סטרס נפשי יכולים לפתח עלייה פתאומית בל"ד, שיכול לרדת חזרה לערכים תקינים לאחר הקלה בסטרס (87). מצטברות לאחרונה עדויות המקשרות בין חשיפה ואינטנסיביות של אירועי חיים טראומטיים עם סיכון מוגבר ליל"ד (86-89). מטא-אנליזה שפורסמה לאחרונה, הדגימה תוצאות מבטיחות לגבי היכולת של התערבויות להפחתת סטרס נפשי וגופני לא רק בהפחתת סטרס ותנודות במצב הרוח אלא גם בל"ד סיסטולי ודיאסטולי, אם כי איכות הנתונים נמוכה (57,90). מדיטציה (91,92) ותרגילי נשימה כגון יוגה נחשבים בין ההתערבויות מפחיתות הסטרס המפחיתות יותר ל"ד (57), אם כי גודל ההשפעה קטן בהשוואה להתערבויות אחרות באורח חיים (58). מדיטציה ותרגילי נשימה קושרו לירידה ממוצעת בל"ד סיסטולי של 5-7 מ"מ כ"ו-5 מ"מ כ בהתאמה כאשר תורגלו באופן קבוע (למשל מדיטציה פעמיים ביום למשך 20 דקות בכל פעם, תרגילי נשימה 15 דקות ביום בקצב של פחות מ-10 נשימות לדקה).

References

1. Cutler JA. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Arch Intern Med [Internet]. 1997 [cited 2025 Sep 29];157(6):657-67. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/623090>
2. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension [Internet]. 2003 Nov [cited 2025 Sep 29];42(5):878-84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12975389/>
3. Garcia-Lunar I, Van Der Ploeg HP, Fernández Alvira JM, Van Nassau F, Castellano Vázquez JM, Van Der Beek AJ, et al. Effects of a comprehensive lifestyle intervention on cardiovascular health: the TANSNIP-PESA trial. Eur Heart J [Internet]. 2022 Oct 7 [cited 2025 Sep 29];43(38):3732-45. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/38/3732/6649085?login=false>

4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, 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 and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* [Internet]. 2018 [cited 2025 Sep 29];36(10):1956-2041. Available from: https://journals.lww.com/jhypertension/fulltext/2018/10000/2018_esc_esh_guidelines_for_the_management_of.2.aspx
5. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2025 Sep 29];37(29):2315-81. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/29/2315/1748952>
6. Pazoki R, Dehghan A, Evangelou E, Warren H, Gao H, Caulfield M, et al. Genetic predisposition to high blood pressure and lifestyle factors: Associations with midlife blood pressure levels and cardiovascular events. *Circulation* [Internet]. 2018 Feb 13 [cited 2025 Sep 29];137(7):653-61. Available from: /doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030898?download=true
7. Neal B, Wu Y, Feng X, Zhang R, Zhang Y, Shi J, et al. Effect of Salt Substitution on Cardiovascular Events and Death. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Sep 16 [cited 2025 Sep 29];385(12):1067-77. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2105675>
8. He FJ, Tan M, Ma Y, MacGregor GA. Salt Reduction to Prevent Hypertension and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2020 Feb 18 [cited 2025 Sep 29];75(6):632-47. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.055>
9. Huang L, Trieu K, Yoshimura S, Neal B, Woodward M, Campbell NRC, et al. Effect of dose and duration of reduction in dietary sodium on blood pressure levels: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2020 Feb 24 [cited 2025 Sep 29];368. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.m315>
10. Graudal N, Hubeck-Graudal T, Jürgens G, Taylor RS. Dose-response relation between dietary sodium and blood pressure: A meta-regression analysis of 133 randomized controlled trials. *American Journal of Clinical Nutrition* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2025 Sep 29];109(5):1273-8. Available from: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy384>
11. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2011 Nov 9 [cited 2025 Sep 29];(11). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004022.pub3>
12. He J, Gu D, Chen J, Jaquish CE, Rao DC, Hixson JE, et al. Gender difference in blood pressure responses to dietary sodium intervention in the GenSalt study. *J Hypertens* [Internet]. 2009 [cited 2025 Sep 29];27(1):48-54. Available from: <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e328316bb87>
13. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 Jan 4 [cited 2025 Sep 29];344(1):3-10. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejm200101043440101>

14. Messerli FH, Hofstetter L, Syrogiannouli L, Rexhaj E, Siontis GCM, Seiler C, et al. Sodium intake, life expectancy, and all-cause mortality. *Eur Heart J* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2025 Sep 29];42(21):2103-12. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa947>
15. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, McQueen M, Dagenais G, Wielgosz A, et al. Urinary sodium excretion, blood pressure, cardiovascular disease, and mortality: a community-level prospective epidemiological cohort study. *Lancet* [Internet]. 2018 Aug 11 [cited 2025 Sep 29];392(10146):496-506. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31376-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31376-x)
16. Yuan Y, Jin A, Neal B, Feng X, Qiao Q, Wang H, et al. Salt substitution and salt-supply restriction for lowering blood pressure in elderly care facilities: a cluster-randomized trial. *Nat Med* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2025 Sep 29];29(4):973-81. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-023-02286-8>
17. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, McQueen MJ, Wang X, Liu L, et al. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Aug 14 [cited 2025 Sep 29];371(7):612-23. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1311889>
18. Wouda RD, Boekholdt SM, Khaw KT, Wareham NJ, De Borst MH, Hoorn EJ, et al. Sex-specific associations between potassium intake, blood pressure, and cardiovascular outcomes: the EPIC-Norfolk study. *Eur Heart J* [Internet]. 2022 Aug 7 [cited 2025 Sep 29];43(30):2867-75. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac313>
19. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ* [Internet]. 2013 Apr 4 [cited 2025 Sep 29];346(7903). Available from: <https://www.bmj.com/content/346/bmj.f1378>
20. Filippini T, Naska A, Kasdagli MI, Torres D, Lopes C, Carvalho C, et al. Potassium Intake and Blood Pressure: A Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2020 Jun 16 [cited 2025 Sep 29];9(12). Available from: <https://doi.org/10.1161/jaha.119.015719>
21. O'Donnell M, Yusuf S, Vogt L, Mente A, Messerli FH. Potassium intake: the Cinderella electrolyte. *Eur Heart J* [Internet]. 2023 Dec 14 [cited 2025 Sep 29];44(47):4925-34. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad628>
22. Levey AS, Rocco M V., Anderson S, Andreoli SP, Bailie GR, Bakris GL, et al. K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease. *American Journal of Kidney Diseases* [Internet]. 2004 May [cited 2025 Sep 29];43(5 SUPPL. 1). Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638604002689>
23. Ndanuko RN, Ibrahim R, Hapsari RA, Neale EP, Raubenheimer D, Charlton KE. Association between the Urinary Sodium to Potassium Ratio and Blood Pressure in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in Nutrition* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2025 Sep 29];12(5):1751-67. Available from: <https://doi.org/10.1093/advances/nmab036>
24. Liu X, Zhang D, Liu Y, Sun X, Han C, Wang B, et al. Dose-Response Association between Physical Activity and Incident Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Hypertension* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2026 Jan 24];69(5):813-20. Available from: [/doi/pdf/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08994?download=true](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08994?download=true)
25. Rijal A, Nielsen EE, Adhikari TB, Dhakal S, Maagaard M, Piri R, et al. Effects of adding exercise to usual care in patients with either hypertension, type 2 diabetes or cardiovascular disease: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Br J Sports Med* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2026 Jan 24];57(14):930-9. Available from: <https://bjsm.bmj.com/content/57/14/930>

26. Hanssen H, Boardman H, Deiseroth A, Moholdt T, Simonenko M, Kränkel N, et al. Personalized exercise prescription in the prevention and treatment of arterial hypertension: a Consensus Document from the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the ESC Council on Hypertension. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 2022 Feb 19 [cited 2026 Jan 24];29(1):205-15. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa141>
27. Van Hoof R, Hespel P, Fagard R, Lijnen P, Staessen J, Amery A. Effect of endurance training on blood pressure at rest, during exercise and during 24 hours in sedentary men. *American Journal of Cardiology* [Internet]. 1989 Apr 15 [cited 2026 Jan 24];63(13):945-9. Available from: <https://www.ajconline.org/action/showFullText?pii=0002914989901458>
28. Cornelissen VA, Buys R, Smart NA. Endurance exercise beneficially affects ambulatory blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* [Internet]. 2013 [cited 2026 Jan 24];31(4):639-48. Available from: https://journals.lww.com/jhypertension/fulltext/2013/04000/endurance_exercise_beneficially_affects_ambulatory.2.aspx
29. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2026 Jan 24];2(1). Available from: /doi/pdf/10.1161/JAHA.112.004473?download=true
30. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of Aerobic Exercise on Blood Pressure. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-136-7-200204020-00006> [Internet]. 2002 Apr 2 [cited 2026 Jan 24];136(7):493-503. Available from: /doi/pdf/10.7326/0003-4819-136-7-200204020-00006?download=true
31. Saco-Ledo G, Valenzuela PL, Ruiz-Hurtado G, Ruilope LM, Lucia A. Exercise Reduces Ambulatory Blood Pressure in Patients With Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2020 Dec 15 [cited 2026 Jan 24];9(24):18487. Available from: /doi/pdf/10.1161/JAHA.120.018487?download=true
32. MacDonald H V., Johnson BT, Huedo-Medina TB, Livingston J, Forsyth KC, Kraemer WJ, et al. Dynamic resistance training as stand-alone antihypertensive lifestyle therapy: A meta-analysis. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2026 Jan 24];5(10). Available from: /doi/pdf/10.1161/JAHA.116.003231?download=true
33. Van Hoof R, Macor F, Lijnen P, Staessen J, Thijs L, Vanhees L, et al. Effect of strength training on blood pressure measured in various conditions in sedentary men. *Int J Sports Med* [Internet]. 1996 [cited 2026 Jan 24];17(6):415-22. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-972871>
34. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* [Internet]. 2011 Nov [cited 2026 Jan 24];58(5):950-8. Available from: /doi/pdf/10.1161/HYPERTENSIONAH.A.111.177071?download=true
35. Hansford HJ, Parmenter BJ, McLeod KA, Wewege MA, Smart NA, Schutte AE, et al. The effectiveness and safety of isometric resistance training for adults with high blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension Research* 2021 44:11 [Internet]. 2021 Aug 12 [cited 2026 Jan 24];44(11):1373-84. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41440-021-00720-3>
36. Van Hoof R, Macor F, Lijnen P, Staessen J, Thijs L, Vanhees L, et al. Effect of strength training on blood pressure measured in various conditions in sedentary men. *Int J Sports Med* [Internet]. 1996 [cited 2026 Jan 24];17(6):415-22. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-972871>

37. López-Valenciano A, Ruiz-Pérez I, Ayala F, Sánchez-Meca J, Vera-García FJ. Updated systematic review and meta-analysis on the role of isometric resistance training for resting blood pressure management in adults. *J Hypertens* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2026 Jan 24];37(7):1320-33. Available from: https://journals.lww.com/jhypertension/fulltext/2019/07000/updated_systematic_review_and_meta_analysis_on_the.3.aspx
38. Smart NA, Way D, Carlson D, Millar P, McGowan C, Swaine I, et al. Effects of isometric resistance training on resting blood pressure: Individual participant data meta-Analysis. *J Hypertens* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2026 Jan 24];37(10):1927-38. Available from: https://journals.lww.com/jhypertension/fulltext/2019/10000/effects_of_isometric_resistance_training_on.3.aspx
39. Cohen DD, Aroca-Martinez G, Carreño-Robayo J, Castañeda-Hernández A, Herazo-Beltran Y, Camacho PA, et al. Reductions in systolic blood pressure achieved by hypertensives with three isometric training sessions per week are maintained with a single session per week. *J Clin Hypertens* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2026 Jan 24];25(4):380-7. Available from: /doi/pdf/10.1111/jch.14621
40. Leal JM, Galliano LM, Del Vecchio FB. Effectiveness of High-Intensity Interval Training Versus Moderate-Intensity Continuous Training in Hypertensive Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2026 Jan 24];22(3):26-. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11906-020-1030-z>
41. Walking for hypertension - Lee, LL - 2021 | Cochrane Library [Internet]. [cited 2026 Jan 24]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008823.pub2/full>
42. Ozemek Cemal, Bonikowske AR., Christle JW., Gallo PM. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. Wolters Kluwer; 2026. 645 p.
43. Cuspidi C, Gherbesi E, Faggiano A, Sala C, Carugo S, Grassi G, et al. Masked Hypertension and Exaggerated Blood Pressure Response to Exercise: A Review and Meta-Analysis. *Diagnostics* 2023, Vol 13, Page 1005 [Internet]. 2023 Mar 7 [cited 2026 Jan 24];13(6):1005. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/13/6/1005/htm>
44. Mariampillai JE, Liestøl K, Kjeldsen SE, Prestgaard EE, Engeseth K, Bodegard J, et al. Exercise Systolic Blood Pressure at Moderate Workload Is Linearly Associated With Coronary Disease Risk in Healthy Men. *Hypertension* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2026 Jan 24];75(1):44-50. Available from: /doi/pdf/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13528?download=true
45. Dempsey PC, Sacre JW, Larsen RN, Straznicki NE, Sethi P, Cohen ND, et al. Interrupting prolonged sitting with brief bouts of light walking or simple resistance activities reduces resting blood pressure and plasma noradrenaline in type 2 diabetes. *J Hypertens* [Internet]. 2016 [cited 2026 Jan 24];34(12):2376-82. Available from: https://journals.lww.com/jhypertension/fulltext/2016/12000/interrupting_prolonged_sitting_with_brief_bouts_of.12.aspx
46. Warburton DER, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: A systematic review of current systematic reviews. *Curr Opin Cardiol* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2026 Jan 24];32(5):541-56. Available from: https://journals.lww.com/co-cardiology/fulltext/2017/09000/health_benefits_of_physical_activity_a_systematic.10.aspx
47. Ekelund U, Tarp J, Steene-Johannessen J, Hansen BH, Jefferis B, Fagerland MW, et al. Dose-response associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: systematic review and harmonised meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2019 Aug 21 [cited 2026 Jan 24];366. Available from: <https://www.bmj.com/content/366/bmj.l4570>

48. Kraus WE, Powell KE, Haskell WL, Janz KF, Campbell WW, Jakicic JM, et al. Physical Activity, All-Cause and Cardiovascular Mortality, and Cardiovascular Disease. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2026 Jan 24];51(6):1270-81. Available from: https://journals.lww.com/acsm-msse/fulltext/2019/06000/physical_activity_all_cause_and_cardiovascular.22.aspx
49. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: A meta-analysis. *Circulation* [Internet]. 2011 Aug 16 [cited 2026 Jan 24];124(7):789-95. Available from: /doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.010710?download=true
50. Joseph G, Marott JL, Torp-Pedersen C, Biering-Sørensen T, Nielsen G, Christensen AE, et al. Dose-response association between level of physical activity and mortality in normal, elevated, and high blood pressure. *Hypertension* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2026 Jan 24];74(6):1307-15. Available from: /doi/pdf/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13786?download=true
51. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, et al. 2020 ESC Guidelines on Sports Cardiology and Exercise in Patients with Cardiovascular Disease. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2026 Jan 24];74(6):545. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1885585721001560?via%3Dihub>
52. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2026 Jan 24];54(24):1451-62. Available from: <https://bjsm.bmj.com/content/54/24/1451>
53. Saco-Ledo G, Valenzuela PL, Ramírez-Jiménez M, Morales JS, Castillo-García A, Blumenthal JA, et al. Acute Aerobic Exercise Induces Short-Term Reductions in Ambulatory Blood Pressure in Patients With Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2026 Jan 24];78(6):1844-58. Available from: /doi/pdf/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18099?download=true
54. Nguyen B, Bauman A, Ding D. Association between lifestyle risk factors and incident hypertension among middle-aged and older Australians. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2025 Nov 21];118:73-80. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0091743518303128?via%3Dihub>
55. Harsha DW, Bray GA. Weight loss and blood pressure control (Pro). *Hypertension* [Internet]. 2008 Jun 1 [cited 2025 Nov 21];51(6):1420-5. Available from: /doi/pdf/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.094011?download=true
56. Gay HC, Rao SG, Vaccarino V, Ali MK. Effects of different dietary interventions on blood pressure: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2025 Nov 21];67(4):733-9. Available from: /doi/pdf/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06853?download=true
57. Fu J, Liu Y, Zhang L, Zhou L, Li D, QuanQuern H, et al. Nonpharmacologic Interventions for Reducing Blood Pressure in Adults With Prehypertension to Established Hypertension. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2020 Oct 6 [cited 2025 Sep 29];9(19). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.120.016804>
58. Kritchevsky SB, Beavers KM, Miller ME, Shea MK, Houston DK, Kitzman DW, et al. Intentional Weight Loss and All-Cause Mortality: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *PLoS One* [Internet]. 2015 Mar 20 [cited 2025 Nov 21];10(3):e0121993. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0121993>
59. Rhee EJ. Weight Cycling and Its Cardiometabolic Impact. *J Obes Metab Syndr* [Internet]. 2017 Dec 30 [cited 2025 Nov 21];26(4):237-42. Available from: <https://www.jomes.org/journal/view.html?doi=10.7570/jomes.2017.26.4.237>

60. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023 Dec 1;41(12):1874-2071.
61. Mathieu P, Poirier P, Pibarot P, Lemieux I, Després JP. Visceral obesity the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. *Hypertension [Internet]*. 2009 Apr 1 [cited 2025 Nov 21];53(4):577-84. Available from: /doi/pdf/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.110320?download=true
62. Chandra A, Neeland IJ, Berry JD, Ayers CR, Rohatgi A, Das SR, et al. The relationship of body mass and fat distribution with incident hypertension: Observations from the dallas heart study. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2014 Sep 9 [cited 2025 Nov 21];64(10):997-1002. Available from: /doi/pdf/10.1016/j.jacc.2014.05.057?download=true
63. Haase CL, Lopes S, Olsen AH, Satyrganova A, Schnecke V, McEwan P. Weight loss and risk reduction of obesity-related outcomes in 0.5 million people: evidence from a UK primary care database. *International Journal of Obesity* 2021 45:6 [Internet]. 2021 Mar 3 [cited 2025 Nov 21];45(6):1249-58. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41366-021-00788-4>
64. Moore LL, Vioni AJ, Mustafa Qureshi M, Loring Bradlee M, Curtis Ellison R, D'Agostino R. Weight Loss in Overweight Adults and the Long-term Risk of Hypertension: The Framingham Study. *Arch Intern Med [Internet]*. 2005 Jun 13 [cited 2025 Nov 21];165(11):1298-303. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/486594>
65. Zomer E, Gurusamy K, Leach R, Trimmer C, Lobstein T, Morris S, et al. Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews [Internet]*. 2016 Oct 1 [cited 2025 Nov 21];17(10):1001-11. Available from: /doi/pdf/10.1111/obr.12433
66. Wing RR, Espeland MA, Clark JM, Hazuda HP, Knowler WC, Pownall HJ, et al. Association of Weight Loss Maintenance and Weight Regain on 4-Year Changes in CVD Risk Factors: the Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) Clinical Trial. *Diabetes Care [Internet]*. 2016 Aug 1 [cited 2025 Nov 21];39(8):1345-55. Available from: <https://dx.doi.org/10.2337/dc16-0509>
67. Ma C, Avenell A, Bolland M, Hudson J, Stewart F, Robertson C, et al. Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. *The BMJ [Internet]*. 2017 Nov 14 [cited 2025 Nov 21];359:j4849. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5682593/>
68. Juraschek SP, Miller ER, Weaver CM, Appel LJ. Effects of Sodium Reduction and the DASH Diet in Relation to Baseline Blood Pressure. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2017 Dec 12 [cited 2025 Nov 21];70(23):2841-8. Available from: /doi/pdf/10.1016/j.jacc.2017.10.011?download=true
69. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *New England Journal of Medicine [Internet]*. 2021 Mar 18 [cited 2025 Nov 21];384(11):989-1002. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2032183>
70. McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, Christodorescu RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. Vol. 45, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2024. p. 3912-4018.

71. Whelton PK, Appel L, Charleston J, Dalcin AT, Ewart C, Fried L, et al. The Effects of Nonpharmacologic Interventions on Blood Pressure of Persons With High Normal Levels: Results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase I. JAMA [Internet]. 1992 Mar 4 [cited 2025 Nov 21];267(9):1213-20. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/395495>
72. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH, Kostis JB, 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 [Internet]. 1998 Mar 18 [cited 2025 Sep 29];279(11):839-46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9515998/>
73. Whelton P, Kumanyika S, Cook N, Cutler J, Borhani N, Hennekens C, et al. Efficacy of nonpharmacologic interventions in adults with high-normal blood pressure: results from phase 1 of the Trials of Hypertension Prevention. Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Am J Clin Nutr [Internet]. 1997 Feb 1 [cited 2025 Nov 21];65(2):652S-659S. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002916523176337>
74. Yang S, Zhou Z, Miao H, Zhang Y. Effect of weight loss on blood pressure changes in overweight patients: A systematic review and meta-analysis. J Clin Hypertens [Internet]. 2023 May 1 [cited 2025 Nov 21];25(5):404-15. Available from: /doi/pdf/10.1111/jch.14661
75. Long-term effects of weight-reducing diets in people with hypertension - Semlitsch, T - 2021 | Cochrane Library [Internet]. [cited 2025 Nov 21]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008274.pub4/full>
76. Blumenthal JA, Babyak MA, Hinderliter A, Watkins LL, Craighead L, Lin PH, et al. Effects of the DASH Diet Alone and in Combination With Exercise and Weight Loss on Blood Pressure and Cardiovascular Biomarkers in Men and Women With High Blood Pressure: The ENCORE Study. Arch Intern Med [Internet]. 2010 Jan 25 [cited 2025 Nov 21];170(2):126-35. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/415515>
77. Jones DW, Ferdinand KC, Taler SJ, Johnson HM, Shimbo D, Abdalla M, et al. 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM 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 Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Hypertension [Internet]. 2025 Oct;82(10). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYP.000000000000249>
78. Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, Abd-Allah F, Abdelalim A, Abdollahi M, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet [Internet]. 2020 Oct 17 [cited 2025 Nov 21];396(10258):1223-49. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S0140673620307522>
79. Roerecke M, Tobe SW, Kaczorowski J, Bacon SL, Vafaei A, Hasan OSM, et al. Sex-specific associations between alcohol consumption and incidence of hypertension: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. J Am Heart Assoc [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2025 Nov 21];7(13). Available from: /doi/pdf/10.1161/JAHA.117.008202?download=true
80. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJE, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: A systematic review. Stroke [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2025 Nov 21];34(8):2060-5. Available from: /doi/pdf/10.1161/01.STR.0000080678.09344.8D?download=true

81. Chieng D, Kistler PM. Coffee and tea on cardiovascular disease (CVD) prevention. Trends Cardiovasc Med [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2025 Nov 21];32(7):399-405. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1050173821000888?via%3Dihub>
82. Rodríguez-Artalejo F, López-García E. Coffee Consumption and Cardiovascular Disease: A Condensed Review of Epidemiological Evidence and Mechanisms. J Agric Food Chem [Internet]. 2017 May 30 [cited 2025 Nov 21];66(21):5257-63. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.jafc.7b04506>
83. Manolis AA, Manolis TA, Apostolopoulos EJ, Melita H, Manolis AS. The Cardiovascular Benefits of Caffeinated Beverages: Real or Surreal? "Metron Ariston - All in Moderation." Curr Med Chem [Internet]. 2021 Jul 9 [cited 2025 Nov 21];29(13):2235-60. Available from: <https://www.eurekaselect.com/article/116549>
84. Vargees C, Stroup AM, Niznik T, Dunn D, Wyatt R, Hoetger C, et al. Patterns of use, perceptions, and cardiopulmonary health risks of cigar products: a systematic review. BMC Public Health 2023 23:1 [Internet]. 2023 Nov 28 [cited 2025 Nov 7];23(1):1-15. Available from: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-023-17216-z>
85. Albus C, Waller C, Fritzsche K, Gunold H, Haass M, Hamann B, et al. Significance of psychosocial factors in cardiology: update 2018 : Position paper of the German Cardiac Society. Clin Res Cardiol [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2025 Sep 29];108(11):1175-96. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01488-w>
86. Liu MY, Li N, Li WA, Khan H. Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis. Neurol Res [Internet]. 2017 Jun 3 [cited 2025 Sep 29];39(6):573-80. Available from: <https://doi.org/10.1080/01616412.2017.1317904>
87. Gaffey AE, Rosman L, Sico JJ, Haskell SG, Brandt CA, Bathulapalli H, et al. Military sexual trauma and incident hypertension: a 16-year cohort study of young and middle-aged men and women. J Hypertens [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2025 Sep 29];40(11):2307-15. Available from: <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000003267>
88. Mendlowicz V, Garcia-Rosa ML, Gekker M, Wermelinger L, Berger W, Luz MP De, et al. Post-traumatic stress disorder as a predictor for incident hypertension: a 3-year retrospective cohort study. Psychol Med [Internet]. 2023 Jan 14 [cited 2025 Sep 29];53(1):132-9. Available from: <https://doi.org/10.1017/s0033291721001227>
89. Dyball D, Evans S, Boos CJ, Stevelink SAM, Fear NT. The association between PTSD and cardiovascular disease and its risk factors in male veterans of the Iraq/Afghanistan conflicts: a systematic review. Int Rev Psychiatry [Internet]. 2019 Jan 2 [cited 2025 Sep 29];31(1):34-48. Available from: <https://doi.org/10.1080/09540261.2019.1580686>
90. Conversano C, Orrù G, Pozza A, Miccoli M, Ciacchini R, Marchi L, et al. Is Mindfulness-Based Stress Reduction Effective for People with Hypertension? A Systematic Review and Meta-Analysis of 30 Years of Evidence. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2021 Mar 2 [cited 2025 Sep 29];18(6):1-22. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijerph18062882>
91. Shi L, Zhang D, Wang L, Zhuang J, Cook R, Chen L. Meditation and blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. J Hypertens [Internet]. 2017 Dec 28 [cited 2025 Sep 29];35(4):696-706. Available from: <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001217>
92. Schneider JK, Reangsing C, Willis DG. Effects of Transcendental Meditation on Blood Pressure: A Meta-analysis. J Cardiovasc Nurs [Internet]. 2022 May 1 [cited 2025 Sep 29];37(3):E11-21. Available from: <https://doi.org/10.1097/jcn.0000000000000849>

93. Lechner K, Schunkert H. Recommendations on sodium intake for cardiovascular health: conviction or evidence? *Eur Heart J* [Internet]. 2020 Sep 14 [cited 2025 Sep 29];41(35):3374-5. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa545>
94. O'Donnell M, Mente A, Alderman MH, Brady AJB, Diaz R, Gupta R, et al. Salt and cardiovascular disease: insufficient evidence to recommend low sodium intake. *Eur Heart J* [Internet]. 2020 Sep 14 [cited 2025 Sep 29];41(35):3363-73. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa586>
95. Greenwood H, Barnes K, Clark J, Ball L, Albarqouni L. Long-Term Effect of Salt Substitution for Cardiovascular Outcomes : A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* [Internet]. 2024 May 1 [cited 2025 Sep 29];177(5):643-55. Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M23-2626>
96. Aliasgharzadeh S, Tabrizi JS, Nikniaz L, Ebrahimi-Mameghani M, Yagin NL. Effect of salt reduction interventions in lowering blood pressure: A comprehensive systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *PLoS One* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Sep 29];17(12):e0277929. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0277929>
97. Hernandez A V., Emonds EE, Chen BA, Zavala-Loayza AJ, Thota P, Pasupuleti V, et al. Effect of low-sodium salt substitutes on blood pressure, detected hypertension, stroke and mortality. *Heart* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2025 Sep 29];105(12):953-60. Available from: <https://heart.bmj.com/content/105/12/953>
98. Jafarnejad S, Mirzaei H, Clark CCT, Taghizadeh M, Ebrahimzadeh A. The hypotensive effect of salt substitutes in stage 2 hypertension: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2020 Feb 27 [cited 2025 Sep 29];20(1). Available from: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-020-01347-x>
99. Filippini T, Violi F, D'Amico R, Vinceti M. The effect of potassium supplementation on blood pressure in hypertensive subjects: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2025 Sep 29];230:127-35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.048>
100. Ooi SL, Giovino M, Pak SC. Transcendental meditation for lowering blood pressure: An overview of systematic reviews and meta-analyses. *Complement Ther Med* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2025 Sep 29];34:26-34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2017.07.008>
101. Hartley L, Dyakova M, Holmes J, Clarke A, Lee MS, Ernst E, et al. Yoga for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014 May 13 [cited 2025 Sep 29];2014(5). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010072.pub2>
102. Wu Y, Johnson BT, Acabchuk RL, Chen S, Lewis HK, Livingston J, et al. Yoga as Antihypertensive Lifestyle Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2025 Sep 29];94(3):432-46. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.09.023>

פרק 5

תזונה ולחץ דם

דרור בן נח

מירב יעקבסון-נפתלי

ד"ר אבשלום ליבוביץ

דפוסי תזונה והשפעתם על לחץ הדם

בעשורים האחרונים חל מעבר משמעותי בהשקפת העולם התזונתית, ממוקוד בנוטריינטים בודדים, לגישה הוליסטית הבוחנת דפוסי תזונה כוללים. גישה זו משקפת את ההבנה כי אנשים צורכים מזונות ומנות, ולא נוטריינטים בודדים, וכי האינטראקציות הסינרגיסטיות והאנטגוניסטיות בין מרכיבי המזון השונים עשויות להשפיע על הבריאות באופן שונה מאשר השפעתם של רכיבים בודדים. בהקשר של יתר לחץ דם, גישת דפוסי התזונה מציעה מספר יתרונות מעשיים וקליניים:

1. מחקרים אפידמיולוגיים וקליניים מראים כי דפוסי תזונה מסוימים משפיעים על לחץ הדם באופן עצמאי מהשפעותיהם של נוטריינטים בודדים כמו נתרן או אשלגן, מה שמצביע על אפקט סינרגיסטי.
 2. דפוסי תזונה בריאים מספקים יתרונות קרדיווסקולריים נוספים מעבר להפחתת לחץ הדם, כולל שיפור פרופיל השומנים, הפחתת דלקת, שיפור תפקוד האנדוטל וניהול משקל גוף.
 3. דפוסי תזונה משקפים טוב יותר את האופן בו אנשים צורכים מזון במציאות, ולכן הם מעשיים יותר להנחיה קלינית והתאמה אישית.
 4. מבחינה תרבותית וחברתית, דפוסי תזונה ניתנים להתאמה טובה יותר למטבחים מקומיים ולהעדפות אישיות, מה שמשפר את ההיענות לטווח ארוך.
- בחלק זה נסקור את דפוסי התזונה העיקריים שנחקרו בהקשר של יתר לחץ דם, תוך התמקדות בראיות המדעיות והיישום הקליני

DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)

דפוס התזונה מסוג DASH מהווה את דפוס התזונה בעל הראיות המדעיות החזקות והמקיפות ביותר להורדת לחץ דם ומוכר כאבן יסוד בטיפול התזונתי ביתר לחץ דם. דפוס תזונה זה פותח במיוחד להורדת לחץ דם במסגרת מחקר RCT רב-מרכזי בארה"ב בשנות ה-90 המוקדמות ומאופיין במקורות תזונה העשירים בסידן, אשלגן, מגנזיום וסיבים תזונתיים. דפוס תזונה זה עשיר בפירות, ירקות, דגנים מלאים, מוצרי חלב דלי שומן, קטניות ואגוזים ודל בבשר אדום, מזונות מעובדים וכאלו העשירים בשומן רווי וכולסטרול. הממצאים הראו כי דיאטת DASH הפחיתה את לחץ הדם הסיסטולי והדיאסטולי באופן משמעותי בהשוואה לדיאטה המערבית ללא תלות בירידה במשקל או בהפחתת נתרן (1).

מחקר ההמשך, ה- DASH-Sodium (Sacks et al., 2001) הראה שהגבלת הנתרן, בנוסף לאימוץ דפוס התזונה של DASH העצים את אפקט הורדת הלחץ דם (2).

מטה-אנליזה מקיפה של Filippou ועמיתיו משנת 2020 שכללה 5545 משתתפים הדגימה כי אימוץ דפוס DASH מלווה בהפחתה משמעותית של לחץ הדם, כאשר באוכלוסיה עם יתר לחץ דם, האפקט היה המשמעותי ביותר (3).

התזונה הים תיכונית (Mediterranean Diet)

התזונה הים תיכונית היא דפוס תזונה האופייני לאזורים באגן הים התיכון. היא מבוססת על שילוב של פירות וירקות טריים, קטניות, דגנים מלאים, דגים ושמן זית וצריכה מועטה של בשר אדום, מזונות מעובדים וסוכר. הדיאטה מבוססת על מזונות טריים שעוברים עיבוד מינימלי, ולכן היא עשירה בסיבים תזונתיים, פוליפנולים נוגדי חמצון, מגנזיום, אשלגן ומיקרו-נוטריינטים חיוניים, בעוד שהיא דלה בחומצות שומן מן החי ובשומן טראנס. דפוס תזונתי זה מציע אלטרנטיבה רלוונטית ומעשית במיוחד לאוכלוסייה הישראלית, בהיותו קרוב לתזונה המסורתית באזור הים התיכון.

בניגוד לדיאטת DASH, התזונה הים תיכונית שמה דגש משמעותי על שילוב של שמן הזית בתזונה ופחות על צריכה של מוצרי חלב. מחקרים מראים כי לפוליפנולים שבשמן הזית יש השפעה וואזופרוטקטיבית על לחץ הדם, מעבר לכך, דפוס התזונה הים-תיכוני מספק יתרונות קרדיווסקולריים נוספים כולל שיפור פרופיל השומנים, הפחתת דלקת והפחתת הסיכון לאירועים קרדיווסקולריים.

מחקר ה-PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterranean) נחשב למחקר המשמעותי ביותר לבדיקת הקשר בין הדיאטה הים תיכונית ותוצאים קרדיו וסקולריים. המחקר כלל 7,447 גברים השווה בין שתי גרסאות של תזונה ים-תיכונית (המועשרות בשמן זית או באגוזים) לבין דיאטה דלת שומן כקבוצת ביקורת. לאחר 4 שנות מעקב, נמצא כי שתי הקבוצות שצרכו דפוס ים-תיכוני הראו הפחתה משמעותית בלחץ הדם בהשוואה לקבוצת הביקורת ללא תלות במשקל (4).

במחקר המשנה של PREDIMED שנערך על ידי Doménech ועמיתיו, התוצאות הוכחו גם במדידת הולטר לחץ דם. מחקרים נוספים הראו כי התועלת שבתזונה ים תיכונית על לחץ הדם מושגת באוכלוסיות מגוונות כגון קשישים או אנשים אשר אינם חיים באזור הים התיכון (5).

Filippou ועמיתיו השוו באופן ישיר את דפוס DASH מול הדפוס הים-תיכוני על רקע של הגבלת מלח בקרב 240 מבוגרים עם לחץ דם נורמלי-גבוה או יתר לחץ דם דרגה 1. הדיאטה הים תיכונית הייתה טובה יותר בהורדת לח"ד סיסטולי, זאת ללא קשר לירידה במשקל. בלחץ הדם הדיאטטלי ובמדידות האמבולטוריות של 24 שעות, שתי הדיאטות היו דומות ביעילותן, ואפקטיביות יותר מהגבלת מלח בלבד (6).

תזונה מבוססת צומח

תזונה מבוססת צומח (Plant-Based Diet) היא דפוס תזונתי בו מושם דגש עיקרי על מזונות ממקור צמחי כגון פירות, ירקות, דגנים מלאים, קטניות, אגוזים וזרעים, תוך הפחתה משמעותית או הימנעות מוחלטת ממזונות מהחי (בשר, עוף, דגים, ביצים ומוצרי חלב). דפוס זה נע על רצף מתזונה טבעונית (vegan) שאינה כוללת מזונות מן החי, דרך תזונה צמחונית (vegetarian) שעשויה לכלול ביצים ו/או מוצרי חלב (Lacto ovo), ועד תזונה המתירה צריכה מועטה ומזדמנת של מוצרים מן החי.

מטא אנליזה של GIBBS ועמיתיו הראתה כי דפוס צמחוני מסוג LACTO OVO ודיאטה נורדית (אשר מאופיינת בדגנים מלאים, פירות יער, ירקות, דגים שמנים ומוצרי חלב דלי שומן) הביאו לירידת לחץ דם. אולם אף מחקר לא תוכנן לבחון את ההשפעה על לחץ הדם כתלות בירידה במשקל או בהגבלה קלוריות כך שלא ניתן לקבוע שההשפעה של דפוס התזונה הצמחוני מוריד את לחץ הדם באופן שאינו תלוי לחלוטין בירידה במשקל. נציין שדפוס התזונה הים תיכונית ו-DASH נחשבים גם כן לדפוסי תזונה מבוססי צומח (7).

מטא אנליזה של Melgar ועמיתיו (2023) מצאה שבאנשים עם עודף משקל והשמנה, דיאטות צמחונית הפחיתו משקל אך לא הפחיתו באופן מובהק את לחץ הדם, מה שמעלה שאלות לגבי העצמאות של ההשפעה של דפוס תזונה זה על לחץ הדם (8).

יחד עם זאת, דיאטת פורטפוליו המאופיינת בשילוב מזונות עשירים בסיבים מסיסים, חלבון מן הצומח, סטרולים ושומן צמחי מאגוזים, נמצאה כמורידה את לחץ הדם הסיסטולי ללא תלות בירידה במשקל (9).

דפוסי תזונה נוספים

דיאטת הפליאו מבוססת על חיקוי דפוס התזונה של האדם הקדמון, וכוללת בשר, דגים, ביצים, פירות, ירקות, אגוזים וזרעים, תוך הימנעות מוחלטת מדגנים, קטניות, מוצרי חלב, סוכר מזוקק ומזונות מעובדים. למרות הפופולריות שלה, הראיות המדעיות לגבי השפעתה על לחץ דם הן מוגבלות ולא עקביות, והשיפורים שנצפו קשורים בעיקר לירידה במשקל ולא להשפעה עצמאית של הדפוס התזונתי (10).

בשנים האחרונות צום לסירוגין הפך לאסטרטגיה תזונתית פופולרית להשגת ירידה במשקל ולשיפור הבריאות המטבולית. קיימות צורות שונות של צום לסירוגין כאשר המוכרת ביותר היא זו שמאפשרת אכילה מוגבלת בזמן במהלך חלון זמן של 8-12 שעות והימנעות ממזון לשאר היום. על אף ההנחה שלצום לסירוגין השפעה מטבולית מיטיבה בלתי תלויה בירידה במשקל לא נמצא שדפוס תזונה זה הצליח להוריד את לחץ הדם ללא קשר לירידה במשקל (11).

הדיאטה הקטוגנית, המאופיינת בצריכה נמוכה מאוד של פחמימות (>50 גרם ליום) וגבוהה של שומנים, הפכה למבוקשת בשנים האחרונות בעיקר כאסטרטגיה לירידה מהירה במשקל. עם זאת, הראיות לגבי השפעתה על לחץ הדם אינן עקביות והוערכו כחלשות בהשוואה לדפוסי תזונה מבוססי ראיות כמו DASH או הדיאטה הים-תיכונית. בנוסף, קיימים חששות לגבי בטיחות הדיאטה לטווח ארוך, כולל עלייה פוטנציאלית ברמות LDL כולסטרול בשל התכולה הגבוהה של שומן וכולסטרול בדיאטה, והאתגרים בהיענות ארוכת טווח (12).

רכיבים תזונתיים ומזונות ספציפיים שהוכחו כיעילים להורדת לחץ דם

בפרק נדון ברכיבי מזון ספציפיים שאנו שאוכלים (ולא בתוספי מזון) והשפעתם על לחץ דם.

נתרן - קיימות ראיות מוצקות הקושרות בין צריכת נתרן גבוהה לבין עלייה בלחץ הדם. ישנם גם מחקרים רבים שהדגימו כי הפחתת נתרן בדיאטה מורידה לחץ דם. הפחתת צריכת הנתרן מהווה מרכיב מרכזי במניעה ובטיפול ביתר לחץ דם, ותורמת לשיפור איזון לחץ הדם ולהפחתת עומס נוזלים.

לאור זאת ברור כי הפחתת צריכת המלח היא מהמרכזיות שבהמלצות התזונה בנוגע ליתר לחץ דם. ההמלצה המרכזית היא להגביל את צריכת המלח (מלח בישול, NaCl) לפחות מ-5 גרם ליום, שהם שווים ערך לכ-2 גרם נתרן (13).

לפי דו"ח מקיף שפורסם בישראל על סמך הנתונים מ-2014-2016, צריכת המלח הממוצעת בישראל עומדת על 9.6 גרם ביום, כמעט כפול מהכמות המומלצת. המקורות העיקריים לנתרן בתזונה הישראלית הם לחם, ירקות (בשל מלח בבישול), גבינה צהובה ועוף. המלחייה היא רק 15% מצריכת המלח בישראל ו-75% מכמות המלח הוא במזון מעובד ואולטרה מעובד (14).

כפי שהוזכר לעיל, הפחתת צריכת המלח בשילוב דפוס דיאטה מומלץ (ים תיכוני או DASH) הובילה לירידה מובהקת נוספת בלחץ דם ונמצאה - יעילה במניעת יתר לחם דם וטיפול ביתר לחץ דם (6).

על מנת לעזור בבחירת מזון דל נתרן, מסמן משרד הבריאות מוצרים עם כמות גבוהה של נתרן (מעל 400 מג ל-100 גרם מוצר) עם מדבקה אדומה ("**נתרן בכמות גבוהה**"). מזון עם תכולת נתרן של עד 120 מג ל-100 גרם מוצר, נחשב מזון דל נתרן. במידה ובוחרים מזון שאינו דל נתרן, מומלץ לבחור מוצר בו תכולת הנתרן לא עולה על 300 מג ל-100 גרם.

הפחתת צריכת הנתרן אינה פשוטה ולכן כדאי להיעזר במספר אסטרטגיות לצורך המהלך - מומלץ להפחית צריכת נתרן בהדרגה, לשם הסתגלות לטעמים חדשים ושיפור היענות לאורך זמן. הפחתה חדה של מלח (לצורך הפחתת הנתרן) עלולה לפגוע בטעימות המזון; תהליך ההסתגלות נמשך לרוב מספר חודשים. היעד לטווח הארוך הוא התרגלות לטעם הטבעי של מזונות ללא תיסוף מלח והפחתת התלות במלחייה.

הפחתת מזונות אולטרה מעובדים ומעבר להכנת מזון ביתית תוך הימנעות ממזונות עשירים בנתרן.

שימוש במלח מופחת נתרן המכיל אשלגן יכול לשמש שלב ביניים, ומתאים בעיקר למצבים שבהם עיקר צריכת הנתרן מגיעה מהמלחייה. במחקר גדול שבוצע בסין (כ-21000 משתתפים מכ-600 כפרים, שם עיקר צריכת המלח מגיעה מהמלחייה) נראה כי שימוש במלח זה הביא לירידת לח"ד וירידה משמעותית בשיעורי שבץ, התקפי לב ותמותה, ללא עלייה בסיכון להיפרקלמיה חמורה (15).

המחקר נתמך גם מנתונים שעלו בסקירת ספרות מקיפה - Cochrane review (16).

שינוי זה יכול להתאים כשלב ביניים גם לאוכלוסיה מעל גיל 60 עם יתר לחץ דם אך ללא אי ספקת כליות ו/או נטייה להיפרקלמיה (דוגמת שימוש בתרופות המעלות אשלגן-ARB ACEIn) כחלק מהתהליך של הפחתת נתרן.

אשלגן - צריכת מזון עשיר באשלגן הוכחה כמונעת היווצרות יתר לחץ דם, מורידה לחץ דם, ומפחיתה היארעות שבץ ומחלות לב וכלי דם. האשלגן מהווה רכיב מפתח לדיאטת ה-DASH שהוזכרה. הצריכה המומלצת של אשלגן לציבור הרחב (עם וכלי יתר לחץ דם וללא מחלת כלייה) הינה 3.5-4.7 גרם ליום - כאשר מקור האשלגן הוא במזון ולא בתוספי תזונה. מומלץ לקבל את האשלגן ממקורות תזונתיים טבעיים, כגון פירות, ירקות, קטניות ומזונות עשירים בשומן כמו אגוזים שקדים ואבוקדו.

השפעה על לחץ הדם: הגברת צריכת האשלגן עשויה להוביל לירידה ממוצעת של כ-3-7 מ"מ כספית בלחץ הדם. השפעה זו משמעותית יותר אצל אנשים עם יתר לחץ דם או אצל אלו הצורכים כמויות גבוהות של נתרן (מעל 4,000 מ"ג).

המנגנון דרכו אשלגן מיטיב עם לחץ דם אינו ברור, הוצעו מספר אפשרויות, העיקרית טוענת שאשלגן מונע ספיגה חוזרת של נתרן באבובית המרוחקת וכן מגדיל את הפרשת הנתרן והמים בשתן.

ליחס בין אשלגן/לנתרן יש השפעה גדולה יותר מאשר כל מרכיב בנפרד. ככל שיש יותר אשלגן ביחס לנתרן, פינוי עודפי הנתרן יעיל יותר וכך קטנה השפעתה המזיקה של צריכת נתרן עודפת. מאזן חיובי בין אשלגן לנתרן (צריכת אשלגן גבוהה לצד צריכת נתרן נמוכה) היא אחת האסטרטגיות התזונתיות היעילות ביותר למניעת יתר לחץ דם והפחתת הסיכון לשבץ מוחי בכ-24-25% (17).

מזונות עשירים בפלבנואידים בדגש על פלבנאולים

חומרים נוספים שנחקרו בהקשר של לחץ דם הם הפלבנואידים. בתוכם תת קבוצה שנקראת: פלאוואנולים. מדובר בתרכובות ביו-אקטיביות המצויות במזונות מהצומח, הגוף אינו יכול לייצר אותם ולכן מומלץ לצרוך אותם מהמזון. פלאוואנולים נחשבים לרכיבים המעודדים בריאות קרדיומטבולית. הם פועלים לשיפור תפקוד האנדוטל (השכבה הפנימית של כלי הדם) וגורמים לשיפור בגמישות כלי הדם ולירידה בלחץ הדם.

שניים מהרכיבים הנחקרים ביותר בקבוצה זו הם האפיקטכין (epicatechin), המהווה את הרכיב הביו-אקטיבי המרכזי בקקאו, וה-EGCG (epigallocatechin-gallate), המאפיין את התה.

מחקרים אפידמיולוגיים וקליניים הראו כי צריכה של פלאוואנולים קשורה להפחתת הסיכון לתמותה ממחלות לב וכלי דם (CVD), כאשר ההשפעה המגינה על כלי הדם מתרחשת לעתים ללא תלות ישירה בירידה בלחץ הדם.

מנגנונים ביולוגיים בהקשר של לחץ דם:

פלאוואנולים של קקאו מעודדים את האנדוטל (השכבה הפנימית המצפה את כלי הדם) לייצר תחמוצת חנקן (NO). ה-NO ממלא תפקיד קריטי בשיפור תפקוד האנדוטל וגורם להתרחבות כלי הדם (vasodilation), מה שמוביל להורדת לחץ הדם, בדומה לניטרטים. בנוסף, פלאוואנולים מהקקאו מסוגלים לעכב את פעילותו של אנזים ה-ACE. מאחר שאנזים זה מעורב בתהליכים המעלים את לחץ הדם, עיכובו תורם להפחתת לחץ דם.

רוב המחקרים הנוגעים למזון עשיר בפלנוואלים הם קצרי טווח (בין שבוע למספר שבועות) אולם מטה-אנליזות רבות הדגימו את התועלת בצריכת מזונות אלו.

המסקנה העולה מרוב העבודות- צריכת מזונות המכילים פלאבנאולים במינון של 600 מ"ג ליום יכולים לעזור בדחיית התפתחות יתר לחץ דם ובהורדת לחץ הדם באופן צנוע, כחלק מתזונה בריאה כללית כמניעה או טיפול ביתר לחץ דם (18-19).

איך מגיעים ל כ- 600 מ"ג פלאבנאולים ליום ?

1-2 מנות של שוקולד מריר 75% (כ-56 גרם בממוצע).

2-3 כפות של אבקת קקאו (כ-18 גרם).

2-3 כוסות תה שחור או ירוק (כ-700 מ"ל).

2-3 תפוחים בינוניים (כ-340 גרם).

בטבלה המצורפת ריכזנו את הפלבנאולים העיקריים בהקשר של לחץ דם, כאשר דרגות הוכחה גבוהות היו בעיקר לפבנאולים

הערות מרכזיות	השפעה טיפוסית על לחץ דם	מזון / רכיבים פלבנאולים
העדויות החזקות ביותר ממחקרי RCT ההשפעה תלויה במינון ובתכולת הפלבנאולים	כ-3-6 מ"מ ↓ סיסטולי כ-2-3 מ"מ ↓ דיאסטולי	קקאו / שוקולד מריר תפוחי עץ (Flavan-3-ols)
ייתכנו עלויות חדות קצרות בלחץ הדם לאחר שתייה; צריכה כרונית נוטה להוריד לחץ דם RCT	ירידה קטנה (≈2-3 מ"מ כספית) או השפעה ניטרלית	תה שחור / תה ירוק (קטכינים)
עדויות תצפיתיות חזקות; תוצאות מחקרי התערבות על לחץ דם מעורבות	ירידה בסיכון ליתר לחץ דם	פירות יער (אנתוציאנינים)
נתמך במחקרי עוקבה ובמנגנונים פיזיולוגיים (ואזודילטציה, NO)	ירידה בסיכון ליתר לחץ דם; שיפור בתפקוד האנדותרל	פירות הדר (נרינג'ין, הספרידין)

ירקות עשירים בניטראט - ירקות ירוקים עליים וסלק

ירקות עשירים בניטראט נקשרו לירידה בסיכון קרדיווסקולרי בעיקר באמצעות הגברת ייצור NO, המשפר ויסות טונוס כלי הדם ולחץ הדם. אך השפעה זו הודגמה בעיקר בצעירים ללא יתר לחץ דם ולפרקי זמן קצרים. עם העלייה בגיל חלים שינויים פיזיולוגיים - כגון ירידה בחומציות הקיבה, שינויים במיקרוביוטה האורלית, ירידה בהמרת ניטראט/ניטריט ל-NO וירידה בתגובתיות כלי הדם - המפחיתים את הזמינות וההשפעה הביולוגית של NO. בהתאם לכך, מחקרים קצרים מראים השפעה מיטיבה של מיץ סלק על לחץ הדם בטווח הקצר ולעיתים לאחר מספר שבועות בקרב אנשים בריאים, אך בסקירות שיטתיות אין עקביות ברורה בממצאים (20).

במחקר RCT - בן 12 שבועות שבדק השפעת ניטרט שמקורו במזון (250-300 גרם ירקות עשירים בניטרט) על בני 65±10 עם טרום-יתר לחץ דם או יתר לחץ דם דרגה 1, קבוצת הירקות הראתה ירידה מובהקת בלחץ הדם בהולטר של 24 שעות, בעוד שקבוצת מיץ הסלק לא הדגימה שינוי מובהק.

הירקות העשירים בניטרט שנכללו בהתערבות היו: תרד, רוקט/ארוגולה, חסה, באק צ'וי, וסלק.

נציין כי קבוצת התערבות של ירקות עשירים בניטראט גם הפחיתה באופן מובהק את צריכת הנתרן בכ 500 מ"ג וכן הגבירה את כמות הויטמין סי - החוקרים ציינו כי כיוון שהירידה של לחץ דם היא יחסית גבוהה רק להפחת נתרן, הם מסיקים כי זה שילוב של הפחתת נתרן עם מזונות עשירים בניטראט מהצומח וכן עשירים בוויטמין סי עוזר להפחתת לחץ הדם (21).

יש להעדיף את צריכת את הפרי או הירק השלמים על פני שתיית מיץ - היות שבעקבות הכנת המיץ/ה נוצר ריכוז גבוה של קלוריות ואובדן של רכיבים חשובים, בייחוד אם מדובר במיץ מסונן.

אגוזים

במספר מחקרים קטנים נמצא כי אגוזים לא מומלחים, במיוחד פיסטוקים, קשיו ואולי שקדים, יכלים להוריד מעט את לחץ הדם, אך השינויים קטנים. המחקרים לא כללו מדידות של ניטור רציף אלה מדידות נקודתיות לאורך המחקר. אגוזים (ובמיוחד קשיו ופיסטוקים) עשירים בחומצת האמינו ארגינין, שהיא חומר מוצא ל-NO. כאמור, המחקרים קטנים, אך מ-2 מטה אנליזות גדולות עולה כי שילוב של כ-30 גרם ליום של אגוזים מסוגים שונים ללא המלחה הוא חלק מדפוס תזונה המומלץ לאיזון לחץ דם (22-23).

השפעת מזון תעשייתי (מזון אולטרא-מעובד) על לחץ הדם

מהו מזון אולטרא-מעובד?

עם המעבר מחברה כפרית חקלאית לחברה עירונית תעשייתית חלו שינויים גם בצורת ובהרכב התזונה של האוכלוסייה. מתזונה אורגנית טרייה הישר מהשדה עברה הצריכה למזון תעשייתי מעובד. בשלבים ראשונים מטרת התינוש הייתה מובנת - בהתרחקות פיזית מהמקור הטבעי היה צורך לפתח שיטות להאריך את חיי המדף של המזון, אולם בהמשך המטרה של התעשייה השתנתה והפכה להיות תעשייה מונעת רווח. בעוד המזון המשומר ההתחלתי שמר בצורה סבירה על ערכים תזונתיים בסיסיים, השינוי גרם להתמקד ביצירת תחליפים זולים תוך שימוש בחומרים מלאכותיים מעוררי טעם וחסרי ערך תזונתי.

השינוי התעשייתי בהכנת המזון הוביל להקמת מערכת מסודרת המגדירה 4 קבוצות מזון, המאופיינות לפי דרגת התינוש, שנקראת NOVA. השימוש ב-NOVA נעשה לצרכים אפידמיולוגיים ומחקריים (24).

קבוצה 1 - מזון לא מעובד או מעובד בצורה מינימלית - מזון בצורתו הטבעית או שעבר שינויים תעשייתיים מינימליים כגון חיתוך ניקוי ופסטור, לצורך שימור, אך ללא תוספת מרכיבים קולינריים כמו מלח ושמן.

קבוצה 2 - מרכיבים קולינריים מעובדים - דוגמת שמן צמחים, סוכר ודבש. פריטים שאינם נצרכים בד"כ כשלעצמם, אלא מוספים לפריטים מקבוצה 1 לצורך הכנת אוכל.

קבוצה 3 - מזון מעובד - פריטים מקבוצה 1 שעברו עיבוד בעזרת חומרים מקבוצה 2 בעזרת שיטות הדומות לשיטות המשמשות בישול ביתי או במסעדה.

קבוצה 4 - מזון אולטרא-מעובד - מדובר במזונות מסחריים שכמעט ואינם מכילים מרכיבי מזון מלאים אלא תמציות ותוצרי חומרים שהופקו בשיטות שונות. בדרך כלל התהליך מתחיל בלקיחת יבולים גדולים עיבודם ופירוקם לחומרי בסיס (עמילן, סיבים, שמנים סוכרים וכו'). בהמשך חומרים אלו עוברים תהליכים כימיים ובעזרת תוספי טעם וריח מלאכותיים הופכים למזון.

המזון האולטרא-מעובד מתאפיין בצבעוניות קורצת לעיניים, בטעמים מהונדסים הערבים לחיך ובד"כ מחירו זול. כפי שכבר מובן, ברובו אינו מכיל "אוכל" אמיתי אלא שיירים מעובדים במקרה הטוב ובד"כ מכיל חומרים תעשייתיים שהופקו אולי מחומרים שמקורם הראשוני היה מזון מעובד. מובן שמרכיבים רבים קשורים לתוצרים בעלי השפעה מזיקה על הבריאות- מלח, חומצות שומן, פרוקטוז וכדו'.

דוגמאות למזון אולטרא-מעובד - חטיפים, דגני בוקר, שתייה ממותקת, מיצים מלאכותיים וארוחות מוכנות קפואות.

עם הזמן, התברר שלצריכת מזון אולטרא-מעובד ישנה השפעה רעה על בריאות הציבור, בעיקר על תחלואה תלויה תזונה. בעוד הקשר להשמנה וסוכרת ברור יותר, ההשפעה של צריכת מזון תעשייתי על התפתחות יתר לחץ דם (יל"ד) פחות ידועה.

בשנים האחרונות פורסמו מספר עבודות שבדקו האם לצריכה מוגברת של מזון אולטרא-מעובד יש קשר להתפתחות יתר לחץ דם. לא נוכל כמובן לסקור את כל העבודות בנושא, נזכיר את העבודות המובילות, שהשתמשו בהגדרות NOVA לכימות צריכת המזון התעשייתי.

ישנה עבודה מספרד ועבודה נוספת מברזיל שבדקו במחקרי עוקבה של בוגרי אוניברסיטאות את השפעת הצריכה של מזון אולטרא-מעובד, העבודות הראו כי לצרכני מזון אולטרא-מעובד יש סיכוי מוגבר של כ-20% לפתח יל"ד לעומת חבריהם (25-26).

תוצאות דומות עולות משתי עבודות מארה"ב שפורסמו לאחרונה, הפעם באוכלוסייה בסיכון מוגבר בארה"ב- ממחקר העוקבה המפורסם ARIC וממחקר העוקבה REGARDS. מדובר במידע מעשרות אלפי משתתפים שמראה שלצרכנים של מזון אולטרא-מעובד סיכון מוגבר של כ-15-36% ללקות ביל"ד (27-28).

גם מקומה של ישראל לא נפקד. קבוצת חוקרים הראתה שבאנשים עם כבד שומני, צריכה של מזון אולטרא-מעובד קשורה לעלייה משמעותית (למעלה מ-80%) להתפתחות של יתר לחץ דם (29).

מכל האמור נראה, שישנן עדויות מוצקות לקשר שבין צריכת מזון אולטרא-מעובד ולהתפתחות יל"ד. לאור זאת אנו ממליצים להימנע, או לכל הפחות להפחית עד כמה שניתן צריכת מזון אולטרא-מעובד, כאסטרטגיה למניעת יל"ד.

המלצות

בהתחשב בקרבה התרבותית והגיאוגרפית של דפוס תזונה ים-תיכוני זה לאוכלוסייה הישראלית, ובזמינות גבוהה של מרכיביו במזונות המקומיים, דפוס התזונה הים-תיכוני מהווה אפשרות יישומית ומעשית במיוחד לניהול לחץ הדם באוכלוסייה בישראל. עם זאת, כמו בדפוס תזונה אחרים, ההיענות לאורך זמן מהווה אתגר, ומומלץ לשלב יישום זה עם ליווי מקצועי וכלי תמיכה התנהגותיים.

אנו ממליצים להפחית במידת האפשר צריכת נתרן במזון ומנגד, להגביר את צריכת המזונות עשירי האשלגן. **חשוב לדעת לקרוא את תווית המזון והסימונים הבלויים.**

צריכת פירות וירקות או קקאו ותה העשירים במרכיבים בריאים דוגמת פלבנואידים, ניטריטים וארגינין יכולה להועיל בהורדת לחץ דם.

מומלץ להמעיט ככל הניתן ממזון אולטרא-מעובד בתזונה, הן בשל מרכיבים לא טבעיים ולא בריאים המרכיבים אותו, הן כאסטרטגיה להפחתת מלח והן כאסטרטגיה להגברת אכילת מזון טבעי ככל האפשר.

References

1. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Lin PH, Karanja N. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. N Engl J Med. 1997 Apr 17;336(16):1117-24
2. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med. 2001 Jan 4;344(1):3-10.
3. Filippou CD, Tsioufis CP, Thomopoulos CG, Mihas CC, Dimitriadis KS, Sotiropoulou LI, Chrysochoou CA, Nihoyannopoulos PI, Tousoulis DM. Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet and Blood Pressure Reduction in Adults with and without Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Adv Nutr. 2020 Sep 1;11(5):1150-1160

4. Jennings A, Berendsen AM, de Groot LCPGM, Feskens EJM, Brzozowska A, Sicinska E, Pietruszka B, Meunier N, Caumon E, Malpuech-Brugère C, Santoro A, Ostan R, Franceschi C, Gillings R, O' Neill CM, Fairweather-Tait SJ, Minihane AM, Cassidy A. Mediterranean-Style Diet Improves Systolic Blood Pressure and Arterial Stiffness in Older Adults. *Hypertension*. 2019 Mar;73(3):578-586
5. Doménech M, Roman P, Lapetra J, García de la Corte FJ, Sala-Vila A, de la Torre R, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Lamuela-Raventós RM, Toledo E, Estruch R, Coca A, Ros E. Mediterranean diet reduces 24-hour ambulatory blood pressure, blood glucose, and lipids: one-year randomized, clinical trial. *Hypertension*. 2014 Jul;64(1):69-76.
6. Filippou C, Thomopoulos C, Konstantinidis D, Siami E, Tatakis F, Manta E, Drogkaris S, Polyzos D, Kyriazopoulos K, Grigoriou K, Tousoulis D, Tsioufis K. DASH vs. Mediterranean diet on a salt restriction background in adults with high normal blood pressure or grade 1 hypertension: A randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2023 Oct;42(10):1807-1816.
7. Gibbs J, Gaskin E, Ji C, Miller MA, Cappuccio FP. The effect of plant-based dietary patterns on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of controlled intervention trials. *J Hypertens*. 2021 Jan;39(1):23-37.
8. Melgar B, Diaz-Arocutipa C, Huerta-Rengifo C, Piscocoya A, Barboza JJ, Hernandez AV. Vegetarian diets on anthropometric, metabolic and blood pressure outcomes in people with overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes (Lond)*. 2023 Oct;47(10):903-910
9. Chiavaroli L, Nishi SK, Khan TA, Braunstein CR, Glenn AJ, Mejia SB, Rahelić D, Kahleová H, Salas-Salvadó J, Jenkins DJA, Kendall CWC, Sievenpiper JL. Portfolio Dietary Pattern and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Controlled Trials. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018 May-Jun;61(1):43-53.
10. Bahrami M, Bakhshimoghaddam F, Ahangarpour A, Jafarirad S. The Paleolithic diet and chronic disease risk: a GRADE-assessed systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2025 Oct 23:1-16.
11. Liu D, Huang Y, Huang C, Yang S, Wei X, Zhang P, Guo D, Lin J, Xu B, Li C, He H, He J, Liu S, Shi L, Xue Y, Zhang H. Calorie Restriction with or without Time-Restricted Eating in Weight Loss. *N Engl J Med*. 2022 Apr 21;386(16):1495-1504
12. Amini MR, Askarpour M, Ghalandari H, Gholizadeh M, Pouraram H. Effect of ketogenic diet on blood pressure: A GRADE-Assessed systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2024 Apr;34(4):823-837.
13. He FJ, Tan M, Ma Y, MacGregor GA. Salt Reduction to Prevent Hypertension and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Feb 18;75(6):632-647
14. National Sodium Survey 2014-2016 [Internet]. Nutrition Division, Health Promotion department and Public Health Services, Ministry of Health. Institute of Endocrinology, Metabolism and Hypertension, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv; [cited 2019 Mar 8]. <https://www.health.gov.il/PublicationsFiles/Sodium-Report-2014-2016.pdf>
15. Neal B, Wu Y, Feng X, Zhang R, Zhang Y, Shi J, Zhang J, Tian M, Huang L, Li Z, Yu Y, Zhao Y, Zhou B, Sun J, Liu Y, Yin X, Hao Z, Yu J, Li KC, Zhang X, Duan P, Wang F, Ma B, Shi W, Di Tanna GL, Stepien S, Shan S, Pearson SA, Li N, Yan LL, Labarthe D, Elliott P. Effect of Salt Substitution on Cardiovascular Events and Death. *N Engl J Med*. 2021 Sep 16;385(12):1067-1077.

16. Brand A, Visser ME, Schoonees A, Naude CE. Replacing salt with low-sodium salt substitutes (LSSS) for cardiovascular health in adults, children and pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Aug 10;8(8):CD015207.
17. Grimm PR, Tatomir A, Rosenbaek LL, Kim BY, Li D, Delpire EJ, Fenton RA, Welling PA. Dietary potassium stimulates Ppp1Ca-Ppp1r1a dephosphorylation of kidney NaCl cotransporter and reduces blood pressure. *J Clin Invest.* 2023 Nov 1;133(21):e158498.
18. Lagou V, Greyling A, Ferruzzi MG, Skene SS, Dubost J, Demirkan A, Prokopenko I, Shlisky J, Rodriguez-Mateos A, Heiss C. Impact of flavan-3-ols on blood pressure and endothelial function in diverse populations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol.* 2025 Oct 10;32(14):1322-1334.
19. Wu F, Wu Y, Chen Q, Yang X, Yu Z. Individual flavonoids intake and its association with hypertension in US adults: A population-based cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2025 Nov 7;104(45):e45553.
20. Grönroos R, Eggertsen R, Bernhardsson S, Praetorius Björk M. Effects of beetroot juice on blood pressure in hypertension according to European Society of Hypertension Guidelines: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2024 Oct;34(10):2240-2256.
21. van der Avoort CMT, Ten Haaf DSM, Bongers CCWG, van Oorschot F, Verdijk LB, van Loon LJC, Hopman MTE. Increasing Nitrate-Rich Vegetable Intake Lowers Ambulatory Blood Pressure in (pre)Hypertensive Middle-Aged and Older Adults: A 12-Wk Randomized Controlled Trial. *J Nutr.* 2021 Sep 4;151(9):2667-2679.
22. Mohammadifard N, Salehi-Abargouei A, Salas-Salvadó J, Guasch-Ferré M, Humphries K, Sarrafzadegan N. The effect of tree nut, peanut, and soy nut consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Clin Nutr.* 2015 May;101(5):966-82.
23. Jalali M, Karamizadeh M, Ferns GA, Zare M, Moosavian SP, Akbarzadeh M. The effects of cashew nut intake on lipid profile and blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med.* 2020 May;50:102387.
24. Monteiro CA, Louzada ML, Steele-Martinez E, Cannon G, Andrade GC, Baker P, Bes-Rastrollo M, Bonaccio M, Gearhardt AN, Khandpur N, Kolby M, Levy RB, Machado PP, Moubarac JC, Rezende LFM, Rivera JA, Scrinis G, Srouf B, Swinburn B, Touvier M. Ultra-processed foods and human health: the main thesis and the evidence. *Lancet.* 2025 Dec 6;406(10520):2667-2684.
25. Mendonça RD, Lopes AC, Pimenta AM, Gea A, Martinez-Gonzalez MA, Bes-Rastrollo M. Ultra-Processed Food Consumption and the Incidence of Hypertension in a Mediterranean Cohort: The Seguimiento Universidad de Navarra Project. *Am J Hypertens.* 2017 Apr 1;30(4):358-366
26. Rezende-Alves K, Hermsdorff HHM, Miranda AEDS, Lopes ACS, Bressan J, Pimenta AM. Food processing and risk of hypertension: Cohort of Universities of Minas Gerais, Brazil (CUME Project). *Public Health Nutr.* 2021 Sep;24(13):4071-4079.
27. Rivera N, Du S, Bernard L, Kim H, Matsushita K, Rebholz CM. Ultra-Processed Food Consumption and Risk of Incident Hypertension in US Middle-Aged Adults. *J Am Heart Assoc.* 2024 Sep 3;13(17):e035189.
28. Oladele CR, Khandpur N, Johnson S, Yuan Y, Wambugu V, Plante TB, Lovasi GS, Judd S. Ultra-Processed Food Consumption and Hypertension Risk in the REGARDS Cohort Study. *Hypertension.* 2024 Dec;81(12):2520-2528.
29. Ivancovsky-Wajcman D, Fliss-Isakov N, Webb M, Bentov I, Shibolet O, Kariv R, Zelber-Sagi S. Ultra-processed food is associated with features of metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2021 Nov;41(11):2635-2645.

פרק 6

מתי יש להתחיל טיפול תרופתי להורדת לחץ הדם, ומהם יעדי הטיפול

ד"ר שוקי לשם

ד"ר אמיתי אלקיים

מבוא:

מאז פרסום ההנחיות הישראליות פורסמו הנחיות חדשות מטעם האיגוד האירופאי ללחץ דם, האיגוד האירופאי לקרדיולוגיה והאיגוד האמריקאי לקרדיולוגיה (1-3). פרק זה מתבסס על הנחיות אילו בקביעת הערכים שבהם מומלץ להתחיל לטפל ובקביעת יעדי הטיפול (ראה גם פרק 1).

רוב חולי יתר לחץ דם (להלן-יל"ד), יזדקקו לטיפול תרופתי במקביל לשינוי אורח החיים. מספר רב של מחקרים מבוקרים, אקראיים, וכפולי סמיות (RCT) תומכים בהשפעה המטיבה של הטיפול התרופתי במניעת מחלות לב וכלי דם. ניתוח מחקרים אלה הוכיח כי הפחתה ממוצעת של 7 מ"מ כ"מ ב-10% עד 15% את התמותה הכללית, ב-35% את מספר **השבצים**, ב-20% את מספר האירועים הקרדיו-וסקולריים, ב-10% עד 15% את התמותה הכללית, ב-35% את מספר **השבצים**, ב-20% את מספר המאורעות הלבביים, וב-40% את מספר מקרי אי ספיקה לבבית. קשר זה אינו תלוי בגיל, מגדר, מוצא, בערך לחץ הדם בתחילת הטיפול, מידת הסיכון בו נמצא החולה, ונוכחות מחלות נוספות כמו אירועי השבץ המוחי, עודף שומני הדם, ואי ספיקה כלייתית. יתרה מזאת, הפחתה של ל"ד הוכחה כמעכבת עד מונעת המשך התקדמות של שיטיון (דמנציה) והפרעה קוגניטיבית. העובדה שגם במחקרים הללו נמצאה היענות חלקית לתכנית הטיפול התרופתי, וביתר שאת גם "בחיים האמיתיים", רק מדגישה את התועלת הרבה שיש לאותן תרופות להורדת לחץ הדם במניעת מחלות קרדיו-וסקולריות. ניתוח של מחקרי עלות תועלת חיזקו אף הם את המסקנה, שלטיפול תרופתי להורדת לחץ הדם יש עלות תועלת גבוהה, מאחר ומניעת מאורעות קרדיו-וסקולריים כתוצאה מטיפול תרופתי ביל"ד, מפחיתה לטווח ארוך עלויות יקרות יותר הנובעות מהצורך בטיפולים יקרים יותר, אשפוזים מרובים יותר, וטיפולים סיעודיים שונים. ניתוח נתונים גדולים הנאספים מרשויות הבריאות, חברות בטוח וספקי שירותים, מראה כי התועלת בטיפול תרופתי להורדת ל"ד קיימת בכל טווח הגילאים ולאורך שנים רבות, הרבה מעבר לשנים במחקרים השונים.

קיים קשר ישיר ומתמשך בין ערך לחץ הדם, הן הסיסטולי והן הדיאסטולי, לבין הסיכון לפתח תמותה ותחלואה קרדיו-וסקולרית. סיכון זה מתחיל כבר בערך לחץ דם של 115 מ"מ כ"מ סיסטולי, 70 מ"מ כ"מ דיאסטולי, והוא מכפיל את עצמו עם כל עלייה של 10\20 מ"מ כ"מ. יחס הסיכון (hazard ratio) לשבץ או אירוע לבבי הוא פי 2 בערכי לחץ דם שבין 130-139 מ"מ כ"מ סיסטולי, ו־או 80-89 מ"מ כ"מ דיאסטולי, לעומת לחץ דם פחות מ-120 מ"מ כ"מ סיסטולי, 80 מ"מ כ"מ דיאסטולי.

מתי יש להתחיל טיפול תרופתי להורדת לחץ הדם?

1. בניגוד להנחיות קודמות, ההמלצה להתחלת טיפול תרופתי להורדת לחץ הדם תלויה בגובה לחץ הדם הנמדד במרפאה, ללא תלות בדרגת הסיכון הקרדיו-וסקולרי של החולה. המלצה זאת נובעת מתוך ניתוח מחקרי RCTs, אשר הוכיחו כי בהורדת לחצי הדם יש תועלת בכל טווח לחצי הדם. יתרה מזאת, למרות שחולי יל"ד בסיכון קרדיו-וסקולרי גבוה עד גבוה מאוד, הדגימו ירידה גבוהה יותר בסיכון המוחלט עקב הטיפול התרופתי בהשוואה לאילו הנמצאים בסיכון קרדיו-וסקולרי נמוך, נמצא אצלם גם סיכון שיירי גבוה ולא תואם ביחס לאילו עם סיכון נמוך. כלומר, הטיפול התרופתי באלה עם סיכון גבוה, לא הצליח לספק הגנה תואמת, מאחר וחלק מהנזק שכבר נגרם להם, הוא בלתי הפיך. לעומת זאת, אי המלצה על טיפול תרופתי באלה הנמצאים בסיכון קרדיו-וסקולרי נמוך, כמו

צעירים, לא לוקח בחשבון, שבקבוצה זאת לא ניתן לכמת את התועלת רק דרך הערכת מידת ההפחתה במספר המאורעות הקרדיו-וסקולריים, מאחר והיא לא כוללת את התקדמות המחלה עם השנים ממחלה ללא תסמינים ונזק תת-קליני לאיברי המטרה למחלה עם סיכון גבוה ונזק בלתי הפיך לאותם איברים, בהעדר טיפול תרופתי כבר בשלב מוקדם. לכן, יש הכרח להתחיל טיפול תרופתי כבר בשלב ההתחלתי שלה כאשר הסיכון הקרדיו-וסקולרי עדיין נמוך, בכל טווח הגילאים. ללא קשר, יש מקום להערכת גורמי סיכון קרדיו-וסקולריים נוספים כמו גם הערכת קיום נזק תת-קליני וקליני לכלי הדם ואיברי המטרה. אך יש לזכור, שההחלטה על התחלת הטיפול התרופתי מבוססת על דרגת לחץ הדם כפי שנמדדת במרפאה, ורצוי שתהיה מבוססת ונתמכת בעזרת בדיקת הולטר לחץ דם - 24 שעות, על מנת לשלול מצבים של יל"ד מרפאתי בודד הגורם להתחלת טיפול תרופתי מיותר ויל"ד "ממוסך" המונע התחלת טיפול תרופתי נדרש.

2. הנחיות בינלאומיות קודמות, כולל הנחיות של החברה הישראלית ליל"ד המליצו בעבר על **התחלה מידית של טיפול תרופתי להורדת לחץ הדם במקביל לשינוי אורחות חיים** בכל אלה עם דרגות 2-3 של יל"ד, ובאלה עם דרגה 1 הנמצאים בסיכון קרדיו-וסקולרי גבוה (מעל 3 גורמי סיכון קרדיו-וסקולרי, סוכרת סוג 2, או נזק תת-קליני וקליני לאיברי מטרה). באילו עם דרגה 1 של יל"ד וסיכון קרדיו-וסקולרי נמוך ההמלצה הייתה שינוי אורחות חיים בלבד ללא צורך להתחיל טיפול תרופתי.

ניתוח מאוחר של מחקר שפורסם בשנת 2014, שבוצע בקרב חולי יל"ד דרגה 1, ועם סיכון קרדיו-וסקולרי נמוך, מצא כי ירידה ממוצעת של 7 מ"מ כ"כ בלחץ הדם ההתחלתי הביא לירידה של 31% במקרים של אירועים מוחיים ולבביים. ממצאים אלה זכו בהמשך לתמיכה בעקבות פרסום תוצאות מחקר ה-HOPE 3, אשר הראה ירידה של 27% במספר המאורעות הקרדיו-וסקולריים, כאשר הלחץ הסיסטולי הממוצע ירד ב- 6 מ"מ כ"כ, בקרב חולי יל"ד דרגה 1, בסיכון נמוך, כאשר 80% מהם ללא טיפול תרופתי.

3. **בהתבסס על תוצאות המחקרים הללו אנו ממליצים על התחלת טיפול תרופתי מידי, במקביל לשינוי אורחות החיים, החל מחולי יל"ד דרגה 1, ללא תלות בדרגת הסיכון הקרדיו-וסקולרי שלהם. הסף להתחלת טיפול תרופתי הוא 140 מ"מ כ"כ סיסטולי ו\או 90 מ"מ כ"כ דיאסטולי במדידות במרפאה.**

4. **יחד עם זאת, בחולים עם יל"ד בטווח הנמוך של דרגה 1, כלומר, בערכים של:**

90-94\140-149 מ"מ כ"כ, ואשר נמצאים בסיכון קרדיו-וסקולרי נמוך ניתן לשקול שינוי אורחות חיים ללא התחלת טיפול תרופתי, לפרק זמן של 3 חודשים. אם יעד לחץ הדם לא יושג כעבור פרק זמן זה, למרות מאמץ כנה לשינוי אורחות החיים, יש להתחיל מיד בטיפול תרופתי.

5. אנו ממליצים לעשות כל מאמץ על מנת לבסס את האבחנה של יל"ד ע"י עידוד המטופל לביצוע מדידות לחץ דם ביתיות ו\או בדיקת ניטור לחץ דם - 24 שעות. במקרה זה, ערך הסף להתחיל בטיפול תרופתי שונה (כפי שמפורט בטבלה 2 בפרק 1).

6. **במטופלים עם לחץ דם מוגבר, כלומר, בערכים של:**

80-89\130-139 מ"מ כ"כ, ואשר נמצאים בסיכון קרדיו-וסקולרי נמוך עד בינוני, אין הצדקה להתחיל טיפול תרופתי, ויש להמליץ על שינוי אורחות חיים בלבד. מחקר ה-HOPE-3, הראה כי טיפול תרופתי להורדת לחץ דם בקרב קבוצה זאת, לא מפחית את מספר המאורעות הקרדיו-וסקולריים (22). גם במטה-אנליזה שכללה 21,128 נבדקים עם לחץ דם מוגבר, ללא טיפול תרופתי להורדת לחץ הדם, עם סיכון קרדיו-וסקולרי נמוך עד בינוני, לא נמצאה כל השפעה של התחלת טיפול תרופתי על מספר האירועים הקרדיו-וסקולריים.

לעומת זאת, **בקרב מטופלים עם לחץ דם מוגבר, אך עם סיכון קרדיו-וסקולרי גבוה עד גבוה מאוד, יש הצדקה להתחיל מיד טיפול תרופתי להורדת לחץ הדם, כאשר לחץ הדם הוא 130 מ"מ כ"כ ומעלה סיסטולי, ו\או 80 מ"מ כ"כ ומעלה דיאסטולי** במקביל לשינוי באורחות החיים. במטה-אנליזה שכללה 26,863 נבדקים, ואשר כללה מטופלים עם ערכי לחץ דם מוגברים, עם מחלה קרדיו-וסקולרית מוכחת, בעיקר מחלה כלילית לבבית, לאחר

אוטם בשריר הלב, הורדה נוספת של לחץ הדם בעקבות הטיפול התרופתי הפחיתה את מספר המאורעות הקרדיו-וסקולריים, בעיקר מאורעות מוחיים (23). במטה אנליזה נוספת, בקרב חולים עם מחלה לבבית כללית, ולחץ דם בטווח נורמלי-גבוה, טיפול תרופתי הפחית ב-10% את מספר המאורעות הקרדיו-וסקולריים.

7. **בחולים מבוגרים עם יל"ד, גילאי 65-79 שנים**, ההמלצה להתחלת טיפול תרופתי זהה לזאת של חולים בגילאים צעירים יותר. קרי, **מעל 140 ממ"כ סיסטולי, ללא תלות בגובה לחץ הדם הדיאסטולי**, וזאת מאחר ולרוב רובם של המטופלים בגילאים הללו יהיה יל"ד סיסטולי מבודד (סיסטולי מעל 140 ממ"כ, דיאסטולי מתחת ל-90 ממ"כ) (32). המלצה זאת מבוססת על מטה-אנליזה של 3 מחקרים עיקרים בגילאי 60-79 שנים, בהם הוכח שטיפול תרופתי מפחית משמעותית תמותה ותחלואה קרדיו-וסקולרית. גם במחקר ה-HOPE-3, התועלת בטיפול תרופתי, אשר התבטא בהפחתת מספר המאורעות הקרדיו-וסקולריים, הוכחה גם בחולי יל"ד דרגה 1, לא מטופלים תרופתית, בגיל ממוצע של 66 שנים. במחקר ה-STEP, שכלל חולי יל"ד בגילאי 60-80 שנה, טיפול תרופתי הדוק יותר אשר גרם לירידה משמעותית יותר במספר אירועי תמותה ותחלואה קרדיו-וסקולרית, היה בולט יותר בלחצי דם דרגה 1 וסיכון קרדיו-וסקולרי של 15%. יתרה מזאת, התועלת בטיפול תרופתי בגילאי 65-79 שנים, הוכחה כיעילה בהפחתת תמותה ותחלואה קרדיו-וסקולרית, גם כאשר הלחץ הדיאסטולי היה פחות מ-80 ממ"כ.

8. **בחולים קשישים עם יל"ד, גילאי 80 שנה ומעלה**, ההמלצה פחות חד-משמעית ומבוססת בעיקר על מחקר ה-HYVET. במחקר זה, התועלת בהורדת לחץ הדם נצפתה באלה עם לחץ דם סיסטולי של 160 ממ"כ ומעלה, ללא תלות בדרגת הלחץ הדיאסטולי. יחד עם זאת, בתת-ניתוח של מחקר ה-SPRINT, בקרב חולי יל"ד בגילאי 75-84 שנים, התועלת בטיפול תרופתי להורדת לחץ הדם, נצפתה גם בערכים סיסטוליים של פחות מ-160 ממ"כ. גם אקסטרפולציה(חיוץ) ממחקר ה-HYVET, הדגים תועלת בטיפול תרופתי החל מערכים נמוכים מ-150 ממ"כ סיסטולי.

9. **לאור זאת, ניתן לשקול התחלת טיפול תרופתי בגילאים 80 שנה ומעלה כאשר לחץ הדם הסיסטולי הוא בין 140-160 ממ"כ.**

10. יש להמשיך את הטיפול התרופתי הקבוע להורדת לחץ הדם גם לאחר גיל 80 שנה, כל עוד הטיפול נסבל היטב, מאחר והפסקה שלו מלווה בתופעת "ריבאונד", הגורמת לעלייה בשיעורי התמותה והתחלואה הקרדיו-וסקולרית.

11. תשומת לב מיוחדת, משנה זהירות, וגישה אישית, מומלצת בקשישים מעל גיל 80 שנה במקרים הבאים:

א. לחץ דם סיסטולי פחות מ-120 ממ"כ.

ב. תת-לחץ דם תנוחתי.

ג. ריבוי תרופות קבועות באותו מטופל.

ד. שבריריות ונטייה חוזרת לנפילות.

ה. גילאי 90 שנה ומעלה.

ו. אשפוזים חוזרים מרובים.

במצבים הללו אין וודאות כי התועלת בטיפול תרופתי עולה על הנזק העלול להיגרם למטופל, או שאין די מחקרים על מנת לבסס את ההמלצות. ההחלטה מתי להתחיל טיפול תרופתי תלויה במידה רבה בשבריריות ומידת התפקוד של המטופל, ויש לבצע הערכה זאת בכל מטופל עם יל"ד.

12. נכון להיום, אין הבדל מגדרי בין נשים וגברים לגבי הערכים להתחלת טיפול תרופתי, מאחר ומחקר ה-NORDIL לא מצא הבדלים ביניהם.

13. **בחולים על מחלת לב כללית**, תוצאות מטה אנליזות הוכיחו ירידה בשיעורי התמותה, ומאורעות מוחיים, כבר בערך לחץ דם מוגבר. לכן, מומלץ **להתחיל טיפול תרופתי בקבוצה זאת כאשר הלחץ הסיסטולי הוא 130 ממ"כ ומעלה ו\או דיאסטולי 80 ממ"כ ומעלה.**

14. בחולים **לאחר אירוע מוחי קבוע או אירוע מוחי חולף**, יש מקום להתחלת טיפול תרופתי בערכי לחץ דם של 140 מ"מ ו-90 מ"מ ומעלה, מאחר ומחקרים מסוג RCT הוכיחו תועלת במניעת אירועים קרדיו-ווסקולריים ואירועים מוחיים חוזרים. אין הוכחות, נכון להיום, להתחלת טיפול תרופתי בחולים הללו בערכי לחץ דם בטווח המוגבר. טיפול תרופתי בחולים הללו בערכי לחץ דם בטווח המוגבר. מטה אנליזות שפורסמו לאחרונה, ואשר כללו 5 מחקרי RCT, 28,008 מטופלים, הוכיחו במעקב של 4.3 שנים, כי טיפול תרופתי מפחית ב- 13% את הסיכון לפתח **שיטיון (דמנציה)** כאשר לחצי הדם הסיסטולי ירדו בממוצע של 10 מ"מ כ.
15. חולי יל"ד **וסוכרת סוג 2**, או חולי **אי ספיקה כלייתית**, נמצאים בסיכון קרדיוווסקולרי גבוה, ולכן מומלץ להתחיל טיפול תרופתי מיד ובמקביל לשינוי אורחות חיים כבר בערכים של **130 מ"מ כ סיסטולי ומעלה, ו-80 מ"מ כ דיאסטולי** ומעלה כמפורט בסעיף 6.

יעדי לחץ הדם במדידות מרפאתיות

1. ההמלצות ליעדי לחץ הדם מבוססות על 2 מטה-אנליזות של מחקרי RCT, אשר הוכיחו באופן מובהק כי הפחתת לחץ הדם לערכים שבין 120-129 מ"מ כ סיסטולי, 70-79 מ"מ כ דיאסטולי, מפחיתים את שיעור המאורעות הקרדיו-ווסקולריים, ואת שיעורי התמותה, בהשוואה ליעד לחץ דם פחות מ- 140 מ"מ כ סיסטולי ו-90 מ"מ כ דיאסטולי, בכל דרגות רמות הסיכון, עד גיל 65 שנים. היות שרוב התועלת מושגת כבר בהורדת לח"ד אל מתחת ל- 140/90 מ"מ כ וההורדה הנוספת אל מתחת ל- 130/80 מ"מ כ עלולה להוביל ליותר תופעות לוואי, ישנו עדין דיון לגבי הגישה הנכונה.
2. **בקווים המנחים האחרונים שפרסם האיגוד האירופאי ליל"ד ב 2023 ההנחיה היתה להוריד בשלב ראשון את לח"ד אל מתחת ל- 140/90 מ"מ כ ורק בהמשך, אם ניתן ללא ת"ל, להמשיך ולהוריד אל מתחת ל- 130/80 מ"מ כ. אולם האיגוד הקרדיולוגי האירופאי ממליץ בהנחיות משנת 2024 לשאוף כבר מהתחלה לערך נמוך מ- 130/80 מ"מ כ, ואנחנו מאמצים את הגישה הזו על פני הגישה ההדרגתית.**
3. לא מומלצת הפחתה של לחצי הדם לפחות מ- 120 מ"מ כ סיסטולי ו-70 מ"מ כ דיאסטולי, עקב חשש לתת לחץ דם תנחתי, איבודי הכרה, וירידה בזרימת הדם לאיברים חיוניים (היפופרפוזיה).
4. **הגישה הזו תקפה גם למבוגרים בני 65-79.**
5. **במבוגרים, גילאי 80 שנים ומעלה**, היעד הראשוני הוא הפחתת לחצי הדם לטווח שבין 140-150 מ"מ כ סיסטולי. במידה והטיפול נסבל היטב, **ניתן להפחית את לחצי הדם הסיסטוליים לטווח שבין 130-139 מ"מ כ**, בתנאי שהלחץ הדיאסטולי לא יפחת מ- 70 מ"מ כ. המלצה זאת מבוססת על ניתוח תת-מחקרים של HYVET ושל SPRINT בכל מקרה, בקבוצת גילאים זאת נדרשת הערכה של מידת השבריריות של המטופל והתאמה אישית של יעדים בהתאם.
6. **בחולים עם מחלת לב כלילית**, מטה-אנליזות של מחקרי RCT, מצאו הפחתה נוספת בשיעורי תמותה ותחלואה קרדיו-ווסקולרית כאשר יעד לחץ הדם הוא בטווח של 120-129 מ"מ כ סיסטולי, ו-70-79 מ"מ כ דיאסטולי.
7. **בחולים לאחר אירוע מוחי קבוע או חולף**, מספר מחקרים ומספר מטה-אנליזות הוכיחו כי לחצי דם סיסטוליים בטווח שבין 120-140 מ"מ כ מפחיתים את מספר המאורעות הקרדיו-ווסקולריים בכלל, ומאורעות מוחיים בפרט. לכן, ההמלצה היא במידה ונסבל, להגיע ליעד שבין **120-129 מ"מ כ סיסטולי, 70-79 מ"מ כ דיאסטולי**, תלוי במצבו התפקודי, המנטלי, ומידת השבריריות של המטופל.
8. **בחולי סוכרת סוג 2, ובחולי אי ספיקה כלייתית עם וללא סוכרת**, ההמלצה היא לשאוף ליעד של **פחות מ- 130 מ"מ כ סיסטולי, 80 מ"מ כ דיאסטולי**, בעיקר באילו עם הפרשת חלבון מעל 300 מג'דל. המלצה זאת מבוססת על ניתוח תת-מחקרים גדולים שהוכיחו ירידה במספר אירועים קרדיו-ווסקולריים, אירועי תמותה, התדרדרות בתפקוד

הכלייתי בערכים אלה בהשוואה ליעד של לחצי דם 130-139 מ"מ סיסטולי, 80-89 מ"מ דיאסטולי (45-54).

9. סיכום יעדי לחץ דם לפי שיטת המדידה:

א. מדידה במרפאה: 130\80 מ"מ"כ

ב. מדידה בבית: מתחת ל- 130\80 מ"מ"כ

ג. הולטר לחץ דם - 24 שעות:

• ממוצע בשעות הערנות: מתחת ל- 130\80 מ"מ"כ

• ממוצע בשעות השינה: מתחת ל- 120\70 מ"מ"כ

REFERENCES

1. Williams B, Kjeldsen SE, Parati G, Banach M, Burnier M, Chalmers J, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. Eur Heart J. 2024;45(38):3912-4032.
2. 2023 ESH Guidelines
Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti-Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH). J Hypertens. 2023;41(12):1874-2071.
3. 2025 ACC/AHA Guidelines
Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2025 AHA/ACC Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Hypertension. 2025

פרק 7

טיפול ביתר לחץ דם - מפתוגנזה לפרמקולוגיה

ד"ר כרמית אלמוג-משולם

פרופ' עדי לייבה

מבוא:

לחץ הדם נקבע ע"י מערכת יחסי גומלין בין שחקנים רבים: הכליה, הלב, כלי הדם, המערכת הניורוהורמונלית והמערכת החיסונית 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.

יל"ד ראשוני קשור לגיל מבוגר, הפרעה כלייתית נסתרת, השמנה, קשיות עורקים, טרשת עורקים, צריכת מלח נתרן גבוהה, צריכה נמוכה של מלח אשלגן ושתיית אלכוהול מופרזת. בחלק מהחולים, עם הזמן, יל"ד ראשוני עשוי להתפתח ליל"ד שניוני מנזק כלייתי שנגרם עקב יל"ד. או להופיע בו זמנית עם יל"ד שניוני אחר, למשל, היפראלדוסטרוניזם ראשוני.

חלק ניכר מחולי יל"ד, מראים רגישות למלח כלומר לחץ הדם עולה עם הגברת צריכת מלח ומגיב בירידה להגבלת מלח או משתנים. כפי שנפרט קיימות מספר תיאוריות להסבר המנגנון שבו כמות צריכת המלח משפיעה על לחץ הדם.

הכוחות הקובעים הבסיסיים הקובעים את לחץ הדם - חוק אוהם

המרכיבים הקובעים את לחץ הדם כפי שמבוטאים בחוק אוהם הינם: $AP = TPR \times CO \text{ mean}$
כאשר:

$CO =$ תפוקת הלב, $TPR =$ תנגודת פריפרית כללית, $MAP =$ ל"ד עורקי ממוצע

תפוקת הלב נקבעת ע"י: $CO = SV \times HR$; נפח פעימת לב * קצב הלב. נפח הפעימה נקבע לפי הקונטרקטיליות של שריר הלב וההחזר הורידי.

ככלל, תפוקת הלב שווה להחזר הורידי (מצב של הפרעה קיצונית בהתכווצות הלב, הינו חריג לכך). ההחזר הורידי נקבע 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 (1).

אוטורגולציה ברמה הרקמתית (ראה תרשים מס 1)

קיימת גם אוטורגולציה מקומית של זרימת הדם לאיבר/רקמה בטווח רחב של לחצי דם, בהתאם לצרכי הרקמה. זאת, על מנת למנוע איסכמיה מחד והיפרפרפוזיה, בצקת וברו טראומה לרקמה ולכלי הדם, מאידך (כפי שקורה בשוק וביל"ד ממאיר בהתאמה) שהיו יכולות קורות אם לחץ הפרפוזיה לרקמה היה מועבר ישירות ללא שינוי בנוכחות הפלוקטואציות של לחץ הדם הכללי. מתיחת דופן הארתריולה מפעילה זוקונסטריקציה מיוגנית במנגנון עצמאי מכני. לארתריולות במוח ובכליה - יכולת מיוגנית רבה לעומת שאר האיברים (2).

תרשים מספר 1 (מתוך רפרנס מס 1)

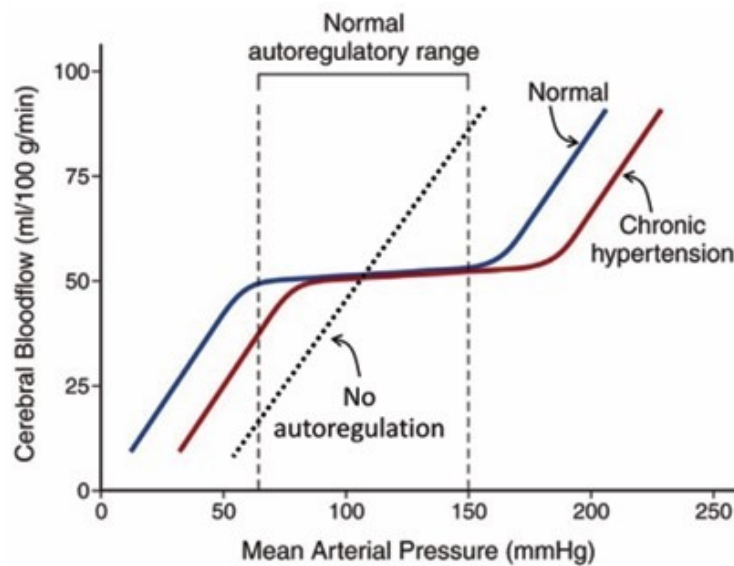
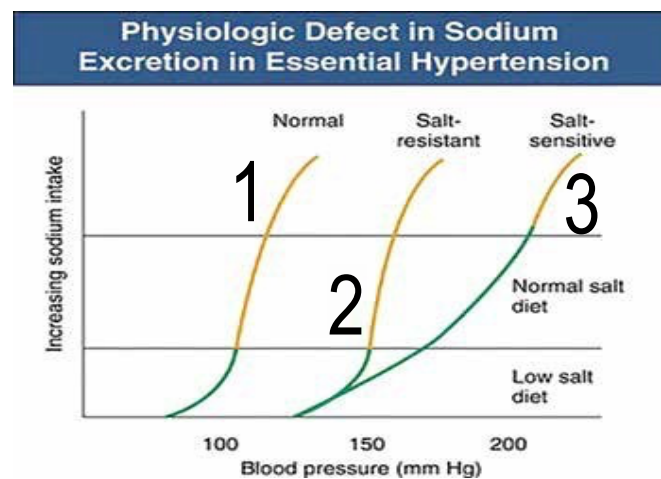


FIG. 5.1 Autoregulation of blood flow during acute changes in mean arterial pressure in people with normal blood pressure (*blue curve*), with chronic hypertension (*red curve*), and with inability to autoregulate blood flow (*black dashed line*). The dashed vertical lines indicate the approximate normal range of autoregulation in many tissues.

תרשים מספר 2



Renal pressure natriuresis - הינו תהליך בו עלית נפח דם משנית להגדלה בצריכת מלח, גורמת לעלית ל"ד ועליה זו מאפשרת הפרשת עודף המלח והמים, שמשרת את מטרת שמירת מאזן הנתרן והמים בנוכחות שינויים בצריכת המלח. עקומה 1 בנבדקים בריאים, כלומר אנשים שהכליה והמערכות הנורוהורמונליות מתפקדות היטב, עליה בצריכת המלח גוררת שינוי מינמלי בל"ד עם עקומה תלולה אופיינית: כלומר שינוי גדול בצריכת מלח גורר שינוי מינימלי בלחץ הדם

1. הם לא נזקקים לעליית לחץ הדם ול **pressure natriuresis** מופרז כדי להפריש את המלח.
2. באנשים עם יל"ד כרוני אבל כזה שבו יש resetting של העקומה ימינה, ללא שינוי של שיפוע העקומה ואזי לחץ הדם קרוי Salt Resistant Hypertension, כלומר תהליך הפרשת המלח קורה בהבדל קטן של עלית ל"ד אך ערך הבסיס גבוה.
3. באנשים שהם salt sensitive, שיפוע העקומה של הפרשת מלח לפי לחץ הדם יהיה מתון יותר, בנוסף להסטה ימינה, כלומר התהליך פחות יעיל.

בקרת ל"ד בטווח המידי והקצר

למערכת העצבים הסימפטטית תפקיד עיקרי בבקרה לטווח קצר והמידי על לחץ הדם. עצבוב כלי הדם והלב מאפשר תיקון בעוצמה רבה מאוד ללחץ הדם תוך שניות ע"י השפעה מכווצת או מרחיבה על כלי הדם וכן השפעה על קצב הלב והקונטראקטיליות שלו. מערכת זו פועלת בעיקר דרך ברו רצפטורים (הרגישים למתיחה) וכמורצפטורים (הרגישים להיפוקסיה)(3).

בפרק הזמן של **כחצי שעה עד מספר שעות** - מופעלים עוד מנגנונים: התגובה הקונסטריקטורית של אנגיוטנסין II, מנגנון stress relaxation ו capillary fluid shift - מעבר נוזלים דרך קפילרות ממחזור הדם להתאמת נפח הדם (3).

בקרת לחץ הדם בטווח הארוך, רגישות למלח ועמידות למלח

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

כאמור, בחלק ניכר מהאנשים עם יל"ד כרוני יש רגישות למלח. ובכ"ז ברובם (אך לא בשמנים) תפוקת הלב, הקשורה במלח ובנפח, אינה מוגברת. התנגדות הפריפריית TPR, לעומת זאת, מוגברת. הדבר נכון גם באנשים עם היפראלדוסטרוניזם או בהעמסת מלח באנשים עם ירידה בתפקוד הכלייתי.

התאוריה הקלאסית של גייטון ליצירת יל"ד תלוי מלח, מסבירה מצב זה בכך שבשלב הראשונים, צריכת המלח המוגברת אכן גורמת לעלית הנפח. זו גורמת לעלית לחץ דם ועליה זו גורמת ל- pressure Natriuresis, כלומר, להפרשת המלח העודף על ידי הכליה, המתאפשרת בזכות לחץ הדם שעלה, ומביאה לשמירה על מאזן הנתרן הקודם. לכן נפח הדם ו- CO חוזרים להיות נורמליים. אם יש פגמים בהפרשת הנתרן, התהליך פחות יעיל ו"דרוש" לחץ דם גבוה יותר כדי לאפשר היפטרות מהמלח העודף (הסבר מפורט יותר לקונספט ה- pressure natriuresis ועקומות לחץ דם\ תפקוד כלייתי של גייטון מופיע בתרשים מספר 2 מספר ובהסבר שמתחתיו). וכך, לפי התיאוריה הקלאסית, בעקבות עלית ל"ד שחלה, מתרחשת אוטורגולציה כלומר וזוקונסטריקציה בארתריולות, לצורך שמירת זרימה ניאותה ברקמות. כלומר העלייה הנצפית ב- TPR היא בעצם מנגנון תגובתי ללחץ הדם המוגבר ולא הסיבה הראשונית לו (4,5).

הפעלה חוזרת של הווקונסטריקציה 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 כרונית בלחץ הפרפוזיה (תרשים מספר 1 קו אדום). לכן, בהיפרטנסיביים כרוניים, גם לחצי דם בתחום החמור עשויים לא לגרום לפגיעה אקוטית באיברי מטרה (אותו מצב שמוגדר כ- hypertensive emergency או כפי שכונה בעבר "יל"ד ממאיר") ואילו אלו שחווים הורדת ל"ד תרופתית או אחרת, לערכים תקינים, הינם בסכנה של איסכמיה לאיברים. ומכאן הצורך בטיפול התחלתי מדוד מאוד במצב זה.

לעומת התיאוריה של גייטון, לפי תיאוריות שהוצעו בשנים האחרונות, העלייה בנפח הדם ובתפוקת הלב בהיפרטנסיביים רגישים למלח, הינה נורמלית (כלומר שווה בגודלה לזו שקורית בנורמליים נורמוטנסיביים שאינם רגישים למלח שמקבלים הגברת תצרוכת מלח) ולכן מקור הבעיה אינו הפרשה אבנורמלית של מלח מהכליה אלא הבעיה היא בזוקונסטריקציה או אפילו רק היעדר וזודילטציה מתבקשת (שנצפית בנורמאליים), שגורמת ל- TPR גבוה בצורה

יחסית למתבקש = vasodysfunction (6,7). לגבי הקשר בין צריכת המלח ל- vasodysfunction זה הוצעו מספר הסברים מנגנוניים הקשורים למאגר מלח בעור, תעלות ENAC, הפעלת תאי המערכת החיסונית, דלקת ועוד (6,7,8,9,17). אנו יודעים כיום על מאגרי מלח בעור וברקמות נוספות, שאינם שותפים במשוואה "מלח=נפח" המניחה קיום מלח כפעיל אוסמוטית. נכון 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 היפולמי - בעיקרון המלח שאנו צורכים בממוצע שווה למלח שאנו מפרישים בממוצע.

התאוריה של גייטון בנוגע ליל"ד כרוני, אשר גורסת, שבכל צורות היל"ד הכרוני חייב להיות pressure natriuresis לקוי (שכן אחרת, גם יל"ד מסיבה אחרת היה צריך לגרום ליותר הפרשת מלח) זכתה לביקורת וערעור על תקפותה כהכרחית להסבר כל צורה של יל"ד כרוני. חלק מהביקורת נוגע גם להגדרת הנתיוריזיס כנובע מעלית ל"ד (pressure) בהכרח, ולא מנפח ועוד. אולם מקובל שכמנגנון, גם אם לא בלעדי, בקיום יל"ד כרוני, יש לה מקום וחשיבות.

מנגנונים כלייתיים ביל"ד תלוי מלח

בחולי יל"ד תלוי מלח רבים, קיימת פגיעה כלייתית אינטריוורטיות כלשהי או פגיעה באחד ממרכיבי הבקרה הניירוהורמונלית כמו אקטיבציה פתולוגית של מערכות אנטינורטיות כמו RAAS (מערכת רנין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון) או SNS (מערכת העצבים הסימפתטית) ו-RSNS (מערכת העצבים הסימפתטית הרגלית). טיפול תרופתי או אחר בליקויים אלו מהווה את הבסיס לטיפול ביל"ד.

מצבים המאופיינים בעליה ברגישות למלח: פגיעה כליתית משנית לסוכרת, משנית ליל"ד ומגוון מחלות כליה אחרות, מוטציות הגורמות לספיגת מלח טובולרית מוגברת, הזדקנות, גזע שחור. הפגיעות הכלייתיות מתחלקות למספר סוגים (3):

1. אובדן מסת נפרונים מתפקדים.

2. פגיעה לא הומוגנית בתנגודת פרה גלומרלרית.

3. חוסר יכולת לווסת את מערכת ה-RAAS.

4. מוטציות שגורמות באופן ישיר להגברת ספיגת מלח בייחוד בנפרון הדיסטלי.

פגיעות שכאלו ניתן למצוא במצבים האלו, בין היתר: כריתה של חלק מהכליה, אוטם של חלק מהכליה, דלקת טובולואינטרסטיציאלית, הסנתת הכליה בתאי דלקת, IgA nephropathy, hydronephrosis. כל אי ספיקת כליות כרונית - קשורה ל salt-sensitivity והרגישות למלח מחמירה ככל שהסינון הגלומרולרי יורד.

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 - RAAS - הפעילות החשובה ביותר של מערכת קריטית זו על הפרשת מלח וווסיות 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 ניתן לדכא גם כשהמלח/נפח גבוהים. באופן פרדוקסלי גם דיכוי מלא קבוע של מערכת ה-RAAS גורם ליל"ד תלוי מלח, מכיוון שכאן לא ניתן לדכא, בעת מתן מלח, את המערכת המדוכאת ממילא מקסימלית (10). מצבים כאלו של דיכוי מקסימלי של ה-RAAS קיימים במחלות הגנטיות הבאות (11):

Gordon Syndrome, Apparent Mineralocorticoid excess, Liddle Syndrome, Liddle Syndrome, GRA, congenital adrenal hyperplasia, activating MR mutation exacerbated by pregnancy, familial hyperaldosteronism

מתן מעכבי ACE, ARB 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 ומשתנים.

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 ודיכוייה בזמן צריכה מוגברת, מאפשר שינויים מינימליים בלבד בלחץ הדם למרות טווח רחב של צריכת נתרן. הוא פועל במספר דרכים לספיגת המלח:

1. הגברת ספיגת המלח בכליה באופן ישיר. אנגיוטנסין II גורם ישירות לספיגה מחדש של נתרן על ידי פעולתו על הממברנה הלומינלית והבזולתרלית. בטובולי הפרוקסימלי הוא מגביר ספיגה מחדש של נתרן ע"י הגברת פעילות Na/H exchanger וגם Na/K+ ATPase.

בלולאה ע"ש הנלה הוא מגביר את פעילות ה- NKCC2. לאנגיוטנסין השפעה דומה גם על הטובולי הדיסטלי והצינורית המאספת.

2. הגברת הפרשת אלדוסטרון מהאדרנל.

3. כוץ הארתריוולה האיפרנטית - efferent - מביאה להקטנת הלחץ ההידרוסטטי הפריטובולרי ומאיך להגברת ה- fraction filtration 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- נתריוריזיס, וזודילטציה וגם עיכוב פרוליפרציה 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 (12) 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, אשלגן ובמידה מועטה ACTH. קישורו לרצפטורים המינרלוקורטיקואידיים MR=principal cells בטובולי הדיסטלי, מביא לייצור והכנסה של משאבות +Na+/K ATPase - בממברנה הבזולתרלית ושל **Enac** תעלות נתרן רגישות לאמילוריד בממברנה הלומינלית ומביא לספיגת נתרן והפרשת אשלגן מוגברות. כמו כן, הוא גורם לפיברוזיס ורימודלינג בלב ופגיעה באנדולת. בנוסף לפעולות גנומיות איטיות אלו קיימים גם מנגנונים לא גנומיים (דרך קישור ל- MR אך ללא כניסה לגרעין) שקורים תוך דקות, אשר קשורים לזוקונסטריקציה, לסטרס חמצוני ודלקת וככל הנראה גם לראבסורבציה נתרן (13).

תעלות Enac קיימות גם בתאי המערכת החיסונית, בתאים מציגי אנטיגנים antigen presenting cells, ומצטברות עדויות על כך שכניסת מלח לתאים גורמת תגובה אימונית הקשורה בעלית ל"ד ולכן יש להם תפקיד ביל"ד רגיש למלח (13,14,15). ייתכן שיש תפקיד לרצפטור הגלוקוקורטיקואידי ולא המינרלוקורטיקואידי בתאים מיאלואידיים במצב זה (15).

אלדוסטרון המופרש באופן אוטונומי או "מופרז" תורם להיוצרות 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 משחשבונו, 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 היטב לחסימת Mineralocorticoid Receptor או לאמילוריד הם בעלי עודף משקל או השמנה. השמנה מפעילה את הרצפטור למינרלוקורטיקואידיים ואת ה- ENaC ללא קשר לאלדוסטרון.

בנוסף, קיימת פעילות אלדוסטרון לא גנומית ושאינה מתווכת דרך קישור לרצפטור מינרלוקורטיקואידי, אשר גורמת גם היא לאפקטים שליליים בכליה ובלב. בעקבות טיפול בחסם הרצפטור המינרלוקורטיואידי (ספירונולקטון \אפלרנון \פינרנון), ישנה עליה ברמות האלדוסטרון אשר עלול לפעול באפקטים הלא גנומיים/ לא קלאסיים. כנגד אפשרות זו פותחה קבוצת ה- aldosterone synthase inhibitors (בתוכן בקסדרוסטאט), קבוצת תרופות חדשה לטיפול ביל"ד (13).

תפקיד מערכת העצבים הסימפתטית - SNS בבקרת ל"ד ארוכת טווח

כאמור, ל- SNS תפקיד חשוב בוויסות ל"ד לטווח קרוב, דרך השפעה על כיווץ כלי דם והשפעה כרונוטרופית וינוטרופית על הלב. לטווח רחוק, מערכת העצבים מעורבת גם דרך המערכת הסימפתטית הכלייתית, לה תפקיד חשוב בוויסות של ל"ד ובפתוגנזה של יל"ד. אקטיבציה עודפת של ה- SNS הכלייתית גורמת להפרשת רנין מוגברת, ספיגת מלח ו- pressure natriuresis לקוי. מערכת העצבים הסימפתטית של הכליה היא החוליה המקשרת בין "המערכת האוטונומית" והשפעתה על לחץ הדם ובין "בקרה על המלח והנפח" בגוף.

ידוע שאקטיבציה סימפתטית 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 (16). ייתכן שביל"ד כרוני יש resetting שלהם לערכי ל"ד גבוהים יותר, ועל כן חשיבותם אולי פוחתת ביל"ד כרוני. מאידך יש תימוכין רבים לתאוריה שליקוי ברורצפטורים גורם לשונות גדולה יותר בלחצי הדם. שונות זו, כשלעצמה גורמת לפגיעה באיברי מטרה- כליה, לב, כלי דם.

דנרביה של עורקי הכליה, שמפחיתה את הטונוס הסימפטטי ב- RSNS הינה כלי טיפולי שנכנס לשימוש, בינתיים בייחוד בחולים עם יל"ד עמיד או יל"ד עיקש (רפרקטורי), לאחר שהצטברו ראיות לאפקטיביות שלה בהורדת ל"ד. לרוב המשמעות היא הפחתת מספר התרופות להן נזקק החולה (17).

Baroreflex Activation Therapy היא עוד אפשרות טיפול פולשנית בעלת היגיון פיזיולוגי. נכון לעת הזו לא הוכחה עליונות שלה על פני טיפול תרופתי מיטבי. וגם הצירוף שלה לטיפול תרופתי מיטבי, אף שמוריד את ערכי לחץ הדם, בעיקר במרפאה - יעילותו לטווח הארוך טרם הוכחה.

References:

1. Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease, by Bakris GL, Sorrentino MJ, Laffin L.J forth edition.2024.
2. Carlstrom M, Wilcox CS, and Arendshorst WJ: Renal autoregulation in health and disease. *Physiol Rev* 2015; 95: pp. 405-511
3. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, Fifteenth Edition, 2025 chapters 18,19
4. Hall JE: Renal Dysfunction, Rather Than Nonrenal Vascular Dysfunction, Mediates Salt-Induced Hypertension. *Circulation* 2016; 133: pp. 894-906
5. Cowley AW: The concept of autoregulation of total blood flow and its role in hypertension. *Am J Med* 1980; 68: pp. 906-916
6. Morris RC Jr, Schmidlin O, Sebastian A, Tanaka M, Kurtz TW. Vasodysfunction That Involves Renal Vasodysfunction, Not Abnormally Increased Renal Retention of Sodium, Accounts for the Initiation of Salt-Induced Hypertension. *Circulation*. 2016 Mar 1;133(9):881-93

7. Kurtz TW, DiCarlo SE, Pravenec M, Morris RC Jr. The American Heart Association Scientific Statement on salt sensitivity of blood pressure: Prompting consideration of alternative conceptual frameworks for the pathogenesis of salt sensitivity? *J Hypertens*. 2017 Nov;35(11):2214-2225
8. Laffer CL, Scott RC III, Titze JM, Luft FC, and Eljovich F: Hemodynamics and Salt-and-Water Balance Link Sodium Storage and Vascular Dysfunction in Salt-Sensitive Subjects Hypertension, Volume 68, Issue 1, July 2016; Pages 195-203
9. Linz P, Santoro D, Renz W, et al: Skin sodium measured with. *NMR Biomed* 2015; 28: pp. 54-62
10. Hall JE, Guyton AC, Smith MJ, et al: Blood pressure and renal function during chronic changes in sodium intake: role of angiotensin. *Am J Physiol* 1980; 239: pp. F271-F280
11. Rossier BC, 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
12. Crowley SD, Gurley SB, Herrera MJ, 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
13. Fioretti F: Aldosterone and Aldosterone Modulation in Cardio-Kidney Diseases Fra, *JACC VOL. 86, NO. 5, 2025:354-373*
14. Ertuglu LA: Regulation of human salt-sensitivite hypertension by myeloid cell renin-angiotensin-aldosterone system. *Front. Physiol.*, 18 July 2023 Volume 14 - 2023
15. [Preprint]. Albritton CF: Myeloid Cell Glucocorticoid, Not Mineralocorticoid Receptor Signaling, Contributes to Salt-Sensitive Hypertension in Humans via Cortisol. *bioRxiv* 12:2024
16. Díaz-Morales N, Baranda-Alonso EM, Martínez-Salgado C, López-Hernández FJ. Renal sympathetic activity: A key modulator of pressure natriuresis in hypertension. *Biochem Pharmacol*. 2023 Feb;208: 115386
17. Choi HY, Park HC, Ha SK. Salt Sensitivity and Hypertension: A Paradigm Shift from Kidney Malfunction to Vascular Endothelial Dysfunction. *Electrolyte Blood Press*. 2015 Jun;13(1):7-16.

פרק 8

טיפול פארמקולוגי לאיזון יתר לחץ-דם

ד"ר אדוארדו פודחרני

ד"ר אופיר אייל

ד"ר מאור וענונו

ד"ר נעה מור

רוב המטופלים הסובלים מיתר לחץ דם יידרשו לטיפול תרופתי לשם השגת איזון של ערכי לחץ הדם. מטרת הטיפול היא מניעת סיבוכים ואירועים קרדיווסקולריים, ויש לשלבו עם התאמות באורחות החיים.

1. תרופות הקו הראשון לטיפול ביל"ד

קבוצות התרופות המומלצות כקו ראשון לטיפול ביתר לחץ דם הן: מעכבי ACE, ARBs, חוסמי תעלות סידן ומשתנים מסוג תיאזיד או דמויי תיאזיד. תרופות אלו הוכחו כיעילות בהפחתת לחץ דם, בצמצום תחלואה ותמותה קרדיווסקולרית, והן בעלות פרופיל סבילות ובטיחות טוב (1-3).

חוסם מערכת רנין-אנגיוטנזין

מעכבים של ה-Angiotensin Converting Enzyme (ACEi) ומעכבים של הקולטן לאנגיוטנזין (ARB) Angiotensin Receptor Blocker חוסמים את ציר רנין-אנגיוטנזין ביעילות דומה. הוכח כי ACEi מפחיתות תחלואה ותמותה קרדיווסקולרית. הן יעילות בהפחתת מסת שריר הלב בחולים עם היפרטרופיה של שריר הלב (Hypertrophy, LVH), מניעת פגיעה בעורקים הקטנים (small artery remodeling) והפחתת קשיחותם. בנוסף, בנכחות אלבומינוריה יש עדיפות לתרופות אלה המפחיתות אותה ומאטות את התקדמות מחלת הכליות (1,4-6).

ל-ARBs יעילות דומה בהפחתת לחץ דם ותוצאים קרדיווסקולריים (7-9), אך הן מתאפיינות בסבילות טובה יותר בשל שכיחות מופחתת משמעותית של שיעול ואנגיואדמה (7).

ככלל קבוצת תרופות אלו נחשבת לבעלות פרופיל תופעות לוואי מיטבי בהשוואה לאפשרויות הטיפול האחרות, כאשר תופעות הלוואי העיקריות הן החמרה הפיכה בתפקוד הכליות והיפרקלמיה (בעיקר בנכחות ליקוי בתפקוד הכליות).

מומלץ שלא לשלב ACEi ו-ARBs מאחר שהשילוב אינו משרפר יעילות אך מגביר סיכון לפגיעה כלייתית ולהיפרקלמיה (10-12).

חוסם תעלות הסידן

חוסמי תעלות סידן, Calcium Channel Blockers (CCB), נהוג לחלק לשתי תתי-קבוצות, אשר העיקרית ביניהן בשימוש בהתוויה לטיפול ביל"ד היא הדיהידרופירידינים (dihydropyridines, DHP). תרופות אלה פועלות על תעלות סידן של השריר החלק בדפנות כלי הדם (סלקטיביות וסקולרית) והן כוללות תכשירים דוגמת אמלודיפין ולרקנידיפין. תרופות אלו יעילות במיוחד בקרב האוכלוסייה המבוגרת. תופעת לוואי מרכזית שלהן היא הופעת בצקות פריפריות ובאופן נדיר יחסית עיבוי של החניכיים.

הבצקות הפריפריות נובעות מהרחבת כלי דם בארטריולות בתת-עור, ולא מצבירת מלח. אף שאינן מסוכנות, הן עלולות לגרום לאי נוחות ניכרת. הן נצפות בעיקר ב-amlodipine. ישנן עדויות לכך שמתן סטראואיזומר של אמלודיפין - levamlodipine או amlodipine (S) בחצי מהמינון המקורי, כרוך בפחות בצקת פריפרית.

חוסמי תעלות סידן שאינם דיהידרופירידינים (Non-DHP CCBs), ורפמיל ודילטיאזם, אינם מומלצים כטיפול בקו ראשון ליל"ד. הם פועלים באופן בלתי סלקטיבי על כלי הדם ומשפיעים בעיקר לבבית ויש להם אפקט כרונוטרופי ואינוטרופי שלילי (13). בנוסף, הם בעלי פוטנציאל לאינטראקציות תרופתיות משמעותיות, בעיקר דרך עיכוב CYP3A4 ו- (14-16) P-glycoprotein (Pgp). תופעות הלוואי העיקריות הן גסטרואינטסטינליות, בדגש על עצירות.

משתנים מסוג תיאזידים, או דמויי תיאזידים, דוגמת אינדפמיד

תרופות אלה מורידות לחץ דם בעיקר על ידי עיכוב קו-טרנספורטר הנתרן-כלוריד (NCC) בצינורית המפותלת הדיסטלית, ומעודדות הפרשת נתרן בשתן. לאינדפמיד יש גם השפעות ישירות על כלי הדם, התורמות ליתרונותיה הקרדיווסקולריים. תרופות אלו יעילות לאיזון לחץ דם, למניעת תחלואה ותמותה קרדיווסקולרית ולהפחתת תסמיני אי-ספיקת לב. אינדפמיד וכלורתלדון, לעומת הידרוכלורתיאזיד, מתאפיינות בזמן מחצית חיים ארוך יותר ובאפקט משמעותי יותר בהפחתת לחץ הדם, אם כי עד כה לא הודגמה עדיפות מובהקת בתוצאים קרדיווסקולריים וכלייתיים (17,18).

תופעות הלוואי של תרופות אלה כוללות בעיקר היפונתרמיה, היפוקלמיה, היפראוריצמיה, היפרקלצמיה ועלייה בתנגודת לאינסולין עד כדי הופעת סוכרת. תוספת אשלגן ו/או משתן שומר אשלגן יכולה להקטין שכיחות של היפוקלמיה והופעת סוכרת (19).

מקובל לומר שיעילות השיתון של תיאזידים ואינדפמיד יורדת בחולים עם eGFR קטן מ- 30 מ"ל לדקה וניתן לשקול הוספה או החלפה עם משתני לולאה כגון פורוסמיד. לציין כי כלורתלדון, שאינה זמינה בארץ, נמצאה יעילה בהפחתת ל"ד ומיקרואלבומינוריה במטופלים עם יל"ד עמיד ו- eGFR בין 15-30 מ"ל/דקה/1.73 מ"ר (20).

תרופות נוספות

כאמור, קבוצות התרופות שפורטו לעיל מהוות את קווי הטיפול הראשונים ביל"ד, בנפרד או בשילובים של 2 ובמידת הצורך 3 תרופות מביניהן.

התרופות שלהלן אמנם יעילות בהורדת ל"ד, אך יש פחות עדויות ליעילותן בשיפור תוצאים קרדיווסקולריים, או שהן כרוכות ביותר תופעות לוואי. לאור זאת הן אמורות להתווסף לטיפול רק בחולים עם בעיית סבילות לקווי הטיפול הראשונים, לחולים שלחץ הדם שלהם אינו בשליטה לאחר מיצוי שילוב תרופות קו ראשון (כלומר מטופלים עם יל"ד עמיד) או באוכלוסיות מיוחדות - ראו פירוט על בחירת טיפולים במצבים אלה בפרקים הבאים.

חוסמי קולטני בטא

חוסמי בטא נחשבים לטיפול יעיל במצבים קליניים ייחודיים, כגון תעוקת חזה, אי-ספיקת לב עם ירידה בתפקוד הסיסטולי (Reduced Ejection Fraction, כלומר $< 45\%$) ובצעירים עם יתר לחץ דם המלווה בטכיקרדיה (21). הטיפול בחוסם בטא הניתן בהתוויות אלה יועיל לאיזון לחץ הדם; בהיעדרן חוסמי בטא מומלצים כקו טיפול חמישי (רק אחרי תוספת MRA או ASI).

מטא-אנליזות וניסויים אקראיים כפולי-סמיות הדגימו את יעילותם של חוסמי קולטני בטא בהפחתת תחלואה ותמותה קרדיווסקולרית, בעיקר בקרב חולים עם אי-ספיקת לב ופעילות סימפתטית מוגברת דרך חסימת קולטני β באתרי המטרה (21). עם זאת, יעילותם במניעת שבץ מוחי, בהפחתת מסת שריר הלב ובהשפעה מיטיבה על קשיות העורקים ועל מבנה העורקים הקטנים (small artery remodeling, arterial stiffness) נחותה מזו של משתנים או תרופות מקבוצות אחרות.

בדומה למשתנים, חוסמי בטא עלולים להעלות את הסיכון להתפתחות סוכרת, בעיקר בקרב חולים עם תסמונת מטבולית (22,23).

קבוצת חוסמי הבטא איננה אחידה. עיקר המחקרים ההשוואתיים שבחנו את יעילותם בטיפול ביתר לחץ דם נעשו בין תרופות מהדור הראשון (שאינן סלקטיביות לרצפטורים הבטא-אדרנרגיים) ומהדור השני (סלקטיביות לרצפטורי β_1) לבין תרופות אחרות להורדת לחץ דם. הדור השלישי כולל תרופות בעלות פעילות ואזודילטורית, המשלבות חסימה של רצפטורי אלפא ובטא.

הפרופיל המטבולי ותופעות הלוואי של הדורות החדשים נוחים יותר, עם שכיחות מופחתת של הפרעות בתפקוד המיני, התפתחות סוכרת או ברונכוקונסטריקציה (24,25).

חסמי קולטני אלדוסטרון (Mineralocorticoid Receptors Antagonists, MRAs)

ככלל, תרופות אלו מומלצות כקו הרביעי לטיפול ביל"ד. הן יעילות במקרים של יל"ד עמיד ובחולים עם יל"ד משני לאלדוסטרוניזם ראשוני. ספירונולקטון היא התכשיר העיקרי בקבוצה. אפארטון פחות יעילה בהורדת ל"ד, אך היא יכולה להיות תחליף למטופלים המפתחים תחת טיפול בספירונולקטון תופעות לוואי אנטי-אנדרוגניות, ובפרט גינקומסטיה (26).

שימוש בתרופות אלה כרוך בסיכון להיפרקלמיה, במיוחד בקרב חולים עם אי ספיקת כליות ובפרט מאחר שרוב החולים המקבלים אותן יהיו מטופלים כבר גם בחוסמי ACE או ARB. על כן נדרש מעקב אחר רמות האשלגן, תוך נקיטת משנה זהירות עם ערכי אשלגן מעל 4.5 מא"ק/ל לפני התחלת הטיפול. אם ערך האשלגן הבסיסי מעל 5 מא"ק/ל ככלל עדיף להימנע בתכשירים אלה. שימוש בקושרי אשלגן עשוי לפתור בעיה זו (27,28).

חסמי קולטני אלפא-1

מומלץ לא לטפל בחסמי קולטני אלפא כתרופה יחידה לאיזון ל"ד בגלל יעילותן הפחותה במניעת תחלואה קרדיווסקולרית. התרופה העיקרית במשפחה זו היא דוקסזוסין, בעוד שחוסמי אלפא-1 אחרים סלקטיביים יותר לערמונית ועל כן השפעתם בהורדת לחץ הדם פחותה.

תרופות אלה עלולות לגרום לתת ל"ד תנחתי (אורטוסטטיזם) קשה המוביל לנפילות ולשברים. לכן הן פחות מומלצות באוכלוסייה קשישה ו/או שברירית (frail).

תרופות אחרות

אגוניסטים אלפא-2 שיש להם גם השפעה מרכזית (קלונדין ואלפה מתיל-דופה) ומרחיבי כלי דם ישירים (מינוקסידיל והידרלזין) גורמים בשכיחות גבוהה לתופעות לוואי משמעותיות. בהתאם לכך, השימוש בתרופות אלה צריך להיות מוגבל למקרים נדירים.

אמילוריד (amiloride) היא מעכב של ה-ENaC, תעלה האחראית לספיגה מחדש של נתרן ומתבטאת ב-collecting ducts בכליות בהשראת אלדוסטרון. מתן אמילוריד כתרופה בודדת (המיובאת לארץ ולעיתים ניתנת להשגה רק לאחר מילוי 29ג) עשוי לתת מענה חליפי לקבוצות מטופלים ספציפיות (וביחוד מטופלים עם היפראלדוסטרוניזם ראשוני) במקרים בהם ישנה אי סבילות או חוסר תגובה ל MRA או ASI.

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 טיפולית על ידי תוכנית מעקב רציף ושינוי ו/או תוספת תרופות תוך פרק זמן קצר (29).

3. הרחבת השימוש בשילוב תרופות שיעיל יותר משימוש במונותרפיה (30).
4. בניית תכנית טיפולית פשוטה על ידי שימוש בתרופות משולבות ונטילת תרופות 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.
- 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 130-139/85-89 ממ"מ)
 - 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 140-159/90-99 ממ"מ).
 - 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). יש לשים לב שבחלק המקרים המטופל שהגיע אליך נבדק כבר ע"י רופא, אובחן עם יל"ד (במרפאה ובשאיפה גם במדידות אמבולטוריות) ועבר כבר תקופת ניסיון איזון ע"י שינוי אורחות חיים. במקרה כזה, אין תועלת בהקצבת זמן נוספת שוב ושוב.
 - 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 (שבריריות), תופעות לוואי, ותת ל"ד תנחת.
 3. יתר לחץ-דם דרגה 2 (160-179/100-109) ממ"מ.
 - 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 180/110) ממ"מ.
 - א - שינוי אורחות חיים
 - ב - להתחיל מיד טיפול תרופתי בכל החולים
 - ג - מטרה: איזון ל"ד תוך שלושה חודשים. מומלץ להתחיל בטיפול משולב. יש לוודא מעקב חוזר של רופא/ה או אח/ות תוך שבועיים לכל היותר אחרי המדידה שהייתה מעל 180 ממ"מ ו/או מעל 110.

4. תוכנית טיפולית לאיזון יתר לחץ-דם (תמונה מס' 1)

עבודות תצפיתיות הוכיחו את החשיבות של איזון ל"ד תוך פרק זמן קצר למניעת תחלואה קרדיוסקולרית עתידית (31). איזון מוקדם גם עוזר למנוע אינרציה טיפולית. מתן משלב של 2 תרופות מאזן ל"ד מהר יותר וטוב יותר מאשר מונותרפיה. טיפול משולב במינון נמוך יעיל יותר מאשר מונותרפיה בִּמְינון מקסימלי (31) וזאת עם שכיחות תופעות לוואי נמוכה יותר (32,33). ועדת ההנחיות ממליצה להתחיל טיפול משולב בחולים עם יל"ד דרגה 1 עם סיכון קרדיוסקולרי בינוני/גבוה וגם כאשר ל"ד סיסטולי מעל 150 מ"מ"כ. אם ל"ד סיסטולי נע בין 140-150 מ"מ"כ ודרגת הסיכון נמוכה, ו/או אם מדובר במטופל מעל גיל 80 ו/או שברירי, מומלץ להתחיל במונותרפיה.

כאשר משתמשים בשילוב שתי תרופות יש לקחת בחשבון את השפעות הגומלין בין התרופות שלעתים יש להימנע ומהן ולעתים ניתן לנצל אותן. כך לדוגמה יש להיזהר בשילוב תרופות שיכול להעצים אפקט של ברדיקרדיה (כגון חוסם בטא עם non-DHP CCB), ולחילופין, תיאזיד יכול להיות פתרון לנטייה להיפרקלמיה תחת מעכבי מערכת רנין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון.

שילובי התרופות המומלצים הינם:

חוסמי תעלות סידן + ACEi או ARB

תיאזיד + ACEi או ARB

שילובי תרופות אפשריים:

חוסם בטא + חוסם סידן DHP

תיאזיד + K sparing diuretic

שילובי תרופות לא מומלצים:

ARB + ACEi

חוסם בטא + חוסם תעלות סידן non-DHP

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, חסם בטא או חסם קולטני אלפא.

בשל הצורך השכיח בשימוש בשתי תרופות, בשוק קיימים מספר תכשירים הכוללים בכדור אחד זוג תרופות ששילובן מומלץ, עם מספר מינונים זמינים בעבור כל שילוב. תכשירים אלה מפחיתים את עומס הכדורים היומי של המטופל ומפשטים את תכנית הטיפול. מחקרים ומטא-אנליזות הדגימו ששימוש בתכשירים כאלה משפר את ההיענות ואת איזון לחץ הדם לעומת טיפול באותם מינונים בכדורים נפרדים (34,35). יש המעדיפים לעבור לתכשיר משולב רק אחרי שנמצא המינון הדרוש למטופל מכל אחת מהתרופות.

מתן טיפול בשלוש תרופות:

רוב המחקרים הוכיחו שמתן טיפול משולב מאזן לחץ-דם ב- 2/3 מהחולים (31), ומתן 3 תרופות מעלה את דרגת האיזון ל- 80%. הטיפול המקובל הוא שילוב של חוסמי סידן + חוסמי מערכת הרנין אנגיוטנסין + משתנים.

באופן מסורתי לא היה מקובל להשתמש במשלב של 3 תרופות כטיפול ראשון ביתר לחץ דם. בשנים האחרונות גישה זו כן נבדקה עם 3 תרופות במינונים נמוכים מאוד עם תוצאות טובות הן מבחינת יעילות והן מבחינת בטיחות וסבילות. יש לציין שמדובר במחקרים קטנים שנעשו כחלק מההערכות של תכשירים המכילים משלב כזה בכדור אחד (Triple Combination Pill) (36-37).

כאשר טיפול ב- 3 תרופות במינון גבוה, אשר אחת מהן היא משתן, אינו מספיק לאיזון ל"ד, המטופל מוגדר כסובל מיל"ד עמיד (ר' פרק 9).

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. ירידה ב- GFR של עד 30% הינה צפויה, ואין להפסיק טיפול עקב כך. לעיתים יהיה צורך בהפחתת מינון ו/או בבירור למציאת תת נפח או היצרות עורקי כליה כסיבה לירידה החדה ב- GFR.

התחלת טיפול בתיאזידים מחייב מעקב אחר רמות נתרן מספר ימים עד שבועיים 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:

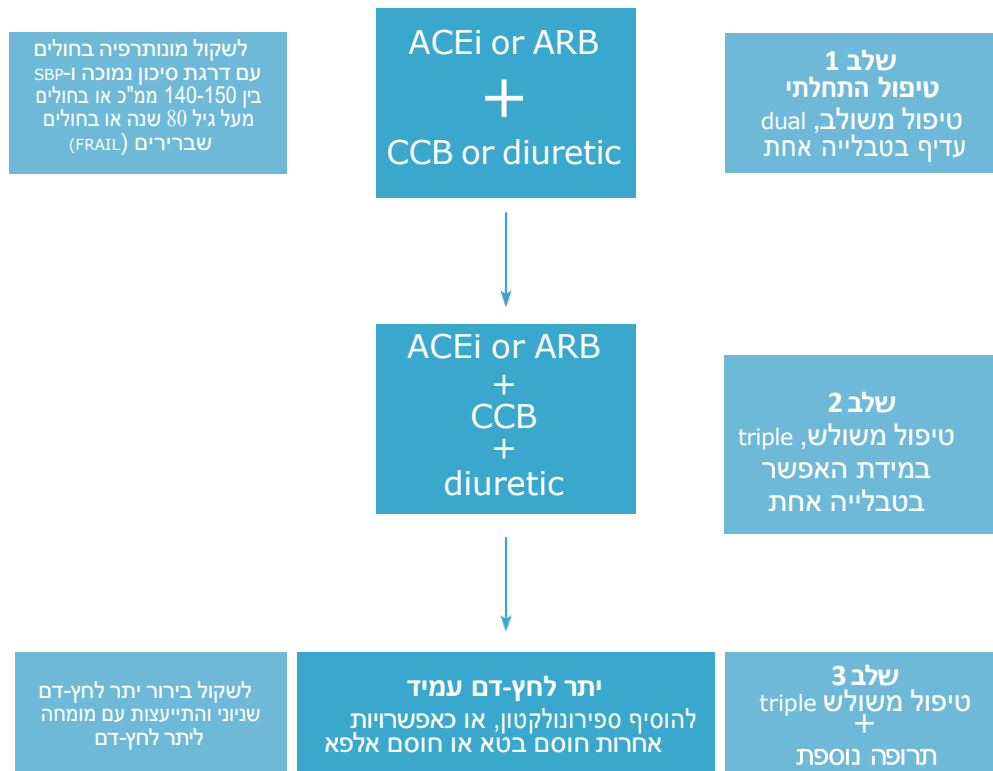
א. במידה והחולה קיבל מונותרפיה כטיפול התחלתי: מעבר מהיר לטיפול בשילוב שתי תרופות הכולל את התרופה הראשונה ותרופה מקבוצת טיפול אחרת לפי השילובים המומלצים שפורטו. בהמשך יש להגביר מינון לפי הצורך.

ב. במידה והחולה קיבל טיפול משולב התחלתי: תוספת תרופה כמפורט בתמונה מס' 1.

תמונה מס' 1: אלגוריתם טיפולי לחולה עם יתר לחץ-דם דרגה 1

בלי פגיעה קרדיווסקולרית (מבוסס על הנחיות החברה אירופאית ליתר לחץ-דם, 2023)

לשקול תוספת חוסם בטא בכל שלב אם יש הוראה ספציפית, כגון בחולים עם פרפור פרודורים, לאחר אוטם שריר הלב, תסמונת תעוקתית ו/או אי-ספיקת הלב עם מקטע פליטה מופחת.



היענות לטיפול התרופתי

היענות הינה אבן פינה בטיפול יעיל ביתר לחץ דם וכוללת נטילה של הטיפול באופן מלא, מדי יום ולאורך זמן. אתגר ההיענות לעיתים נובע מחוסר מוטיבציה והמעטה בחשיבות הטיפול ביתר לחץ דם בשל היותו מצב רפואי כרוני שלרוב מתגלה בשלב נטול תסמינים. דרכים מקובלות לבחון היענות לטיפול התרופתי היא דיווח מהמטופל, ניטור רכישות מבית המרקחת או כימות הטבליות שנותרו באריזת התרופה.

שיטות שנמצאו יעילות בשיפור היענות לטיפול התרופתי בטווח הקצר מתמקדות במטופל ולא בגורם המטפל. אלה כוללות פישוט משטר הטיפול (שימוש בתכשירים המשלבים מספר חומרים פעילים בכדור אחד (polypill), העדפת תכשירים הניטלים רק פעם ביום), מעורבות בני משפחה או מטפל צמוד, שימוש בכלים אלקטרוניים (למשל מסרונים תזכורת, חינוך באמצעות יישומונים) או שיטות להפחתת מתח וחרדה להגברת קשיבות (38-40).

הפסקה פתאומית של תרופות

נסיבות חיים המאפיינות יציאה משגרה (כמו מחלה חריפה או נסיעה) עלולות להוביל בשוגג להפסקה פתאומית של טיפול תרופתי. תופעות המאפיינות הפסקת טיפול תרופתי ביתר לחץ דם הן ברובן קלות, כגון כאב ראש, כאב שרירים, פלפיטציות, בצקת ותחושת חולשה כללית (41). לעתים טיפול מופסק בגלל ירידת לחץ דם עודפת, והדבר מחייב מעקב רפואי צמוד.

הפסקה פתאומית של התרופות קלונידין, מתילדופה וחסמי בטא עלולות לגרום לסינדרום גמילה המאופיין בעצבנות, עליה בקצב הלב, כאב ראש, אגיטציה ובחילה 36-72 שעות לאחר הפסקת התרופה. באופן נדיר יותר ייתכנו עלייה חדה בלחץ הדם עד כדי משבר לחץ דם (hypertensive crisis) או איסכמיה לבבית, במיוחד במטופלים עם מחלת לב כלילית ידועה. ישנם תיאורים ספורדיים על תסמינים דומים בהפסקה של חסמי תעלות סידן בעיקר ורפמיל ודילטיאזם (42,43). חידוש הטיפול התרופתי תואר כמוצלח להפסקת התסמינים (44). בהפסקת טיפול פתאומית במשתנים קיים סיכון לאצירת נוזלים, בצקת ואי ספיקת לב לא מפוצה, ולכן יש לשקול הפחתה הדרגתית כתלות בתפקוד הלבבי (45,46).

השהיית טיפול ביתר לחץ דם לקראת ניתוח מתוכנן

ירידות בל"ד במהלך ניתוח כמו גם עליות משמעותיות סביב ניתוח עלולות להביא לתוצאים קרדיווסקולריים שליליים, ועל כן עולה השאלה כיצד יש לנהוג בטיפול כרוני ליל"ד לקראת ניתוח. הספרות בנושא דלה. ככלל מקובל להמשיך את הטיפול הכרוני ליל"ד במטופלים לפני ניתוח, בכפוף להמלצות צוות ההרדמה. יש לציין, כי הפסקה של חוסמי ACE/ARB לקראת ניתוחים שאינם ניתוחי לב או כלי דם נבדקה בשנים האחרונות בכמה מחקרים רנדומליים שסוכמו במטא-אנליזה שכללה כמעט 11,000 חולים (47). כצפוי השהיית הטיפול הפחיתה את הסיכון לתת-לחץ דם סביב הניתוח, אולם לא נמצאו הבדלים ברורים בהיארעות של פגיעה כלייתית חריפה, אי ספיקת לב חריפה, אוטם לבבי, שבץ או הפרעות קצב.

תרופות חדשות לטיפול ביתר לחץ-דם

למערכת רנין-אלדוסטרון-אנגיוטנסין (RAAS) תפקוד פתוגני חשוב בהתפתחות של יל"ד (48).

שנים רבות קיימות תרופות שמשפיעות על מערכת RAAS כמו ACEi - ARB - ו-MRA, אך כיום יש פיתוח של תרופות חדשות בציר זה. כמו כן מפותחות תרופות המשפיעות על ההורמון אנדוטלין אשר משפיע על ערכי לחץ-דם ועובד במקביל למערכת RAAS.

1. תרופות המשפיעות על אלדוסטרון:

מעקב משתתפים נורמוטנסיביים ב- Framingham Heart Study הראה קשר ישיר בין רמות אלדוסטרון בדם והתפתחות של יתר לחץ-דם (49). טיפולים ב- steroidal MRA כגון ספירונולקטון ואפלטון הוכיחו את יעילותם באיזון לחץ-דם, אך הם בעייתיים מבחינת תופעות לוואי.

Non-Steroidal MRAs

פינרנון (finerenone, "Kerendia"): תרופה עם סלקטיביות גבוהה ל-MR. מקטינה באופן ניכר הפעלה של MR ובכך יש לה פעילות נוגדת דלקת ופיברוזיס (50).

בחולים עם סוכרת ופרוטאינוריה פינרנון מפחיתה את הפרוטאינוריה ומאטה התקדמות של אי-ספיקת כליות, במיוחד בשילוב עם SGLT2i (51). בחולים עם מחלה קרדיווסקולרית יש ירידה בשיעור אוטם שריר הלב והאשפוזים בגלל אי-ספיקת לב (52).

פינרנון ניטלת פומית במינון של 10-20 מ"ג פעם ביום. היא עלולה לגרום להיפרקלמיה, אך פחות בהשוואה לספירונולקטון. פינרנון אינה ניתנת בהתוויה של טיפול ביתר לחץ דם, אך במחקרים כן נמצא שהורידה את לחץ הדם בקליניקה בממוצע של 3 מ"מ כ"כ בהשוואה לפלצבו. לעומת זאת השינויים בלחץ-דם בניטור אמבולטורי 24 שעות היו משמעותיים יותר, אבל כמות החולים הייתה קטנה מכדי להסיק מסקנות (53,54).

Aldosterone Synthetase Inhibitors (ASIs)

תרופות אלו מעכבות באופן סלקטיבי את האנזים CYP11B2 אשר מזרז את השלבים הסופיים של ייצור האלדוסטרון באדרנל. חסימת ייצור אלדוסטרון מהווה חלופה שעשויה להיות אפקטיבית יותר מחסימת ה-MR בחולים עם היפראלדוסטרוניזם, יתר לחץ-דם ואי-ספיקת לב. בנוסף, מניעת ייצור אלדוסטרון תוכל גם להפחית פעילות שלו שאינה מתווכת ע"י ה-MR (non-genomic effects), בניגוד ל-MRA (55).

בהשוואה ל-ASIs דור ראשון שגרמו לתופעות לוואי בלתי נסבלות, לתרופות דור שני כמו בקסדרוסטט (baxdrostat) יש סלקטיביות גבוהה ל-CYP11B2, דבר המקטין משמעותית את הפגיעה ביצור קורטיזול. זמן מחצית חיים מעל 30 שעות מאפשר מתן פעם ביום בלבד (55).

במחקר RCT על מטופלים עם יל"ד עמיד, בקסדרוסטט הוריד את לחץ הדם הסיסטולי בכ-10 מ"מ כ"כ, והביא לאיזון לחץ הדם ב-40% מהמטופלים (56). ASI דור שני נוסף, לורונדרוסטט, גם כן הציג תוצאות ראשוניות דומות (57), ותרופות נוספות נמצאות בשלבי פיתוח.

בחודש מאי 2026 אושר מעכב אלדוסטרון הראשון (baxdrostat) לטיפול ביל"ד עמיד או שאינו מאוזן.

בניסויים הקליניים נמצאו היפרקלמיה משמעותית תחת טיפולים אלה רק ב-2% מהמקרים, וכן ירידה הפיכה ב-eGFR של 7 מ"מ²/דקה/1.73 מ"ר (56).

לתרופות במנגנון החדשני הזה יש פוטנציאל להיות אפקטיביות ביותר באלדוסטרוניזם ראשוני. הטיפול במקרים אלה מתבסס כיום על MRAs, אך במקרים לא מעטים אינו מגיע לאיזון מספק של לחץ הדם (ר' פרק 14). ישנן עדויות ראשוניות מבטיחות לאפקטיביות במצב זה (58).

2. תרופות משפיעות על אנגיוטנסין II

בשנים אחרונות פותחו מספר תרופות המבוססות על small interfering RNA (siRNA), הפועל באמצעות השתקה של הגן לאחר שעתוק (post-transcriptional).

Zilebesiran הוא ה-siRNA הראשון המוכוון לעיכוב ייצור אנגיוטנסינוגן (AGT), וכך הוא מקטין משמעותי ייצור של ANG-I ו-ANG-II. שיא האפקט על רמת ה-AGT בדם מושג בשבוע השלישי לאחר מתן זילבסירן, וההשפעה על לחץ הדם מופיעה החל משבוע השמיני (59). לפי RCT הטיפול הפחית בממוצע את לחץ הדם הסיסטולי ב-15 מ"מ כ"כ ואת הדיאסטולי ב-7 מ"מ כ"כ. תופעות לוואי עיקריות היו ירידת GFR קלה והיפרקלמיה ב-5%. ברוב המקרים השינויים היו קלים ולא דרשו התערבות (60).

לתרופה משך השפעה ממושך והיא ניתנת בזריקה פעם בחצי שנה (55), דבר שעשוי לעזור בהיענות. מנגד, היעדר אפשרות להפוך את השפעתה עלול להתגלות כבעייתית.

3. מעכבי אנדותלין Dual endothelin antagonists

אנדותלין-1 (Endothelin-1, ET1) הוא פפטיד בעל פעילות מכווצת כלי דם חזקה דרך הפעלה של שני הקולטנים שלו, ETAR ו-ETBR. בוסנטן, מעכב דואלי של ETAR ו-ETBR, אומנם הוריד לחץ דם, אבל לאור תופעות הלוואי (במיוחד עליה באנזימי הכבד), לא אושר לטיפול ביתר לחץ דם ראשוני (61).

אפרוסיטנטן (Aprocitentan) הוא מעכב דואלי חדש שהודגם כמוריד את לחץ הדם הסיסטולי בכ-5 מ"מ במטופלים עם יל"ד עמיד עם אפקט מעט גדול יותר בשעות הלילה. ישנה גם עדות ליירידה בפרוטאינוריה תחת הטיפול. תופעת לוואי שכיחה הייתה בצקת קלה בשוקיים, והתרופה נסבלה היטב מבחינת התפקוד הכלייתי (62).

לאור תוצאות אלו, ה-FDA אמריקאי וה-EMA אירופאי אישרו מתן תרופה זו כתוספת לחולים עם יתר לחץ-דם עמיד (61).

4. Triple combination

כאמור לעיל, תכשירים המשלבים כמה תרופות בכדור אחד יכולים לשפר היענות ובכך לשפר את ההגעה לערכי המטרה ולמנוע סיבוכים קרדיווסקולריים. מעבר לתכשירים המשלבים שתי תרופות הזמינים בארץ ומתוארים בטבלה 3, קיימים בעולם גם תכשירים המשלבים שלוש תרופות במינונים משתנים. לדוגמה:

Exforge HCT: מכיל אמלודיפיין, ולסרטן והידרוכלורותיאזיד ומאושר ע"י ה-FDA לטיפול ביתר לחץ-דם (63). תרופה זו קיימת היום במספר ורסיות גנריות.

Widaplik: מכילה אמלודיפיין, טלמיסרטן ואינדפמיד בשלושה מינונים שונים. אושרה ע"י ה-FDA לטיפול ביתר לחץ-דם בשנת 2025 לאחר שיעילותה הוכחה ב-RCT (64).

תרופות בלי אינדיקציה ספציפית לטיפול ביל"ד אך עם השפעה אנטי-היפרטנסיבית

Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitor (ARNI)

ההורמון ANP (Atrial natriuretic peptide) מרחיב כלי דם ומגביר הפרשת מים ונתרן בשתן ובכך מוריד לחץ-דם. האנזים נפריליזין מפרק ANP ומונע פעילות זו. התכשיר סקוביטריל מעכב את פעילות הנפריליזין, אך הוא מעלה במקביל את רמות אנגיוטנסין 2, דבר הבולם ירידה בלחץ הדם. שילוב של סקוביטריל עם ולסרטן, ARNI, פותר בעיה זו ולתכשיר זה השפעה אנטיהיפרטנסיבית מובהקת כולל בחולים עם יל"ד עמיד. תרופה זו מאושרת לטיפול באי ספיקת לב עם מקטע פליטה מופחת. תופעות לוואי שכיחות הן תת לחץ-דם, היפרקלמיה וירידה הפיכה ב-GFR (65).

SGLT2 Inhibitors

תרופות אלו גורמות לעיכוב של sodium-glucose cotransporter 2 באבובית המקורבת של הנפרון, דבר גורם להפרשת גלוקוז ונתרן בשתן, והן נמצאות בשימוש נרחב לטיפול בסוכרת כמו גם לאי ספיקת לב ולהאטת החמרה באי ספיקת כליות גם במטופלים ללא סוכרת. הערכה בדיעבד של מחקרי RCT הראתה ירידה של 2-4 מ"מ בלחץ הדם הסיסטולי וכ-2 מ"מ בלחץ-דם הדיאסטולי. המנגנונים שמסבירים ירידה זו כוללים נטרורזיס, שיפור בקשיחות העורקים ובתפקוד האנדותליאלי וירידה בפעילות הסימפתטית (66).

GLP1 Receptor Agonists

תרופות אלו, שחלקן גם מפעילות רצפטורים הורמונליים נוספים (כגון ל-GIP וגלוקגון), מיועדות לטיפול בסוכרת ו/או ליירידה במשקל. ישנם דיווחים על שיפור בלחץ הדם תחת תכשירים אלה, אשר נגרם ככל הנראה מהירידה במשקל (67).

טבלה מס' 1: מצבים מכוונים לבחירת תרופות להורדת לחץ-דם

מצב	תרופה מומלצת	תרופה נוספת	תרופה לא רצויה	תרופה אסורה	הערות
אסתמה	משתנים, CCB	ARB		חוסמי בטא	
דופק מהיר	חוסמי בטא				בעיקר בצעירים
פרפור פרוזדורים	חוסמי בטא (rate control), ACEi, ARB	CCB, MRA			אין לשלב חוסמי בטא עם NDHP-CCB
תסמונת תעוקתית	חוסמי בטא	ACEi/ARB, משתנים, CCB			
אי-ספיקת לב עם מקטע פליטה ירוד (HFpEF)	ACEi/ARB, ARNI, SGLT2i משתנים, MRA, חוסמי בטא	CCB	NDHP-CCB		מעקב צמוד של תפקוד כליות, נתרן ואשלגן
אי-ספיקת לב עם מקטע פליטה שמור (HFpEF)	ACEi, ARB, SGLT2i משתנים	MRA, CCB			מעקב צמוד של תפקוד כליות, נתרן ואשלגן
אוטם שריר הלב קודם	חוסמי בטא ACEi/ARB	MRA, CCB משתנים			
סוכרת	ACEi/ARB, CCB	MRA, משתנים			
סוכרת עם CKD ופרוטאינוריה	MRA, GLP1RA, ACEi/ARB משתנים, CCB, SGLT2i				
סוכרת עם CKD ללא פרוטאינוריה	אין עדיפות				
CKD ללא פרוטאינוריה	אין עדיפות				
CKD עם פרוטאינוריה	MRA, ACEi, ARB	משתנים, CCB			מעקב תפקודי כליות, נתרן, אשלגן
פרוטאינוריה בנוכחות תפקוד כלייתי שמור	ACEi, ARB	MRA, CCB משתנים			לא מומלץ מתן DHP- CCB ללא ACEi/ARB
תסמונת מטבולית	ACEi, ARB, GLP1RA	משתנים, CCB			פחות- חוסמי בטא תיאזידים
אירוע מוחי קודם	ACEi, ARB, CCB משתנים	חוסמי בטא	חוסמי בטא אחרים	ACEi/ARB	
הריון	לבטלול ניפדיפין שחרור מושהה	אלפא מתיל דופה	חוסמי בטא אחרים	ACEi, ARB	
מחלת כלי דם היקפית	ACEi/ARB				

ACEi - Angiotensin Converting Enzyme inhibitors, ARB - Angiotensin Receptor Blockers, ARNI - Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitors, CCB - calcium channel blockers, MRA - Mineralocorticoid Receptor Antagonists, SGLT2i - Sodium-Glucose Cotransporters 2 Inhibitors.

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

קבוצת תרופות	תופעות לוואי	המלצה	הערות
כלל תרופות נוגדות לחץ הדם	נפילות	באוכלוסייה מבוגרת מאוד - ניטור הדוק, התחלת מינון נמוך וסיטרציה איטית, הימנעות מתת לחץ דם ותרופות הגורמות לתת לחץ דם אורתוסטטי	סיכון גבוה בעיקר בהתחלת הטיפול ובעליית מינון, הדרכה למעבר משכיבה לעמידה באופן הדרגתי (בתרופות הגורמות לאורתוסטטיזם).
משתנים: תיאזידים ודמויי-תיאזידים	היפונטרמיה	הגבלת שתייה, הפסקת התרופה	<ul style="list-style-type: none"> מעקב תקופתי Na-K בדם פורוזמיד כחלופה- היפונטרמיה בשכיחות נמוכה ביחס לתיאזידים
	היפוקלמיה	תזונה עתירת אשלגן, תוספת ACEI או ARB או ספירונולקטון	<ul style="list-style-type: none"> ניתן לשקול כחלופה שילוב עם אמילוריד אם היפוקלמיה חמורה - השהיית טיפול
	היפרקלצמיה	בירור היפרפאראתיוראידיזם ראשוני סמוי	מתן פורוזמיד
	היפראוריצ-מיה	הקטנת מינון התרופה	<ul style="list-style-type: none"> חולי שגדון פעילים ללא טיפול באלופורינול - הפסקת הטיפול. ניתן לשקול לוסרטן או אמלודיפין שהינם אוריקוסוריים.
חוסמי סידן דיהידרופירי-דינים	בצקת ברגליים	הפחתת מינון, שילוב חוסמי רנין-אנגיוטנסין	מעבר לחוסם סידן עם שיעור נמוך יותר של בצקת כמו לרקנידיפין
	התעבות חניכיים	המלצה על היגיינת פה בדיקת רופא שיניים ושיננית	הפסקת טיפול, מעקב לאחר 4-8 שבועות
ACEI	שיעול	הפסקת טיפול	מעבר ל- ARB
	אנגיואדמה	הפסקת טיפול	מעבר ל- ARB 6- שבועות לאחר התופעה (אנגיואדמה נדירה ב-ARB)
	היפרקלמיה	תוספת משתנים, דיאטה דלת אשלגן, קושרי אשלגן	היפרקלמיה עיקשת או חמורה יש להפסיק טיפול
	עליית קריאטינין מעל 30%	הפסקת טיפול	<ul style="list-style-type: none"> עליה צפויה בהתחלת הטיפול לשולל RAS דו"צ התייצבות קריאטינין צפויה לאחר 2-4 שבועות טיפול הגבלת שילוב עם NSAIDs במטופלים עם מחלת כליות כרונית ניטור תכוף יותר בהתחלת טיפול ובהעלאת מינון.
	עליית קריאטינין פחות מ-30%	מעקב, אין צורך בהפסקת טיפול	
ARB	עליית קריאטינין מעל 30%	הפסקת טיפול	

	מעקב, אין צורך בהפסקת טיפול	עליית קריאטינין פחות מ-30%	
היפרקלמיה עיקשת או חמורה יש להפסיק טיפול	תוספת משתנים, דיאטה דלת אשלגן, קושרי אשלגן	היפרקלמיה	
ברדיקרדיה עקשנית או תופעות המשפיעות על איכות החיים יש להפסיק טיפול	התאמת מינון	דופק איטי, עייפות	חוסם בטא
	הפסקת טיפול	החמרת אסתמה	

ACEi - Angiotensin Converting Enzyme inhibitors, ARB - Angiotensin Receptor Blockers

טבלה מס' 3: תרופות הקיימות בארץ לטיפול ביתר לחץ-דם

א - תרופה בודדת						
סוג תרופה	חומר פעיל	שם מסחרי וחוזק	טווח מינון יל"ד (מ"ג/יום)	תדירות מתן (חלוקת מינון יומי)	פינוי	הערות
ACEi	אנלפריל (Enalapril)	אנלדקס, אנלפרי, טבליות 20, 10, 5 מ"ג	5-40 מ"ג	1-2	כבדי למטבוליט פעיל, כלייתי לפינוי מטבוליטים	• אין לשלב עם ARBs • אסור בהריון • שיעול (10-15%) • אנגיניאדמה • היפרקלמיה בחולי CKD • אי-ספיקת כליות חדה בחולים עם הצרות דו"צ של עורקי כליות
	סילזפריל (Cilazapril)	סילריל, טבליות 2.5, 1, 5 מ"ג	1-10 מ"ג	1		
	רמיפריל (Ramipril)	טריטייס, רמיטנס, רמיפריל אינובמד, רמיפריל טבע, טבליות 5, 2.5, 1.25 מ"ג	1.25-10 מ"ג	1		
	קפטופריל (Captopril)	אסריל, טבליות 25, 12.5, 50 מ"ג	25-150 מ"ג	2-3	כבדי, כלייתי	
ARBs	לוסרטן (Losartan)	אוקסאאר, לוסרטה, לוסרדקס, לוסן, טבליות 100, 50, 25, 12.5 מ"ג	12.5-100 מ"ג	1-2	כבדי (CYP2C9), כלייתי מרתי	• אין לשלב עם ACEi. • אסור בהריון • אנגיניאדמה (נדיר) • היפרקלמיה בחולי CKD • אי-ספיקת כליות חדה בחולים עם הצרות דו"צ של עורקי כליות
	קנדסרטן (Candesartan)	אטקנד, קנדור, טבליות 16, 8 מ"ג	8-32 מ"ג	1	מרתי וכלייתי	
	ולסרטן (Valsartan)	דיובן, וקטור, ואלסרטן דקסל, ואלסרטן מדו טבליות 40, 80, 160 מ"ג	80-320 מ"ג	1	מרתי	

⊗ ניתן לחצות את הטבליה

הערות	פינוי	תדירות מתן (חלוקת מינון יומי)	טווח מינון יל"ד (מ"ג/יום)	שם מסחרי וחוזק	חומר פעיל	סוג תרופה
• מעקב Na-K-Ca. U.A וקריאטינין בדם • להימנע בחולי שגדון ללא טיפול באלופורינול או פבוקסוסטט	כלייתי	1	12.5-50 מ"ג	דיזותיאזיד ⊗ טבליות 25 מ"ג	הידרוכלורו-תיאזיד (Hydrochlorot-hiazide)	משתנים תיאזיד ודמויי תיאזיד
	כלייתי וכבדי	1	1.25-2.5 מ"ג	פמיד ⊗ טבליות 2.5 מ"ג	אינדפמיד (Indapamide)	
• בצקת ברגליים תלויה מינון, שכיח יותר בנשים	כבדי (CYP3A4)	1	2.5-10 מ"ג	נורבסק, אמלו ⊗, אמלודי, אמלודיפין טבע, טבליות 10, 5 מ"ג	אמלודיפין (Amlodipine)	חוסם תעלות סידן DHP
	כבדי (CYP3A4)	1	1.25-5 מ"ג	קונג'ופרי ⊗ טבליות 5, 2.5 מ"ג	לבאמלודיפין (Levamlodipine)	
	כבדי (CYP3A4)	1	10-20 מ"ג	זודיפ ⊗, לרקפרס ⊗ טבליות 10, 20 מ"ג	לרקנידיפין (Lercanidipine)	
ניפדיפין מועדפת לטיפול ביל"ד בהריון	כבדי (CYP3A4)	2	20-80 מ"ג	טנסיפין MR † טבליות 20, 10 מ"ג	ניפדיפין (Nifedipine)	
		1	30-90 מ"ג	ניפדילונג, טבליות שחרור ממושך 30, 60 מ"ג		
• באלדוסטרוניזם ראשוני עשויים להידרש מינונים גבוהים יותר. • מעקב רמת אשלגן וקריאטינין. ספירונולקטון עלול לגרום לגינקומסטיה כואבת והפרעה בזקפה • אסור בהריון	כבדי, כלייתי למטבוליטים	1	12.5-25 מ"ג	ספירונולקטון ⊗ אלדקטון, טבליות 100, 25 מ"ג	ספירונולקטון (Spironolactone)	חוסמי קולטן אלדוסטרון
	כבדי (CYP3A4)	1-2	25-50 מ"ג	אינספרה, טבליות 50, 25 מ"ג	אפארנון (Eplerenone)	
• משתן מועדף בחולים עם GFR < 30 מ"ל/דקה ו/או אי-ספיקת הלב ובחולים עם היפרקלצמיה והיפונתרמיה על רקע טיפול בתיאזיד • בהתוויות אחרות ייתכנו מינונים גבוהים יותר.	כלייתי	2	20-80 מ"ג	פוזיד ⊗, פורוסמיד אינובמד ⊗ טבליות 40 מ"ג	פורוסמיד (Furosemide)	משתני לולאה

⊗ ניתן לחצות את הטבליה

סוג תרופה	חומר פעיל	שם מסחרי וחוזק	טווח מינון יל"ד (מ"ג/יום)	תדירות מתן (חלוקת מינון יומי)	פינוי	הערות
חוסם בטא	ביסופרולול (Bisoprolol)	קונקור ⊕, קרדילוק ⊕, ביסופרולול פומראט אינובמד ⊕ טבליות 5, 2.5, 1.25 מ"ג 10	1.25-10 מ"ג	1	כבדי וכלייתי	• אינן מועדפות בקו ראשון אלא אם יש מחלת לב איסכמית, אי ספיקת לב ו/או אריתמיה. • להימנע מהפסקה פתאומית של התרופה.
	מטופרולול (Metoprolol tartate)	ניאובלוק ⊕, טבליות 100 לופרסור דיויטבס ⊕, טבליות בשחרור איטי 200 מ"ג	100-200 מ"ג	1-2	כבדי (CYP2D6)	• להימנע בחולים עם אסטמה. • יש לבחור תכשיר סלקטיבי ללב בחולי אסתמה שזקוק לחוסם בטא (ביסופרולול, אטנולול, מטופרולול).
	פרופרנולול (Propranolol)	פרולול ⊕ טבליות שחרור מידי 40, 10 מ"ג	80-160 מ"ג	2	כבדי (CYP1A2, 2D6)	
		חצי בטא-פרוגרן †, בטא-פרוגרן †, טבליות שחרור ממושך 160, 80 מ"ג	80-160 מ"ג	1		
	אטנולול (Atenolol)	נורמלול, נורמיטן, טבליות ⊕, 25, 50, 100 מ"ג	25-100 מ"ג	1	כלייתי	
חוסם בטא + אלפא	קרבדילול (Carvedilol)	קרבדקסון ⊕, קרוודילול טבע ⊕ טבליות 12.5, 6.25 מ"ג	6.25-50 מ"ג	2	כבדי (CYP2D6) ומרתי	מועדף באי ספיקת לב עם מקטע פליטה ירוד.
	לבטלול (Labetalol)	טרנדייט, טבליות 200, 100 מ"ג	200-1,200 מ"ג	2-4	כבדי	מועדף בהריון

† תרופות שאינן רשומות במאגר התרופות בישראל- יבוא בתקנה 29
⊕ ניתן לחצות את הטבליה

א - תרופה בודדת - המשך (תרופות נישה)						
סוג תרופה	חומר פעיל	שם מסחרי וחוזק	טווח מינון יל"ד (מ"ג/יום)	תדירות מתן (חלוקת מינון יומי)	פינוי	הערות
חוסם תעלות סידן NDHP	ורפמיל (Verapamil)	ורפרס ⊗ טבליות שחרור ממושך, 240 מ"ג	120-360 מ"ג	1-2	כבדי (CYP3A4) כלייתי למטבוליטים	• לא לתת ביחד עם חסמי בטא • מעכבי CYP3A4 ו-P-gp.
		קורדמיל טבליות 80, 40 מ"ג	40-360 מ"ג	1-4		
	דילטיאזם (Diltiazem)	דילטאם טבליות שחרור ממושך 120 מ"ג	120-360 מ"ג	1-2		
		אדיזם טבליות שחרור ממושך 240, 180, 120 מ"ג	120-240 מ"ג	1		
חוסם אלפא	דוקסזוסין (Doxazosin)	קדקס ⊗, טבליות 4, 2, 1 מ"ג	1-16 מ"ג	1	כבדי (CYP3A4)	אורתוסטטיזם, בעיקר באוכלוסייה מבוגרת.
אגוניסט אלפא מרכזי	קלונידין (Clonidine)	נורמופרסאן ⊗, טבליות 150 מק"ג (0.15 מ"ג)	150-900 מק"ג (0.3-0.9 מ"ג)	2-3	כבדי וכלייתי	• בשימוש רק במקרים בודדים של יל"ד עמיד לא מאוזן. • הפסקה פתאומית מסכנת בהתקף היפרטנסיבי קשה. • הפסקה הדרגתית עשויה למנוע סיבוך זה. • יובש בפה.
מרחיבי כלי דם	מינוקסידיל (Minoxidil)	מינוקסידיל †, טבליות 5 מ"ג	5-40 מ"ג	1-2	כבדי	• בשימוש רק במקרים בודדים של יל"ד עמיד לא מאוזן. • רפלקס טכיקרדיה ואצירת מים ונתרן. • נדרש לשלב עם חוסם בטא ופורוזמיד. • מקושר להירסוטיזם (שיעור יתר) ונוזל פריקרדיאלי.
	הידרלזין (Hydralazine)	הידרלזין †, אלפאפרס † ⊗, אפרסולין † טבליות 50, 10 מ"ג	30-150 מ"ג	2-3	כבדי	• בשימוש רק במקרים בודדים של יל"ד עמיד לא מאוזן. • במינון גבוה מעלה סיכון לתסמינים דמויי לופוס, במיוחד בנשים
השפעה מרכזית	מתילדופה (Methyldopa)	אלדומין †, מתיל-דופה †, טבליות 250 מ"ג	250-1,000 מ"ג	2-3	כבדי	• מועדף בהריון • הפרעה בתפקוד כבד

† תרופות שאינן רשומות במאגר התרופות בישראל- יבוא בתקנה 29
⊗ ניתן לחצות את הטבליה

ב - תרופות פומיות משולבות		
שם מסחרי	חומרים פעילים	משלב התרופות
רמיפריל פלוס 2.5/12.5 טריטיס קומפ 2.5/12.5 רמיפריל פלוס 5/25 טריטיס קומפ 5/25	רמיפריל+הידרוכלורותיאזיד מינונים שונים	ACEi+משותן
סילריל פלוס 5/12.5	סילזפריל+הידרוכלורותיאזיד	
אוקסאאר פלוס, לוטן פלוס, לוסרטה פלוס, לוסרדקס פלוס	לוסרטן 50 מ"ג+הידרוכלורותיאזיד 12.5 מ"ג	ARB+משותן
אטקנד פלוס, קנדור פלוס	קנדסרטן 16 מ"ג+הידרוכלורותיאזיד 12.5 מ"ג	
קו-דיובאן, 80/12.5 וקטור פלוס 80/12.5 קו-דיובאן 160/12.5 וקטור פלוס 160/12.5 קו-דיובאן 160/25 וקטור פלוס 160/25	ולסרטן+הידרוכלורותיאזיד, מינונים שונים	
וודיפ קומבו 10/10 לרקאנפריל טבע 10/10 וודיפ קומבו 10/20 לרקאנפריל טבע 10/20	אנלרפיל+לרקנידיפין, מינונים שונים	CCB+ACEi
אקספורג' 80/5 דופלקס 80/5 אמלוואל 80/5 אקספורג' 160/5 דופלקס 160/5 אמלוואל 160/5 אקספורג' 160/10 דופלקס 160/10 אמלוואל 160/10	אמלודיפין+ולסרטן, מינונים שונים	
קלוריל ☉	הידרוכלורותיאזיד 50 מ"ג + אמילוריד 5 מ"ג	משותן+משותן שומר אשלגן

☉ ניתן לחצות את הטבלה

ACEi - Angiotensin Converting Enzyme inhibitors, ARB - Angiotensin Receptor Blockers, CCB - Calcium Channel Blocker

טבלה מס' 4: גישה טיפולית לחולה עם יתר לחץ-דם בלי פגיעה קרדיוסקולרית/רנלית (מבוסס על הנחיות החברה האירופאית ליתר לחץ-דם 2023) (22)

המלצות עיקריות
ACEi, ARB, CCBs, משתנים (תיאזיד ודמוי תיאזיד) הוכיחו שיפור בל"ד ובתחלואה קרדיוסקולרית. לכן הן התרופות ההתחלתיות לאיזון יל"ד.
בחולים ברמת סיכון נמוכה ול"ד סיסטולי נמוך מ-150 מ"מ"כ ובחולה מבוגר מאוד או שברירי מומלץ להתחיל טיפול במונותרפיה.
ביתר החולים, מומלץ להתחיל בטיפול משלב. שילובים של חוסם CCB+RAS או משתן+חוסם RAS הם השילובים המועדפים. ניתן/מומלץ להיעזר בכדורים המשלבים שתי תרופות.
אם ל"ד אינו מאוזן, מומלץ תוך חודש להוסיף תרופה, כך שלרוב מתקבל שילוב של חוסם RAS + משתן + CCB.
מומלץ לשלב ספירונולקטון כתרופה רביעית תוך התייחסות לתפקוד הכליות ולרמת האשלגן. אפשרויות אחרות הן חוסם בטא, חוסם אלפא או תרופה אחרת בהתאם לתחלואה נלווית.
חוסם בטא מומלץ כחלק מהטיפול כאשר יש הנחיה ספציפית (כגון מחלת לב איסכמית, אי-ספיקת לב או פרפור פרוזדורים).
אין לשלב ACEi+ARB בשל סיכון מוגבר להיפרקלמיה ו/או אי-ספיקת כליות חדה

ACEi - Angiotensin Converting Enzyme inhibitors, ARB - Angiotensin Receptor Blockers, CCB - Calcium Channel Blocker

ביבליוגרפיה

1. 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.* Jul 2015;33(7):1321-41. doi:10.1097/HJH.0000000000000614
2. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA.* May 21 2003;289(19):2534-44. doi:10.1001/jama.289.19.2534
3. Wei J, Galaviz KI, Kowalski AJ, et al. Comparison of Cardiovascular Events Among Users of Different Classes of Antihypertension Medications: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* Feb 05 2020;3(2):e1921618. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.21618
4. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* Mar 05 2016;387(10022):957-967. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8
5. 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.* Nov 2017;35(11):2150-2160. doi:10.1097/HJH.0000000000001547
6. Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis.* Jan 2007;49(1):12-26. doi:10.1053/j.ajkd.2006.10.014

7. Messerli FH, Bangalore S, Bavishi C, Rimoldi SF. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension: To Use or Not to Use? *J Am Coll Cardiol*. Apr 03 2018;71(13):1474-1482. doi:10.1016/j.jacc.2018.01.058
8. Gallo G, Volpe M, Rubattu S. Angiotensin Receptor Blockers in the Management of Hypertension: A Real-World Perspective and Current Recommendations. *Vasc Health Risk Manag*. 2022;18:507-515. doi:10.2147/VHRM.S337640
9. Reboldi G, Angeli F, Cavallini C, Gentile G, Mancia G, Verdecchia P. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J Hypertens*. Jul 2008;26(7):1282-9. doi:10.1097/HJH.0b013e328306ebe2
10. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. Nov 14 2013;369(20):1892-903. doi:10.1056/NEJMoa1303154
11. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. Apr 10 2008;358(15):1547-59. doi:10.1056/NEJMoa0801317
12. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. Dec 06 2012;367(23):2204-13. doi:10.1056/NEJMoa1208799
13. Husted SE, Ohman EM. Pharmacological and emerging therapies in the treatment of chronic angina. *Lancet*. Aug 15 2015;386(9994):691-701. doi:10.1016/S0140-6736(15)61283-1
14. Wang YC, Hsieh TC, Chou CL, Wu JL, Fang TC. Risks of Adverse Events Following Coprescription of Statins and Calcium Channel Blockers: A Nationwide Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)*. Jan 2016;95(2):e2487. doi:10.1097/MD.0000000000002487
15. Xu Y, Chang AR, Inker LA, McAdams-DeMarco M, Grams ME, Shin JI. Concomitant Use of Diltiazem With Direct Oral Anticoagulants and Bleeding Risk in Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. Jul 19 2022;11(14):e025723. doi:10.1161/JAHA.122.025723
16. Pham P, Schmidt S, Lesko L, Lip GYH, Brown JD. Association of Oral Anticoagulants and Verapamil or Diltiazem With Adverse Bleeding Events in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Normal Kidney Function. *JAMA Netw Open*. Apr 01 2020;3(4):e203593. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.3593
17. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension*. May 2015;65(5):1041-6. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05021
18. Ishani A, Hau C, Cushman WC, et al. Chlorthalidone vs Hydrochlorothiazide for Hypertension Treatment After Myocardial Infarction or Stroke: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. May 01 2024;7(5):e2411081. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.11081
19. 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*. Feb 2016;4(2):136-47. doi:10.1016/S2213-8587(15)00377-0
20. Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, et al. Chlorthalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. Dec 30 2021;385(27):2507-2519. doi:10.1056/NEJMoa2110730
21. 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*. Feb 2015;33(2):195-211. doi:10.1097/HJH.0000000000000447

22. Mancia Chairperson G, Kreutz Co-Chair R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens*. Jun 21 2023;doi:10.1097/HJH.0000000000003480
23. Jones DW, Ferdinand KC, Taler SJ, et al. 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM 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 Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. Oct 2025;82(10):e212-e316. doi:10.1161/HYP.0000000000000249
24. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA*. Nov 10 2004;292(18):2227-36. doi:10.1001/jama.292.18.2227
25. 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*. Apr 2012;59(4):893-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.189589
26. Trinchieri A, Perletti G, Magri V, Stamatiou K, Trinchieri M, Montanari E. Drug-induced gynecomastia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Arch Ital Urol Androl*. Dec 21 2021;93(4):489-496. doi:10.4081/aiua.2021.4.489
27. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. Oct 26 2019;394(10208):1540-1550. doi:10.1016/S0140-6736(19)32135-X
28. Spinowitz BS, Fishbane S, Pergola PE, et al. Sodium Zirconium Cyclosilicate among Individuals with Hyperkalemia: A 12-Month Phase 3 Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. Jun 07 2019;14(6):798-809. doi:10.2215/CJN.12651018
29. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. Sep 04 2013;310(9):959-68. doi:10.1001/jama.2013.184182
30. Mensah GA, Bakris G. Treatment and control of high blood pressure in adults. *Cardiol Clin*. Nov 2010;28(4):609-22. doi:10.1016/j.ccl.2010.08.002
31. 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*. Feb 05 2015;350:h158. doi:10.1136/bmj.h158
32. 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*. Mar 2009;122(3):290-300. doi:10.1016/j.amjmed.2008.09.038
33. Conn VS, Ruppert TM, Chase JA, Enriquez M, Cooper PS. Interventions to Improve Medication Adherence in Hypertensive Patients: Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Hypertens Rep*. Dec 2015;17(12):94. doi:10.1007/s11906-015-0606-5
34. Parati G, Kjeldsen S, Coca A, Cushman WC, Wang J. Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. Feb 2021;77(2):692-705. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15781

35. Weisser B, Predel HG, Gillessen A, et al. Single Pill Regimen Leads to Better Adherence and Clinical Outcome in Daily Practice in Patients Suffering from Hypertension and/or Dyslipidemia: Results of a Meta-Analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* Apr 2020;27(2):157-164. doi:10.1007/s40292-020-00370-5
36. Wang N, Rueter P, Atkins E, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Triple and Quadruple Combination Pills vs Monotherapy, Usual Care, or Placebo for the Initial Management of Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* Jun 01 2023;8(6):606-611. doi:10.1001/jamacardio.2023.0720
37. Salam A, de Silva HA, Ojji D, et al. Long-Term Efficacy and Safety of a Novel Low-Dose Triple Single-Pill Combination for the Treatment of Hypertension. *Glob Heart.* 2025;20(1):102. doi:10.5334/gh.1481
38. Carey RM, Moran AE, Whelton PK. Treatment of Hypertension: A Review. *JAMA.* Nov 08 2022;328(18):1849-1861. doi:10.1001/jama.2022.19590
39. Dean YE, Motawea KR, Shebl MA, et al. Adherence to antihypertensives in the United States: A comparative meta-analysis of 23 million patients. *J Clin Hypertens (Greenwich).* Apr 2024;26(4):303-313. doi:10.1111/jch.14788
40. Choudhry NK, Kronish IM, Vongpatanasin W, et al. Medication Adherence and Blood Pressure Control: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension.* Jan 2022;79(1):e1-e14. doi:10.1161/HYP.000000000000203
41. van der Wardt V, Harrison JK, Welsh T, Conroy S, Gladman J. Withdrawal of antihypertensive medication: a systematic review. *J Hypertens.* Sep 2017;35(9):1742-1749. doi:10.1097/HJH.0000000000001405
42. Karachalios GN, Charalabopoulos A, Papalimneou V, et al. Withdrawal syndrome following cessation of antihypertensive drug therapy. *Int J Clin Pract.* May 2005;59(5):562-70. doi:10.1111/j.1368-5031.2005.00520.x
43. Hart GR, Anderson RJ. Withdrawal syndromes and the cessation of antihypertensive therapy. *Arch Intern Med.* Aug 1981;141(9):1125-7.
44. Hubbell FA, Weber MA. Adverse effects of sudden withdrawal of antihypertensive medication. *Postgrad Med.* Aug 1980;68(2):129-33, 136, 138. doi:10.1080/00325481.1980.11715513
45. Rohde LE, Rover MM, Figueiredo Neto JA, et al. Short-term diuretic withdrawal in stable outpatients with mild heart failure and no fluid retention receiving optimal therapy: a double-blind, multicentre, randomized trial. *Eur Heart J.* Nov 21 2019;40(44):3605-3612. doi:10.1093/eurheartj/ehz554
46. van Poelgeest E, Paoletti L, Özkök S, et al. The effects of diuretic deprescribing in adult patients: A systematic review to inform an evidence-based diuretic deprescribing guideline. *Br J Clin Pharmacol.* Jan 2025;91(1):38-54. doi:10.1111/bcp.16189
47. Bena Nnang JY, Tembi TBT, Fodop SGJ, Mekontso JGK, Esene IN. Discontinuation of renin-angiotensin system inhibitors before non-cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J.* Aug 29 2025;doi:10.1093/eurheartj/ehaf573
48. Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med.* Nov 04 2003;139(9):761-76. doi:10.7326/0003-4819-139-9-200311040-00011
49. Vasan RS, Evans JC, Larson MG, et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. *N Engl J Med.* Jul 01 2004;351(1):33-41. doi:10.1056/NEJMoa033263
50. Barrera-Chimal J, Kolkhof P, Lima-Posada I, Joachim A, Rossignol P, Jaisser F. Differentiation between emerging non-steroidal and established steroidal mineralocorticoid receptor antagonists: head-to-head comparisons of pharmacological and clinical characteristics. *Expert Opin Investig Drugs.* Nov 2021;30(11):1141-1157. doi:10.1080/13543784.2021.2002844

51. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. Dec 03 2020;383(23):2219-2229. doi:10.1056/NEJMoa2025845
52. Mc Causland FR, Chatur S, Vaduganathan M, et al. Finerenone and Cardiovascular Outcomes According to Baseline Kidney Function in Patients With Heart Failure: The FINEARTS-HF Trial. *JACC Heart Fail*. Dec 05 2025;102778. doi:10.1016/j.jchf.2025.102778
53. Agarwal R, Ruilope LM, Ruiz-Hurtado G, et al. Effect of finerenone on ambulatory blood pressure in chronic kidney disease in type 2 diabetes. *J Hypertens*. Feb 01 2023;41(2):295-302. doi:10.1097/HJH.0000000000003330
54. Hu J, Zhou Q, Sun Y, et al. Efficacy and Safety of Finerenone in Patients With Primary Aldosteronism: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Circulation*. Jan 14 2025;151(2):196-198. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.124.071452
55. Copur S, Burlacu A, Kanbay M. Novel approaches in antihypertensive pharmacotherapeutics. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. Sep 01 2025;34(5):350-359. doi:10.1097/MNH.0000000000001081
56. Flack JM, Azizi M, Brown JM, et al. Efficacy and Safety of Baxdrostat in Uncontrolled and Resistant Hypertension. *N Engl J Med*. Oct 09 2025;393(14):1363-1374. doi:10.1056/NEJMoa2507109
57. Laffin LJ, Kopjar B, Melgaard C, et al. Lorundrostat Efficacy and Safety in Patients with Uncontrolled Hypertension. *N Engl J Med*. May 08 2025;392(18):1813-1823. doi:10.1056/NEJMoa2501440
58. Turcu AF, Freeman MW, Bancos I, et al. Phase 2a Study of Baxdrostat in Primary Aldosteronism. *N Engl J Med*. Jul 31 2025;393(5):515-518. doi:10.1056/NEJMc2508629
59. Siddiqui E, Siddiqui AH, Moeed A, Laique F, Najeeb H, Al Hasibuzzaman M. Advancing hypertension management: the role of zilebesiran as an siRNA therapeutic agent. *Ann Med Surg (Lond)*. Feb 2025;87(2):577-582. doi:10.1097/MS9.0000000000002696
60. Desai AS, Karns AD, Badariene J, et al. Add-On Treatment With Zilebesiran for Inadequately Controlled Hypertension: The KARDIA-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. Jul 01 2025;334(1):46-55. doi:10.1001/jama.2025.6681
61. Schiffrin EL. Endothelin antagonists for hypertension: has their time finally arrived? *Clin Sci (Lond)*. Jul 03 2025;139(13):769-776. doi:10.1042/CS20255853
62. Rossignol P, Clozel M, Dreier RF, et al. Aprocintan in Patients With Chronic Kidney Disease and Resistant Hypertension. *Hypertension*. Dec 09 2025;doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.125.25563
63. New Drug Application (NDA) No. 022314: Exforge HCT (U.S. Food and Drug Administration) (2009).
64. Ojji DB, Salam A, Sani MU, et al. Low-Dose Triple-Pill vs Standard-Care Protocols for Hypertension Treatment in Nigeria: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. Oct 01 2024;332(13):1070-1079. doi:10.1001/jama.2024.18080
65. Jackson AM, Jhund PS, Anand IS, et al. Sacubitril-valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. Sep 21 2021;42(36):3741-3752. doi:10.1093/eurheartj/ehab499
66. Popa IP, Clim A, Pinzariu AC, et al. Arterial Hypertension: Novel Pharmacological Targets and Future Perspectives. *J Clin Med*. Oct 04 2024;13(19)doi:10.3390/jcm13195927
67. Kennedy C, Hayes P, Cicero AFG, et al. Semaglutide and blood pressure: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. Oct 07 2024;45(38):4124-4134. doi:10.1093/eurheartj/ehae564

פרק 9

טיפול ביתר לחץ דם עמיד ויל"ד עיקש (רפרקטורי)

פרופ' אהוד גרוסמן

ד"ר חפצי גרין

מבוא

יתר לחץ דם (יל"ד) עמיד מוגדר כלחץ דם (ל"ד) מעל היעד הטיפולי הרצוי (מעל 130 מ"מ כ"ס סיסטולי ו/או מעל 80 מ"מ כ"ס דיאסטולי), למרות טיפול ב- 3 תרופות נוגדות יל"ד או יותר, בעלות מנגנוני פעולה משלימים, כולל משתן, במינונים המרביים הנסבלים. הגדרת יעד ל"ד הייתה עד לאחרונה מתחת ל- 140/90 מ"מ כ"ס, אך לאחרונה יעד ל"ד הוגדר מתחת ל- 130/80 מ"מ כ"ס. בהתבסס על יעד לחץ הדם הנוכחי של 130/80 מ"מ כ"ס, השכיחות של יתר לחץ דם עמיד היא כ-8.5% עד 20% בקרב מבוגרים עם יל"ד בארצות הברית (1) אם כי במחקר שנעשה בארץ והשתמש ביעד של 140/90 מ"מ כ"ס ובקריטריונים יותר נוקשים, השכיחות של יתר יל"ד עמיד הייתה 2% (2).

יל"ד עמיד שכיח יותר בחולים מבוגרים, בחולי סוכרת, בחולים עם השמנת יתר, בחולים עם דום נשימה בשינה ובחולי אי ספיקת כליות. הפרוגנוזה של חולים אלו גרועה יותר בהשוואה לחולים שלחץ דמם מאוזן באמצעות 3 תרופות או פחות (2).

מטופלים עם יל"ד עמיד יש להפנות למעקב מומחה/ית ליל"ד. בבואנו לדון במטופלים עם יל"ד עמיד אמיתי יש קודם כל לשלול תסמונת החלוק הלבן ולוודא שמדידת ל"ד במרפאה התבצעה בטכניקה נכונה ושאינן לחולה הסתיידות של העורק הבריכיאלי.

כדי לאשר את האבחנה של יל"ד עמיד אמיתי, יש לבצע ניטור ל"ד של 24 שעות, שידגים ממוצע ערכי ל"ד סיסטולי ≤ 130 מ"מ כ"ס סיסטולי ו/או ≤ 80 מ"מ כ"ס דיאסטולי בשעות העירות או ממוצע מעל 120/70 מ"מ כ"ס בשעות השינה.

בנוסף עלינו להכיר את המושג עמידות מדומה (pseudo-resistant): במקרה של עמידות מדומה ערכי ל"ד במדידה במרפאה יהיו $\leq 140/90$ מ"מ כ"ס כאשר לכאורה קיימת הנפקה של 3 או יותר תרופות, אך עם זאת שאר הקריטריונים לא בהכרח מתקיימים. 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 (3).

טבלה 1 - סיבות ליל"ד עמיד מדומה

תסמונת החלוק הלבן
טכניקה לא נכונה של מדידת ל"ד
הסתיידות העורק הבריכיאלי (תופעת Osler)
היענות ירודה לטיפול תרופתי
מינון לא נכון של טיפול תרופתי, שילוב לא נכון של תרופות

*הנחיות ESC 2024 (5)

סיבות ליל"ד עמיד

צריכת מלח (נתרן) מוגברת: מעל 5.8 גרם מלח ליממה (100 ממול). ניתן להעריך את צריכת המלח על ידי מדידת כמות הנתרן בשתן ב-24 שעות (6).

שימוש בתרופות המעלות ל"ד: חשוב לשלול שימוש בתרופות מקבוצת ה- NSAIDs הנמכרות בשמות שונים, אך ישנם תכשירים רבים שמעלים ל"ד (טבלה 2):

טבלה 2 - תכשירים שעלולים להעלות ל"ד

גלולות למניעת היריון	עלולות להוביל ליתר ל"ד בעד 5% מהנשים שנוטלות. בעיקר אלו המכילות מעל 50 מק"ג אסטרוגן ו-1-4 מ"ג פרוגסטרון.
סימפטומימטים	כגון: נוגדי גודש אפי, תרופות ל-ADHD, אמפטמינים
NSAIDs	בעיקר כאשר ניטלים באופן כרוני, יכולים להפחית את יעילות הטיפול של מעכבי ACE / ARB.
סטרואידים	מעלים ל"ד כתלות במינון
תכשירים אימונוסופרסיבים	כגון: Tacrolimus, Cyclosporine A
טיפולים לסרטן שהם Anti-angiogenic	Anti-VEGF לסוגיו, מעכבי Tyrosine kinase
Triptans	משמשים לטיפול במיגרנות
נוגדי דיכאון	כגון: Venlafaxine ומעכבי MAO, מעלים ל"ד כתלות במינון
תכשירים אנטיפסיכוטיים	כגון: Clozapine
תכשירים ממקור צמחי	כגון: ליקוריץ, St John's wort
גלולות הרזיה	כאלו המכילות: sibutramine, phenylpropanolamine

*הנחיות ESC 2024 (5), הנחיות ESH 2023 (7)

ל"ד שניוני: דום נשימה בשינה, renal artery stenosis היפראלדוסטרוניזם, מחלת כליות, פאוכרומוציטומה, קוארקטציה של אאורטה, הפרעות הורמונליות כמו מחלת Cushing, אקרומגליה, הפרעה בתפקוד בלוטת המגן, היפרפרהתירואידיזם (ראה פרק בנושא יל"ד שניוני).

טיפול (ראה תמונה בסוף הפרק)

הגישה המקובלת היא לעודד שינוי בהרגלי חיים (ירידה במשקל, צמצום צריכת מלח, וצמצום צריכת אלכוהול).

רובם המוחלט של האיגודים ממליצים לשקול קודם כל הוספה של Spironolactone לטיפול הקיים, במינון של 25-50 מ"ג ליממה במטופלים אשר ה-eGFR שלהם מעל 45 מ"ל/ד (5,7). תוספת של Spironolactone מתאימה בעיקר לחולים עם ערכי אשלגן בסרום הנמוכים מ-4.5 ממול/ל. Spironolactone יעילה יותר מתוספת חוסמי ביתא או חוסמי אלפה בחולים עם יתר לחץ דם עמיד. יחד עם זאת יש לזכור ש-4%, עד 40% מהמבוגרים הסובלים מיתר לחץ דם עמיד (בעיקר גברים) אינם יכולים לסבול Spironolactone עקב היפרקלמיה או תופעות לוואי אנטי-אנדרוגניות. במקרה של אי-סבילות ל-Spironolactone ניתן לשקול הוספה של תכשיר אחר כגון Eplerenone במינון 25-50 מ"ג פעמיים ביום (8,9). Eplerenone הוא אנטגוניסט סטרואידלי סלקטיבי יותר של קולטני מינרלוקורטיקואידים, לא גורם לתופעות לוואי אנטי-אנדרוגניות אך עלול לגרום להיפרקלמיה. אופציה נוספת היא תוספת של Amiloride 5 mg שיעיל לא פחות מ-12.5 mg Spironolactone באיזון ל"ד בחולים עם יל"ד עמיד (Lee CJ, et al. JAMA)

2082-2073:333:2205). ניתן להשיג Amiloride כתרופה בודדת, ויש לזכור ש- 5 mg amiloride מרכיב יחד עם Hydrochlorothiazide 50 mg את ה-Kaluril (תרופה ישנה שקיימת עדיין בשוק). בחולים שמקבלים משתנים שומרי אשלגן יש לעקוב אחר ערכי האשלגן ולהתאים את המינון בהתאם לרמות האשלגן. ניתן גם לשלב משתן לולאה או משתן מסוג תיאזיד/ תיאזיד like במידה ולא ניתן עד כה. עדיין אין מספיק מידע לגבי האפשרות של הוספת Finerenone כתכשיר MRA נוסף.

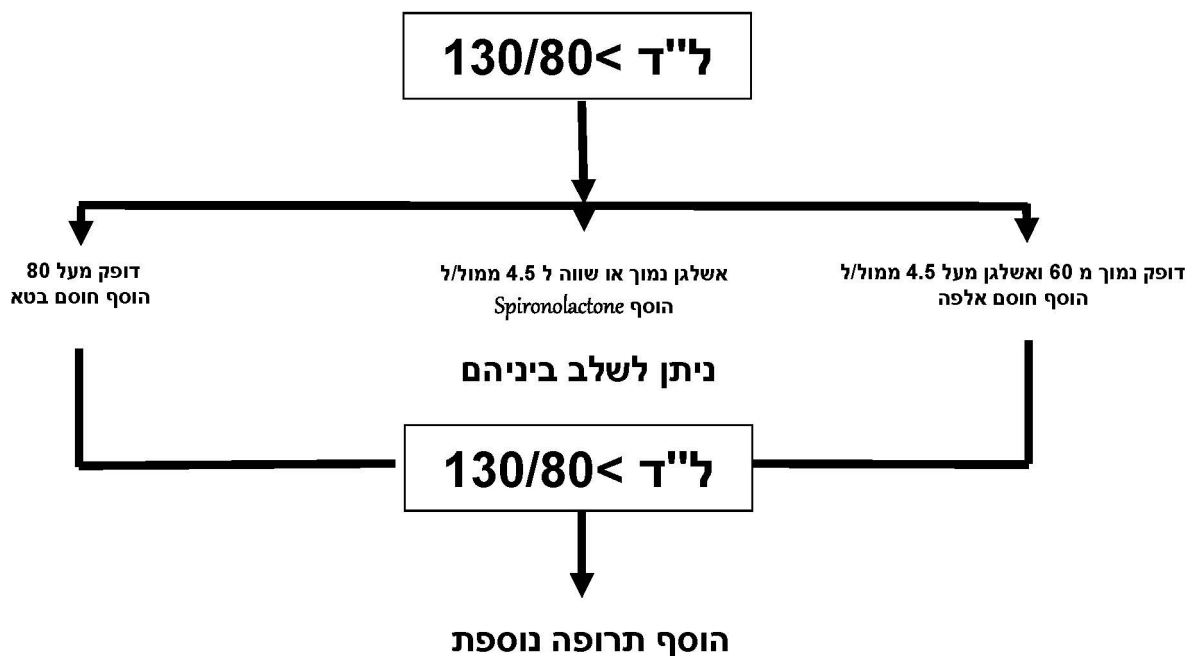
לגבי משתנים באופן כללי קיימת עדיפות ל- Indapamide במינון של 1.25-2.5 מ"ג ליממה על-פני דיזותיאזיד בפרט כאשר ה-eGFR מעל 45 מ"ל/ד. במטופלים עם eGFR בין 30 מ"ל/ד ל-45 מ"ל/ד ניתן לשקול החלפה למשתן לולאה (אך לא חובה), עם זאת כאשר ה-eGFR מתחת ל-30 מ"ל/ד ההמלצה היא להחליף למשתן לולאה. במחקר ה-CLICK, כלורתלודון הראה יעילות גם ב GFR מתחת ל-30, עם או בלי משתני לולאה. ייתכן וניתן להקיש מכך על יעילות INDAPAMIDE גם כן. יש לזכור כי ככל שהתפקוד הכלייתי יורד, יש להגביר את מינון משתני הלולאה. יש לזכור שטיפול אינטנסיבי במשתנים מעלה את ערכי האוריאיה והקריאטינין ועלייה מתונה איננה הוראה להפסקת הטיפול.

במידה ולחץ הדם עדיין לא מאוזן או קיימת אי-סבילות ניתן להוסיף חסמי בטא (bisoprolol במינון של 2.5-10 מ"ג/יממה) אם לא ניתנו בהתוויה אחרת עד כה (5). את מינון חוסמי הבטא יש לקבוע בהתאם לדופק. בחולים עם דופק איטי ואשלגן גבוה ניתן להוסיף חסמי אלפא (Doxazocin במינון של 4-8 מ"ג/יממה) או מרחיבי כלי דם. מכיוון שמרחיבי כלי-דם כגון Hydralazine או Minoxidil מובילים לעודף-נפח בשל צבירת נוזלים ולטכיקרדיה תגובתית, מומלץ כי תכשירים אלו ישולבו רק לאחר מתן חסמי בטא ומשתני לולאה.

אפשרות נוספת היא אלפא-אדרנגים אגוניסטים מרכזיים כגון Clonidine במינון 100-300 מק"ג/יממה. סביר שהעתיד הקרוב יכלול את התוספת של מעכב Aldosterone synthase (Baxdrostat) במשלב התרופתי. (5,10,11).

במקרים ספציפיים ובהתייעצות עם מומחי ל"ד ניתן לשקול הפניה לביצוע renal denervation.

בחירת תרופה רביעית



ביבליוגרפיה

1. Jones DW, Ferdinand KC, Taler SJ, Johnson HM, Shimbo D, Abdalla M, Altieri MM, Bansal N, Bello NA, Bress AP, Carter J, Cohen JB, Collins KJ, Commodore-Mensah Y, Davis LL, Egan B, Khan SS, Lloyd-Jones DM, Melnyk BM, Mistry EA, Ogunniyi MO, Schott SL, Smith SC Jr, Talbot AW, Vongpatanasin W, Watson KE, Whelton PK, Williamson JD. 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM 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 Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2025 Sep 16;152(11):e114-e218
2. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb Cheryl R, et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2018;72: e53-90.
3. Sheppard JP, Martin U, McManus RJ. Diagnosis and management of resistant hypertension. *Heart*. 2017;103:1295-1302.
4. 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.
5. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024 Oct 7;45(38):3912-4018. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178. Erratum in: *Eur Heart J*. 2025 Apr 7;46(14):1300. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf031. Erratum in: *Eur Heart J*. 2025 Dec 1;46(45):4949. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf659. PMID: 39210715.
6. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jørgensen G. Effects of low-sodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride (Cochrane Review). *Am J Hypertens* 2012; 25:1-15.
7. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023 Dec 1;41(12):1874-2071.
8. Chen C, Zhu XY, Li D, Lin Q, Zhou K. Clinical efficacy and safety of spironolactone in patients with resistant hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99:e21694
9. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015; 386:2059-2068.
10. WKrieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, Pereira AC, Barreto-Filho JAS, Nogueira AR, et al. Spironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension: the rehot randomized study (resistant hypertension optimal treatment). *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2018; 71:681-690.
11. Flack JM, Azizi M, Brown JM et al Efficacy and Safety of Baxdrostat in Uncontrolled and Resistant Hypertension. *N Engl J Med*. 2025 Oct 9;393(14):1363-1374. doi: 10.1056/NEJMoa2507109. Epub 2025 Aug 30.

פרק 10

מעקב אחר חולה עם יתר לחץ דם מטופל

ד"ר יונתן בריל

ד"ר אורי לנקובסקי

מעקב שוטף אחר המטופל הסובל מיתר לחץ דם חיוני להערכת מידת איזון לחץ הדם, תמיכה בשינויי אורח חיים והיענות לטיפול, זיהוי תופעות לוואי, והתאמת הטיפול בהתאם לצורך. שיתוף המטופל בתהליך הטיפולי הוא תנאי הכרחי להצלחה. גישה ממוקדת-מטופל כוללת מתן מידע מותאם אישית, השתתפות פעילה של המטופל בקבלת החלטות, והעצמה לניהול עצמי של המחלה. אסטרטגיות יעילות כוללות בין היתר קביעת יעדים משותפים, עידוד למדידה ביתית של לחץ הדם ושימוש בכלים על פי גישת הראיון המוטיבציוני. הטיפול צריך להתנהל במסגרת צוות רב-מקצועי, תוך התחשבות בהקשר התרבותי והחברתי-כלכלי של המטופל. בנוסף, שימוש בכלים דיגיטליים וטלרפואה יכול לתרום לשיפור המעקב ורווחת המטופל. (2,1)

מעקב לאחר התחלת טיפול או שינוי תוכנית הטיפול

בכל מפגש רפואי יש למדוד את לחץ הדם של המטופל. יש להקפיד על טכניקת מדידה נכונה ולעודד ביצוע מדידות ביתיות (HBPM) בהתאם להנחיות המפורטות בפרק 1. (3) מדידות ביתיות הוכחו במחקרים אקראיים מבוקרים כיעילות יותר להערכת איזון לחץ הדם מאשר מדידות מרפאות בלבד. (5,4) פעולה זו אף מחזקת את תחושת השותפות והאחריות של המטופל ומשפרת את היענות לטיפול. (6)

עם התחלת טיפול תרופתי חדש או שינוי בטיפול הקיים, יש לזמן את המטופל לביקור חוזר לאחר 2-4 שבועות. (8,7) בשלב התאמת הטיפול ועד להשגת איזון, מומלץ לקיים ביקורי מעקב (פרונטליים או מרחוק) אחת לחודש ככלל, תוך התאמת התדירות לחומרת לחץ הדם, מחלות נלוות ומורכבות הטיפול שהותחל. (9)

בביקור יש להעריך את הנקודות הבאות:

- בדיקת השינוי בערכי לחץ הדם וקביעת הגעה ליעד לחץ הדם הרצוי.
 - היענות לנטילת טיפול התרופתי וזיהוי חסמים אפשריים להיענות אם ישנם.
 - ניטור תופעות לוואי: תשאול יזום לגבי תסמיני תת-לחץ דם תנוחתי, כאבי ראש, בצקות ותופעות לוואי אחרות תלויות תרופה.
 - ביצוע בדיקות מעבדה ממוקדות בהתאם לסוג הטיפול התרופתי. לדוגמה, תרופות ממשפחת חסמי RAAS או MRA ידרשו בדיקת רמות אשלגן וקריאטינין בסרום, התחלת טיפול בתיאזידים מחייבת בדיקת נתרן תוך 7-14 ימים.
- יש להתייחס לכל מפגש רפואי כאל הזדמנות להטמעת שינויים באורח החיים. הדגש צריך להיות על הפסקת עישון, תזונה נכונה, צריכה מבוקרת של אלכוהול וקפאין, ושילוב פעילות גופנית קבועה.

מעקב לאחר השגת יעד לחץ דם

לאחר השגת יעד לחץ הדם וייצובו, ניתן להגדיל את מרווחי הזמן בין הביקורים:

השנה הראשונה לטיפול: על בסיס נתוני מחקר המצביעים על שליטה דומה בלחץ הדם במעקב תכוף (רבעוני) לעומת מעקב מרווח יותר (חצי שנתי), מומלץ לזמן את המטופל לביקורי מעקב 2-4 פעמים בשנה במהלך השנה הראשונה. (9) תכני הביקור זהים לאלו שתוארו לעיל.

לאחר השנה הראשונה: בהינתן שהמצב הקליני יציב, ההיענות לטיפול טובה, לחץ הדם ביעד (רצוי על בסיס מדידות ביתיות לכל החולים המסוגלים לכך), (10) ואין תופעות לוואי משמעותיות - ניתן לצמצם את תדירות המעקב ל-2-1 ביקורים בשנה.

יש להתאים אישית את תדירות המעקב לפי מידת איזון לחץ הדם, מורכבות המשלב התרופתי וההיענות לטיפול, ומחלות רקע נוספות. למשל, בחולים עם סוכרת לא מאוזנת, מחלת לב איסכמית פעילה, אירוע מוחי לאחרונה או אי-ספיקת כליות מתקדמת - יש לשקול מעקב תכוף יותר בהתאם למצב הקליני. (11)

מומלץ לבנות תכנית מדידה ביתית מותאמת אישית, כאשר מדידות תקופתיות סדירות מאפשרות להעריך את מגמת האיזון לאורך זמן. (12) יש להדגיש בפני המטופל שלחץ דם הינו ערך המשתנה לאורך היממה וכי מידת האיזון נקבעת לפי ממוצע מדידות ומגמה לאורך זמן ולא על סמך מדידה בודדת. לקראת ביקורי מעקב או לצורך קבלת החלטה על שינוי טיפול, מומלץ להנחות את המטופל לבצע פרוטוקול מדידות מרוכז.

מעקב באמצעות ניטור לחץ דם 24 שעות (ABPM) מומלץ במצבים הבאים: חשד ליתר לחץ דם ממוסך, חשד ליתר לחץ דם של חלוק לבן, תסמינים של תת-לחץ דם תחת טיפול תרופתי ועמידות לטיפול תרופתי. מומלץ לשקול את ביצוע הבדיקה אחת לשנה, תוך התאמת התדירות לחומרת לחץ הדם, שוני במדידות לחץ הדם בין ביקורים והמצאים בניטורים קודמים. (13)

לאחר השגת איזון לחץ דם מתמשך, ניתן לשקול הפחתה הדרגתית במספר התרופות ו/או במינון, במיוחד כשהוא מלווה בשינויי אורח חיים. יש לבצע את ההפחתה בהדרגה תוך ניטור תכוף, שכן יתר לחץ דם עלול לחזור גם לאחר חודשים רבים עקב התפתחות מחדש של שינויים מבניים בכלי הדם. אין להפחית טיפול בחולים עם סיכון גבוה, נזק לאיברי מטרה, או יתר לחץ דם שהתפתח במהירות. (14)

מעקב דיגיטלי וטלרפואה

כלים דיגיטליים וטלרפואה מהווים אמצעים יעילים ומומלצים למעקב אחר חולים עם יתר לחץ דם. (15) בעוד שאופן היישום והיקף השימוש המיטבי בטכנולוגיות אלו משתנים בין הקווים המנחים הבינלאומיים, ישנן עדויות מצטברות בשנים האחרונות כי מדידות ביתיות או אמבולטוריות בשילוב טלרפואה משפרות את איזון לחץ הדם ושיעורי ההגעה ליעדי הטיפול בהשוואה למעקב מרפאתי בלבד. (16) שימוש באמצעים מאומתים מאפשר ניהול משותף של המחלה ומעקב רציף, במיוחד במטופלים הדורשים מעקב תכוף או שיש להם קושי בהגעה למרפאה. אמצעים אלה כוללים: ניטור ביתי על ידי המטופל ותקשורת דרך דואר אלקטרוני, מערכות פנייה לרופאים מרחוק, ביקורי טלפון או וידאו. (17) שילוב טכנולוגי זה מהווה השלמה למעקב קליני סטנדרטי ואינו מחליף הערכה תקופתית פרונטלית. היקף השילוב בטכנולוגיות אלו ייקבע בהתאם למאפייני החולה, זמינות ואיכות הטכנולוגיה והעדפות המטפל.

הערכת גורמי סיכון קרדיווסקולריים ו-HMOD

מומלץ לבצע הערכה שנתית לפחות של גורמי הסיכון הקרדיווסקולריים ובמקביל לאתר פגיעה באיברי מטרה הנגרמים ע"י יתר לחץ דם (HMOD). בחולים ללא פגיעה באיברי מטרה בעת האבחנה ניתן להסתפק במעקב מרווח, ובאלו עם פגיעה בעת האבחנה יידרש מעקב תכוף יותר. (18)

בדיקות מעבדה שנתיות כוללות תפקודי כליות ואלקטרוליטים, גלוקוז/HbA1C, פרופיל שומנים ויחס אלבומין-קריאטינין בשתן. אין צורך לחזור על כלל הבדיקות שנלקחו בתחילת המעקב (חומצה אורית, סידן, זרחן, PTH). מעקב בהקשר ליל"ד שניוני מוכח ייעשה בהתאם לכל מחלה (לדוגמה- מעקב אחר מטאנפרינים בפאורומוציטומה, ניטור רמות רנין במטופלי PA עד יציאת רנין מדיכוי וכ"ו).

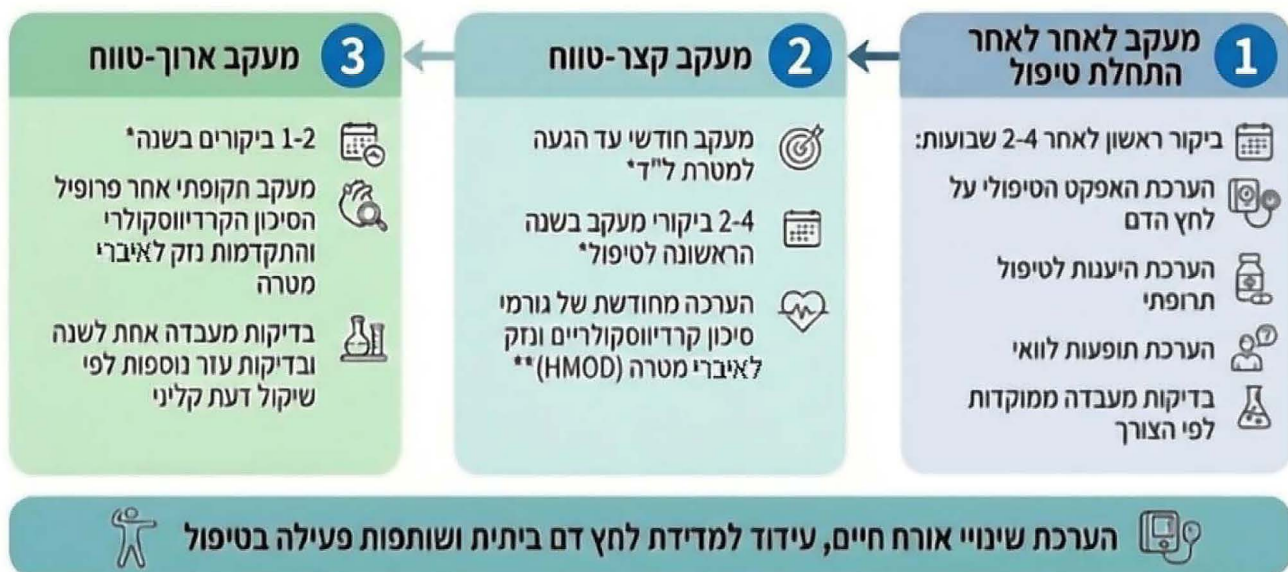
יש להקדים את המעקב או להרחיבו בהתאם לשינויים קליניים. אק"ג נדרש בעת האבחנה ויש לחזור עליו בהופעת

תסמינים, דופק לא סדיר או אינדיקציה קלינית חדשה. (20,19) חזרה שנתית על אק"ג היא גישה סבירה אך לא מחייבת במטופלים יציבים. אקו לב אינו מומלץ כסיקור שגרתי לכלל החולים, אך יש לשקול ביצועו כאשר קיים חשד קליני או עדות באק"ג לנזק לבבי. (21)

פונדוסקופיה אינה מומלצת כבדיקת סקר לכלל החולים עם יתר לחץ דם. יש לשקול ביצועה במקרים נבחרים, למשל בחולי סוכרת, הופעת תסמינים ויזואליים, חשד ליתר לחץ דם שהתפתח במהירות או מצבי חירום של יתר לחץ דם. (23,22)

ניתן לשקול בדיקות נוספות כגון Ankle-brachial Index, טומוגרפיה ממוחשבת לחישוב CAC score, דופלקס עורקי צוואר או NT-proBNP במצבים נבחרים, בהתאם למידת הסיכון ולתסמינים. (24)

מעקב אחר חולה עם יתר לחץ דם



* תדירות המעקב תותאם אישית לפי מידת איזון לחץ הדם, מורכבות המשלב הטיפולי, היענות לטיפול ומחלות רקע נלוות
** HMOD = נזק לאיברי מטרה על רקע יתר לחץ דם Hypertension-Mediated Organ Damage

היענות לטיפול

אי-היענות לטיפול, החל מהיענות חלקית ועד להיעדר היענות מהווה את אחד מהחסמים השכיחים והמורכבים ביותר להשגת איזון של לחץ הדם. (25) המחסומים להיענות נובעים ממגוון רחב של גורמים: תקשורת לקויה עם הצוות המטפל (רפואי ורוקח), תופעות לוואי ותוכניות טיפול מורכבות. לכך מתווספים האופי האסימפטומטי של יתר לחץ דם, נוכחות מחלות נלוות, תחושת מסוגלות עצמית נמוכה, ירידה קוגניטיבית ואמונות שגויות לגבי הטיפול התרופתי. כמו כן, ישנם גורמים סוציו-אקונומיים משמעותיים כגון עוני, חוסר תמיכה משפחתית ואבטלה. (26) יש לנסות לזהות קשיים אלו ולחפש רמזים אובייקטיביים לאי-היענות, כגון מעקב אחר ניפוק התרופות או ממצאים בבדיקות המחשידים לאי-נטילת התרופה (למשל, דופק מהיר במטופל הנוטל חוסמי בטא, היעדר שיפור בלחץ הדם למרות טיפול תרופתי משולב). (27)

עם זיהוי אי-היענות, יש לקיים שיחה פתוחה ולא שיפוטית עם המטופל על מנת להבין את המחסומים העומדים בפניו. כחלק מהשיחה, חשוב להסביר את הסיבוכים ארוכי הטווח של יתר לחץ דם, המתבטאים בפגיעה רב-מערכתית באיברי המטרה ובכלי הדם.

האסטרטגיות לשיפור ההיענות כוללות פישוט הטיפול למתן חד-יומי, שימוש בטבליות משולבות, התאמתן לשגרת היום-יום ושימוש בתזכורות. בנוסף, יש להפסיק תרופות מיותרות או כאלו הגורמות לתופעות לוואי, לתת מענה לאמונות שגויות ולחזק את התמיכה המשפחתית והחברתית. בדיקות היענות חוזרות, שיתוף פעולה רב-מקצועי וניטור מרחוק יכולים לתרום אף הם לשיפור ההיענות. (28)

REFERENCES

1. Lee H, Yano Y, Cho SMJ, et al. Adherence to Antihypertensive Medication and Incident Cardiovascular Events in Young Adults With Hypertension. *Hypertension*. 2021 Apr;77(4):1341-1349.
2. Krist AH, Tong ST, Aycock RA, et al. Engaging Patients in Decision-Making and Behavior Change to Promote Prevention. *Stud Health Technol Inform*. 2017;240:284-302.
3. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071. Section 21, Table - Hypertension management during follow-up (CoR I, LoE C)
4. Pletcher MJ, Fontil V, Modrow MF, et al. Effectiveness of Standard vs Enhanced Self-measurement of Blood Pressure Paired With a Connected Smartphone Application: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2022 Oct 1;182(10):1025-1034. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2023 Mar 1;183(3):278.
5. McManus RJ, Mant J, Franssen M, et al. Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TASMINH4): an unmasked randomised controlled trial. *Lancet*. 2018 Mar 10;391(10124):949-959.
6. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024 Oct 7;45(38):3912-4018. Errata in: *Eur Heart J*. 2025;46(14):1300 and 2025;46(45):4949. Section 11.3, and Table 35 - Recommendations for Self-Measuring and Monitoring Pressure (CoR I, LoE C).
7. Sherman L, Pelter MA, Deamer RL, et al. Association between encounter frequency and time to blood pressure among patients with newly diagnosed hypertension: a retrospective cohort study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018 Mar;20(3):429-437.
8. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-2116. Erratum in: *N Engl J Med*. 2017;377(25):2506
9. 2023 ESH Guidelines (n. 3), Section 21, Table - Hypertension management during follow-up (CoR I, LoE C)
10. Birtwhistle RV, Godwin MS, Delva MD, et al. Randomized equivalence trial comparing three month and six month follow up of patients with hypertension by family practitioners. *BMJ*. 2004 Jan 24;328(7433):204.
11. Shimbo D, Artinian NT, Basile JN, et al. Self-Measured Blood Pressure Monitoring at Home: A Joint Policy Statement From the American Heart Association and American Medical Association. *Circulation*. 2020 Jul 28;142(4):e42-e63.
12. 2023 ESH Guidelines (n. 3), Section 21, Table - Hypertension management during follow-up (CoR I, LoE C).
13. 2024 ESC Guidelines (n. 6), Section 11.3, and Table 35 - Recommendations for Self-Measuring and Monitoring Blood Pressure (CoR I, LoE B).

14. 2023 ESH Guidelines (n. 3), Section 21, Table - Hypertension management during follow-up (CoR II, LoE C).
15. van der Wardt V, Harrison JK, Welsh T, et al. Withdrawal of antihypertensive medication: a systematic review. *J Hypertens*. 2017 Sep;35(9):1742-1749.
16. Omboni S, McManus RJ, Bosworth HB, et al. Evidence and Recommendations on the Use of Telemedicine for the Management of Arterial Hypertension: An International Expert Position Paper. *Hypertension*. 2020 Nov;76(5):1368-1383.
17. Green BB, Cook AJ, Ralston JD, et al. Effectiveness of home blood pressure monitoring, Web communication, and pharmacist care on hypertension control: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008 Jun 25;299(24):2857-67. Erratum in: *JAMA*. 2009 Nov 11;302(18):1972.
18. Duan Y, Xie Z, Dong F, et al. Effectiveness of home blood pressure telemonitoring: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled studies. *J Hum Hypertens*. 2017 Jul;31(7):427-437.
19. 2023 ESH Guidelines (n. 3), Section 21, Table - Hypertension management during follow-up (CoR I, LoE C).
20. 2023 ESH Guidelines (n. 3), Section 21, Table - Hypertension management during follow-up (CoR I, LoE C).
21. Jones DW, Ferdinand KC, Taler SJ, et al. 2025 AHA/ACC/Multisociety Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation and Management of High Blood Pressure in Adults. *Hypertension*. 2025;82(10):e212-e316. Erratum in: *Hypertension*. 2025;82(12):e350. Section 3.1.2 - Patient Evaluation, Including Laboratory Tests and Other Diagnostic Procedures.
22. 2024 ESC Guidelines (n. 6), Section 7.4.3.2 - The Heart, and Table 9 - Recommendations for Assessing Cardiac Hypertension-Mediated Organ Damage (CoR I, LoE B)
23. 2024 ESC Guidelines (n. 6), Section 7.4.3.3 - The Arteries, and Table 10 - Recommendations for Assessing Vascular Hypertension-Mediated Organ Damage.
24. 2023 ESH Guidelines (n. 3), Section 5.5.5 - Hypertension-Mediated Organ Damage in the Eye.
2024 ESC Guidelines (n. 6), Section 7.4.3 - Routine and Optional Tests, Table 9 - Optional tests that may be used as clinically indicated in the initial work-up of a patient with elevated blood pressure or hypertension to assess hypertension-mediated organ damage or established cardiovascular disease.
25. Burnier M, Egan BM. Adherence in Hypertension. *Circ Res*. 2019 Mar 29;124(7):1124-1140.
26. Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003
27. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020 Jun;75(6):1334-1357.
28. Schneider MP, Burnier M. Partnership between patients and interprofessional healthcare providers along the multifaceted journey to medication adherence. *Br J Clin Pharmacol*. 2023 Jul;89(7):1992-1995.

פרק 11

טיפול ביתר לחץ-דם באוכלוסייה מבוגרת

ד"ר ורד חרמוש

ד"ר אדוארדו פודחרני

לפי הגדרה, האוכלוסייה הגריאטרית כוללת את כלל האנשים מעל גיל 65.

ניתן לחלק את האוכלוסייה הזו לשלוש קבוצות (1):

גיל 65-74, זקן צעיר (young old)

גיל 75-84 זקן (middle old)

גיל +85 זקן ותיק (oldest old)

פרט לחלוקה לפי גיל, יש צורך לדרג את המטופל לפי היכולת התפקודית (טבלה 1). מוגבלות פיזית ו/או קוגניטיבית ללא קשר לגיל, קובעת מטרת הטיפול וערכי מטרה של לחץ-דם.

שכיחות של יל"ד עולה משמעותית בגיל 65+ ומגיע ל- 77% מעל גיל 70 שנה במדינות מפותחות וגם במדינות מתפתחות (2).

הסיבות העיקריות לעליית ל"ד באוכלוסייה הגריאטרית הן התפתחות של אטרוסקלרוזיס ועלייה בנוקשות עורקים [arterial stiffness] (3), תהליך שמסביר את ה- isolated systolic hypertension (ISH) שהינו הפנוטיפ העיקרי באוכלוסייה המבוגרת (4-5). גורם נוסף להתפתחות יתר לחץ-דם בגיל מבוגר הוא התפתחות של aldosterone producing cell clusters - APCC עם עליית רמת אלדוסטרון ורנין נמוך (6).

בנוסף, בגיל זה רב האוכלוסייה מפסיקה לעבוד. לגמלאים קיימת השפעה פסיכוסומאטית רבה על מצב בריאותם. למעשה, רוב האוכלוסייה בגיל 65-70 שנה עצמאית עם תפקוד קוגניטיבי תקין.

במדינת ישראל נכון לשנת 2021 מתוך אוכלוסייה של 9.289.758 אנשים, 1.128.139 (12%) היו בגיל 65 שנה או יותר, 277.353 (2.98%) מעל גיל 79 ו- 3498 מעל גיל 100 שנה. שכיחות יתר לחץ-דם מעל גיל 65 שנה היתה 60% אצל נשים ו- 50% אצל גברים.

כאמור, המלצות על ערכי לחץ-דם מטרה באוכלוסייה גריאטרית מבוססות לא רק לפי גיל - אלא לפי מצב תפקודי (ADL + Activities of Daily Living) ומצב קוגניטיבי.

המלצות כלליות לטיפול

את הדיון בנוגע להמלצות לטיפול יש לחלק למספר נושאים:

א. מה הערך הנחשב יל"ד המצריך טיפול

ב. מה יעד המטרה של הטיפול

ג. מהן התרופות המומלצות לשימוש

גיל 65-79 שנה

הערך הקובע להתחלת טיפול בקבוצת הגילאים 65-79 הוא 140/90 מ"מ"כ במרפאה (ובהלימה ערכים שווים או מעל 135 מ"מ"כ סיסטולי או 85 מ"מ"כ דיאסטולי במדידות בבית או בהולטר בשעות הערנות) בדומה לכלל האוכלוסייה (7).
ערך המטרה לטיפול הוא להגיע אל ערכים נמוכים מ- 130/80 מ"מ"כ, במידה והטיפול נסבל. בכל מקרה, יש לשאוף שלחץ הדם לא ירד אל מתחת ל- 120/60 מ"מ"כ (8-9).

ISH- יתר לחץ-דם סיסטולי בדיד. באופן מסורתי, ההתייחסות ISH הייתה מעט שמרנית יותר. הערך שהצדיק טיפול נחשב ל- 160 מ"מ"כ וההנחיה הייתה כי ערך המטרה נע בין 140-149 סיסטולי, וזאת על מנת ולא להוריד את הערך הדיאסטולי יתר על המידה. אולם כאמור, העדויות מכל המחקרים שהוזכרו לעיל תומכות בהורדה אגרסיבית יותר גם ביל"ד סיסטולי מבודד, ולכן יש הגיון בהתחלת טיפול בערך סיסטולי מבודד מעל 140 והורדתו אל מתחת ל- 130 מ"מ"כ (7).

מטה-אנליזה של RCT 24 שכלל 113,105 מטופלים בגילאים 65-80 שנה (ממוצע 67 שנה), הראה שטיפול אנטי-היפרטנסיבי הקטין משמעותית תחלואה קרדיו-וסקולרית כולל הורדת SBP מתחת ל 130 מ"מ"כ אם נסבל (10). מעבר לטיפול התרופתי, כמובן שיש צורך להמליץ על שינוי אורחות חיים. כדאי להמליץ על פעילות גופנית סדירה, מותאמת כמובן ליכולת האישית של המטופל. וגם תזונה נכונה וירידה במשקל הן חלק מהשינוי הנצרך, כמו במטופלים צעירים יותר.

בהקשר לבחירת תרופות, בהיעדר הנחיות ספציפיות בגלל תחלואה נלווית (CKD, IHD ואחרים) אפשר להשתמש בכל אחת מהתרופות העיקריות (RAAS INH- CCB) משתנים ולעיתים אלפה בלוקרס או ביתא בלוקרס). חשוב לזכור שחולים מבוגרים רגישים יותר לתופעות לוואי של חוסמי בטא - מעכבי אלדוסטרון, כגון חולשה, דיכאון והפרעה בשינה (11). חוסמי אלפה עלולים לגרום לירידות לחץ-דם בשינוי תנוחה. לכן יש לקחת בחשבון תופעות אלו בעת החלטה על טיפול תרופתי. מומלץ להתחיל טיפול משולב - כגון CCB + RAAS INH במיוחד בחולים עם יל"ד דרגה 2 או יותר.

מעקב אחר השפעת הטיפול כולל בדיקת לחץ דם בעמידה לשלילת תת לחץ-דם תנוחתי. מומלצת בדיקת לחץ-דם בבית ולפי הצורך ביצוע ניטור לחץ-דם אמבולטורי 24 ש'.

גיל +80

במטופלים המבוגרים מגיל 80 שנים, המצב קצת שונה. היות ובפועל רק מחקר ה- HYVET (12) גייס מטופלים כאלו, וערך הגיוס היה ל"ד סיסטולי מעל 160. לאור זאת ערך המדידה במרפאה המצריך התחלת טיפול הוא 160 מ"מ"כ סיסטולי במידה ואין תחלואה כלייתית, קרדיאלית או אירוע מוחי קודם.

בשלב ראשון המטרה לרדת ללחץ דם סיסטולי סיסטולי בין 140-150. בהמשך אם הטיפול נסבל, ניתן אף לכוון נמוך מזה, אם כי יש להיזהר במקרה של לח"ד דיאסטולי נמוך מ- 60 מ"מ"כ.

גם בגיל זה יש כמובן מקום לשינוי אורחות חיים. פעילות גופנית מתונה תלוית יכולת הינה מרכיב חשוב בטיפול. כדאי להמליץ על פעילות קבוצתית כדי להפחית תחושת בדידות ודיכאון. מבחינת ירידה במשקל, ההמלצות בגיל זה שונות לגמרי. למעט קשישים במצב מצוין או במקרי השמנה חולנית אנו לא ממליצים על ירידה במשקל בגיל זה, היות שההפסד מרובה על הרווח, בעיקר בשל החשש לאיבוד מסה שרירית. לא נמליץ גם על הפחתת מלח, למעט מקרים בהם צריכת המלח קיצונית, היות שבהיעדר מלח, המטופל יכול לאבד תאבון לאכול פחות ולרדת במשקל.

טיפול חד-תרופתי - למרות שבד"כ אנו ממליצים להתחיל בטיפול משולב, ודאי ביל"ד דרגה 2 ומעלה, בקשישים כדאי להתחיל נמוך ולהתקדם בזהירות. הגיוני להתחיל בתרופה אחת ולנסות בהדרגה להגיע לאיזון. בקשיש במצב טוב, וערכי לח"ד גבוהים, ניתן בכל זאת להתחיל בשילוב תרופתי במינון נמוך.

גם בקשישים המבוגרים מ-80, אם הטיפול נסבל היטב אין צורך להפסיקו או להפחית מינון, גם אם ערכי לח"ד נמוכים מיעד הטיפול. אם לח"ד נמוך מ-120/70 ניתן לשקול הפחתת טיפול.

יש צורך בהערכה קבועה על מנת לשלול קיום תת-לחץ דם תנוחתי. כמו כן יש לבצע הערכה תפקודית ומנטלית באופן יזום אחת לתקופה.

בהיעדר אינדיקציה ספציפית - אין יתרון בחירה בקבוצת תרופות מסוימת, היות שכולן הראו יעילות בהפחתת תחלואה ותמותה. למעט אולי קבוצת חוסמי-בטא ואלפה היות והאוכלוסייה המבוגרת חשופה יותר לתופעות לוואי משנית לתרופות אלו, נשתדל לא לבחור בהן כתרופת קו ראשון.

גיל +90

לגבי אוכלוסייה זו אין RCT. מחקרים תצפיתיים הראו קשר ישיר בין מצב של FRAILTY, ערכי לחץ-דם נמוכים ותמותה CV ומכל סיבה (7). הגישה לטיפול אנטי-היפרטנסיבי היא פרטנית ותלויה במצב תפקודי וקוגניטיבי של המטופל.

כמובן שכל אלו הן המלצות כוללניות, ויש להתאימן למטופל הבודד לפי מצבו הפיזי, המנטלי, והתפקודי, למספר התרופות אותן הוא נוטל, למחלותיו ולמגבלותיו.

מומלץ מעקב לחץ-דם בבית (HBP) בישיבה ובעמידה בגלל סכנה של אורתוסטטיזם. אפשר להיעזר גם בהולטר לחץ-דם 24 שעות כדי לאבחן תת לחץ-דם או קפיצות היפרטנסיביות וגם ערכי לחץ-דם בשעות שינה.

נתון חשוב נוסף הוא היענות לטיפול אנטי-היפרטנסיבי. היענות טובה מקטינה משמעותית תמותה מכל סיבה כולל תמותה CV בהשוואה לחוסר היענות לטיפול תרופתי, ללא קשר למצב של FRAILTY (13).

טיפול ביתר לחץ-דם בחולה עם FRAILTY (שבריריות)

שבריריות היא מצב קליני של פגיעה מוגברת ברזרבה ובתפקוד על פני מספר מערכות פיזיולוגיות, הנובעת מירידה הקשורה להזדקנות, כך שהיכולת להתמודד עם גורמי לחץ יומיומיים או חריפים, מוגבלת. חולים אלו נוטים לסבול מנפילות חוזרות, ירידה בתפקוד עצמאי, אשפוזים חוזרים וסיכון מוגבר למוות.

שכיחות ה-FRAILTY עולה עם הגיל, 3-6% בגיל 65-70 שנה, 5-12% בגיל 70-80 שנה ומעל 16% מעל גיל 80 שנה (14).

ניתן להעריך את מצב ה-FRAILTY של המטופל על פי מוגבלות בביצוע שש פעילויות יומיות בסיסיות - activities of daily living =ADL, טבלה 2 (15-16).

בחולים עם תפקוד עצמאי ($ADL > 5/6$) כולל יכולת הליכה יומית וללא דמנציה הגישה טיפולית ליתר לחץ-דם דומה לאוכלוסייה בגיל 65-79 שנה.

לעומת זאת במטופלים עם אובדן חלקי של פעילות עצמאית זקוקים לעזרה יומית מומלץ להתחיל טיפול כאשר ה-SBP מעל 160 מ"מ"כ. ערך מטרה: 140-150 SBP מ"מ"כ (7).

בחולים עם אובדן משמעותי בתפקוד אוטונומי והפרעה קוגניטיבית החלטה על טיפול היא פרטנית בהתאם לתסמינים, תחלואה נלוות ופולי-פרמציה (7).

מעקב תצפיתי על 415,980 מטופלים מעל גיל 75 שנה כולל 15,5821 מטופלים עם שבריריות, בטיפול ראשוני בקהילה, הראה עליה בתמותה במטופלים עם ערכי לחץ-דם מתחת ל 130/80 מ"מ"כ בהשוואה למטופלים עם ערכי 140-160 SBP מ"מ"כ ו-80-90 DBP מ"מ"כ. יתר לחץ-דם לא היה קשור לעלייה בתמותה בגילאים מעל 85 שנה או בגיל 75-84 שנה עם שבריריות בינונית עד קשה (17).

מומלץ להתחיל טיפול מונותרפי ולעלות מינון בזירות רבה תוך כדי מעקב אחר לחץ-דם בישיבה ועמידה "start low and go slow". במידה וקיים אורתוסטטיזם לשקול איזון לחץ-דם לפי ערכי לחץ-דם בעמידה.

מומלץ לשקול הקטנת/הפסקת טיפול הדרגתית כאשר SBP פחות מ-130 מ"מ"כ ו/או קיום של אורתוסטטיזם.

הטיפול ביתר לחץ דם במטופלים עם דמנציה

הטיפול האופטימלי ביתר לחץ דם במטופלים הסובלים מדמנציה אינו ידוע. ייתכן ולמטופלים הלוקים בדמנציה תיתכנה תופעות לוואי רבות יותר. מרבית המחקרים על הטיפול ביתר לחץ דם לא כללו מטופלים הלוקים בדמנציה. מידע תצפיתי הדגים שלחץ דם גבוה הינו גורם לירידה קוגניטיבית בגיל הביניים בעוד שלחץ דם נמוך ניבא ירידה קוגניטיבית בגיל מבוגר (18).

יש לזכור כי מטופל הלוקה בדמנציה מאבד את יכולתו לקבל החלטות גם בנוגע לקבלת טיפול. המטפל במטופל צריך לקחת בחשבון את יכולת המנטלית של המטופל ואת הטיפול המועדף למטופל, כאשר המטופל אינו מסוגל להחליט.

מטופל הלוקה בדמנציה יכול לסרב לטיפול, שהיה מסכים לו לא היה לוקה בדמנציה (19). הטיפול להורדת לחץ דם מאפשר את היכולת להפחית את הסיכון לנכות משנית לאירועים קרדיווסקולריים או צרברוסקולריים, וכך מפחיתים את הצורך לתלות או צורך בטיפול לטווח הארוך (18). מטופלים הלוקים בדמנציה יכולים להתקשות בהקפדה על הטיפול ונזקקים להוראות פשוטות ותמיכה בטיפול התרופתי, כדי למזער נזקים (20).

ירידת לחץ דם תנוחתית הינה סיבה לנפילות ולחבלה בקשישים ותופעה זו יכולה להיות מושפעת ולהיות מועצמת עקב טיפול תרופתי. ירידת לחץ דם תנוחתית קשורה בירידה קוגניטיבית (21-22). ירידת לחץ דם תנוחתית קיימת ב- 4% מהמטופלים עם קוגניציה תקינה, אך ב- 22% מהמטופלים עם דמנציה ממקור וסקולרי (23).

ההמלצה הקלינית:

אין RCT בטיפול ביתר לחץ-דם שכוללים חולים שכבר סובלים מדמנציה. לכן מומלץ להתייחס לקבוצה זו, בדומה לחולים עם FRAILTY. ערך לחץ-דם מטרה סביב 140-150/70-80 מ"מ"כ עם מעקב לחץ-דם בעמידה (17).

מניעה שניונית של אירועים מוחיים בקשישים

המגמה הדמוגרפית במדינות המפותחות מבליטה את הגידול והחשיבות של אוכלוסיית הזקנים. במרבית המדינות המפותחות בעולם יחס האוכלוסייה מעל גיל 65 הוא מעל 15-10%, עם צמיחה מהירה של תת-הקבוצה של בני ה-80 ומעלה. הכלכלה העולמית, המבנה הפוליטי והמערך הרפואי מושפעים מתופעה חסרת תקדים זו (24).

גיל מתקדם ויתר לחץ דם הינם גורמי הסיכון החשובים ביותר לאירועים מוחיים.

הזדקנות היא גורם הסיכון הבלתי תלוי החשוב ביותר להתפתחות שבץ. מעל גיל 55, כל 10 שנים, הסיכון לשבץ מוכפל בנשים וגברים (25). למעשה, מעל 50% מאירועי השבץ מתרחשים בקשישים בני 75 ומעלה, ו- 88% ממקרי מוות כתוצאה משבץ מוחי בבני 65 ומעלה (25-26). בנוסף, גיל מתקדם הוא גורם סיכון בלתי תלוי לאירועים מוחיים חוזרים ולאירועים איסכמיים חולפים (Transient Ischemic Attack- TIA). בבני 65 ומעלה, ישנה עלייה משמעותית בסיכון לאירוע וסקולרי חוזר לאחר שבץ מוחי או TIA בעשר השנים העוקבות, לעומת צעירים יותר (27). ההזדקנות הכללית במדינות המפותחות ושיפור ההישרדות של המטופלים לאחר אירועים מוחיים גרמו לפלח גדול של קשישים באוכלוסייה, הזקוקים למניעת שבץ שניונית (28-29). ליותר מ- 5% מבני 65-74 ויותר מ- 10% מבני 75 היה אירוע מוחי בעבר (30).

אירועים מוחיים מעלים סיכון לאירוע מוחי נוסף, כאשר לשליש מהמטופלים אירוע קודם בעברם (31-32).

ב- USA מעל 75,000 מטופלים סובלים מאירוע מוחי, 23% מהם זה אירוע חוזר (32). מעל 70% ממטופלים אלו סובלים מיתר לחץ-דם וחלקם אינם מאוזנים (33).

מחקרים RCT ומטה אנליזות מראות שמטופלים לאחר אירוע מוחי ובמצב יציב ייהנו מהורדת לחץ-דם לערכים < 130/80 מ"מ"כ. אין מספיק נתונים כדי להמליץ על ערכים נמוכים יותר. כמו כל חולה היפרטנסיבי יש להתייחס לתחלואה נלוות.

תיאזידים, ARB ו- ACEI הן תרופות מועדפות ואפשר להוסיף CCB לצורך איזון לחץ-דם.

שלושה מחקרים RCT, ה- RESPECT (34), ה- PODCAST (35) וה- PAST-BP (36) השוו טיפול אינטנסיבי (SBP 120-130 מ"מ"כ) עם טיפול סטנדרטי (SBP 140-150 מ"מ"כ) במטופלים לאחר אירוע מוחי. מטה-אנליזה של התוצאות הראה ירידה משמעותית של אירוע מוחי חוזר בחולים שקיבלו טיפול אינטנסיבי (37).

בנוסף מטה-אנליזה שכללה 14 RCT עם יותר מ- 40,000 מטופלים הגיעה לאותה מסקנה (38).

כששוקלים במי לטפל, יש צורך לקחת בחשבון תוחלת חיים צפויה של מינימום 5 שנים על מנת להפיק תועלת מטיפול מניעתי. כיום לרוב הנשים מעל גיל 80 ולרוב הגברים מעל גיל 75 צפויה תוחלת חיים של מעל ל- 5 שנים. לכן, ניתן להניח כי בני 80 שנים ומעלה עם מצב בריאותי בינוני יחיו יותר מ- 5 שנים (39).

לטווח ארוך יש בעיה בהשגת איזון אופטימלי עקב תת טיפול והיענות נמוכה לטיפול (40-42). רק כשליש מהמטופלים מגיעים לערכי היעד (43-45) ומעל לכל- 20% מפסיקים את הטיפול האנטי-היפרטנסיבי בשנה הראשונה לאחר האירוע המוחי (46), עקב קושי בהבנת ההנחיות והשלכות הפחתת לחץ הדם על הפרפוזיה המוחית לאחר אירוע מוחי / TIA (47-48). בנוסף, הנושא מעורר מחלוקת. יש מעט מידע הנוגע לבטיחות ההתערבויות האלה באוכלוסיות שהוסרו מהמחקרים, לדוגמה בקשישים (34).

טבלה 1 - הגדרת מטופל גריאטרי על פי דרגת תפקוד

בריאים	מעט מחלות רקע כרוניות, תפקוד קוגניטיבי ופיזי שמור
מצב רפואי מורכב/ביניים (Complex/intermediate)	מחלות כרוניות מרובות* או ירידה בשניים ומעלה בתפקודי ADL מכשירנים (iADL)** או ירידה קוגניטיבית בדרגה חומרה קלה או בינונית
זקנים המתגוררים בקהילה ומטופלים במסגרת גריאטרית קצרת מועד (שיקום, קימון)	
מצב רפואי מורכב מאד/ירוד (very complex/poor health)	דיוור במחלקות כרוניות במוסדות גריאטריים או ירידה קוגניטיבית בחומרה בינונית או קשה או ירידה בשניים או מעלה בתפקודי ADL בסיסיים (bADL)***
סוף החיים (End of Life)	

* בדרגת חומרה המחייבת טיפול תרופתי או שינוי באורח החיים. לרבות אוטם מוחי, מחלת לב איסכמית, אי ספיקת לב, אמפיזמה ריאתית, אי ספיקת כליות בדרגה 3 ומעלה, דלקת פרקים, ממאירות או דיכאון.

** ביצוע מטלות הבית, הכנת מזון, כביסה, שימוש בטלפון, קניות (לרבות הזמנת משלוח), שימוש בתחבורה, אחריות על הטיפול התרופתי ויכולת ניהול כלכלי.

*** נידות, ביצוע מעברים, רחצה, לבוש, שליטה על הסוגרים, היגינה אישית, אכילה.

טבלה 2

Basic ADLs

- The basic ADL includes the following categories:
- Ambulating: The extent of an individual's ability to move from one position to another and walk independently.
- Feeding: The ability of a person to feed oneself.
- Dressing: The ability to select appropriate clothes and to put the clothes on.
- Personal hygiene: The ability to bathe and groom oneself and maintain dental hygiene, nail, and hair care.
- Continence: The ability to control bladder and bowel function
- Toileting: The ability to get to and from the toilet, using it appropriately, and cleaning oneself.

Katz Index of Independence in Activities of Daily Living (ADL) is a scale rated from 0 (completely dependent) to 6 (completely autonomous). This scale comprises 6 ADL. For each ADL, 0' means that the person is unable to do it without assistance, 0.5 need of some assistance, 1 no need of any assistance

Treatment strategies in older persons

		גיל 65-79 שנה
	140/90 מ"מ"כ או יותר	לחץ-דם בקליניקה מומלץ להתחלת טיפול
יש לוודא סבילות	שווה או פחות מ 130/80 מ"מ"כ	מטרת הטיפול
יש לוודא סבילות, היעדר תת לחץ דם תנחתי והפחתה מוגזמת בהורדת לחץ הדם הדיאסטולי.	הורדה לפחות מ 130 מ"מ"כ	ISH- יתר לחץ-דם סיסטולי מבודד
תחילת טיפול בשילוב שתי תרופות מומלצת ברב המטופלים עם ISH שאינם שברירים.		
אין העדפה לתרופה מסוימת להתחלת טיפול אבל יש להתייחס לתופעות לוואי ולמחלות נלוות		
		גיל 80 שנה או יותר
כתלות בשבריריות ובמחלות נלוות	140-160 מ"מ"כ	ל"ד בקליניקה מומלץ להתחלת טיפול
אפשר עד 130-139 אם נסבל, אבל בזהירות אם DBP פחות מ 60 מ"מ"כ.	סביב 140 מ"מ"כ	ערך ל"ד מטרה
		המלצות נוספות
לא להוריד לחץ-דם מתחת ל 120/70 מ"מ"כ. אבל עם ה DBP נמוך וה SBP עדיין גבוה ניתן "לספוג" לחץ דם דיאסטולי סביב 60 מ"מ"כ בזהירות. יש לוודא היעדר תת-זילוח כלילי (איסכמיה קורונרית).		
במטופל שברירי החלטה על טיפול תלויה בחומרת השבריריות, ערכי לחץ-דם ומחלות נלוות.		
במטופלים מעל גיל 80 עם ערכי לחץ-דם מאוזנים לא מומלץ הפסקת טיפול כל עוד הוא נסבל.		
חובה מעקב אחרי אורטוסטיזם במיוחד בגיל +80		
במטופלים בגיל +80 מומלץ להתחיל טיפול במונותרפיה ולהעלות מינון או לשלב תרופות בזהירות ובהדרגה.		
בנוסף למעקב על ערכי לחץ-דם יש לעקוב אחרי מצב תפקודי וקוגניטיבי ולהתאים טיפול בהתאם לשינויים.		

ספרות

1. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, Ferdinand KC, Ann Forciea M, Frishman WH, Jaigobin C, Kostis JB, Mancia G, Oparil S, Ortiz E, Reisin E, Rich MW, Schocken DD, Weber MA, Wesley DJ. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2011 May 17;57(20):2037-114. doi: 10.1016/j.jacc.2011.01.008. Epub 2011 Apr 26. PMID: 21524875.
2. Katherine T Mills , Joshua D Bundy , Tanika N Kelly , Jennifer E Reed , Patricia M Kearney , Kristi Reynolds , Jing Chen , Jiang He . Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*. 2016;134:441-450
3. Clinical Significance of Altered Vascular Morphology and Function in Normotension. A. Triantafyllou, P. Anyfanti, N. Koletsos, A. Malliora, S. Lamprou K. Dipla, E. Gkaliagkousi. *Curr Hypertens Rep*. 2023 Jul 1. doi: 10.1007/s11906-023-01251-7.
4. S S Franklin , M J Jacobs, N D Wong, G J L'Italien, P Lapuerta: Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension*. 2001 Mar;37(3):869-74.
5. Mancia G, Giannattasio C. Diagnostic and therapeutic problems of isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2015; 33:33-43
6. Nanba K, Vaidya A, Williams GH, Zheng I, Else T, Rainey WE. Age-Related Autonomous Aldosteronism. *Circulation*. 2017 Jul 25;136(4):347-355. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028201. Epub 2017 May 31. PMID: 28566337; PMCID: PMC5568806.
7. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA): Erratum. *J Hypertens*. 2024 Jan 1;42(1):194.
8. Zhang WL, Cai J. STEP to blood pressure management of elderly hypertension: evidence from Asia. *Hypertens Res*. 2022 Apr;45(4):576-582. doi: 10.1038/s41440-022-00875-7
9. The SPRINT Research Group. Final report of a trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2021;384:1921-30
10. Brunström, M., Carlberg, B., & Kjeldsen, S. E. (2023). Effect of antihypertensive treatment in isolated systolic hypertension (ISH) - systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Blood Pressure*, 32(1). <https://doi.org/10.1080/08037051.2023.2226757>.
11. Riemer TG, Villagomez Fuentes LE, et al. Do b-blockers cause depression?: systematic review and meta-analysis of psychiatric adverse events during b-blocker therapy. *Hypertension* 2021; 77:1539-1548
12. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887-1898. doi: 10.1056/NEJMoa0801369
13. Rea F, Cantarutti A, Merlino L, Ungar A, Corrao G, Mancia G. Antihypertensive treatment in elderly frail patients: evidence from a large Italian database. *Hypertension* 2020; 76:442-449

14. Kane RL, MC Talley K, Shamlivan T, Pacala JT. Common Syndromes in Older Adults Related to Primary and Secondary Prevention [Internet] Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Jul. Report No.: 11-05157-EF-1. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews
15. Katz S. Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. *J Am Geriatr Soc.* 1983 Dec;31(12):721-7.
16. Edemekong PF, Bomgaars DL, Sukumaran S, et al. Activities of Daily Living. [Updated 2023 Jun 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470404/>
17. Masoli JAH, Delgado J, Pilling L, Strain D, Melzer D. Blood pressure in frail older adults: associations with cardiovascular outcomes and all cause mortality. *Age Ageing* 2020; 49:807-813
18. Harrison, J.K., et al..New horizons: the management of hypertension in people with dementia. *Age Ageing*, 2016 Nov 45(6): 740-6.
19. Kelly S, Lafortune L, Hart N, Cowan K, Fenton M, Brayne C. Dementia priority setting partnership with the James Lind Alliance: using patient and public involvement and the evidence base to inform the research agenda. *Age Ageing* 2015; 44: 985-93.
20. Arlt S, Lindner R, Rosler A, von Renteln-Kruse W. Adherence to medication in patients with dementia: predictors and strategies for improvement. *Drugs Aging* 2008; 25: 1033-47.
21. Rutan GH, Hermanson B, Bild DE, Kittner SJ, LaBaw F, Tell GS. Orthostatic hypotension in older adults. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Hypertension* 1992; 19: 508-19.
22. Freidenberg DL, Shaffer LE, Macalester S, Fannin EA. Orthostatic hypotension in patients with dementia: clinical features and response to treatment. *Cogn Behav Neurol* 2013; 26: 105-20.
23. Mehrabian S, Duron E, Labouree F et al.. Relationship between orthostatic hypotension and cognitive impairment in the elderly. *J Neurol Sci* 2010; 299: 45-8
24. Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA, Sytkowski P, Kase CS, Belanger AJ, et al. Secular trend in stroke incidence and mortality: the Framingham study. *Stroke* 1992;23:1551-5.
25. van Wijk I, Kappelle LJ, van Gijn J, Koudstaal PJ, Franke CL, Vermeulen M, et al, LiLAC Study Group. Long-term survival and vascular event risk after transient ischemic attack or minor ischemic stroke: a cohort study. *Lancet* 2005;365:2098-104.
26. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency diagnosis of TIA. *JAMA* 2000;284:2901-6.
27. Islam MS, Anderson CS, Hankey GJ, Hardie K, Carter K, Broadhurst R, et al. Trends in incidence and outcome of stroke in Perth, Western Australia during 1989 to 2001: the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 2008;39:776-82.
28. Rautio A, Eliasson M, Stegmayr B. Favorable trends in the incidence and outcome in stroke in nondiabetic and diabetic subjects: findings from the Northern Sweden MONICA Stroke Registry in 1985 to 2003. *Stroke* 2008;39:3137-44.

29. Robinson JG, Bakris G, Torner J, Stone NJ, Wallace R. Is it time for a cardiovascular primary prevention trial in the elderly? *Stroke* 2007;38:441-50.
30. Kaplan RC, Tirschwell DL, Longstreth Jr WT, Manolio TA, Heckbert SR, Lefkowitz D, et al. Vascular events, mortality, and preventive therapy following ischemic stroke in the elderly. *Neurology* 2005;65:835-42.
31. Luis Castilla-Guerra a, María del Carmen Fernández-Moreno, Jesus Álvarez-Suero, Secondary stroke prevention in the elderly: New evidence in hypertension and hyperlipidemia, *European Journal of Internal Medicine* 20 (2009) 586-590
32. Zhang H, Thijs L, Staessen JA. Blood pressure for primary and secondary prevention of stroke. *Hypertension* 2006;48:187-95.
33. Aronow WS. Treatment of hypertension in the elderly. *Geriatrics* 2008;63:21-5.
34. Kitagawa K, Yamamoto Y, Arima H, Maeda T, Sunami N, Kanzawa T, Eguchi K, Kamiyama K, Minematsu K, Ueda S, et al; Recurrent Stroke Prevention Clinical Outcome (RESPECT) Study Group. Effect of Standard vs Intensive Blood Pressure Control on the Risk of Recurrent Stroke: A Randomized Clinical Trial and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2019; 76:1309-1318. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2167CrossrefMedlineGoogle Scholar
35. Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, et al, S. P. S. Study Group. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet.* 2013;382:507-515.
36. Bath PM, Scutt P, Blackburn DJ, et al. Intensive versus guideline blood pressure and lipid lowering in patients with previous stroke: main results from the pilot 'Prevention of Decline in Cognition after Stroke Trial' (PODCAST) randomised controlled trial. *PLoS One.* 2017;12:e0164608.
37. Zonneveld TP, Richard E, Vergouwen MD, et al. Blood pressure-lowering treatment for preventing recurrent stroke, major vascular events, and dementia in patients with a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;7: CD007858
38. Katsanos AH, Filippatou A, Manios E, et al. Blood pressure reduction and secondary stroke prevention: a systematic review and meta regression analysis of randomized clinical trials. *Hypertension (Dallas, TX: 1979).* 2017;69:171-179
39. Prospective Study Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995;346: 1647-53.
40. Klungel OH, Stricker BH, Paes AH, Seidell JC, Bakker A, Voko Z, Breteler MM, Anthonius de Boer. Excess stroke among hypertensive men and women attributable to undertreatment of hypertension. *Stroke.* 1999; 30:1312-1318. doi: 10.1161/01.str.30.7.1312
41. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Makuch RW, Sarrel PM, Horwitz RI. Blood pressure exceeding national guidelines among women after stroke. *Stroke.* 2000; 31:415-419. doi: 10.1161/01.str.31.2.415
42. Glader EL, Sjölander M, Eriksson M, Lundberg M. Persistent use of secondary preventive drugs declines rapidly during the first 2 years after stroke. *Stroke.* 2010; 41:397-401. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.566950
43. Lager KE, Wilson A, Khunti K, Mistri AK. Quality of secondary prevention measures in TIA patients: a retrospective cohort study. *Postgrad Med J.* 2012; 88:305-311. doi: 10.1136/postgradmedj-2011-130484

44. Doogue R, McCann D, Fitzgerald N, Murphy AW, Glynn LG, Hayes P. Blood pressure control in patients with a previous stroke/transient ischaemic attack in primary care in Ireland: a cross sectional study. *BMC Fam Pract.* 2020; 21:139. doi: 10.1186/s12875-020-01211-z
45. Zakopoulos N, Spengos K, Tsivgoulis G, Zis V, Manios E, Vemmos K. Assessment of blood pressure control in hypertensive stroke survivors: an ambulatory blood pressure monitoring study. *Blood Press Monit.* 2006; 11:235-241. doi: 10.1097/01.mbp.0000209081.01999.a9
46. Dalli LL, Kim J, Thrift AG, Andrew NE, Sanfilippo FM, Lopez D, Grimley R, Lannin NA, Wong L, Lindley RI, et al; AuSCR Consortium. Patterns of use and discontinuation of secondary prevention medications after stroke. *Neurology.* 2021; 96:e30-e41. doi: 10.1212/WNL.0000000000011083
47. Boan AD, Lackland DT, Ovbiagele B. Lowering of blood pressure for recurrent stroke prevention. *Stroke.* 2014; 45:2506-2513. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.003666
48. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke.* 2003; 34:2741-2748. doi: 10.1161/01.STR.0000092488.40085.15

פרק 12

יתר לחץ דם בילדים ומתבגרים

ד"ר גלעד חמדני

ד"ר נעמי איסלר

ד"ר רמי טיבי

ד"ר מיטל קידור

ד"ר רוקסנה קלפר

ד"ר שירלי פולק

ד"ר רותי שרייבר

תקציר ההמלצות

אנו ממליצים על ניטור לחץ דם בכלל הילדים מעל גיל 3 שנים (1).

אנו מציעים למדוד לחץ דם שלוש פעמים במהלך הילדות בכלל הילדים - מדידה ראשונה בגילאי 3-6 שנים, מדידה שנייה בגילאי 7-12 שנים ומדידה שלישית בגילאי 13-17 שנים (2).

אנו ממליצים לבדוק לחץ דם אחת לשנה בכל גיל בילדים ובמתבגרים בקבוצות סיכון כגון: השמנה, תרופות הידועות כמעלות לחץ דם (אמפטמינים לסוגיהם, גלולות למניעת היריון ו/או טיפול סיסטמי בסטרואידים), מחלת כליות, היסטוריה של חסימה או קוארקטציה של קשת האאורטה, סוכרת או רקע של פגות (1)

אנו ממליצים שמדידת לחץ הדם תבוצע באמצעות מכשיר ידני או אוסצילומטרי שעבר תיקוף בילדים (1).

אנו מציעים שלחץ הדם בילדים ומתבגרים יסווג כמפורט בטבלה הבאה (2):

גיל 13 ומעלה	גיל 1-12	
120/80 >	מתחת לאחוזון 90	ל"ד תקין
בין 120/80 ל-130/80	אחוזון 90-95	ל"ד מוגבר
בין 130/80 ל-140/90	אחוזון 95 עד אחוזון 95+12 מ"מ"כ	יל"ד דרגה 1
$\geq 140/90$	מעל אחוזון 95+12 מ"מ"כ	יל"ד דרגה 2

אנו ממליצים שייעשה מאמץ להטמעת אחוזוני לחץ הדם במערכות המחשוב של קופות ובתי החולים (1)

במקרה של ערכי ל"ד מוגבר/יל"ד יש לחזור על המדידה פעמיים לפחות. אם במכשיר אוסצילומטרי עדיין נמדדו ערכים גבוהים, יש לחזור במידת האפשר על המדידה במכשיר ידני (1).

אנו ממליצים שאבחנה של יל"ד תינתן לאחר מדידת ערכי ל"ד בטווח זה ב-3 ביקורים עוקבים (1).

אנו ממליצים במידת האפשר לבצע בדיקת ABPM במטופלים עם אבחנה של יל"ד לפני התחלת טיפול תרופתי, מטופלים המקבלים טיפול ליל"ד לוידוא מידת השליטה ביתר לחץ הדם, ומטופלים הנמצאים בסיכון ליתר ל"ד/מצבים בהם מומלצת שמירה על ל"ד מיטבי (1).

אנו מציעים לבצע ABPM במטופלים עם מדידות חוזרות לאורך שנה בטווח של יל"ד מוגבר (2).

אנו מציעים להמשך מעקב ל"ד מסודר במטופלים עם White Coat Hypertension (2).

אנו מציעים לבצע מעקב לחץ דם ביתי בילדים המקבלים טיפול ליל"ד, בחשד ל-White Coat Hypertension, ובמצבים בהם מומלצת שליטה אופטימלית בלחץ הדם (1).

בילדים ובמתבגרים העוברים לערכה ליתר לחץ דם, אנחנו ממליצים לקחת אנמנזה מפורטת, כולל רקע פרינטאלי, רקע פסיכוסוציאלי, רקע רפואי משפחתי ואישי, תזונה, פעילות גופנית, הרגלי שינה וסימפטומים רלבנטיים, ולבצע בדיקה גופנית במטרה לזהות ממצאים המעידים על סיבות משניות ליתר לחץ דם (1).

אנו ממליצים לבצע הערכה בסיסית של סיבות אפשריות ליל"ד - כולל ספירת דם, תפקודי כליות, אלקטרוליטים בדם, שתן לכללית ויחס אלבומין/ קריאטינין ו-US כליות בכל הילדים העוברים הערכה ליל"ד. במתבגרים וילדים בעודף משקל אנו ממליצים גם על הערכת מרכיבים אחרים של תסמונת מטבולית, כולל רמות סוכר, פרופיל ליפידים ואנזימי כבד (1).

אנו מציעים לשקול בירור נוסף ליתר ל"ד שניוני בהתאם לממצאים עד שלב זה (2).

אנו ממליצים לבצע בדיקת אקו-לב להערכת נזק ללב כאיבר מטרה (מסת חדר שמאל, מבנה ותפקוד) בעת שקילת טיפול תרופתי ליתר לחץ דם (1).

בילדים ומתבגרים עם אבחנה של יל"ד אנו מציעים להתערב במטרה להגיע לרמת ל"ד של מתחת לאחוזון 90 בילדים ו-130/80 במתבגרים (2).

בעת אבחנה של לחץ דם מוגבר או יל"ד אנו מציעים להתחיל ייעוץ מסודר על שינוי אורחות חיים - דיאטת DASH/ תזונה יום תיכונית דלת מלח, פעילות גופנית בעצימות בינונית עד גבוהה לפחות 3 עד 5 ימים בשבוע ושמירה על הרגלי שינה נכונים (1).

בילדים עם יל"ד אשר לא הגיבו לשינויים באורח החיים, או כאלה עם יתר לחץ דם סימפטומטי/יל"ד בדרגה 2 אנו ממליצים להתחיל טיפול תרופתי במעכבי ACE, בחוסמי קולטני אנגיוטנסין (ARB), בחוסמי תעלות סידן ארוכי טווח או במשתנים תיאזידיים (2).

במתבגרים עם יל"ד ברמה שבין 130/80 ל-140/90, אנו מציעים להתחיל טיפול תרופתי רק בקבוצות סיכון (CKD, מושתלי איברים, סוכרת), אם יש עדות לפגיעה באיברי מטרה, בנערות/נערים נמוכים יחסית, בהן ערך לחץ הדם בטווח הזה עלול להיות מעל אחוזון 95 (2).

אנו מציעים להתחיל בתרופה אחת במינון הנמוך המומלץ, עם טיטרציה הדרגתית להשגת יעדי לחץ הדם. בהיעדר איזון בלחץ הדם לאחר טיטרציה מתאימה, מומלץ להוסיף תרופה מקבוצה פרמקולוגית שונה (2).

במקרה של יל"ד סיסטולי מבודד בנערים בריאים ללא עודף משקל, אנו מציעים לבצע הערכה של פגיעה באיברי מטרה ולהפנות למדידה של לחץ דם מרכזי במרפאות יתר לחץ דם ייעודיות לפני החלטה על התחלת טיפול תרופתי (2).

בילדים ובמתבגרים הסובלים מיתר לחץ דם חריף וקשה המלווה בתסמינים מסכני חיים, יש להתחיל טיפול מיידי בתרופות להורדת לחץ דם בעלות טווח השפעה קצר, ואין להפחית את לחץ הדם ביותר מ-25% מההפחתה המתוכננת במהלך 8 השעות הראשונות (2).

אנו מציעים שילדים ובמתבגרים עם יל"ד יורשו להשתתף בספורט תחרותי לאחר שבוצעה הערכה של השפעות יתר לחץ הדם על איברי מטרה, בוצעה הערכה של גורמי סיכון קרדיווסקולריים אחרים, ואם לחץ הדם נמצא בטווח של מתחת לדרגה 2 בילדים ו-09/051 במתבגרים (3).

מבוא

יל"ד הוא גורם סיכון מוכר וחשוב ביותר לתחלואה ותמותה קרדיוסקולרית במבוגרים. בילדים, לעומת זאת, הוא נחשב מבחינה היסטורית לתופעה נדירה, שהצריכה בירור מקיף אחר סיבות ליל"ד שניוני. בעשורים האחרונים הצטבר ידע עדכני לגבי שכיחות יל"ד בילדים, הגורמים לו, והקשר שלו ליל"ד ולתחלואה קרדיוסקולרית בהמשך החיים. בשנת 2016 פרסם לראשונה האיגוד הישראלי לרפואת ילדים הנחיות לאבחון וטיפול ביל"ד באוכלוסיה זו¹. פרק זה מהווה עדכון להנחיות אלה.

חלק א' - שכיחות ומשמעות קלינית

מחקרים אודות שכיחות יל"ד בילדים ומתבגרים מראים מגמת עלייה בעשורים האחרונים (2,3), כשההערכה המקובלת היא שהשכיחות בארה"ב עומדת על כ-3.89% ושל-7.23% במקרה של ל"ד מוגבר (2). מחקרים באירופה באוכלוסייה זו הראו שכיחות יל"ד שנעה בין 6% ל-8%. השכיחות כמעט הכפילה את עצמה בשני העשורים האחרונים עם עלייה ניכרת בקרב בני נוער וילדים עם השמנת יתר המגיעה עד 23% (3). עבודות מארה"ב מראות כי יל"ד נמצא בתת-אבחון בקרב ילדים ומתבגרים: רק 26% מאלה שהיה להם יל"ד נשאו אבחנה זאת ברשומה הרפואית שלהם (4).

בישראל השכיחות של יל"ד בילדים ומתבגרים לא ידועה. במחקר אודות כלל המועמדים לשירות צבאי בין השנים 1967-2013, השכיחות של ל"ד מעל 140/90 במדידות חוזרות הייתה 0.3% (5). לפי מחקר שבוצע על פי מאגר הנתונים של שירותי בריאות כללית (6), שכיחות האבחנה של יל"ד בגילאים 14-19 עומדת על 0.8%, יותר ביהודים ויותר בבנים, והיא גם הולכת ועולה בהתאם למידת העלייה במשקל. יש לציין, עם זאת, שמחקרים אלה לא כללו מדידות והגדרות של יל"ד לפי ההנחיות המקובלות.

השמנת-יתר היא גורם הסיכון המשמעותי ביותר ליתר לחץ דם בילדים בישראל, כאשר שכיחות יתר לחץ דם וחומרתו עולות באופן חד עם עלייה בדרגת ההשמנה (6,7). מצב סוציו-אקונומי מהווה גורם משמעותי התורם לסיכון להשמנה וליתר לחץ דם, כאשר ילדים מרקע חברתי-כלכלי נמוך, ובעיקר באוכלוסיות הערבית והבדואית, מציגים שיעורים גבוהים יותר של השמנה ותחלואה נלווית (7-9). במחקר המבוסס על נתוני קופ"ח כללית נמצא, שכבר מגיל 4 ישנה עלייה ב-BMI - לעומת עקומות גדילה של ה-CDC, תוצאה המצביעה על החמרה בהשמנת ילדים ישראלים כבר בגיל פעוטות (22,23). מחקר רטרופקטיבי תאר 17.3% שכיחות של השמנת יתר בקרב מתבגרים (14-18 שנים) ממוצא בדואי בשנים 1988-1990 (10). מכיוון שהשמנה נמצאה כגורם סיכון ליתר ל"ד הרי שממצאים אלו עלולים להצביע על עלייה בשכיחות של יל"ד בישראל. יש לציין, עם זאת, שלפי מאגר הנתונים אודות מתגייסים, תוארה עלייה במשקלם של בני נוער בישראל במעקב בשנים 1977-2020, אך היא לוותה בעלייה קלה בלחץ דם סיסטולי בנערים בלבד, לעומת ירידה בל"ד דיאסטולי בשני המינים וירידה קלה בל"ד סיסטולי בנערות¹¹. נתונים ממאגר זה הראו גם ששכיחות יל"ד בבני נוער ממוצא אשכנזי עולה על השכיחות בקרב נוער ממוצא ספרדי או מזרח רחוק, והשכיחות בקרב נוער ממוצא מזרח רחוק עולה על השכיחות בנוער ממוצא ספרדי (12).

בשנים האחרונות הולכים ומתרבים הפרסומים אודות ההשלכות הקליניות של יל"ד בילדים ומתבגרים. ראשית, ילדים ומתבגרים עם יל"ד נמצאים בסיכון ליל"ד כמבוגרים (13). שנית, קיימת ספרות ענפה לגבי הקשר שבין יל"ד לבין פגיעה תת-קלינית קרדיו-וסקולרית, כולל LVH, CIMT, וקשיחות עורקית, כבר בגיל הילדות וההתבגרות, בעיקר בנערים עם עודף משקל (14-18). כמו כן, קיימות עדויות לגבי קשר בין יל"ד לפגיעה כלייתית מוקדמת (19). בנוסף, יל"ד בגיל הילדות והבגרות המוקדמת נמצא בהתאמה עם אחוז העיבוי של האינטימה של כלי הדם העורקיים הכליליים ואבי העורקים ועוד מרכיבים של טרשת עורקים מוקדמת, כולל פסים שומניים ופלאקים פיברוטיים (20). תהליך טרשת העורקים מתחיל כבר בגיל הילדות והנוער, ומואץ על ידי יל"ד (21). גורמי הסיכון לתחלואה קרדיוסקולרית בקרב ילדים עם יתר ל"ד גבוה יותר בילדים עם מחלות רקע (co-morbidities), בילדים שפיתחו יתר ל"ד לפני גיל ההתבגרות, בילדים שנולדו במשקל נמוך לגיל ההיריון (small for gestational

(age) ובילדים עם השמנת יתר (11), לעומת זאת גורמים מגנים בפני יתר ל"ד כללו הנקה, תמ"ל עם חומצות שומן מסוג PUFA, דיאטה מסוג DASH, וצריכת נתרן נמוכה בדיאטה (22).

יתר על כן, הולכות ומצטברות העדויות, חלקן על בסיס נתונים מתגייסים מישראל להשלכות ארוכות הטווח של יל"ד בגיל זה. במסגרת זאת, יל"ד בגיל הילדות וההתבגרות (ובחלק מהמאמרים אפילו ל"ד מוגבר) נמצא כגורם סיכון, לפגיעה תת-קלינית באיברי מטרה (23-25), אי ספיקת כליות סופנית (5,26,27) ותחלואה ותמותה קרדיווסקולרית בגיל המבוגר (28-32).

חלק ב' - תדירות ואופן המדידה

המידע הרב שהצטבר בעשורים האחרונים אודות שכוחות יל"ד והמשמעות הקלינית שלו כבר בגיל הילדות, הוביל להכרה בצורך ואבחון וטיפול של יל"ד כבר בגיל זה. מדידת לחץ דם במסגרת ביקורי שגרה של ילדים בריאים מאפשרת גילוי מוקדם של יתר לחץ דם ראשוני, וכן גילוי של יתר לחץ דם שניוני אסימפטומטי הנובע ממחלה בסיסית אחרת.

היסטורית, ההנחיות של ה-AAP וה-ESH המליצו על מדידת לחץ בכל מפגש רפואי של ילדים מעל גיל 3, ובכל גיל בילדים בקבוצות סיכון ליתר ל"ד (33,34). מתוך הכרה באילוצים של מערכת הבריאות הקהילתית, הנחיות ה-AAP של 2017, הפחיתו את תדירות הבדיקה לפעם בשנה (35). עוד קודם לכן, הנחיות האיגוד הישראלי לרפואת ילדים המליצו על בדיקת יל"ד בילדים בריאים בגיל 3, 6, 10 ו-16 שנים (1). לא ברור עד כמה המלצות אלה מיושמות, אולם עפ"י מידע ראשוני שלא פורסם, בשנים 2017-2022, רק בכ-8% מהילדים המבוטחים בקופ"ח כללית, יש בדיקת ל"ד מתועדת בקהילה.

אנו מציעים למדוד לחץ דם שלוש פעמים במהלך הילדות מגיל 3 שנים בכלל הילדים - מדידה ראשונה בגילאי 3-6 שנים, מדידה שנייה בגילאי 7-12 שנים ומדידה שלישית בגילאי 13-17 שנים. הקפדה על הנחיות אלה, תביא לכך שלכל מטופל יהיו שלושה תיעודים של מדידת לחץ דם עד הבגרות, אחת לכל 5 שנים. מדידת לחץ הדם יכולות להיות הן במרפאה הראשונית והן בית הספר והן בשילוב עם חיסוני השגרה ומעקבי טיפת חלב. אנו מציעים לתכנן 3 מפגשים אמבולטוריים בילדות להערכת לחץ דם במקביל למדידות המשקל, גובה ו-BMI ולשלב זאת עם מדדי האיכות.

אנו מציעים לבדוק לחץ דם אחת לשנה בכל גיל בילדים ובמתבגרים בקבוצות סיכון כגון: סובלים מהשמנה, נוטלים תרופות הידועות כמעלות לחץ דם (אמפטמינים לסוגיהם, גלולות למניעת היריון ו/או טיפול סיסטמי בסטרואידים), סובלים ממחלת כליות, היסטוריה של חסימה או קוארקטציה של קשת האאורטה, סובלים מסוכרת או עם רקע של פגות (ראה פירוט בפרק הנפרד אודות אוכלוסיות מיוחדות).

יש לציין, מדידת לחץ דם ככלי סקר מאופיינת ברגישות של כ-72% ובסגוליות של כ-92% באוכלוסייה הכללית. משמעות הדבר היא כי על כל ילד עם יתר לחץ דם אמיתי, כ-3.5 ילדים יאובחנו בטעות כסובלים מיתר לחץ דם (ממצאים חיוביים כוזבים), וכ-28% מהילדים עם יתר לחץ דם לא יאותרו באמצעות מדידת סקר בודדת (ממצאים שליליים כוזבים). בנוסף, ערך הניבוי החיובי של מדידת לחץ דם, גם כאשר היא מבוצעת באופן חוזר, נותר נמוך. בעקבות כך, קבוצת המשימה האמריקאית לשירותי מניעה (USPSTF) לא המליצה על מדידת לחץ דם כבדיקת סקר בילדים (36). על אף זאת, כאמור, הן ה-AAP והן ה-ESH, כן ממליצים על מדידת לחץ דם אמבולטורית שגרתית בילדים, תוך הבהרה לצוותים הרפואיים, למטופלים ולבני משפחותיהם כי עליהם להיות מודעים למידת אי-הוודאות הכרוכה בבדיקה זו.

הסוגיה המרכזית במדידת לחץ דם בילדים נוגעת לבחירה בין השיטה האוסקולטורית (שיטת ההאזנה) לבין השיטה האוסקילומטרית. השיטה האוסקולטורית; מבוצעת באופן ידני באמצעות מד לחץ דם עם עמודת כספית, ובה נשמעים לחץ הדם הסיסטולי והדיאסטולי באמצעות קולות קורוטקוף; לחץ הדם הסיסטולי מוגדר כהופעת קול קורוטקוף הראשון (K1), המתואר כקול "טפיחה" ראשון. לחץ הדם הדיאסטולי מוגדר כקול קורוטקוף החמישי (K5), שבו הקולות

נעלמים. אם הקולות נשמעים עד לחץ אפסי, יש לחזור על המדידה תוך הפעלת לחץ מופחת עם הסטוסקופ; אם גם אז הקולות אינם נעלמים, יש להגדיר את לחץ הדם הדיאסטולי לפי קול קורוטקוף הרביע (K4), המאופיין בתחילת קולות עמומים.

בשיטה האוסצילומטרית, לעומת זאת, המכשירים מודדים באופן ישיר את לחץ הדם הממוצע (Mean BP) וערכי לחץ הדם הסיסטולי והדיאסטולי מחושבים באמצעות אלגוריתמים. אלגוריתמים אלה משתנים במידה ניכרת בין יצרנים שונים, ולכן תוצאות המדידה אינן תמיד תואמות לאלו המתקבלות במדידה ידנית.

חשוב להדגיש כי כל ערכי הנורמה הקיימים של לחץ הדם בילדים מבוססים על מדידות ידניות בשיטה האוסקולטורית. מעבר לכך, ערכי לחץ דם הנמדדים באמצעות מכשירים אוסצילומטריים נוטים להיות גבוהים יותר מאלו המתקבלים במדידה אוסקולטורית (37,38). בנוסף, רק מספר מצומצם של מכשירים אוסצילומטריים עברו תיקוף לשימוש באוכלוסייה הפדיאטרית (39,40).

יש לציין, עם זאת, כי כיום כמעט שלא נעשה שימוש במכשירי ל"ד ידניים, העושים שימוש בכספית, חששות סביבתיים ובריאותיים הנוגעים לחשיפה לכספית, ורוב המכשירים הידניים הם מכשירים אנאורידיים (על בסיס אוויר) המצריכים כיוול בתדירות גבוהה יחסית. לאור זאת, ה-ESH המליץ לאחרונה כי לפחות במבוגרים על שימוש במכשירים אוסצילומטריים כדרך העדיפה למדידת לחץ דם. אם נעשה שימוש במכשירים ידניים, כדאי להשתמש במכשירים היברידיים עם תצוגת עמודה אלקטרונית (בדומה למכשירי הכספית) ובמכשירים הקבועים לקיר (המצריכים כיוול בתדירות נמוכה יותר) (41), או לכייל את המכשירים לפחות אחת לחצי שנה.

אנו ממליצים שמדידת לחץ הדם תבוצע באמצעות מכשיר ידני או אוסצילומטרי שעבר תיקוף בילדים (1).

רשימות של מכשירים מתוקפים ניתן למצוא באתרים ייעודיים לכך, כדוגמת www.validatebp.org ו-www.stridebp.org.

שרוולית המדידה - יש להשתמש בשרוולית מדידה המתאימה לגודל הזרוע. שרוול בגודל המתאים הוא כזה שאורך החלק המתנפח יהיה 80-100% מהיקף הזרוע המרכזית ורוחב החלק המתנפח של לפחות 40% מהיקף הזרוע. שרוול שהוא צר מדי עלול לגרום למדידות גבוהות כזכות של ל"ד. לאור מורכבות הנושא ושונות רבה בגודל השרוולים ע"י יצרנים שונים, קיימות המלצות של גדלי שרוול סטנדרטיים לכל קבוצת גיל. בימינו על רוב שרוולי המדידה מצוין טווח היקפי הזרוע שמתאים להם, כך שכדי לפשט נושא זה ניתן למדוד את היקף הזרוע, ולמצוא את השרוול המתאים לפי הטווח שמצוין עליו. ככלל, עדיף תמיד להשתמש בשרוול שנראה גדול מהדרוש מאשר מקבילו הקטן יותר. על מרפאות ילדים להחזיק מגוון רחב של גדלי שרוולים, כולל שרוול ירך לילדים ולמתבגרים עם השמנה חמורה.

טבלה: המלצות לגבי גודל השרוול למדידת ל"ד לפי גיל

קבוצת גיל	רוחב (ס"מ)	אורך (ס"מ)	היקף מקסימלי (ס"מ)*
ילוד	4	8	10
פעוט	6	12	15
ילד	9	18	22
נער	10	24	26
מבוגר צעיר	13	30	34
מבוגר	16	38	44
	20	42	52

המטופל - טרם המדידה יש להכין את הילד כראוי: עליו לשבת בשקט במשך לפחות חמש דקות, בגב נתמך, כאשר הזרוע הנמדדת מונחת כך שקפל המרפק נמצא בגובה הלב. מומלץ לבצע את המדידה ביד ימין, הן לצורך עקביות והן לצורך זיהוי יתר לחץ דם במצבי היצרות של האאורטה (קוארקטציה), העלולים להביא לערכי לחץ דם תקינים-כוזבים ביד שמאל.

אופן המדידה - במדידה אוסקולטורית יש להניח את פעמון הסטטוסקופ מעל העורק הבריאי בגובה הקוביטלית, כאשר הקצה התחתון של השרוול נמצא 2-3 ס"מ מעל הגומה. יש לנפח את השרוול ל-20-30 מ"מ כספית מעל הנקודה שבה הדופק הרדיאלי נעלם, ולהימנע מניפוח יתר. יש לשחרר את האוויר בקצב של 2-3 מ"מ כספית לשנייה. הקריאה תירשם בדיוק של 2 מ"מ כספית.

למדידת לחץ דם ברגליים יש להשכיב את המטופל על הבטן, במידת האפשר. שרוול בגודל מתאים יונח באמצע הירך, והסטטוסקופ ימוקם מעל העורק הפופליטאלי. הלחץ הסיסטולי ברגליים גבוה בדרך כלל ב-20%-10% מהלחץ הנמדד בזרוע.

ידוע כי לחץ הדם עשוי להשתנות במידה ניכרת בין ביקורים ואף במהלך אותו הביקור עקב גורמים רבים המשפיעים על המדידה, כגון חרדה וצריכת קפאין לאחרונה. בדרך כלל לחץ הדם יורד עם חזרות על המדידה באותו הביקור. במחקר אחד במתבגרים נמצא כי רק 56% מהנבדקים סווגו לאותו שלב של יתר לחץ דם בשלוש מדידות שונות. לפיכך, במקרה של מדידת לחץ דם גבוה יש לחזור לפחות פעמיים על המדידה, ולתעד את הממוצע של שתי המדידות האחרונות. במקרה של לחץ הדם הנמדד יורד ממדידה למדידה יש לשקול מדידות נוספות, עד שלחץ הדם מתייצב (42).

המלצות מעשיות לרופא הילדים

1. ניתן להשתמש במכשירים אוסצילומטריים לצורך סקר לחץ דם בילדים ובמתבגרים, בתנאי שהמכשיר אומת והממצאים אושרו חד פעמית במדידה אוסקולטורית.
2. הילד צריך לשבת בחדר שקט במשך 3-5 דקות לפני המדידה, עם גב נתמך וכפות רגליים מונחות על הרצפה ללא הצלבה.
3. לחץ הדם יימדד בזרוע ימין לצורך עקביות והשוואה לטבלאות הסטנדרטיות כשהזרוע בגובה הלב, נתמכת וחשופה מעל השרוול. אין לדבר בזמן המדידה.
4. יש להשתמש בשרוול בגודל מתאים: אורך שקית הניפוח צריך להיות 80%-100% מהיקף הזרוע, ורוחבה לפחות 40% ולכן על מרפאות ילדים להחזיק מגוון רחב של גדלי שרוולים, כולל שרוול ירך לילדים ולמתבגרים עם השמנה חמורה.
5. לאחר המדידה הראשונה, במידה והערכים מעל לאחוזון 95%, יש לחזור באותו הביקור על מדידה שתי מדידות, ולתעד את הממוצע בין שתיהן.

חלק ג' - הגדרת יל"ד בילדים ומתבגרים

בספרות קיים מידע מועט יחסית לגבי קשר בין יתר יל"ד בילדים ותחלואה/תמותה בהמשך החיים. לאור זאת, קיים קושי בהגדרה המדויקת של ערכי הסף להגדרת יל"ד באוכלוסייה זאת. עד שנת 2016, ההגדרה הייתה מבוססת סטטיסטית, בהתאם לערכי נורמה מותאמי גיל, מין וגובה, כשאר ל"ד סיסטולי ו/או דיאסטולי מעל אחוזון 95 נחשב ליל"ד, בעוד ל"ד בין אחוזון 90 ל-95 נחשב לקדם יל"ד (prehypertension) (33). הגדרות אלה אומצו גם בהנחיות של האיגוד הישראלי לרפואת ילדים שפורסמו בשנת 2016 (1).

בעשור האחרון ה-European Society of Hypertension (34) וה-American Academy of Pediatrics (35), פרסמו בנפרד הנחיות חדשות לאבחון וטיפול ביל"ד בילדים ומתבגרים. המשותף להנחיות של שני האיגודים הוא

ניסיון לפשט את ההגדרות של יל"ד במתבגרים, והכרה בכך שמעל גיל מסוים, הגדרות אלה יכולות להיות תואמות לאלה של מבוגרים. השוני העיקרי בין שתי ההנחיות נובע מהשוני בהגדרות יל"ד במבוגרים בין האיגודים האירופאיים והאמריקאיים. עפ"י ההנחיות האירופאיות, עד גיל 16 יש להגדיר את סטאטוס לחץ הדם לפי אחוזונים סטטיסטיים כבעבר, בעוד החל מגיל 16 סטאטוס לחץ הדם יוגדר בדומה למבוגרים עפ"י ההנחיות האירופאיות, לפיהן ל"ד מעל 130/85 מוגדר כ"תקין-גובה" (high-normal), בעוד ל"ד מעל 140/90 מוגדר כיל"ד. לעומת זאת, לפי ההנחיות האמריקאיות העדכניות ערכי הסף במבוגרים נמוכים יותר - ל"ד מעל 120/80 מוגדר כ"מוגבר" (elevated), בעוד ל"ד מעל 130/80 מוגדר כבר כיל"ד. מתוך הכרה בכך שברבים מהמתבגרים אחוזונים 90 ו-95 גבוהים יותר מערכי סף אלה, ההנחיות האמריקאיות החדשות קובעות כי כבר מגיל 13 ואילך, ערכי הסף ליל"ד "מוגבר" ויל"ד יהיו תאומים את אלה של מבוגרים. בנוסף, בהנחיות האמריקאיות החדשות נכללו גם טבלאות מעודכנות של אחוזוני ל"ד בילדים, המבוססות על ילדים/מתבגרים עם משקל גוף תקין, בעוד ערכי הנורמה הקודמים התבססו גם על אוכלוסייה עם השמנת יתר, שבה מראש יש נטייה ליל"ד גבוה. כתוצאה מכך, ערכי הסף ליתר ל"ד (אחוזון 90 ו-95) מעט נמוכים בהשוואה לעבר.

עד כה פורסמו מספר מחקרים, שהעריכו את השפעת ההמלצות החדשות על שכיחות היל"ד בילדים ומתבגרים. כצפוי, רוב המחקרים הללו מצאו, כי שימוש בהנחיות האמריקאיות החדשות מעלה את השכיחות של יל"ד (43-47), בעיקר אצל בנים, גבוהים, וכאלה עם עודף משקל/השמנת יתר.

לאורך השנים האחרונות פורסמו גם מספר מחקרים שהשוו את ההשפעה של ההגדרות השונות על האסוציאציה עם פגיעה תת-קלינית באיברי מטרה. (23,24,44,47-51) כמעט כל המחקרים הראו שאין בגיל ההתבגרות יתרון להישענות על אחוזונים לעומת הישענות על ערכים אבסולוטיים בהתאם להמלצות החדשות. השוואה ישירה בהקשר זה בין הערכים האירופאיים לאמריקאיים לא היתה חד משמעית, אך מרבית מחקרים הראו כי להגדרות האמריקאיות גישות טובה יותר לחיזוי cross-sectional של פגיעה תת-קלינית של פגיעה באיברי מטרה, ובחיזוי לחץ דם, תסמונת מטבולית, ופגיעה באיברי בבגרות המוקדמת.

לאור האמור לעיל, אנו מציעים לאמץ את ההנחיות האמריקאיות בכל הקשור להגדרה של יתר ל"ד, בהתאם לטבלאות המצורפות.

יש להדגיש, כי טבלאות אחוזוני לחץ הדם רלבנטיות לילדים מעל גיל שנה. ביילודים עד שבוע 44 (post-gestational) קיימת טבלת אחוזונים נפרדת (52). המידע אודות ילדים מגיל חודש ועד גיל שנה מועט, וערכי הייחוס מבוססים על מידע משנות ה-80, לפיו בגילאים אלה אחוזון 95 נע סביב ערכים של 110/70 (53).

סיווג לחץ הדם בילדים ובמתבגרים

גיל 13 ומעלה	גיל 1-12	
120/80 >	מתחת לאחוזון 90	ל"ד תקין
בין 120/80 ל-130/80	אחוזון 90-95	ל"ד מוגבר
בין 130/80 ל-140/90	אחוזון 95 עד אחוזון 95+12 מ"מ"כ	יל"ד דרגה 1
≥140/90	מעל אחוזון 95+12 מ"מ"כ	יל"ד דרגה 2

סיווג ל"ד עפ"י הערכים הסיסטוליים בבנות מגיל שנה ומעלה עפ"י גיל וגובה

ל"ד סיסטולי (מ"מ כספית)							סיווג ל"ד	גיל
86	85	83	81	79	77	75	גובה (ס"מ)	1
101	101	100	100	99	99	98	ל"ד מוגבר	
105	105	104	103	103	102	102	יל"ד דרגה 1	
117	117	116	115	115	114	114	יל"ד דרגה 2	
97	96	94	91	89	86	85	גובה (ס"מ)	2
106	105	104	103	102	101	101	ל"ד מוגבר	
109	108	107	106	106	105	104	יל"ד דרגה 1	
121	120	119	118	118	117	116	יל"ד דרגה 2	
105	103	100	98	95	92	91	גובה (ס"מ)	3
107	106	105	104	104	103	102	ל"ד מוגבר	
110	110	109	108	107	106	106	יל"ד דרגה 1	
122	122	121	120	119	118	118	יל"ד דרגה 2	
112	110	108	104	101	99	97	גובה (ס"מ)	4
108	108	107	106	105	104	103	ל"ד מוגבר	
112	111	110	109	109	108	107	יל"ד דרגה 1	
124	123	122	121	121	120	119	יל"ד דרגה 2	
120	118	115	111	108	105	104	גובה (ס"מ)	5
110	109	108	107	106	105	104	ל"ד מוגבר	
113	112	111	110	109	109	108	יל"ד דרגה 1	
125	124	123	122	121	121	120	יל"ד דרגה 2	
128	126	122	118	115	112	110	גובה (ס"מ)	6
111	110	109	108	107	106	105	ל"ד מוגבר	
114	113	112	111	110	109	109	יל"ד דרגה 1	
126	125	124	123	122	121	121	יל"ד דרגה 2	
135	132	129	125	121	118	116	גובה (ס"מ)	7
112	111	110	109	107	106	106	ל"ד מוגבר	
115	114	113	112	111	110	109	יל"ד דרגה 1	
127	126	125	124	123	122	121	יל"ד דרגה 2	
141	139	135	131	127	123	121	גובה (ס"מ)	8
113	112	111	110	108	107	107	ל"ד מוגבר	
117	116	115	113	112	111	110	יל"ד דרגה 1	
129	128	127	125	124	123	122	יל"ד דרגה 2	
147	144	140	136	131	128	125	גובה (ס"מ)	9
114	113	112	111	109	108	108	ל"ד מוגבר	
118	117	116	114	113	112	112	יל"ד דרגה 1	
130	129	128	126	125	124	124	יל"ד דרגה 2	

153	150	146	141	136	132	130	גובה (ס"מ)	10
116	115	113	112	111	110	109	ל"ד מוגבר	
120	119	117	116	114	114	113	יל"ד דרגה 1	
132	131	129	128	126	126	125	יל"ד דרגה 2	
160	157	153	148	143	138	136	גובה (ס"מ)	11
120	118	116	114	113	112	111	ל"ד מוגבר	
124	123	120	118	117	116	115	יל"ד דרגה 1	
136	135	132	130	129	128	127	יל"ד דרגה 2	
166	164	160	155	150	146	143	גובה (ס"מ)	12
122	122	120	118	116	115	114	ל"ד מוגבר	
126	125	124	122	120	119	118	יל"ד דרגה 1	
138	137	136	134	132	131	130	יל"ד דרגה 2	

סיווג ל"ד עפ"י הערכים הסיסטוליים בבנים מגיל שנה ומעלה עפ"י גיל וגובה

ל"ד סיסטולי (מ"מ כספית)							סיווג ל"ד	גיל
88	87	85	82	80	78	77	גובה (ס"מ)	1
101	101	100	100	99	99	98	ל"ד מוגבר	
105	105	104	103	103	102	102	יל"ד דרגה 1	
117	117	116	115	115	114	114	יל"ד דרגה 2	
99	97	95	92	90	87	86	גובה (ס"מ)	2
104	103	103	102	101	100	100	ל"ד מוגבר	
108	107	107	106	105	105	104	יל"ד דרגה 1	
120	119	119	118	117	117	116	יל"ד דרגה 2	
106	104	102	99	96	94	92	גובה (ס"מ)	3
105	105	104	103	102	102	101	ל"ד מוגבר	
109	109	108	107	107	106	106	יל"ד דרגה 1	
121	121	120	119	119	118	118	יל"ד דרגה 2	
113	112	109	106	103	100	99	גובה (ס"מ)	4
107	106	105	105	104	103	102	ל"ד מוגבר	
110	110	109	108	108	107	107	יל"ד דרגה 1	
122	122	121	120	120	119	119	יל"ד דרגה 2	
120	119	116	112	109	106	104	גובה (ס"מ)	5
108	108	107	106	105	104	103	ל"ד מוגבר	
112	111	110	109	109	108	107	יל"ד דרגה 1	
124	123	122	121	121	120	109	יל"ד דרגה 2	

127	126	122	119	115	112	110	גובה (ס"מ)	6
110	110	109	107	106	105	105	ל"ד מוגבר	
114	113	112	111	110	109	108	יל"ד דרגה 1	
126	125	124	123	122	121	120	יל"ד דרגה 2	
134	132	129	125	121	118	116	גובה (ס"מ)	7
111	111	110	109	108	107	106	ל"ד מוגבר	
116	115	114	112	111	110	110	יל"ד דרגה 1	
128	127	126	124	123	122	122	יל"ד דרגה 2	
141	139	135	131	127	123	121	גובה (ס"מ)	8
112	112	111	110	109	108	107	ל"ד מוגבר	
117	116	115	114	112	112	111	יל"ד דרגה 1	
129	128	127	126	124	124	123	יל"ד דרגה 2	
147	145	141	136	132	128	126	גובה (ס"מ)	9
114	113	112	110	109	108	107	ל"ד מוגבר	
119	118	116	115	113	112	112	יל"ד דרגה 1	
131	130	128	127	125	124	124	יל"ד דרגה 2	
153	150	146	141	137	133	130	גובה (ס"מ)	10
116	115	113	112	111	109	108	ל"ד מוגבר	
121	120	118	116	114	113	112	יל"ד דרגה 1	
133	132	130	128	127	125	124	יל"ד דרגה 2	
159	156	151	146	142	137	135	גובה (ס"מ)	11
118	117	116	114	112	111	110	ל"ד מוגבר	
124	123	120	118	116	114	114	יל"ד דרגה 1	
136	135	132	130	128	126	126	יל"ד דרגה 2	
166	163	158	153	148	143	140	גובה (ס"מ)	12
122	121	119	117	115	114	113	ל"ד מוגבר	
128	126	124	121	118	117	116	יל"ד דרגה 1	
140	138	136	130	130	129	128	יל"ד דרגה 2	

לחלופין ניתן להזין את נתוני המטופל לאתר האינטרנט שבקישור הבא, ולקבל את הסיווג המדויק של לחץ הדם שלו: <https://www.mdcalc.com/aap-pediatric-hypertension-guidelines>. בנוסף, ניתן להשתמש באפליקציה Pediatric Blood Pressure לסיווג לחץ הדם של ילדים עד גיל 12 לפי אחוזונים. אנו ממליצים גם שבעתיד הקרוב ייעשה מאמץ להטמעת אחוזוני לחץ הדם במערכות המחשוב של קופות ובתי החולים (בדומה לאחוזוני גובה, משקל ו-BMI), דבר שיקל מאוד על סיווג לחץ הדם כבר בעת תיעוד המדידה ברשומה הרפואית.

הבדל נוסף בין ההנחיות השונות, הוא ה"מעמד הרשמי" שניתן בהנחיות האירופאיות ליל"ד סיסטולי מבודד (isolated systolic hypertension), כמצב שמשמעותו שנוי במחלוקת ועשוי בצעירים לבטא גמישות יתר של כלי דם פריפריים (בעוד מדידה של לחץ דם מרכזי תהיה תקינה) ולא בהכרח יל"ד של ממש (54). בהנחיות האמריקאיות, לעומת זאת, אין כל התייחסות למצב זה כדורש התייחסות מיוחדת.

בשנים האחרונות פורסמו מספר מחקרים הנמצא נוגעים לבני נוער בהקשר זה, ברובן ממרכז אחד בפולין, שהראו כי לחץ דם מרכזי היה בהלימה טובה יותר עם סמנים תת-קליניים של פגיעה באיברי מטרה כמו PWV ו-LVH (55-59). ברוב המחקרים נמצאו גם מקרים של spurious HTN (יל"ד לפי מדידות ברכיאליות, אך תקין לפי ל"ד מרכזי), אצלם הייתה שכיחות נמוכה יותר של LVH, בדומה ל-WCH. יש לציין, שלפי אחד המחקרים, כרבע המקרים של spurious HTN קיבלו אבחנה של יל"ד אמיתי בהמשך המעקב.

דרכי פעולה לאחר סיווג לחץ הדם

בהתאם לסיווג לחץ הדם בפגישה הראשונה עם המטופל או מציעים לפעול כמפורט להלן (בהתאם להנחיות ה-AAP עם התאמה קלה בהתאם לשינויים בסיווג לפי ההנחיות הנוכחיות שלנו):

ל"ד תקין: יש לחזור על מדידת ל"ד כל שנה/5 שנים בהתאם לרמת הסיכון של המטופל.

ל"ד גבוה: יש לקחת אנמנזה מפורטת, כולל היסטוריה פרינטלית, תזונה, פעילות גופנית, וסיפור משפחתי, ולבצע בדיקה גופנית מלאה, על מנת לשלול סימנים העשויים להצביע על יל"ד שניוני.

המשך המעקב המומלץ תלוי ברמת החומרה של לחץ הדם שנמדד:

א. **ל"ד מוגבר:** יש להמליץ על שינוי אורחות חיים, ולחזור על מדידת ל"ד בהאזנה תוך 6 חודשים. אם לאחר 6 חודשים ל"ד עדיין מוגבר - יש למדוד ל"ד ב-4 גפיים, להמשיך ולהמליץ על שינוי אורחות חיים, ולחזור על מדידת ל"ד אחרי 6 חודשים נוספים. אם לאחר 6 חודשים נוספים (שנה אחרי המדידה הראשונה) ל"ד עדיין מוגבר, יש לשקול ביצוע בירור ראשוני לל"ד גבוה, הפניה לנפרולוג ילדים, וביצוע ABPM.

ב. **יל"ד דרגה 1:** אם המטופל א-סימפטומטי, יש להמליץ על שינוי אורחות חיים, ולחזור על מדידת ל"ד בהאזנה תוך 1-2 שבועות. אם ל"ד עדיין בטווח של יל"ד דרגה 1, יש לבצע מדידת ל"ד ב-4 גפיים, ולחזור על מדידת לחץ הדם תוך 3 חודשים, תוך המשך המלצה על שינוי אורחות חיים. אם גם בביקור השלישי, ל"ד בטווח של יל"ד דרגה 1 יש צורך להתחיל בירור ראשוני ליל"ד, במידת האפשר לבצע ABPM, ולשקול הפניה לנפרולוג ילדים.

ג. **יל"ד דרגה 2:** אם המטופל א-סימפטומטי, יש למדוד ל"ד ב-4 גפיים, להמליץ על שינוי אורחות חיים, ולחזור על מדידה בתוך שבוע לכל היותר. יש לשקול הפניה לנפרולוג ילדים כבר בשלב זה. אם ל"ד עדיין בטווח שמוגדר כיל"ד דרגה 2 בתוך שבוע יש לבצע הערכה דיאגנוסטית, כולל ABPM, ולהתחיל בטיפול בייעוץ נפרולוג ילדים. עם זאת, בנערים ונערות בגיל ההתבגרות המאוחר (מעל גיל 16) עם לחצי דם בטווח של 140-150/80-90, ניתן לבצע את תהליך המעקב, הבירור והטיפול באופן איטי יותר (בדומה ליל"ד דרגה 1).

ד. אם המטופל סימפטומטי או של"ד גבוה ביותר מ-30 מ"מ כספית מעל אחוזון 95 (או מעל 160/110 במתבגרים) יש להפנות להערכה מיידית בחדר מיון.

בכל מקרה, אבחנה של יל"ד תינתן רק לאחר מדידת ערכי ל"ד בטווח זה ב-3 ביקורים עוקבים.

ABPM (הולטר ל"ד)

ההנחיות הנוכחיות מקנות חשיבות יתר לשימוש ב-ABPM, הן לצורך אבחנה סופית של יל"ד, והן לניטור התגובה לטיפול בהמשך. זאת, לאור פערים משמעותיים שנצפו במחקרים שונים בין מדידות הל"ד במדידה במרפאה וב-ABPM60, קשר הדוק יותר שקיים בין יל"ד אמבולטורי ופגיעה באיברי מטרה (18,61,62), ושכיחות של מצבים בהם תוצאות ה-ABPM שונות מהבדיקות במרפאה כמו (MH) MASKED HTN ו-(WCH) WHITE COAT HTN.

אנו ממליצים במידת האפשר לבצע בדיקת ABPM במצבים הבאים:

א. מטופלים עם אבחנה של יל"ד לפני התחלת טיפול תרופתי לאישוש האבחנה/שלילת WCH.

ב. מטופלים המקבלים טיפול להורדת לחץ דם לוידוא מידת השליטה ביתר לחץ הדם, במיוחד אם ערכי לחץ הדם הרובים לערכי מטרה/יש סימפטומים שמעידים לכאורה על ל"ד נמוך.

ג. מטופלים הנמצאים בסיכון ליתר ל"ד/מצבים בהם מומלצת שמירה על ל"ד מיטבי, במיוחד אם במדידות חוזרות נמצאים ערכים של ל"ד מוגבר או ערכים קרובים לטווח זה - CKD, סוכרת, מושתלי איברים סולידיים ומח עצם, השמנת יתר, דום נשימה בשינה, מצב לאחר תיקון קוארקטציה של האאורטה, רקע של פגות, סינדרומים גנטיים כמו נירופיברומטוזיס 1, וויליאמס, טרנר.

אנו מציעים גם לבצע ABPM במטופלים עם מדידות חוזרות לאורך שנה בטווח של ל"ד מוגבר ובנערים עם ל"ד סיסטולי מבודד, אז מומלץ לבצע את הבדיקה עם מכשירי ABPM, בהם קיים גם אלגוריתם להערכה של ל"ד מרכזי.

הן התקנת מכשיר ה-ABPM והן פירוש תוצאות הבדיקה בילדים ומתבגרים מצריכים מיומנות מתאימה - מדידת לחץ דם ב-2 הידיים לפני התקנת המכשיר, והתקנתו על היד עם לה"ד הגבוה יותר (אם יש הפרש של מעל 10% ביניהן); וידוא של התאמה בין מדידות המכשיר למדידות לה"ד במרפאה ביום ההתקנה, והחלפת השרוולית אם יש צורך; תיעוד טוב של פעילות המטופל במהלך יום המדידות ומידת ההפרעה של המכשיר לפעילות זאת, ופירוש התוצאות בהתאם לערכי הנורמה בילדים ומתבגרים. לאור זאת, אנו ממליצים שבדיקת ABPM תבצע במרכזיים ייעודיים לכך, בדגש על מרפאות לנפרולוגיה ילדים בבתי החולים השונים.

כמו במקרה מדידות ל"ד במרפאה, קיימים ערכי נורמה המבוססים גיל וגובה בילדים, כשל"ד ממוצע מעל אחוזון 95 נחשב ליל"ד (63,64). יש לציין, עם זאת, כי ABPM הוא בעייתי בילדים קטנים, גם בגלל הצורך בשיתוף פעולה מצד המטופל, וגם כי לא קיימים ערכי נורמה לילדים מתחת לגובה 120 ס"מ. בדומה לערכי לחץ הדם במרפאה, כנגזרת מההגדרות במבוגרים, יש שוני בהגדרות האמריקאיות והאירופיות, של יל"ד עפ"י ABPM במתבגרים (34,65).

גם בהקשר זה, אין מידע חד משמעי לגבי מידת ההתאמה של ההגדרות השונות לפגיעה באיברי מטרה, אולם לפי מספר מצומצם של מחקרים נראה שהקשר הדוק יותר עם ההגדרות האמריקאיות (57,66-69). יש לציין, כי ערך הסף ליל"ד לילי לפי ההנחיות האמריקאיות החדשות (110/65), נמוך משמעותי מערך הסף הקודם/ערך הסף האירופאי (120/70), ועפ"י מחקר בודד לילי מבודד (ללא יל"ד במהלך היום) לא נמצא באסוציאציה ל-LVH.70.

לכן, ובהתאם להמלצותינו בהקשר של ערכי לחץ הדם במרפאה, אנו מציעים שיל"ד אמבולטורי יוגדר בהתאם להנחיות האמריקאיות, כלומר:

א. גיל 12 שנים ומטה - יל"ד ממוצע בעירות, שינה ו/או 24 שעות מעל אחוזון 95 לפי גובה ומין.

ב. גילאים 13-18 - יל"ד ממוצע מעל 130/80 בעירות, 110/65 בשינה ו/או 125/75 לאורך 24 שעות.

ב-ABPM קיימים מדדים נוספים המסייעים להבנת מידת חומרתו של לחץ הדם, כמו עומס ל"ד (אחוז המדידות מעל ערך הסף ליתר ל"ד. עד 25% נחשב תקין) קיומה/אי קיומה של ירידה פיזיולוגית (dipping) של לחץ הדם במהלך השינה (10-20%) ומידת תנודתיות לחץ הדם (למשל לפי סטיית תקן), אולם מדדים אלה לא משמשים לקביעת אבחנה של יל"ד, אלא לחץ הדם הממוצע בלבד, בין היתר על בסיס מחקרים בשנים האחרונות, שהראו שעומס ל"ד (במיוחד לאחר הפחתת ערכי הסף ליל"ד במתבגרים) לא תורם לשיפור האסוציאציה עם פגיעה באיברי מטרה (66,71).

בהקשר זה יש לציין, כי הן במבוגרים והן במתבגרים, נמצא כי WCH, במיוחד אם מדידות ה-ABPM הם בערכים הקרובים לערכי הסף ליל"ד, נמצא באסוציאציה הן עם פגיעה באיברי מטרה (אם כי ברמה נמוכה לעומת MH ויל"ד מאומת) והן עם התפתחות של יל"ד מאומת בהמשך (72,73). לאור זאת, אנו מציעים להמשך מעקב ל"ד מסודר במטופלים עם WCH.

מדידות לחץ דם ביתיות

מדידות לחץ דם ביתיות לא מומלצות ככלי לאבחון של יתר ל"ד בילדים. עם זאת, הן יכולות לסייע מאוד במעקב סטטוס לחץ הדם לאחר האבחון של יל"ד (74), במיוחד במטופלים בהם ברמה העקרונית יש צורך ב-ABPM, אך יש בעיה בהיענות לבדיקה זאת, קושי בביצוע הבדיקה, או בעיית זמינות. לאור זאת בדומה להנחיות האירופאיות, אנו ממליצים לבצע מעקב לחץ דם ביתי במצבים הבאים:

א. מטופלים המקבלים טיפול ליל"ד.

ב. חשד ל-WCH.

ג. מצבים בהם מומלצת שליטה אופטימלית בלחץ הדם.

אופן ההערכה המומלץ של לחץ הדם הביתי הוא:

א. מדידת לחץ דם ב-3-4 ימים לפחות במהלך שבוע אחד.

ב. בכל אחד מהימים האלה - בבוקר ובערב.

ג. מדידה בחדר שקט, בישיבה, עם תמיכה של הגב והיד בה מבוצעת המדידה, לאחר 5 דקות מנוחה.

ד. בכל פעם - 3 מדידות, בהפרש של 1-2 דקות.

ה. ממוצע של 2 המדידות האחרונות.

בדומה ל-ABPM, גם ללחץ דם ביתי קיימים ערכי נורמה משלו לפי מין וגובה (75), המפורטים בטבלה הבאה:

אחוזונים				טווח גובה (ס"מ)
בנות		בנים		
95	50	95	50	
119/74	101/64	119/76	105/64	120-129
120/76	103/64	121/77	108/64	130-139
122/77	105/65	125/77	110/65	140-149
123/77	108/66	126/78	112/65	150-159
124/78	110/66	128/78	115/65	160-169
125/79	112/66	132/78	117/66	170-179
128/80	114/67	134/79	121/67	180-189

חשוב להדגיש, כי ברמה העקרונית יש לבצע מדידות לחץ דם ביתיות, רק במכשירים שעברו ולידציה בילדים רשמית בילדים, אולם מכשירים שעברו ולידציה כזאת נדירים מאוד, אם בכלל קיימים, מה עוד שיש מעט מכשירים שלהם יש אפשרות לחיבור של שרולית מתאימה בילדים. לכן, אנו מציעים לרכוש מכשיר קיים, אך לבצע כל כמה חודשים השוואה של תוצאותיו לתוצאות של מכשיר מותאם לילדים במרפאה.

יש מכשירי ל"ד ביתיים, בהם יש אפשרות לתכנות מוקדם של מספר מדידות בלילה. עפ"י מחקר בודד בילדים, האפשרות הזו ישימה בילדים, עם תוצאות שתואמות במידה טובה, תוצאות של ABPM. (76)

חלק ד' - יל"ד בילדים ומתבגרים - בירור

לאחר אישור קיומו של לחץ דם מוגבר ואפיון חומרתו, מתחיל שלב הבירור האבחנתי. שלב זה דורש גישה שיטתית היררכית ומבוססת ראיות, עם דגש על אבחנה בין יל"ד ראשוני, לרוב בהקשר של מטען גנטי והשמנה, לבין יל"ד שניוני הנובע ממחלה כלייתית או מערכתית אחרת. בנוסף יש להעריך נוכחות פגיעה באיברי מטרה, לרבות לב, כליות ועיניים. (77)

יש לציין כי בנוכחות משבר יל"ד (hypertensive crisis), מומלץ להתמקד בייצוב המטופל ובהפחתה הדרגתית של לחץ הדם, ובירור האטיולוגיה יתבצע רק לאחר ייצוב ראשוני (78).

אלגוריתם כללי לבירור יל"ד בילדים:

1. אישור האבחנה במדידות חוזרות בתנאים תקינים (בעדיפות כולל ABPM).
2. סיווג דרגת החומרה.
3. שלילת מצב חירום המחייב התערבות דחופה.
4. אנמנזה ובדיקה גופנית מקיפות.
5. בדיקות עזר בסיסיות.
6. החלטה אם התמונה מתאימה יותר ליל"ד ראשוני או שיש חשד ממשי ליל"ד שניוני, והעמקת הבירור בהתאם.
7. הערכת פגיעה באיברי מטרה.

אנמנזה - יש לברר תסמינים העשויים לשקף יל"ד משמעותי או פגיעה באיברי מטרה, כגון כאבי ראש, סחרחורת, ראייה מטושטשת, דימומים אפיים, פלפיטציות, קוצר נשימה או פרכוסים. במקביל, יש לאסוף מידע שיטתי על רקע רפואי העשוי להסביר יל"ד:

תחלואה מערכתית: בחינת קיומם של סימנים ומחלות המעידים על מעורבות כלייתית - המטוריה מיקרוסקופית או מאקרוסקופית, פרטאינווריה, בצקות, עייפות, פריחה, ירידה במשקל וזיהומים חוזרים בדרכי השתן בגיל הרך (העלולים להעיד על רפלקס והיווצרות צלקות כליה). כמו כן יש לברר מחלות לב מולדות או נרכשות, אירועים לבביים קודמים, וכן מחלות אנדוקריניות (תסמונת קושינג, היפרתירואידיזם)

היסטוריית לידה וינקות: לידה מוקדמת או משקל לידה נמוך קשורים בעליית סיכון להתפתחות יל"ד בגיל הילדות.

הפרעות שינה: נחירות כרוניות, הפסקות נשימה בשינה וישנוניות יומית מעלות חשד לדום נשימה חסימתית בשינה (Obstructive Sleep Apnea), המהווה גורם מוכר לעליית לחץ דם בילדים, בעיקר עם עודף משקל.

רקע משפחתי: יל"ד ראשוני נפוץ במשפחות, ועל כן סיפור משפחתי של יל"ד בגיל צעיר יחסית, מחלת לב איסכמית מוקדמת, שבץ, דיסליפידמיה או סוכרת סוג 2 - כל אלה מחזקים את ההשערה שיל"ד בילד הוא חלק מהתסמונת המטבולית המשפחתית. מנגד, מחלות כליה תורשתיות, תסמונות אנדוקריניות משפחתיות (כגון היפרפאראתירואידיזם משפחתי, תסמונות מונוגניות נדירות של יל"ד) והיסטוריה משפחתית של גידולי אדרנל או פאוכרומוציטומה, מכוונות יותר לכיוון אטיולוגיה שניונית

אורח חיים: תזונה (תצרוכת מלח, פחמימות, שומנים, מזון מעובד/מהיר, חטיפים מלוחים), פעילות גופנית, הרגלי שינה. תרופות וחומרים: יש לתשאל באופן יזום לגבי שימוש בתרופות העלולות להעלות לחץ דם, כגון סטרואידים במינון כרוני, תרופות ממריצות (למשל לטיפול בהפרעת קשב וריכוז), תרופות פסיכיאטריות מסוימות, גלולות למניעת הריון, וטיפות אף או עיניים סימפטומטיות. כמו כן, יש לברר שימוש בחומרים לא-חוקיים (סמים ממריצים, קוקאין) וצריכה ניכרת של משקאות אנרגיה. בילדים ומתבגרים העוסקים בספורט יש לברר נטילת תוספי "חיזוק" העלולים להכיל חומרים אדרנרגיים. (35)

בדיקה גופנית: מטרתה זיהוי ממצאים המכוונים לאטיולוגיה ראשונית לעומת משנית, וכן הערכת פגיעה באיברי מטרה. הבדיקה כוללת הערכה אנתרופומטרית שיטתית באמצעות מדידת משקל וגובה, חישוב מדד מסת הגוף (BMI) והשוואתם לאחוזוני הגיל והמין. עודף משקל והשמנה שכיחים בילדים עם יתר לחץ דם ראשוני, בעוד שקומה נמוכה או האטה בגדילה מעלות חשד למחלה סיסטמית כרונית, ובפרט למחלת כליות כרונית.

מדידת לחץ דם בכל ארבע הגפיים הינה מרכיב אבחנתי הכרחי. לחץ דם סיסטולי נמוך בגפיים התחתונות ביחס לגפיים העליונות, דופק פמורלי מוחלש או מושהה, מהווים ממצאים אופייניים לקוארקטציה של אבי העורקים ומחייבים המשך בירור קרדיאלי.

בבדיקת המערכת הקרדיוסקולרית יש להעריך קיום אוושות פתולוגיות, סימנים לעומס לחץ או נפח, ועדות לאי-ספיקת לב. ממצאים כגון הולם לב מוגבר או מוסת עשויים להעיד על היפרטרופיה של החדר השמאלי כסיבוך של יתר לחץ דם ממושך.

בדיקת מערכת הנשימה, בעיקר בילדים עם עודף משקל או השמנה, נדרשת לשם זיהוי ממצאים המכוונים לדום נשימה חסימתי בשינה, לרבות הגדלת שקדים ואדנואידים או נשימה פומית כרונית, הידועים כגורמים תורמים ליתר לחץ דם.

בדיקת הבטן נועדה לשלול מסות בטניות או רטרופריטונאליות, לרבות גידולים כלייתיים (כגון גידול וילמס) או נירובלסטומה. יש להאזין לאוושות אפיגסטטריות או לטרליות המעלות חשד להיצרות עורקי הכליה, ולנסות למשש את הכליות, שכן כליה נימשת עשויה להעיד על מחלה ציסטית או הידרונפרוזיס.

יש להעריך מאפיינים דיסמורפיים או תסמונתיים המכוונים לאטיולוגיה גנטית של יתר לחץ דם, וכן להשלים הערכה אנדוקרינית הכוללת שלב התבגרות מינית, גודל ומרקם בלוטת התריס, ומאפייני מין חיצוניים, לרבות גניטליה אמביוולנטית במצבים אנדוקריניים מולדים (34,35,77,79).

ממצאים בבדיקה גופנית בבירור יל"ד בילדים והכוונה אטיולוגית

ממצא / תחום	ממצא בבדיקה הגופנית	פירוש קליני	אטיולוגיה אפשרית
אנתרופומטריה	BMI < אחוזון 95	גורם סיכון ליתר לחץ דם	יתר לחץ דם ראשוני
	קומה נמוכה / האטה בגדילה	חשד למחלה כרונית	מחלת כליות כרונית
כלי דם	לחץ דם נמוך ברגליים	פער פתולוגי בין גפיים	קוארקטציה של אבי העורקים
	דופק פמורלי מוחלש	ירידה בזרימה דיסטלית	
לב	אוושה לבבית	עומס או מום מבני	מום לב מולד / יל"ד משני
	הולם לב מוגבר	היפרטרופיה של חדר שמאל	יתר לחץ דם ממושך
נשימה	שקדים מוגדלים נשימה פומית	חסימת דרכי אוויר	דום נשימה בשינה
בטן	מסה בטנית	ממצא פתולוגי	גידול כלייתי נירובלסטומה
	אוושה אפיגסטטרית	זרימה טורבולנטית	היצרות עורקי הכליה
כליות	כליה נימשת	הגדלה פתולוגית	הידרונפרוזיס / מחלה ציסטית
דיסמורפיזם	תווי פנים אופייניים	חשד לתסמונת גנטית	Williams / Turner
עור	כתמי café-au-lait	מעורבות נירוקוטנאית	נירופיברומטוזיס
אנדוקריני	סטריות סגולות השמנה מרכזית	היפרקורטיזוליזם	תסמונת קושינג
	גויטר צווארי	הגדלת בלוטת התריס	פתולוגיה של בלוטת התריס
	גניטליה אמביוולנטית	הפרעה בהתפתחות מינית	CAH

בירור מעבדתי

ההנחיות הקליניות מגדירות מערך בדיקות בסיסי המומלץ לכל ילד המאובחן עם יתר לחץ דם, שמטרתו הערכת גורמי סיכון כלליים וזיהוי ממצאים המכוונים לאטיולוגיה ראשונית או משנית.

בדיקות דם ושתן בסיסיות:

- א. ספירת דם מלאה, מדידת אוריאה וקריאטינין בסרום, ואלקטרוליטים. בדיקות אלו נועדו להעריך את התפקוד הכלייתי ולאחר הפרעות אלקטרוליטריות, כאשר ממצאים כגון היפוקלמיה עשויים להצביע על יתר לחץ דם שניוני, לרבות על רקע עודף מינרלוקורטיקואידים.
- ב. בדיקת שתן כללית, הכוללת סטיק ומשקע, וכן תרבית שתן לפי הצורך, מיועדות לאיתור פרוטאינוריה ו/או המטוריה, המכוונות למחלה כלייתית גלומרולרית או טובולואינטרסטיציאלית. בנערות מתבגרות מומלץ לכלול בדיקת היריון כחלק מהסקר הראשוני, משיקולים אבחנתיים ובטיחותיים.
- ג. במתבגרים וילדים בעודף משקל - פרופיל מטבולי, נוכח השכיחות הגבוהה של השמנה ותסמונת מטבולית בקרב ילדים ומתבגרים עם יתר לחץ דם, מומלץ להשלים הערכה מטבולית הכוללת מדידת גלוקוז, אנזימי כבד ופרופיל שומנים מלא. בדיקות אלו נועדו לזיהוי קומורבידיות מטבוליות, ובכללן סוכרת מסוג 2, דיסליפידמיה וכבד שומני, בעלות השלכות פרוגנוסטיות וטיפוליות.

סיכום הברור המעבדתי:

חשד אטיולוגי	מצאים	מטרה עיקרית	בדיקה
מחלה כרונית / דלקתית	אנמיה, לויקוציטוזיס	הערכה כללית	ספירת דם
מחלת כליות כרונית	קריאטינין מוגבר	הערכת תפקוד כלייתי	אוריאה וקריאטינין
עודף מינרלוקורטיקואידים	היפוקלמיה	זיהוי הפרעות אלקטרוליטריות	אלקטרוליטים (Na, K, Cl)
מחלה גלומרולרית / טובולואינטרסטיציאלית	חלבון ו/או המטוריה	סקר למחלה כלייתית	בדיקת שתן כללית
זיהום בדרכי השתן	צמיחה חיידקית	אישור זיהום פעיל	תרבית שתן
היריון	בדיקה חיובית	בטיחות ואבחנה	בדיקת היריון (במתבגרות)
סוכרת סוג 2	היפרגליקמיה בצום	הערכה מטבולית	גלוקוז בצום
דיסליפידמיה / תסמונת מטבולית	LDL גבוה HDL נמוך TG מוגברים	הערכת סיכון קרדיו-מטבולי	פרופיל שומנים
כבד שומני	אנזימי כבד מוגברים	הערכת סיכון קרדיו-מטבולי	אנזימי כבד

הערכת פגיעה באברי מטרה

1. כליות ודרכי שתן: אולטרסאונד ובדיקת שתן

הדמיית אולטרסאונד של הכליות ודרכי השתן מומלצת לכל ילד עם יל"ד מתמשך. בדיקה זו מאפשרת להעריך את גודל הכליות, לזהות מומים מולדים (כגון כליה בודדת, דיספלזיה כלייתית, וצלקות כרוניות) ולהשוות בין שתי הכליות. אסימטריה משמעותית בגודל הכליות עשויה להעיד על פגיעה חד-צדדית, בין אם פרנכימטית ובין אם וסקולרית (למשל היצרות עורק כליה עם כליה אטרופית בצד הפגוע). (80)

בבדיקת שתן להערכת הפרשת חלבון, לרבות מיקרואלבומין, נועדה לאתר נזק כלייתי תת-קליני ולשמש סמן מוקדם לפגיעה באיבר מטרה. נוכחות פרוטאינוריה או מיקרואלבומינוריה במטופלים עם יתר לחץ דם משקפת, ברוב המקרים, פגיעה גלומרולרית משמעותית ומעידה על מעורבות כלייתית פעילה. ממצאים אלו קשורים למשך ולחומרת יתר לחץ הדם, מהווים גורם פרוגנוסטי שלילי, ומשפיעים על קבלת החלטות טיפוליות, לרבות הצורך בהחמרת הטיפול האנטיהיפרטנסיבי ובמעקב נפרולוגי ייעודי (79).

2. הערכה לבבית: אקו-לב

יתר לחץ דם בילדים כרוך בסיכון מוגבר להתפתחות היפרטרופיה של חדר שמאל (Left Ventricular Hypertrophy, LVH), המשקפת פגיעה באיבר מטרה מוקדמת. לפיכך, ההנחיות הקליניות ממליצות על השלמת בירור באמצעות אקו-קרדיוגרפיה בילדים עם יתר לחץ דם לפני החלטה על טיפול תרופתי, במקרים של יתר לחץ דם ממושך, בדרגה 2, או בנוכחות גורמי סיכון נלווים. בדיקת האקו-קרדיוגרפיה מאפשרת הערכה כמותית של מסת חדר שמאל, בחינת התפקוד הסיסטולי והדיאסטולי, וכן שלילת מומים לבביים נלווים, כגון קוארקטציה של האאורטה. זיהוי LVH נחשב גורם מרכזי בקבלת החלטות טיפוליות, לרבות החמרת הטיפול והתחלת טיפול תרופתי גם כאשר ערכי לחץ הדם אינם גבוהים במיוחד, וכן מהווה מדד חשוב למעקב אחר תגובה והיענות לטיפול (34,81).

3. בדיקת עיניים: הערכת קרקעית העין

מומלץ לבצע פונדוסקופיה בילדים ובמתבגרים עם יתר לחץ דם ממושך או בדרגה 2, לצורך איתור רטינופתיה היפרטנסיבית, המתבטאת בהיצרות עורקיקים, דימומים, אקסודטים, ובמקרים חמורים גם בבצקת של פטמת עצב הראייה. אף כי פגיעה רטינולית משמעותית שכיחה פחות באוכלוסייה הפדיאטרית בהשוואה למבוגרים, נוכחות ממצאים אלו משקפת פגיעה בכלי דם קטנים ומהווה עדות למחלה מתמשכת או ליתר לחץ דם חמור, ועל כן נחשבת לביטוי של פגיעה באיבר מטרה (34,82).

הבחנה בין יתר לחץ דם ראשוני לשניוני בילדים - עקרונות מנחים

ההבחנה בין יל"ד ראשוני לבין יל"ד שניוני מהווה נדבך מרכזי בבירור יל"ד בילדים, שכן המשמעות הפרוגנוסטית, היקף הבירור והגישה הטיפולית שונים. שכיחות יל"ד ראשוני עולה עם הגיל, ובפרט בקרב ילדים ומתבגרים עם עודף משקל והשמנה, בעוד שבגיל הרך ובילדים מתחת לגיל 6 שנים הסבירות הגבוהה היא ליל"ד שניוני, בעיקר כלייתית או וסקולרית.

ההנחיות הקליניות מדגישות מספר פרמטרים מנחים לצורך הבחנה זו: גיל המטופל, BMI, היסטוריה משפחתית ודרגת חומרת יל"ד. גיל צעיר, היעדר עודף משקל, יל"ד בדרגה 2 או יל"ד סימפטומטי מעלים את החשד לאטיולוגיה שניונית ומצדיקים בירור מקיף. מנגד, בילדים מעל גיל 6 - ובייחוד במתבגרים - עם השמנה, היסטוריה משפחתית חיובית ויל"ד בדרגה 1 אסימפטומטי, הסבירות ליל"ד ראשוני גבוהה, ובמצבים אלו ניתן להסתפק בבירור בסיסי תוך התמקדות בהערכת נזק לאיברי מטרה. עם זאת, בכל גיל, הופעת ממצאים קליניים או מעבדתיים חריגים (כגון המטוריה, פרוטאינוריה משמעותית, היפוקלמיה, אוושה בטנית או סימנים אנדוקריניים) מחייבת סטייה מהאלגוריתם השמרני וביצוע בירור ייעודי לסיבה שניונית (35).

בירור יתר לחץ דם שניוני בילדים

כאשר הממצאים הקליניים מעלים חשד ליתר לחץ דם שניוני, יש להרחיב את הבירור באופן מכוון בהתאם לאטיולוגיות הסבירות, תוך תיעודף גורמים שכיחים והימנעות מבירור יתר בלתי מכוון. על פי ההנחיות, האטיולוגיות העיקריות מתחלקות לשלוש קבוצות מרכזיות:

א. מחלות כליה פרנכימטיות או וסקולריות

ב. גורמים אנדוקריניים

ג. גורמים נוספים ונדירים יותר

א. מחלות כליה

מחלות פרנכימטיות

מחלות כליה פרנכימטיות הן גורם שכיח ביותר ליל"ד שניוני בילדים, ובייחוד בגיל הרך. לעיתים קרובות, כבר הבירור הראשוני (תפקודי כליה, בדיקות שתן ואולטרסאונד כליות) מספק רמזים אטיולוגיים: היסטוריה של זיהומי שתן חוזרים וצלקות כלייתיות תומכות בנפרופתיה על רקע של רפלוקס, בעוד פרוטאינוריה והמטוריה מעלות חשד למחלה גלומרלרית.

בהתאם לממצאים, ניתן להשלים את הבירור באמצעות:

מיפוי כליות DMSA - להערכת צלקות, מבנה וחלוקת התפקוד הכלייתי

בירור אימונולוגי סלקטיבי: כגון אימונוגלובולינים, משלים, ANA, Anti-GBM, ANCA, ASLO, PLA2R

ביופסיית כליה - במקרים נבחרים בהם קיים חשד למחלה גלומרלרית או אינטרסטיציאלית שאינה ניתנת לאבחון באמצעים לא פולשניים.

יתר לחץ דם רנו-וסקולרי

יל"ד רנו-וסקולרי נגרם מהיצרות עורקי הכליה, עם אקטיבציה של מערכת רנין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון, ומהווה סיבה משמעותית ליל"ד שניוני בילדים, במיוחד ביל"ד חמור בגיל צעיר. רמזים קליניים כוללים יל"ד עמיד, אוושה בטנית, כליה אטרופית חד-צדדית באולטרסאונד, או החמרה חדה בתפקוד הכלייתי לאחר התחלת טיפול במעכבי ACE.

בדיקות דם התומכות ביל"ד ממקור רנו-וסקולרי: רמת רנין ואלדוסטרון בדם

אמצעי ההדמיה כוללים, באופן מדורג:

1. אולטרסאונד דופלר של עורקי הכליה - בדיקת סקר לא פולשנית
2. CTA להדמיית עורקי הכליה
3. MRA של עורקי כליה ללא חשיפה לחומר ניגוד נפרוטוקסי ולקרניה
4. אנגיוגרפיה ורידית פולשנית להערכת רמות רנין סלקטיביות - כאשר המקור הוסקולרי ליל"ד אינו ברור דיו.
5. אנגיוגרפיה עורקית פולשנית - מדד הזהב לאבחון, עם יתרון טיפולי (הרחבה בלונית/סטנט) במידת הצורך.

ב. גורמים אנדוקריניים

גורמים אנדוקריניים נדירים יותר, אך יש לשקול אותם כאשר התמונה הקלינית מכוונת לכך:

- עודף מינרלוקורטיקואידים: יל"ד עם היפוקלמיה. בירור באמצעות רמות רנין ואלדוסטרון וחישוב היחס בניהם.
- היפרקורטיזוליזם: השמנה מרכזית חריגה, סטריות סגולות ועיכוב בגדילה. בירור באמצעות קורטיזול חופשי בשתן או מבחן דיכוי בדקסמתזון.
- גידולים מפרישי קטכולאמינים (פיוכרומוציטומה/פראנגגליומה): יל"ד התקפי עם טכיקרדיה והזעות. בירור באמצעות מטנפרינים בדם או בשתן.
- הפרעות בתפקוד בלוטת התריס: יתר תריסיות לרוב תגרום ליל"ד סיסטולי. הבירור כולל TSH and Free T4.
- היפרפאראתירואידזם: נדיר בילדים, אך יש לשלול בנוכחות היפרקלצמיה (35,77).

ג. גורמים נוספים

- מצבים נירולוגיים עם עלייה בלחץ תוך-גולגולתי
- חשיפה למתכות כבדות (כגון עופרת)
- תסמונות וסקולריות נדירות למשל middle aortic syndrome
- מצב לאחר השתלת כליה וטיפול נוגד דחייה
- דום נשימה בשינה OSA מומלץ להפנות לבדיקת פוליסומנוגרפיה

חלק ה' - טיפול ביתר לחץ דם בילדים ובמתבגרים

בילדים ומתבגרים עם אבחנה של יל"ד או מציעים להתערב במטרה להגיע לרמת ל"ד של מתחת לאחוזון 90 בילדים ו-130/80 במתבגרים (למעט חולי CKD/מושטלי כליה - ראו פירוט בהמשך). התערבויות זו כולל בד"כ טיפול לא-תרופתי בשלב ראשון בתוספת טיפול תרופתי לפי הצורך.

טיפול לא-תרופתי

שינוי אורח חיים מהווה אבן יסוד בטיפול בילדים ובמתבגרים עם לחץ דם מוגבר או יל"ד ראשוני, ומומלץ להתחילו עם קביעת האבחנה (83). התערבויות באורח החיים, הכוללות תזונה, פעילות גופנית והתערבות התנהגותית, הוכחו כיעילות בהפחתת לחץ הדם בילדים ובמתבגרים, במיוחד כאשר הן מיושמות לאורך זמן. יש להמשיך בהתערבויות לא-תרופתיות גם לאחר התחלת טיפול תרופתי, שכן הן תורמות לאיזון לחץ הדם ולהפחתת הסיכון הקרדיו-וסקולרי הכולל.

התערבויות תזונתיות

מומלץ דפוס תזונתי בריא לכל הילדים והמתבגרים עם לחץ דם מוגבר או יתר לחץ דם. תזונה דלת נתרן ושומן, הכוללת צריכה מוגברת של פירות, ירקות, דגנים מלאים ומוצרי חלב דלי שומן, נקשרה לערכי לחץ דם נמוכים יותר באוכלוסייה הפדיאטרית (84).

הדפוס תזונתי בסגנון DASH נמצא כמועיל גם בילדים ובמתבגרים, עם ירידה בלחץ הדם הסיסטולי והדיאסטולי בקרב בעלי היענות גבוהה לדפוס זה (85), ועל כן הוא הדפוס המומלץ לטיפול בלחץ דם באוכלוסייה זו.

המלצות דיאטת DASH	
מזון	מנות ליום
פירות וירקות	4-5
מוצרי חלב (עדיפות לדלי שומן)	≤ 2
דגנים מלאים	6
דגים, עופות, בשר אדום דל שומן	≤ 2
קטניות ואגוזים למיניהם	1
שמנים ושומנים	2-3
ממתקים ומשקאות ממותקים	≤ 1
נתרן	פחות מ-2.3 גר' ליום

במבוגרים, תזונה יום תיכונית דלת מלח נמצאה שמשפיעה לטובה על לחץ הדם במידה דומה ואפילו טובה יותר (86). מחקר אחד הראה גם השפעה מיטיבה על הסיכון ליל"ד בילדים (87), אך שימוש בה כ"טיפול" ליל"ד בילדים לא נבדק.

מאפיין	דיאטה ים תיכונית	דיאטת DASH
מקור שומן עיקרי	שמן זית כתית מעולה (דגש חזק מאוד על שומן חד-בלתי רווי).	שומן דל (דגש על הפחתת שומן רווי וכולסטרול).
מוצרי חלב	צריכה מתונה (בעיקר יוגורט וגבינות).	דגש גבוה על מוצרי חלב דלי שומן (מקור לסידן).
נתרן (מלח)	אין הגדרה ספציפית (אך מעודדת שימוש בעשבי תיבול).	הגבלה קפדנית על נתרן (עד 1,500 - 2,300 מ"ג ליום).
אלכוהול	צריכה מתונה של יין אדום (בדרך כלל עם הארוחה).	לא מעודדת צריכת אלכוהול (ואף מגבילה).
חלבון מהחי	דגש על דגים ועוף; מעט מאוד בשר אדום.	דגש על עוף, דגים וקטניות; הגבלה על בשר אדום.
פירות וירקות	צריכה גבוהה מאוד, דגש על טריות ועונתיות.	צריכה גבוהה מאוד (4-5 מנות מכל סוג ליום).
דגנים	דגנים מלאים בלבד.	דגנים מלאים (דגש על סיבים תזונתיים).

ההתערבות התזונתית תיעשה בגישה משפחתית וברמת משק הבית, מאחר והתערבויות מבוססות משפחה יעילות יותר בהשגת שינוי תזונתי והתנהגותי מתמשך בהשוואה להתערבויות המתמקדות בילד בלבד. בנוסף, היא מצריכה ליווי לאורך זמן של דיאטנית, תוך הבנת הקשיים ביישום ההמלצות וההתאמה שלהן לפי הצורך, שכן ההשפעה של ייעוץ חד פעמי של שינוי הרגלים לאורך זמן הוא מוגבל.

ירידה במשקל

השמנה מהווה גורם מרכזי ליתר לחץ דם ראשוני בילדות, וירידה במשקל קשורה לשיפור מובהק בערכי לחץ הדם. בילדים ובמתבגרים עם עודף משקל או השמנה ולחץ דם מוגבר או יתר לחץ דם, מומלץ על תכנית לירידה במשקל (88).

מומלץ ליישם תכנית מותאמת אישית המשלבת שינוי תזונתי, פעילות גופנית והתערבות התנהגותית (89,90). במטופלים נבחרים, בעיקר מתבגרים בוגרים, ניתן לשקול טיפול תרופתי ייעודי לירידה במשקל, ובמקרים חריגים ובהתאם לקריטריונים המקובלים, גם ניתוח בריאטרי, במסגרת מרכזים ייעודיים ובהערכה רב-תחומית (91).

פעילות גופנית

פעילות גופנית סדירה מומלצת לכל הילדים והמתבגרים עם לחץ דם מוגבר או יתר לחץ דם. שילוב של פעילות גופנית עם התערבות תזונתית ושינוי התנהגותי הוכח כיעיל ביותר בהפחתת לחץ דם (92,93). מומלץ שילדים ובני נוער יקיימו בממוצע לפחות 30-60 דקות יומיות של פעילות גופנית בעצימות בינונית-גבוהה, בעיקר פעילות אירובית, ברוב ימות השבוע (94). התוכנית תותאם לגיל הילד, ליכולתו ולמצבו הקליני, תוך דגש על התמדה ויישום ארוך טווח.

בהתאם להנחיות האמריקאיות, אנו מציעים שילדים ובמתבגרים עם יל"ד יורשו להשתתף בספורט תחרותי לאחר שבוצעה הערכה של השפעות יתר לחץ הדם על איברי מטרה, בוצעה הערכה של גורמי סיכון קרדיווסקולריים אחרים, ואם לחץ הדם נמצא בטווח של מתחת לדרגה 2 בילדים ו-150/90 במתבגרים.

שינה וגורמים פסיכו-סוציאליים

יש לעודד הרגלי שינה תקינים כחלק מהפחתת הסיכון הקרדיו-וסקולרי. משך שינה קצר ודפוסי שינה לא סדירים נקשרו לערכי לחץ דם גבוהים יותר בילדים ובמתבגרים (95,96).

יש לשקול גורמים פסיכו-סוציאליים, לרבות סטרס, מצוקה רגשית ורווחה נפשית, כחלק מההערכה והטיפול הכוללים, במיוחד בגיל ההתבגרות (83).

חשיפה לחומרים

מומלץ להימנע מחשיפה לחומרים המעלים לחץ דם, ובכלל זה עישון פעיל או פסיבי, משקאות אנרגיה, צריכת אלכוהול ושימוש בסמים. חשיפה לטבק בילדות נקשרה לעלייה בלחץ הדם ולפגיעה בתפקוד כלי דם (97-99).

טיפול תרופתי

אנו מציעים להתחיל טיפול תרופתי בילדים ובמתבגרים עם יתר לחץ דם מתמשך שאינו מאוזן לאחר התערבות לא תרופתית מתאימה, וכן במצבים הבאים: יתר לחץ דם סימפטומטי, יתר לחץ דם דרגה 2, יתר לחץ דם עם פגיעה באיברי מטרה, יתר לחץ דם בנוכחות סוכרת או מחלת כליה כרונית.

אנו מציעים שבדומה להנחיות האירופאיות (וההנחיות האמריקאיות במבוגרים עד שנת 2025 (100)), יל"ד במתבגרים ברמה שבין 130/80 ל-140/90, יחייב אמנם שינוי אורחות חיים, הערכה של פגיעה באיברי מטרה, ובירור לפי הצורך, אך לא בהכרח טיפול תרופתי. טיפול בל"ד בטווח הזה מומלץ רק אם מדובר בנערים בקבוצת סיכון (CKD, מושטלי איברים, סוכרתיים וכדומה), עם עדות לפגיעה באיברי מטרה, או בנערות/נערים נמוכים יחסית, בהן ערך לחץ הדם בטווח הזה עלול להיות מעל אחוזון 95.

בדומה לכך, במתבגרים עם יל"ד שאינם נמצאים בקבוצת סיכון וללא עדות לפגיעה באיברי מטרה, אנו מציעים להתחיל טיפול תרופתי, רק אם לחץ הדם הממוצע ב-ABPM עובר את ערכי הסף האירופיים במבוגרים (ל"ד ממוצע של 135/85 בעירות, 120/70 בשינה, ו/או 130/80 לאורך 24 שעות), בדגש על מקרים של יל"ד לילי מבודד.

במקרה של יל"ד סיסטולי מבודד בנערים בריאים ללא עודף משקל, אנו מציעים לבצע הערכה של פגיעה באיברי מטרה ולהפנות למדידה של לחץ דם מרכזי במרפאות יתר לחץ דם ייעודיות לפני החלטה על התחלת טיפול תרופתי תוך המשך מעקב ארוך טווח.

בילדים עם יתר לחץ דם שניוני, יש להתחיל טיפול תרופתי כאשר איזון לחץ הדם אינו מושג באמצעות טיפול בגורם הראשוני, או כאשר נדרשת הפחתה מהירה של לחץ הדם.

הטיפול התרופתי יותאם אישית בהתאם לגיל, לאטיולוגיה, לתחלואה נלווית ולפגיעה באיברי מטרה. אנו מציעים להתחיל בתרופה אחת במינון הנמוך המומלץ, עם טיטרציה הדרגתית להשגת יעדי לחץ הדם תוך ניטור תופעות לוואי. בהיעדר איזון בלחץ הדם לאחר טיטרציה מתאימה, מומלץ להוסיף תרופה מקבוצה פרמקולוגית שונה.

קבוצות התרופות המומלצות כקו ראשון בטיפול ביתר לחץ דם בילדים הן

- מעכבי ACE
- חוסמי הקולטן לאנגיוטנסין 2
- חוסמי תעלות סידן ארוכי טווח
- משתנים מסוג תיאזיד

בילדים עם מחלת כליה כרונית, סוכרת או פרוטאינוריה מומלץ טיפול התחלתי במעכבי ACE או חוסמי הקולטן לאנגיוטנסין 2 בשל תרומתם לשמירה על תפקוד כלייתי והפחתת פרוטאינוריה (79,101).

בילדים ללא אינדיקציה לחסימת מערכת הרנין אנגיוטנסין, ניתן לשקול חוסמי תעלות סידן או משתני תיאזיד. חוסמי בטא אינם מומלצים כקו ראשון, אך עשויים להישקל במצבים קרדיאליים ייעודיים או נטייה לטכיקרדיה.

תרופות נוספות להורדת לחץ דם כגון חוסמי α , חוסמי α - β משולבים, תרופות הפועלות במנגנון מרכזי, משתנים אוגרי אשלגן ומרחיבי כלי דם ישירים יש לשקול רק בילדים שאינם מגיבים לשני תכשירים מהתרופות המומלצות כקו ראשון.

בילדים ובמתבגרים הסובלים מיתר לחץ דם חריף וקשה המלווה בתסמינים מסכני חיים, יש להתחיל טיפול מידי בתרופות להורדת לחץ דם בעלות טווח השפעה קצר, ואין להפחית את לחץ הדם ביותר מ-25% מההפחתה המתוכננת במהלך 8 השעות הראשונות. יש לציין, שהמלצה זו קשה מאוד ליישום, נשענת על ניסיון מצטבר, והמידע בפועל עליו היא מבוססת הוא קלוש (102).

ניטור ומעקב לאחר התחלת הטיפול

יש להמשיך בשינוי אורח חיים בכל הילדים והמתבגרים עם לחץ דם מוגבר או יתר לחץ דם, ללא קשר להתחלת טיפול תרופתי. אמצעים לא-תרופתיים מהווים מרכיב חיוני בניהול ארוך-טווח של לחץ הדם ויש לחזקם לאורך המעקב.

בילדים ובמתבגרים המטופלים בשינוי אורח חיים בלבד, ניתן לקבוע ביקורי מעקב במרווחים ארוכים יותר, בדרך כלל כל 3-6 חודשים, לצורך הערכת התקדמות לחץ הדם ושקילה מחודשת של הצורך בטיפול תרופתי.

במטופלים המקבלים טיפול תרופתי נדרש מעקב תכוף יותר בעת התחלת הטיפול ובמהלך טיטרציית מינון. לרוב מומלץ מעקב חודשי עד להשגת יעדי לחץ הדם. לאחר השגת איזון יציב, ניתן להאריך את מרווחי המעקב.

בכל ביקור מעקב יש להעריך היענות לטיפול שנרשם ולבחון תופעות לוואי אפשריות של הטיפול התרופתי. ניטור מעבדתי יבוצע לפי הצורך, בהתאם לתרופה הספציפית ולמצבו הקליני של המטופל.

יש לבצע אקו-לב לצורך הערכת פגיעה לבבית כאיבר מטרה בילדים ובמתבגרים עם יתר לחץ דם. במטופלים עם היפרטרופיה של החדר השמאלי או יתר לחץ דם שאינו מאוזן באופן מתמשך, מומלץ לחזור על אקו-לב במרווחים של כ-6-12 חודשים, לשם הערכת התקדמות או נסיגה של השינויים המבניים והכוונת החלטות טיפוליות.

יש לבצע הערכת תפקוד כלייתי על בסיס קריאטינין בסרום, וכן הערכה לפרוטאינוריה או אלבומינוריה, בבסיס ובמהלך המעקב התקופתי (19).

חלק ו' - אונקלוסיות בסיכון לפיתוח יל"ד

ילדים עם מחלת כליות כרונית

יתר ל"ד שכיח מאוד בילדים עם מחלת כליות כרונית, והוא נמצא באסוציאציה עם התקדמות של אי ספיקת כליות וסמנים תת קליניים של פגיעה באיברי מטרה (103-107). גם ילדים עם מומים מולדים של הכליות ומערכת השתן יש סיכון מוגבר ליל"ד, גם בהעדר ירידה בתפקוד הכליות (108,109).

השכיחות של masked HTN שכיחה באונקלוסייה זו, וגם הוא נמצא קשור בפגיעה באיברי מטרה (105,107,110). יש לציין, עם זאת, כי בילדים עם אחוזון ל"ד נמוך מתחת ל-50 במרפאה נמצאה שכיחות נמוכה של masked HTN (111).

עפ"י מחקר ה-ESCAPE, שליטה מיטבית בלחץ הדם (מתוך כוונה אל מתחת לאחוזון 50 ב-MAP לאורך 24 שעות בבדיקת ABPM) הביאה להאטה בהתקדמות אי ספיקת הכליות (106).

ההנחיות האמריקאיות ממליצות על יעד זה, כיעד המטרה של ילדים עם CKD35. ההנחיות האירופיות אימצו את היעד

הזה בילדים עם CKD ופרוטאינוריה בלבד, בעוד בילדים ללא פרוטאינוריה הומלץ "רק" על הגעה לאחוזון 75. באשר, למתבגרים - בהם כאמור בפרק העוסק ב-ABPM, אחוזון ה-MAP כבר לא רלבנטי - הומלץ על הורדת ל"ד במרפאה אל מתחת ל-130/80 במתבגרים עם CKD ללא פרוטאינוריה, ואל מתחת ל-125/75 במתבגרים עם פרוטאינוריה (34).

הנחיות ב-KDIGO האחרונות 112 המליצו על הורדת ל"ד באוכלוסייה זו אל מתחת לאחוזון 50 לפי MAP לאורך 24 שעות. בהעדר גישה ל-ABPM הומלץ על הגעה לאחוזון ל"ד סיסטולי במרפאה של 50-75. במבוגרים, ובמשתמע גם במתבגרים, הומלץ על הגעה לערך ל"ד במרפאה של מתחת ל-120/80.

תרופות מעכבות מערכת ה-RAAS (ACEI/ARBs) הן תרופות הבחירה כקו ראשון ליל"ד בילדים ומתבגרים עם CKD. **אנו מציעים לבצע ניטור ABPM פעם בשנה בילדים ומתבגרים עם CKD, בעיקר אם הם נמצאים במצב של לחץ דם מוגבר.**

בילדים אנו מציעים לשמור על ל"ד ברמה שמתחת לאחוזון 50 של MAP לאורך 24 שעות לפי ABPM. בהעדר ABPM זמין, אנו ממליצים לשמור על ל"ד סיסטולי מתחת לאחוזון 75.

במתבגרים אנו ממליצים לשמור על ל"ד תקין לפי ABPM, ובהעדר ABPM על ל"ד מתחת לאחוזון 120/80.

יתר ל"ד הוא סיבוך שכיח ומשמעותי במיוחד בקרב ילדים עם מחלת כליות סופנית המטופלים בדיאליזה (113), ולרוב אינו מאוזן היטב למרות טיפול תרופתי. יתר ל"ד מהווה גורם סיכון מרכזי להתפתחות היפרטרופיה של החדר השמאלי (LVH) ועיבוי של דופן העורקים (CIMT), ומוביל לעלייה בתחלואה ותמותה לבבית (114-116). הגורמים העיקריים ליתר ל"ד בילדים על דיאליזה כוללים עודף נוזלים ומלח, הפעלה של מערכת RAAS (renin angiotensin), פעילות סימפטטית מוגברת, תרופות, ושינויים מבניים בלב ובכלי הדם הנובעים מחוסר איזון הימודינמי ועודפי נוזלים. הטיפול באוכלוסייה זו חייב לשלב הערכה מדויקת של מצב נפחי, שיפור הרחקת עודפי נתרן ונוזלים בדיאליזה, והפחתת עומס מלח תזונתי בשילוב טיפול תרופתי.

הערכה של לחץ דם תכלול מדידות במרפאה לפני ואחרי דיאליזה. בדיקות אלו לבדן אינן אמינות כמדד לשליטה ביתר ל"ד, ועל כן גם באוכלוסייה זו מומלץ לבצע בדיקת ABPM באופן רוטיני. במקרים מסוימים יש לשקול ניטור ממושך יותר של כל משך הזמן שבין דיאליזות (114,117). בנוסף יש לבצע הערכה של נזק לאברי מטרה על ידי ביצוע אקו לב בשאלה של LVH, בדיקה זו תבוצע לפחות אחת לשנה וכאשר יש יתר ל"ד לא מאוזן אחת לחצי שנה.

בשונה מילדים עם CKD ללא צורך בדיאליזה, אין יעדים מומלצים ברורים הטיפול ביתר ל"ד בילדים המטופלים בדיאליזה, והנחיות ה-KDIGO האחרונות נמנעו מלהתייחס לנושא זה.

הטיפול ביתר ל"ד יכול הפחתת נתרן בכלכלה, שיפור שליטה בעודף נוזלים כולל הדרכה של המשפחה והילד מהפחתת העלייה בעודפי הנוזלים בין הדיאליזות.

מבחינת הדאליזה עצמה - בדיאליזה פריטונאלית הארכת זמן השהיה של הדיאליזאט בבטן עשויה לשפר הרחקה של נתרן, אך להיות קצרות ישפרו את הרחקת עודפי הנוזלים. שילוב של מחזורים קצרים בנפחים קטנים עם ארוכים בנפחים גדולים בעזרת APD (automated peritoneal dialysis) עשויים איזון יתר ל"ד. שימוש במחזורי יום ארוכים באיקודקסטרוני עשוי לשפר עוד הרחקה של עודפי נוזלים. בהמודיאליזה ניתן להפחית את ריכוז הנתרן בדיאליזאט (118), לעשות שימוש בהמודיאליטרציה (119). ובמקרה הצורך (אם קיימת לכך אפשרות מעשית) שימוש בהמודיאליזה אינטנסיבית יום יומית.

קו ראשון סביר לטיפול תרופתי גם באוכלוסייה זו הינו ACE inhibitors (ACEi) / ARBs תוך ניטור הסיכון להיפרקלמיה, אך לא בוצעו מחקרים השוואתיים בין קבוצות שונות באוכלוסייה זו. יש לציין, כי יש עדויות יתר לפעילות יתר של המערכת הסימפטטית באי ספיקת כליות סופנית 120, ועל כן יתכן שיש מקום לשימוש מוקדם יותר בתרופות מקבוצה זו ביחס לילדים עם יל"ד ראשוני.

יתר לחץ דם בילדים לאחר השתלת כליה

יתר לחץ דם (יל"ד) שכיח מאוד לאחר השתלת כליה ומהווה גורם סיכון לאובדן שתל מוקדם, התקדמות מחלת כליה כרונית בשתל, היפרטרופיה של חדר שמאל (LVH), ותחלואה קרדיווסקולרית עתידית (121). באוכלוסייה זו קיימים גורמי סיכון נוספים ליל"ד (לצד גורמי הסיכון בכלל האוכלוסייה), כולל מחלת הכליות הבסיסית וסטטוס לחץ הדם לפני ההשתלה והטיפול נוגד הדחייה.

מדידות במרפאה לבדן אינן מספקות ויש לשים לב לשכיחות גבוהה non-dipping, masked HTN ויל"ד לילי, ועל כן יש חשיבות גבוהה לניטור ABPM (122-124).

אנו מציעים להשלים הערכה בעזרת ABPM כאשר ישנו חשד ליתר ל"ד על סמך בדיקות בביקור רוטיני, לאחר שינוי טיפול לאיזון יתר ל"ד, בחשד לשליטה לא טובה בל"ד ולפחות פעם בשנה בכל מושלת כליה.

במקרה של עליה חדשה משמעותית בלחץ הדם במושלת כליה יש לשקול הערכה של גורמים נוספים ללחץ דם גבוהה, כמו היצרות של עורק הכליה המושלת או דחייה.

אין יעד מוגדר למידת השליטה בלחץ הדם בילדים מושתלי כליה, אולם אנו מציעים להשתמש באותם יעדים כמו ילדים עם CKD.

גם באוכלוסייה זו הטיפול הלא תרופתי כולל הגבלת מלח, שמירה על משקל תקין, ביצוע פעילות גופנית מותאמת, וכן הפחתת סטרואידים כשאפשר. אין המלצה ספציפית בילדים מושתלי כליה לגבי סוג הטיפול התרופתי המומלץ כקו ראשון, אולם הנחיות ה-KDIGO במבוגרים ממליצות על שימוש ב-ARBs או חוסמי תעלות סידן כקו ראשון, לאור מחקרים שהראו עדיפות של תרופות אלו במניעת סיבוכי ל"ד במושתלי כליות (79).

פגות, משקל לידה נמוך ו-IUGR

תהליך הנפרוגנזיס מושלם בשבועות (34-36) להיריון, כאשר כ-60% מהנפרונים נוצרים בשליש האחרון להיריון (125). קיים קשר ישיר בין משקל הלידה לבין מספר הנפרונים הסופי בכל כליה. בפגים, תהליך הנפרוגנזיס עשוי להימשך עד כ-40 יום לאחר הלידה, אך באופן לא אופטימלי, עם יצירת נפרונים פגומים. פגים חשופים לפגיעה כלייתית, גם עקב חוסר בשלות של מערכות אחרות בגוף, תנודות המודינמיות, זיהומים, סיבוכי פגות אחרים והטיפולים בהם (אנטיביוטיקות, משתנים, הזנה תוך-ורידית).

אירועי AKI קורים בלפחות שליש ממאושפי הפגיה (126-128), אבל דיווח ותייעוד של AKI במכתב השחרור של בוגרי פגיה קורה רק ב-13-25% (129,130).

יל"ד מאובחן כבר במהלך ההייה ביחידה לטיפול נמרץ יילודים ב-1-3% מהמטופלים (131), וב-75% ממקרים אלו מדובר בפגים. חושדים ששיעור לא מבוטל של מקרי יל"ד בפגיה לא מאובחנים (132). גורמי סיכון ליל"ד ביילודים כוללים: אספיקציה חמורה בלידה, שימוש בקטטר עורקי טבורי, מומים מולדים של הכליות ומערכת השתן, IVH, NEC, פרנכוסים, שימוש ב-ECMO, מחלת ריאה כרונית, ותסמונת גמילה (131-134). יש לציין, שבחלק ניכר מהיילודים משוחררי פגייה עם אבחנה של יל"ד, לחץ הדם מתנרמל בשנתיים הראשונות לחיים (135).

מעבר לכך, חשוב להדגיש כי פגות ו-IUGR מהוות גורם סיכון משמעותי ליל"ד, כולל masked HTN, בהמשך החיים, כולל בגיל הילדות וההתבגרות (134,136,137).

בהתאם להנחיות ה-NEONATAL KIDNEY HEALTH CONSENSUS WORKSHOP אנחנו ממליצים על:

- מדידת לחץ דם ותפקודי כליה
- הערכה חוזרת בגיל שנתיים אם הערכים תקינים
- מעקב הדוק מגיל 6 חודשים בפגים <34 שבועות או בנוכחות CAKUT / מחלה קריטית

- מעקב לחץ דם לאורך כל שנות הילדות
- שילוב במעקב נפרולוגי: GFR, אלבומינוריה, US כליות
- תיעוד אבחנת פגות אופן ברור בתיק הרפואי העברה שלה גם לרופא המטפל בבגרות

Coarctation of the Aorta

בילדים עם רקע של תיקון ניתוחי מוצלח של COA מדווח על שיעור יל"ד 16-45%, כולל שכיחות גבוהה יחסית של masked HTN, גם ללא היצרות חוזרת של קשת האורטה. הסיכון ליל"ד נמצא בקשר הפוך עם רוחב האורטה, מפל לחץ דם בין הזרוע לירך, וגיל תיקון מאוחר של ההיצרות הראשונית (138-141).

אנו ממליצים על ניטור לחץ דם במטופלים אלה בכל גיל, ולבצע הולטר לחץ דם לפחות החל מגיל 12 שנים אחרי התיקון הקוארקטציה ואז בפרקי בזמן קבועים, גם אם לחץ הדם במרפאה תקין.

תרופות וחומרים מעלי לחץ דם

- קורטיקוסטרואידים/ACTH
- סטרואידים אנבוליים
- סטימולנטים (אמפטמינים, מתילפנידאט)
- גלולות למניעת היריון
- NSAIDs בשימוש כרוני
- תרופות OTC עם פסאודואפדרין
- סמים: קוקאין, נגזרות אמפטמינים
- תוספי תזונה עם קפאין / אפדרין

המלצה:

- מדידת לחץ דם בכל ביקור ובצורה יזומה מדי 3-4 חודשים
- חיפוש מכוון של שימוש בתרופות מקבוצה זו בכל ילד עם אבחנה חדשה של יל"ד
- הערכת סיכון קרדיו-וסקולרי לפני התחלת טיפול ממושך

שורדי סרטן בילדות

עם ההצלחות בטיפול בסרטן בשנים האחרונות, תוחלת החיים של המחלימים ארוכה, עם סבירות גבוהה לתחלואה משנית, בעיקר קרדיו-וסקולרית וכלייתית.

לפי מחקרים שונים שיעור יל"ד בקרב מחלימי סרטן משתנה בין 15 ל- 50% (142,143), כשגם במטופלים אלה יל"ד מאובחן ומטופל בחסר (144). ביו גורמי הסיכון ליל"ד שנמצאו באוכלוסייה זו: בנים, עודף משקל, הימשכות הזמן מאז ההחלמה מסרטן, שורדי סרטן כליה, וטיפולים מסוימים, כולל - הקרנות לבטן, ציקלופוספמיד, איפוספמיד, ציספלטין, מעכבי VEGF וטירוזין קינאז (145,146).

אנו ממליצים על מעקב ארוך טווח אחר לחץ דם ותפקוד כלייתי, לפחות שנתי, בכל מחלימי סרטן ילדות ודגש מיוחד באוכלוסייה עם גורמי סיכון.

ילדים לאחר אשפוז בטיפול נמרץ עם/בלי AKI

שיעור ה-AKI בילדים המאושפזים בטיפול נמרץ הוא כ-16%. ממחקרים שונים עולה, כי ילדים אלה נמצאים בסיכון מוגבר לפתח יל"ד, גם אם לא נזקקו לדיאליזה במהלך האשפוז (147-149).

אנו ממליצים על ניטור לחץ דם ותפקודי כליה שנתית למשך עד 5 שנים לפחות בילדים לאחר AKI בדרגה בינונית-חמורה.

חלק ז' - גורמים גנטיים ליל"ד בילדים ומתבגרים

לגורמים גנטיים תפקיד משמעותי בהתפתחות יתר לחץ דם בילדים ומתבגרים. ברוב המקרים מדובר בנטייה גנטית פוליגנית, המתבטאת בשילוב עם גורמים סביבתיים כגון עודף משקל, תזונה עתירת נתרן ואורח חיים (150). עם זאת, קיימים מצבים גנטיים מונוגניים נדירים אך חשובים לזיהוי, מאחר שהם מתבטאים לרוב ביתר לחץ דם בגיל צעיר מאוד, חמור, עמיד לטיפול או מלווה בהפרעות אלקטרוליטריות לעתים עם תסמינים דומים בעוד בן משפחה. במצבים אלו, יש לחשוד ביתר לחץ דם ממקור גנטי ונדרש בירור ייעודי לצורך מתן טיפול ממוקד ויעיל.

קבוצות עיקריות ליתר לחץ דם ממקור גנטי בילדים ומתבגרים (151):

1. יתר לחץ דם מונוגני עם אגירת נתרן - מתאפיין לרוב ביתר לחץ דם מוקדם, רמות רנין נמוכות ולעיתים היפוקלמיה (דוגמאות: תסמונת לידל, יתר אלדוסטרוניזם משפחתי [Familial hyperaldosteronism סוגים I-III], (Apparent mineralocorticoid excess)
2. הפרעות תורשתיות במטבוליזם של סטרואידים - יתר לחץ דם כחלק מתסמונות אנדוקריניות (דוגמאות: חסר 11 β -hydroxylase, חסר 17 α -hydroxylase, צורות מסוימות של Congenital adrenal hyperplasia)
3. הפרעות גנטיות בוויסות נתרן ובציר רנין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון (Gordon syndrome / Pseudohypoaldosteronism type II - מוטציות ב-WNK1/WNK4)
4. סינדרומים גנטיים (Williams syndrome, neurofibromatosis, Turner syndrome, tuberous sclerosis)

טבלה: פרוט סיבות מונוגניות ליתר לחץ דם בילדים וטיפול מומלץ

שם	מנגנון	מאפיין	מעבדה	טיפול יעיל
תסמונת לידל	הפעלה קבועה של ENaC	HTN מוקדם, לעיתים חמור	רנין ↓, אלדוסטרון ↓, ± היפוקלמיה	חוסמי ENaC (אמילוריד / טריאמטרן)
יתר אלדוסטרוניזם משפחתי (FH I-III)	ייצור עודף של אלדוסטרון	HTN מוקדם, סיפור משפחתי	רנין ↓, אלדוסטרון ↑, ± היפוקלמיה	אנטגוניסטים למינרלוקורטיקואידים; טיפול ייעודי לפי הסוג
Apparent Mineralocorticoid Excess (AME)	פגיעה ב-11 β HSD2	HTN קשה בילדות, כשל גדילה	רנין ↓, אלדוסטרון ↓, היפוקלמיה	אמילוריד, הגבלת נתרן
Gordon syndrome (PHA II)	WNK1 / WNK4	HTN + היפרקלמיה	רנין ↓, K ⁺ ↓, אלדוסטרון ↓	תיאזידים, הגבלת נתרן
CAH עם יתר לחץ דם (חסר 11 β או 17 α)	הפרעה במטבוליזם סטרואידים	HTN + מאפיינים אנדוקריניים	DOC ↑, רנין ↓	סטרואידים ± טיפול אנדוקריני ייעודי

יש, כאמור, מספר תסמונות גנטיות/סיסטמיות המאופיינות, בין היתר, בשכיחות גבוהה יחסית של יל"ד כבר בילדות עם עלייה בשכיחות לאורך החיים. העיקריות שבהן (152):

- (NF1) Neurofibromatosis type 1
- תסמונת טרנר
- Williams syndrome
- תסמונת אלאג'יל
- (TSC) Tuberous Sclerosis Complex
- Moyamoya disease

הגורמים הקשורים ביל"ד בתסמונות אלה כוללים נטייה לוסקולופתיה סיסטמית עם נוקשות כלי דם ("יל"ד ראשוני"), היצרויות של מוצא עורקי הכליות והאאורטה הבטנית (NF1, WILLIAMS, אלאג'יל), מומי לב נלווים (תסמונת טרנר - COA, וויליאמס - supravalvular aortic stenosis, אלאג'יל - peripheral pulmonary stenosis), מומים כלייתיים (כלית פרסה ב-TURNER, WILLIAMS), דיספלזיה כלייתית (אלאג'יל), וכן מחלת כליות פוליציסטית ואנגיומיוליפומות (TSC) ופאוכרומוציטומה (NF1).

אנו ממליצים:

בבדיקה פיזיקלית בעת האבחנה של יל"ד - תשומת לב לסימנים אפשריים לתסמונות אלה.

מרגע האבחנה, של תסמונות אלה - מדידת ל"ד שנתית.

ביצוע הולטר לחץ דם החל מגיל 5, או לילדים עם מעל אחוזון 95 ומעלה

תשומת לב מיוחדת במטופלים אלו בנוכחות מומי לב שמערבים אאורטה, עודף משקל מטופלים בקורטיקוסטרואידים או ACTH עבור פרכוסים, או ממצאים חריגים בכליות.

בתסמונות הקשורות ביל"ד רנו-וסקולרי - בירור מוקדם של אפשרות זו עם CTA/MRA, במיוחד אם לחץ הדם גבוה מאוד.

REFERENCES

1. 2016. הנחיות קליניות - אבחון, בירור וטיפול ביתרלחץ דם בילדים ומתבגרים. Accessed July 5, 2020. https://www.ima.org.il/userfiles/image/clinical_81_kidsBloodPreasure.pdf
2. Ruan X, Zhu A, Wang T, et al. Global Prevalence of Hypertension in Children and Adolescents Younger Than 19 Years: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Pediatr.* 2025;179(9):987-999. doi:10.1001/jamapediatrics.2025.2206
3. Rietz H, Svårdhagen G, Wuehl E, Lurbe E, Brunström M. Prevalence of high blood pressure and hypertension among children and adolescents in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* October 28, 2025. doi:10.1136/archdischild-2025-329073
4. Hansen ML, Gunn PW, Kaelber DC. Underdiagnosis of hypertension in children and adolescents. *JAMA.* 2007;298(8):874-879. doi:10.1001/jama.298.8.874
5. Leiba A, Fishman B, Twig G, et al. Association of Adolescent Hypertension With Future End-stage Renal Disease. *JAMA Intern Med.* 2019;179(4):517-523. doi:10.1001/jamainternmed.2018.7632

6. Treister-Goltzman Y, Nemet D, Menashe I. Associations of adolescent obesity with hypertension, diabetes mellitus and polycystic ovaries in Arabs and Jews in Israel-a nationwide study. *Front Public Health*. 2024;12:1443756. doi:10.3389/fpubh.2024.1443756
7. Rubin L, Belmaker I, Somekh E, et al. Maternal and child health in Israel: building lives. *Lancet*. 2017;389(10088):2514-2530. doi:10.1016/S0140-6736(17)30929-7
8. Rose A, Mor EE, Krieger M, et al. Pediatric overweight and obesity increased in Israel during the COVID-19 period. *PLoS ONE*. 2023;18(9):e0290961. doi:10.1371/journal.pone.0290961
9. Soskolne V, Cohen-Dar M, Obeid S, Cohen N, Rudolf MCJ. Risk and Protective Factors for Child Overweight/Obesity Among Low Socio-Economic Populations in Israel: A Cross Sectional Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:456. doi:10.3389/fendo.2018.00456
10. Treister-Goltzman Y, Peleg R. Adolescent obesity and type two diabetes in young adults in the minority muslim bedouin population in southern israel. *J Community Health*. 2023;48(3):420-429. doi:10.1007/s10900-022-01178-1
11. Fishman B, Zloof Y, Orr O, et al. The opposing trends of body mass index and blood pressure during 1977-2020; nationwide registry of 2.8 million male and female adolescents. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):242. doi:10.1186/s12933-021-01433-0
12. Fishman B, Leiba A, Twig G, et al. Ethnic variability among jews is associated with hypertension: results of a nationwide study of 1.44 million adolescents. *Am J Hypertens*. 2020;33(2):175-181. doi:10.1093/ajh/hpz167
13. Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation*. 2008;117(25):3171-3180. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.730366
14. Sorof JM, Alexandrov AV, Cardwell G, Portman RJ. Carotid artery intimal-medial thickness and left ventricular hypertrophy in children with elevated blood pressure. *Pediatrics*. 2003;111(1):61-66. doi:10.1542/peds.111.1.61
15. Chung J, Robinson CH, Yu A, et al. Risk of Target Organ Damage in Children With Primary Ambulatory Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2023;80(6):1183-1196. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20190
16. Hanevold C, Waller J, Daniels S, Portman R, Sorof J, International Pediatric Hypertension Association. The effects of obesity, gender, and ethnic group on left ventricular hypertrophy and geometry in hypertensive children: a collaborative study of the International Pediatric Hypertension Association. *Pediatrics*. 2004;113(2):328-333. doi:10.1542/peds.113.2.328
17. Daniels SR, Loggie JM, Khoury P, Kimball TR. Left ventricular geometry and severe left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. *Circulation*. 1998;97(19):1907-1911. doi:10.1161/01.cir.97.19.1907
18. Chung J, Robinson C, Sheffield L, et al. Prevalence of Pediatric Masked Hypertension and Risk of Subclinical Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2023;80(11):2280-2292. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.20967
19. Rukšėnaitė U, Stankevič K, Jankauskienė A. Early kidney damage in children and adolescents with primary arterial hypertension: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2025;185(1):7. doi:10.1007/s00431-025-06671-y
20. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple

- cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med.* 1998;338(23):1650-1656. doi:10.1056/NEJM199806043382302
21. Schipper HS, de Ferranti S. Atherosclerotic cardiovascular risk as an emerging priority in pediatrics. *Pediatrics.* 2022;150(5). doi:10.1542/peds.2022-057956
 22. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics.* 2011;128 Suppl 5:S213-56. doi:10.1542/peds.2009-2107C
 23. Du T, Fernandez C, Barshop R, Chen W, Urbina EM, Bazzano LA. 2017 pediatric hypertension guidelines improve prediction of adult cardiovascular outcomes. *Hypertension.* 2019;73(6):1217-1223. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12469
 24. Xi B, Zhang T, Li S, et al. Can pediatric hypertension criteria be simplified? A prediction analysis of subclinical cardiovascular outcomes from the bogalusa heart study. *Hypertension.* 2017;69(4):691-696. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08782
 25. Koskinen J, Juonala M, Dwyer T, et al. Utility of Different Blood Pressure Measurement Components in Childhood to Predict Adult Carotid Intima-Media Thickness. *Hypertension.* 2019;73(2):335-341. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12225
 26. Leiba A, Twig G, Vivante A, et al. Prehypertension among 2.19 million adolescents and future risk for end-stage renal disease. *J Hypertens.* 2017;35(6):1290-1296. doi:10.1097/HJH.0000000000001295
 27. Hussain J, Georgieva K, Robinson CH, et al. Long-term kidney outcomes in children and adolescents with hypertension: a propensity-matched cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health.* 2025;9(8):553-564. doi:10.1016/S2352-4642(25)00127-0
 28. Leiba A, Twig G, Levine H, et al. Hypertension in late adolescence and cardiovascular mortality in midlife: a cohort study of 2.3 million 16- to 19-year-old examinees. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(3):485-492. doi:10.1007/s00467-015-3240-1
 29. Freedman AA, Perak AM, Ernst LM, et al. High blood pressure in childhood and premature cardiovascular disease mortality. *JAMA.* 2025;334(17):1555-1557. doi:10.1001/jama.2025.14405
 30. RobinsonCH,HussainJ,JeyakumarN,etal.Long-TermCardiovascularOutcomesinChildrenandAdolescents With Hypertension. *JAMA Pediatr.* 2024;178(7):688-698. doi:10.1001/jamapediatrics.2024.1543
 31. Rietz H, Pennlert J, Nordström P, Brunström M. Blood pressure level in late adolescence and risk for cardiovascular events : A cohort study. *Ann Intern Med.* September 26, 2023. doi:10.7326/M23-0112
 32. Jacobs DR, Woo JG, Sinaiko AR, et al. Childhood cardiovascular risk factors and adult cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2022;386(20):1877-1888. doi:10.1056/NEJMoa2109191
 33. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-576. doi:10.1542/peds.114.2.S2.555
 34. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens.* 2016;34(10):1887-1920. doi:10.1097/HJH.0000000000001039

35. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3). doi:10.1542/peds.2017-1904
36. Gartlehner G, Vander Schaaf EB, Orr C, Kennedy SM, Clark R, Viswanathan M. Screening for hypertension in children and adolescents: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA*. 2020;324(18):1884-1895. doi:10.1001/jama.2020.11119
37. Butani L, Morgenstern BZ. Are pitfalls of oscillometric blood pressure measurements preventable in children? *Pediatr Nephrol*. 2003;18(4):313-318. doi:10.1007/s00467-003-1075-7
38. Park MK, Menard SW, Yuan C. Comparison of auscultatory and oscillometric blood pressures. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155(1):50-53. doi:10.1001/archpedi.155.1.50
39. Stabouli S, Chainoglou A, Evripidou K, et al. Comparison of validation protocols for blood pressure measuring devices in children and adolescents. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1001878. doi:10.3389/fcvm.2022.1001878
40. Evripidou K, Chainoglou A, Antza C, et al. Accuracy of validated blood pressure measuring devices for out-of-office measurement in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol*. November 27, 2025. doi:10.1007/s00467-025-06974-0
41. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2021;39(7):1293-1302. doi:10.1097/HJH.0000000000002843
42. Dato L, Mancuso MC, Ria T, et al. Multiple office blood pressure monitoring for the diagnosis of hypertension in children. *Eur J Pediatr*. 2025;184(3):213. doi:10.1007/s00431-025-06040-9
43. Sharma AK, Metzger DL, Rodd CJ. Prevalence and severity of high blood pressure among children based on the 2017 american academy of pediatrics guidelines. *JAMA Pediatr*. 2018;172(6):557-565. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.0223
44. Di Bonito P, Valerio G, Pacifico L, et al. Impact of the 2017 Blood Pressure Guidelines by the American Academy of Pediatrics in overweight/obese youth. *J Hypertens*. 2019;37(4):732-738. doi:10.1097/HJH.0000000000001954
45. Yang L, Kelishadi R, Hong YM, et al. Impact of the 2017 american academy of pediatrics guideline on hypertension prevalence compared with the fourth report in an international cohort. *Hypertension*. 2019;74(6):1343-1348. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13807
46. Lurbe E, Torr6 I, Álvarez J, et al. Impact of ESH and AAP hypertension guidelines for children and adolescents on office and ambulatory blood pressure-based classifications. *J Hypertens*. 2019;37(12):2414-2421. doi:10.1097/HJH.0000000000002229
47. Khoury M, Khoury PR, Dolan LM, Kimball TR, Urbina EM. Clinical implications of the revised AAP pediatric hypertension guidelines. *Pediatrics*. 2018;142(2). doi:10.1542/peds.2018-0245
48. Antolini L, Giussani M, Orlando A, et al. Nomograms to identify elevated blood pressure values and left ventricular hypertrophy in a paediatric population: American Academy of Pediatrics Clinical Practice vs. Fourth Report/European Society of Hypertension Guidelines. *J Hypertens*. 2019;37(6):1213-1222. doi:10.1097/HJH.0000000000002069
49. Yang L, Whincup PH, L6pez-Bermejo A, et al. Use of Static Cutoffs of Hypertension to Determine High cIMT in Children and Adolescents: An International Collaboration Study. *Can J Cardiol*. March 4, 2020. doi:10.1016/j.cjca.2020.02.093

50. Barzin M, Yaghoobpoor S, Mahdavi M, et al. Comparative analysis of adolescent hypertension definitions for predicting early-adulthood carotid artery intima-media thickness: Tehran lipid and glucose study. *Clin Exp Pediatr*. September 12, 2024. doi:10.3345/cep.2024.00248
51. Fan H, Hou D, Liu J, Yan Y, Mi J. Performance of 4 definitions of childhood elevated blood pressure in predicting subclinical cardiovascular outcomes in adulthood. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(3):508-514. doi:10.1111/jch.13201
52. Dionne JM, Abitbol CL, Flynn JT. Hypertension in infancy: diagnosis, management and outcome. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(1):17-32. doi:10.1007/s00467-010-1755-z
53. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children--1987. Task Force on Blood Pressure Control in Children. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland. *Pediatrics*. 1987;79(1):1-25.
54. Palatini P, Rosei EA, Avolio A, et al. Isolated systolic hypertension in the young: a position paper endorsed by the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(6):1222-1236. doi:10.1097/HJH.0000000000001726
55. Litwin M, Obrycki Ł, Niemirska A, Sarnecki J, Kułaga Z. Central systolic blood pressure and central pulse pressure predict left ventricular hypertrophy in hypertensive children. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(4):703-712. doi:10.1007/s00467-018-4136-7
56. Hughes AD, Davey Smith G, Howe LD, et al. Differences between brachial and aortic blood pressure in adolescence and their implications for diagnosis of hypertension. *J Hypertens*. 2024;42(8):1382-1389. doi:10.1097/HJH.0000000000003743
57. Obrycki Ł, Sarnecki J, Pac M, et al. Accelerated vascular age in adolescents with primary hypertension. *J Hypertens*. 2023;41(1):171-179. doi:10.1097/HJH.0000000000003318
58. Obrycki Ł, Feber J, Brzezińska G, Litwin M. Evolution of isolated systolic hypertension with normal central blood pressure in adolescents-prospective study. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(2):361-371. doi:10.1007/s00467-020-04731-z
59. Sarnecki J, Obrycki Ł, Feber J, Chelstowska S, Jurkiewicz E, Litwin M. Isolated systolic hypertension is associated with increased left ventricular mass index and aortic stiffness in adolescents: a cardiac magnetic resonance study. *J Hypertens*. 2022;40(5):985-995. doi:10.1097/HJH.0000000000003101
60. Hamdani G, Flynn JT, Becker RC, et al. Prediction of ambulatory hypertension based on clinic blood pressure percentile in adolescents. *Hypertension*. 2018;72(4):955-961. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11530
61. Brady TM, Fivush B, Flynn JT, Parekh R. Ability of blood pressure to predict left ventricular hypertrophy in children with primary hypertension. *J Pediatr*. 2008;152(1):73-78, 78.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2007.05.053
62. Flynn JT, Khoury PR, Ferguson MA, et al. Ambulatory Blood Pressure Phenotype and Cardiovascular Risk in Youth: The SHIP-AHOY Study. *J Pediatr*. April 2025:114601. doi:10.1016/j.jpeds.2025.114601
63. Flynn JT, Daniels SR, Hayman LL, et al. Update: ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2014;63(5):1116-1135. doi:10.1161/HYP.0000000000000007
64. Wühl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F, German Working Group on Pediatric Hypertension. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens*. 2002;20(10):1995-2007. doi:10.1097/00004872-200210000-00019

65. Flynn JT, Urbina EM, Brady TM, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: 2022 update: A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2022;79(7):e114-e124. doi:10.1161/HYP.0000000000000215
66. Hamdani G, Mitsnefes MM, Flynn JT, et al. Pediatric and adult ambulatory blood pressure thresholds and blood pressure load as predictors of left ventricular hypertrophy in adolescents. *Hypertension*. 2021;78(1):30-37. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16896
67. Merchant K, Shah P, Singer P, Castellanos L, Sethna CB. Comparison of pediatric and adult ambulatory blood pressure monitoring criteria for the diagnosis of hypertension and detection of left ventricular hypertrophy in adolescents. *J Pediatr*. November 9, 2020. doi:10.1016/j.jpeds.2020.11.003
68. Campbell JF, Shah S, Srivaths P, Acosta AA. Reclassification of adolescent hypertension by ambulatory blood pressure monitoring using adult norms and association with left ventricular hypertrophy. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021;23(2):265-271. doi:10.1111/jch.14156
69. Obrycki Ł, Feber J, Dereziński T, Lewandowska W, Kułaga Z, Litwin M. Hemodynamic patterns and target organ damage in adolescents with ambulatory prehypertension. *Hypertension*. 2020;75(3):826-834. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14149
70. Hill-Horowitz T, Merchant K, Abdullah M, et al. Reclassification of adolescent ambulatory prehypertension and unclassified blood pressures by 2022 American Heart Association pediatric ambulatory blood pressure monitoring guidelines. *J Pediatr*. 2024;266:113895. doi:10.1016/j.jpeds.2023.113895
71. Lee J, McCulloch CE, Flynn JT, et al. Prognostic value of ambulatory blood pressure load in pediatric CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(4):493-500. doi:10.2215/CJN.10130819
72. Hamdani G, Urbina EM, Daniels SR, et al. Youth blood pressure and target organ injury markers: the SHIP AHOY study. *Hypertension*. 2025;82(6):992-1001. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.23018
73. Miyashita Y, Hanevold C, Faino A, et al. White coat hypertension persistence in children and adolescents: the pediatric nephrology research consortium study. *J Pediatr*. March 26, 2022. doi:10.1016/j.jpeds.2022.03.036
74. Stergiou G, Stambolliu E, Bountzona I, et al. Home blood pressure monitoring in children and adolescents: systematic review of evidence on clinical utility. *Curr Hypertens Rep*. 2019;21(8):64. doi:10.1007/s11906-019-0967-2
75. Stergiou GS, Yiannes NG, Rarra VC, Panagiotakos DB. Home blood pressure normalcy in children and adolescents: the Arsakeion School study. *J Hypertens*. 2007;25(7):1375-1379. doi:10.1097/HJH.0b013e328122d3fc
76. Stambolliu E, Kollias A, Bountzona I, et al. Nighttime Home Blood Pressure in Children: Association with Ambulatory Blood Pressure and Preclinical Organ Damage. *Hypertension*. 2021;77(6):1877-1885. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17016
77. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480
78. Stein DR, Ferguson MA. Evaluation and treatment of hypertensive crises in children. *Integr Blood Press Control*. 2016;9:49-58. doi:10.2147/IBPC.S50640

79. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2021;99(3S):S1-S87. doi:10.1016/j.kint.2020.11.003
80. Khoury M, Khoury P, Bazzano L, et al. Prevalence Implications of the 2017 American Academy of Pediatrics Hypertension Guideline and Associations with Adult Hypertension. *J Pediatr.* 2022;241:22-28.e4. doi:10.1016/j.jpeds.2021.09.056
81. Sethna CB, Leisman DE. Left Ventricular Hypertrophy in Children with Hypertension: in Search of a Definition. *Curr Hypertens Rep.* 2016;18(8):65. doi:10.1007/s11906-016-0672-3
82. Chahal HS, Much JW, Newman SA, Ghazi NG. Hypertensive retinopathy in a child. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(5):741; quiz 755-756. doi:10.1136/bjo.2009.164053
83. Lobitz CA, Yamaguchi I. Lifestyle Interventions for Elevated Blood Pressure in Childhood-Approaches and Outcomes. *Curr Hypertens Rep.* 2022;24(11):589-598. doi:10.1007/s11906-022-01217-1
84. Rios-Leyvraz M, Bloetzer C, Chatelan A, et al. Sodium intake and blood pressure in children with clinical conditions: A systematic review with meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2019;21(1):118-126. doi:10.1111/jch.13436
85. Couch SC, Saelens BE, Khoury PR, et al. Dietary approaches to stop hypertension dietary intervention improves blood pressure and vascular health in youth with elevated blood pressure. *Hypertension.* 2021;77(1):241-251. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16156
86. Filippou C, Thomopoulos C, Konstantinidis D, et al. DASH vs. Mediterranean diet on a salt restriction background in adults with high normal blood pressure or grade 1 hypertension: A randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2023;42(10):1807-1816. doi:10.1016/j.clnu.2023.08.011
87. Pérez-Gimeno G, Seral-Cortes M, Sabroso-Lasa S, et al. Interplay of the Mediterranean diet and genetic hypertension risk on blood pressure in European adolescents: Findings from the HELENA study. *Eur J Pediatr.* 2024;183(5):2101-2110. doi:10.1007/s00431-024-05435-4
88. Myette RL, Flynn JT. The ongoing impact of obesity on childhood hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2024;39(8):2337-2346. doi:10.1007/s00467-023-06263-8
89. Headid Iii RJ, Park S-Y. The impacts of exercise on pediatric obesity. *Clin Exp Pediatr.* 2021;64(5):196-207. doi:10.3345/cep.2020.00997
90. Hagman E, Danielsson P, Elimam A, Marcus C. The effect of weight loss and weight gain on blood pressure in children and adolescents with obesity. *Int J Obes (Lond).* 2019;43(10):1988-1994. doi:10.1038/s41366-019-0384-2
91. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, et al. Clinical practice guideline for the evaluation and treatment of children and adolescents with obesity. *Pediatrics.* 2023;151(2). doi:10.1542/peds.2022-060640
92. Hassan MA, Zhou W, Ye M, He H, Gao Z. The effectiveness of physical activity interventions on blood pressure in children and adolescents: A systematic review and network meta-analysis. *J Sport Health Sci.* 2024;13(5):699-708. doi:10.1016/j.jshs.2024.01.004
93. Tiplady CH, Mynard JP, Vandeleur M, et al. Lifestyle interventions addressing blood pressure in children: A systematic review. *JAMA Pediatr.* December 1, 2025. doi:10.1001/jamapediatrics.2025.4943

94. Chaput J-P, Willumsen J, Bull F, et al. 2020 WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour for children and adolescents aged 5-17years: summary of the evidence. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2020;17(1):141. doi:10.1186/s12966-020-01037-z
95. Kogon AJ, Maqsood AM, LoGuidice J, Amaral S, Meyers K, Mitchell JA. Sleep duration and blood pressure in youth referred for elevated blood pressure evaluation. *Pediatrics.* 2024;154(1). doi:10.1542/peds.2023-062940
96. Sun J, Wang M, Yang L, Zhao M, Bovet P, Xi B. Sleep duration and cardiovascular risk factors in children and adolescents: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2020;53:101338. doi:10.1016/j.smrv.2020.101338
97. Oberhoffer FS, Li P, Jakob A, Dalla-Pozza R, Haas NA, Mandilaras G. Energy drinks: effects on blood pressure and heart rate in children and teenagers. A randomized trial. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:862041. doi:10.3389/fcvm.2022.862041
98. Kallio K, Jokinen E, Saarinen M, et al. Arterial intima-media thickness, endothelial function, and apolipoproteins in adolescents frequently exposed to tobacco smoke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3(2):196-203. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.109.857771
99. Simonetti GD, Schwertz R, Klett M, Hoffmann GF, Schaefer F, Wühl E. Determinants of blood pressure in preschool children: the role of parental smoking. *Circulation.* 2011;123(3):292-298. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.958769
100. 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(6). doi:10.1161/HYP.0000000000000065
101. Burrello J, Erhardt EM, Saint-Hilary G, et al. Pharmacological Treatment of Arterial Hypertension in Children and Adolescents: A Network Meta-Analysis. *Hypertension.* 2018;72(2):306-313. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10862
102. Deal JE, Barratt TM, Dillon MJ. Management of hypertensive emergencies. *Arch Dis Child.* 1992;67(9):1089-1092. doi:10.1136/adc.67.9.1089
103. Mitsnefes MM, Kimball TR, Kartal J, et al. Progression of left ventricular hypertrophy in children with early chronic kidney disease: 2-year follow-up study. *J Pediatr.* 2006;149(5):671-675. doi:10.1016/j.jpeds.2006.08.017
104. Flynn JT, Mitsnefes M, Pierce C, et al. Blood pressure in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children study. *Hypertension.* 2008;52(4):631-637. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.110635
105. Samuels J, Ng D, Flynn JT, et al. Ambulatory blood pressure patterns in children with chronic kidney disease. *Hypertension.* 2012;60(1):43-50. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.189266
106. ESCAPE Trial Group, Wühl E, Trivelli A, et al. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med.* 2009;361(17):1639-1650. doi:10.1056/NEJMoa0902066
107. Mitsnefes M, Flynn J, Cohn S, et al. Masked hypertension associates with left ventricular hypertrophy in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(1):137-144. doi:10.1681/ASN.2009060609
108. Walawender L, Becknell B, Matsell DG. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: defining risk factors of disease progression and determinants of outcomes. *Pediatr Nephrol.* 2023;38(12):3963-3973. doi:10.1007/s00467-023-05899-w

109. Flogelova H, Bouchalova K, Smakal O, Halek J, Langova K, Cizkova K. Early diagnosis of solitary functioning kidney: comparing the prognosis of kidney agenesis and multicystic dysplastic kidney. *Pediatr Nephrol.* 2024;39(9):2645-2654. doi:10.1007/s00467-024-06360-2
110. Yel S, Günay N, Yıldırım PA, et al. Multicenter evaluation of ambulatory blood pressure in children with CAKUT: distinctive profiles in the cystic dysplasia subgroup. *Pediatr Nephrol.* 2026;41(2):457-464. doi:10.1007/s00467-025-07001-y
111. Mitsnefes MM, Pierce C, Flynn J, et al. Can office blood pressure readings predict masked hypertension? *Pediatr Nephrol.* 2016;31(1):163-166. doi:10.1007/s00467-015-3212-5
112. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S):S117-S314. doi:10.1016/j.kint.2023.10.018
113. Paglialonga F, Consolo S, Edefonti A, Montini G. Blood pressure management in children on dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(2):239-250. doi:10.1007/s00467-017-3666-8
114. Shah S, Swartz S, Campbell J, Srivaths PR. Ambulatory blood pressures and central blood pressures are associated with cardiovascular morbidity in adolescent and young adult patients receiving chronic hemodialysis. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(7):1261-1268. doi:10.1007/s00467-019-04208-8
115. Merrill K, Galbiati S, Mitsnefes M, NAPRTCS Investigators. Left ventricular hypertrophy in pediatric patients on maintenance dialysis: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatr Nephrol.* 2023;38(6):1925-1933. doi:10.1007/s00467-022-05796-8
116. do Val ML, Menezes FS, Massaoka HT, et al. Cardiovascular risk in children and adolescents with end stage renal disease. *Clinics (Sao Paulo).* 2019;74:e859. doi:10.6061/clinics/2019/e859
117. Haskin O, Wong CJ, McCabe L, Begin B, Sutherland SM, Chaudhuri A. 44-h ambulatory blood pressure monitoring: revealing the true burden of hypertension in pediatric hemodialysis patients. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(4):653-660. doi:10.1007/s00467-014-2964-7
118. Caporale O, Consolo S, Grassi FS, et al. Low dialysate sodium in children and young adults on maintenance hemodialysis: a prospective, randomized, crossover study. *Pediatr Nephrol.* 2023;38(5):1599-1607. doi:10.1007/s00467-022-05792-y
119. De Zan F, Smith C, Duzova A, et al. Hemodiafiltration maintains a sustained improvement in blood pressure compared to conventional hemodialysis in children-the HDF, heart and height (3H) study. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(8):2393-2403. doi:10.1007/s00467-021-04930-2
120. Hausberg M, Kosch M, Harmelink P, et al. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation.* 2002;106(15):1974-1979. doi:10.1161/01.cir.0000034043.16664.96
121. Hamdani G, Mitsnefes MM. Hypertension in pediatric solid organ transplant recipients. *Curr Hypertens Rep.* 2023;25(5):51-60. doi:10.1007/s11906-023-01237-5
122. Krmar RT, Ferraris JR. Clinical value of ambulatory blood pressure in pediatric patients after renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(8):1327-1336. doi:10.1007/s00467-017-3781-6
123. Hamdani G, Nehus EJ, Hanevold CD, et al. Ambulatory blood pressure, left ventricular hypertrophy, and allograft function in children and young adults after kidney transplantation. *Transplantation.* 2017;101(1):150-156. doi:10.1097/TP.0000000000001087

124. Seeman T, Pfaff M, Sethna CB. Isolated nocturnal hypertension in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2022;26(2):e14192. doi:10.1111/petr.14192
125. Deffrennes S, Rayyan M, Fidlers T, van den Heuvel L, Levtschenko E, Arcolino FO. Impact of preterm birth on kidney health and development. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1363097. doi:10.3389/fmed.2024.1363097
126. Jetton JG, Boohaker LJ, Sethi SK, et al. Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017;1(3):184-194. doi:10.1016/S2352-4642(17)30069-X
127. Chaturvedi S, Ng KH, Mammen C. The path to chronic kidney disease following acute kidney injury: a neonatal perspective. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(2):227-241. doi:10.1007/s00467-015-3298-9
128. Wu Y, Wang H, Pei J, Jiang X, Tang J. Acute kidney injury in premature and low birth weight neonates: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol*. 2022;37(2):275-287. doi:10.1007/s00467-021-05251-0
129. Chmielewski J, Chaudhry PM, Harer MW, et al. Documentation of acute kidney injury at discharge from the neonatal intensive care unit and role of nephrology consultation. *J Perinatol*. 2022;42(7):930-936. doi:10.1038/s41372-022-01424-3
130. Cleper R, Shavit I, Blumenthal D, et al. Neonatal acute kidney injury: recording rate, course, and outcome: one center experience. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(20):3379-3385. doi:10.1080/14767058.2018.1463985
131. Dionne JM, Flynn JT. Management of severe hypertension in the newborn. *Arch Dis Child*. 2017;102(12):1176-1179. doi:10.1136/archdischild-2015-309740
132. Kraut EJ, Boohaker LJ, Askenazi DJ, Fletcher J, Kent AL, Neonatal Kidney Collaborative (NKC). Incidence of neonatal hypertension from a large multicenter study [Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates-AWAKEN]. *Pediatr Res*. 2018;84(2):279-289. doi:10.1038/s41390-018-0018-8
133. Raaijmakers A, Zhang Z-Y, Claessens J, et al. Does Extremely Low Birth Weight Predispose to Low-Renin Hypertension? *Hypertension*. 2017;69(3):443-449. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08643
134. de Jong F, Monuteaux MC, van Elburg RM, Gillman MW, Belfort MB. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension*. 2012;59(2):226-234. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.181784
135. Xiao N, Starr M, Stolfi A, et al. Blood Pressure Outcomes in NICU-Admitted Infants with Neonatal Hypertension: A Pediatric Nephrology Research Consortium Study. *J Pediatr*. 2024;264:113765. doi:10.1016/j.jpeds.2023.113765
136. Crump C, Sundquist J, Sundquist K. Risk of hypertension into adulthood in persons born prematurely: a national cohort study. *Eur Heart J*. 2020;41(16):1542-1550. doi:10.1093/eurheartj/ehz904
137. Alsubai AK, Ahmad M, Chang R, et al. Effect of preterm birth on blood pressure in later life: A systematic review and meta-analysis. *J Family Med Prim Care*. 2023;12(11):2805-2826. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc_684_23
138. Ye L, Castaldi B, Cattapan I, Pozza A, Fumanelli J, Di Salvo G. Hypertension in aortic coarctation. *Front Cardiovasc Med*. 2025;12:1505269. doi:10.3389/fcvm.2025.1505269

139. Hager A, Kanz S, Kaemmerer H, Schreiber C, Hess J. Coarctation Long-term Assessment (COALA): significance of arterial hypertension in a cohort of 404 patients up to 27 years after surgical repair of isolated coarctation of the aorta, even in the absence of restenosis and prosthetic material. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134(3):738-745. doi:10.1016/j.jtcvs.2007.04.027
140. O'Sullivan J. Late hypertension in patients with repaired aortic coarctation. *Curr Hypertens Rep.* 2014;16(3):421. doi:10.1007/s11906-014-0421-4
141. Ylinen MK, Pihkala JI, Salminen JT, Sarkola T. Predictors of blood pressure and hypertension long-term after treatment of isolated coarctation of the aorta in children-A population-based study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* August 9, 2022. doi:10.1093/icvts/ivac212
142. Asai M, Tokoro T, Komura N, et al. Prevalence and management of hypertension in childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res.* 2025;48(9):2453-2465. doi:10.1038/s41440-025-02276-y
143. Lebel A, Chanchlani R, Cockovski V, et al. Chronic kidney disease or hypertension after childhood cancer. *JAMA Netw Open.* 2025;8(5):e258199. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.8199
144. Chow EJ, Chen Y, Armstrong GT, et al. Underdiagnosis and undertreatment of modifiable cardiovascular risk factors among survivors of childhood cancer. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(12):e024735. doi:10.1161/JAHA.121.024735
145. Kooijmans EC, Bökenkamp A, Tjahjadi NS, et al. Early and late adverse renal effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3(3):CD008944. doi:10.1002/14651858.CD008944.pub3
146. Girardi F, Franceschi E, Brandes AA. Cardiovascular safety of VEGF-targeting therapies: current evidence and handling strategies. *Oncologist.* 2010;15(7):683-694. doi:10.1634/theoncologist.2009-0235
147. Hessey E, Perreault S, Roy L, et al. Acute kidney injury in critically ill children and 5-year hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(6):1097-1107. doi:10.1007/s00467-020-04488-5
148. Meena J, Mathew G, Kumar J, Chanchlani R. Incidence of Acute Kidney Injury in Hospitalized Children: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2023;151(2). doi:10.1542/peds.2022-058823
149. Robinson CH, Jeyakumar N, Luo B, et al. Long-Term Kidney Outcomes after Pediatric Acute Kidney Injury. *J Am Soc Nephrol.* July 17, 2024. doi:10.1681/ASN.0000000000000445
150. Falkner B, Gidding SS, Baker-Smith CM, et al. Pediatric primary hypertension: an underrecognized condition: A scientific statement from the american heart association. *Hypertension.* 2023;80(6):e101-e111. doi:10.1161/HYP.0000000000000228
151. Singh V, Van Why SK. Monogenic etiology of hypertension. *Med Clin North Am.* 2024;108(1):157-172. doi:10.1016/j.mcna.2023.06.005
152. Sivasubramanian R, Meyers KE. Hypertension in Children and Adolescents with Turner Syndrome (TS), Neurofibromatosis 1 (NF1), and Williams Syndrome (WS). *Curr Hypertens Rep.* 2021;23(4):18. doi:10.1007/s11906-021-01136-7

פרק 13

יתר לחץ דם במבוגרים עם מחלת כליות כרונית

ד"ר אמנון גיל

ד"ר נעמי לוי יינה

מחלת כליות כרונית (CKD) היא תסמונת קלינית מורכבת, המאופיינת בירידה מתמשכת בתפקוד הכלייתי ו/או בנוכחות אלבומינוריה, ומהווה גורם סיכון משמעותי לתחלואה ולתמותה קרדיווסקולריות. ניהול הטיפול ב-CKD מחייב גישה רב-מערכתית, המתמקדת בהאטת קצב התקדמות המחלה, במניעת סיבוכים כלייתיים וחוף-כלייתיים, ובהפחתת הסיכון הקרדיווסקולרי הכולל. בתוך מכלול זה, איזון לחץ הדם מהווה אחד מעמודי התווך של הטיפול, אך אינו עומד בפני עצמו, אלא משתלב עם טיפול תרופתי ייעודי, התערבויות תזונתיות וניהול גורמי סיכון נלווים.

יתר לחץ דם (יל"ד) הינו גורם סיכון מרכזי להתפתחות של CKD וכן סיבוך שכיח המלווה את המחלה בכל שלביה. שכיחות יל"ד בחולים עם CKD נעה בין 67% כאשר ה- $eGFR$ (estimated glomerular filtration rate) הוא מעל $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ועד ל-92% כאשר ה- $eGFR$ מתחת ל- $30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ (1). יל"ד לא מאוזן שכיח יותר בחולים עם CKD לעומת חולים ללא CKD (2).

פתופיזיולוגיה של יל"ד בחולים עם CKD

הפתופיזיולוגיה של יל"ד בחולים עם CKD מורכבת ומעורבים בה מנגנונים שונים:

אגירת נתון ומים

לכליות בריאות יכולת להתמודד עם העמסת מלח, מבלי לפתח יל"ד קבוע, ע"י דיכוי של מערכת הרנין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון (RAAS) והפעלת מנגנונים כגון הפרשת Atrial natriuretic peptide (ANP) וע"י כך הפרשת עודף המלח. בחולים עם CKD שכיחות יל"ד רגיש למלח הולכת ועולה ככל שה- GFR הולך ויורד, בשל שפעול יתר של מערכת ה-RAAS, במיוחד כתוצאה מאיסכמיה כלייתית (3).

שפעול יתר של מערכת העצבים הסימפטטית

שפעול יתר של מערכת העצבים הסימפטטית המרכזית באמצעות דה-אקטיבציה של נוירונים בעלי פעילות מעכבת והפעלת נוירונים בעלי פעילות אקסיטטורית. הטונוס הסימפטטי המוגבר גורם לזוקונסטריקציה ולספיגת נתון מוגברת באבובית הכליה המרוחקת (4).

עיכוב הרפיית דפנות כלי דם

עיכוב של הרפיית דפנות כלי דם כתוצאה משפעול יתר של מערכת ה-RAAS, עלייה באנדוטלין וליקוי בתפקוד האנדוטל משנית לעקה חיצונית ועליה ברדיקלים חופשיים. כמו כן קיימת גם ירידה בייצור nitric oxide מארגינין ע"י האנזים NO synthetase (NOS) כתוצאה מתחרות על האנזים של Asymmetrical dimethylarginine (ADMA), המצטבר בחולים עם CKD (5).

טיפול באריטרופואטין

חולים עם CKD מטופלים באריטרופואטין לטיפול באנמיה. הטיפול באריטרופואטין עלול לגרום להתפתחות ו/או החמרה של יל"ד (6).

עקרונות כלליים של הטיפול ב"ד בחולים עם CKD

הטיפול ב-CKD מבוסס על זיהוי מוקדם של חולים בסיכון להתקדמות מהירה, הערכה שיטתית של תפקוד הכליות ומידת האלבומינוריה והתאמת טיפול אישי לכל מטופל. ההנחיות מדגישות כי אין גישה אחידה לכל החולים, וכי יש לשלב שיקולים של גיל, מחלות נלוות, מצב תפקודי, תוחלת חיים והעדפות המטופל בקבלת ההחלטות הטיפוליות.

מטרות הטיפול כוללות האטת קצב הירידה של ה-eGFR, הפחתת אלבומינוריה, מניעת סיבוכים מטבוליים ואלקטרוליטריים והפחתת הסיכון הקרדיווסקולרי, תוך שמירה על איכות חיים טובה ובטיחות המטופל.

התפתחות של יל"ד בחולים עם CKD תורמת להאצת הירידה בתפקוד הכלייתי ולהעלאת הסיכון הקרדיווסקולרי. לפיכך, איזון לחץ הדם מהווה מרכיב יסוד בניהול הכולל של חולים עם CKD ונדרש טיפול מותאם אישית, על פי שלב המחלה, נוכחות אלבומינוריה, גיל, מחלות נלוות וסבילות הטיפולים.

מטרת הטיפול ב"ד במבוגרים עם CKD היא לאזן את לחץ הדם ליעדים המומלצים, להפחית אלבומינוריה ועל ידי כך להאט את קצב התקדמות מחלת הכליות ולהפחית את הסיכון הקרדיווסקולרי. איזון לחץ הדם צריך להתבסס על מדידות מדויקות וסטנדרטיות, תוך הימנעות מהורדת לחץ דם אגרסיבית מדי, העלולה לפגוע בפרפוזה הכלייתית, במיוחד בחולים עם CKD מתקדם, קשישים או חולים שביריירים. הטיפול אינו מתבסס על ערך לחץ דם בודד, אלא על שילוב של מדידה נכונה, הערכת הסיכון הכולל ושימוש מושכל באמצעים לא תרופתיים ותרופתיים.

ערכי הסף להתחלת טיפול תרופתי ב"ד בחולים עם CKD

אנו מציעים להתחיל טיפול תרופתי ב"ד בחולים עם CKD כאשר לחץ הדם הסיסטולי שווה או גבוה מ-140 מ"מ כספית ו/או כאשר לחץ הדם הדיאסטולי שווה או גבוה מ-90 מ"מ כספית, וזאת בנוסף לשינויים מתאימים באורח החיים.

הנחיה זו תואמת את הנחיות הטיפול ב"ד בחולים עם CKD של החברה הישראלית ליל"ד משנת 2019 והחברה האירופאית ליל"ד משנת 2023, המגובות ע"י האיגוד האירופאי לנפרולוגיה והחברה הבינלאומית ליל"ד (7) וכן תואמות להנחייה המשותפת לכלל האוכלוסייה של האיגודים הקרדיוולוגיים ואיגודים נוספים אמריקאיים משנת 2025 (8).

הנחיה זו שלנו היא בגדר הצעה ולא המלצה מאחר והיא נסמכת על המידע הקיים לגבי כלל האוכלוסייה, בהיעדר מידע ספציפי על השוואת תוצאים של טיפול תרופתי בסף זה ומעליו לעומת היעדר טיפול בקרב חולים עם CKD. תימוכין לכך הן מטה-אנליזות שכללו עד כ-13 מחקרים ובהן נצפתה ירידה של כ-25-30% באירועים קרדיווסקולריים ותמותה קרדיווסקולרית, כתוצאה מטיפול תרופתי בחולים עם לחץ דם מעל או שווה ל-140/90 מ"מ כספית (9,10).

לעומת זאת, הנחית האיגודים האמריקאיים משנת 2025 (8) בחולים עם סיכון קרדיווסקולרי מוגבר (כולל חולי CKD) והחברה האירופאית לקרדיוולוגיה משנת 2024 (11) בחולי CKD בדרגה בינונית-חמורה, היא להתחיל טיפול תרופתי כאשר ל"ד מעל או שווה ל-130/80 מ"מ כספית. ערכים אלו מסתמכים על תוצאות מחקר פרופקטיבי רב-מרכזי בו השתתפו 12,523 חולי CKD מסין, ללא טיפול תרופתי ליל"ד, שהדגים עלייה משמעותית סטטיסטית בתמותה ובתוצאים קרדיווסקולריים וכלייתיים כאשר ל"ד היה מעל או שווה ל-130/90 מ"מ כספית (12), אולם לא ניתן להסיק ממחקר זה לגבי התועלת בטיפול תרופתי בערכי לחץ דם אלו, מאחר והמשתתפים בו היו ללא טיפול ליל"ד וכן מוצאם האתני היה שונה משל המטופלים בישראל.

ערכי היעד של איזון לחץ הדם בחולים עם CKD

אנו מציעים שערך היעד של איזון לחץ הדם בחולים עם CKD יהיה פחות מ-130/80 מ"מ כספית. בחולים עם סיכון קרדיווסקולרי מוגבר, יש לשקול ערך יעד של פחות מ-120/80 מ"מ כספית. באוכלוסיות חולים שבירריים (frail), קשישים, נפילות חוזרות, תת-לחץ דם אורטוסטטי, סיכון לשברים או חולים עם CKD מתקדם או עם תוחלת חיים צפויה קצרה, יש לשקול איזון פחות אינטנסיבי לערך יעד של פחות מ-140/90 מ"מ כספית.

יש לאזן בין השגת היעדים הטיפוליים לבין בטיחות המטופל. במצבים אלו ייתכן צורך בטיטציה איטית יותר של התרופות, תוך שימת לב מיוחדת לתופעות לוואי.

הנחייה זו תואמת להנחיות הטיפול ביל"ד בחולים עם CKD של האיגוד הישראלי לנפרולוגיה ויל"ד משנת 2024, הנחיית החברה הישראלית ליל"ד משנת 2019 וההנחייה המשותפת של האיגודים האמריקאיים משנת 2025 (8). הנחיית החברה האירופאית ליל"ד משנת 2023 היא שערך היעד הראשוני של לחץ הדם בחולים עם CKD הוא פחות מ-140/90 מ"מ כספית ושיש לשאוף ללחץ דם מתחת ל-130/80 מ"מ כספית כיעד סופי (7). בהנחיות החברה האירופאית לקרדיולוגיה משנת 2024 אין התייחסות שונה לערכי יעד לחץ דם בחולים עם CKD לעומת האוכלוסייה הכללית ומומלץ על ערכים של מתחת ל-140/90 מ"מ כספית, ויעד סופי של מתחת ל-130/80 מ"מ כספית בחולים עם אלבומינוריה מעל 300 מ"ג לגרם (11).

הנחייה זו שלנו היא בגדר הצעה ולא המלצה מאחר והמידע הקיים אינו עקבי ובחלקו תומך בערכי מטרה נמוכים יותר ובחלקו אינו תומך ביתרון של הערך המוצע על ידינו על ערכי מטרה גבוהים יותר. דרגת חוזק המידע אינה גבוהה ומתבססת בעיקר על מחקרים שכללו אוכלוסיית חולים שמאפייניה אינם תואמים את מאפייני החולים שבטיפולנו מבחינת מוצא, גיל ומחלות רקע, כגון שיעור סוכרת. חלק מהמחקרים לא תוכננו לבחון חולים עם CKD, ובוצעו אנליזות מאוחרות בדיעבד על אוכלוסיית החולים שענו על הגדרת CKD. גם הגדרת CKD לא הייתה אחידה במחקרים השונים. חלק מהמחקרים התייחסו ל-eGFR ואילו אחרים להפרשת החלבון בשתן או שילובים שלהם. כמו כן, לא קיימת התאמה בין ההגדרה המקובלת של ערכי יעד לחץ הדם לבין האופן שבו הוגדר היעד, לדוגמה במחקר ה-MDRD, בו השתמשו בלחץ דם ממוצע.

תימוכין להנחייה שלנו קיימים במספר מטה-אנליזות של מחקרים אקראיים ומבוקרים. האחת, שכללה 9287 חולים עם CKD מ-11 מחקרים, מהם 7 שבדקו תוצאים כלייתיים, בה נמצא כי איזון אינטנסיבי (ממוצע לחץ דם סיסטולי 131 מ"מ כספית) לעומת איזון סטנדרטי (ממוצע לחץ דם סיסטולי 141 מ"מ כספית) הביא לירידה בתוצא משולב של הכפלת קריאטינין בסרום, ירידה של מעל 50% ב-eGFR או מחלת כליות סופית (HR 0.82, 95%CI 0.68-0.98) ולירידה בשיעור אי ספיקת כליות סופנית בחולים עם פרואינוריה, אך לא באלו ללא פרואינוריה (HR 0.73, 95%CI 0.62-0.86) (13).

ב-2 מטה-אנליזות נוספות, האחת שכללה 13 מחקרים (14) והשנייה כללה 4 מחקרים (15), נמצאה הפחתה מובהקת בתמותה הכללית. במחקר קוריאני שכלל 3233 חולים עם יל"ד מטופל באנלפריל ו-eGFR בין 30-60 ml/min/1.73m², נמצאה הפחתה של כ-50% בשכיחות שבץ ראשון בחולים שלחץ דם היה מתחת ל-135 מ"מ כספית בהשוואה לאלו עם לחץ דם גבוה יותר (16).

לעומת ההנחיות הנ"ל, הנחיות KDIGO של החברה לנפרולוגיה הבינלאומית משנת 2024 הן לערך לחץ דם של מתחת ל-120/80 מ"מ כספית (17). הנחיות אלו מתבססות בעיקר על תוצאות מחקר ה-SPRINT (18). במחקר זה חלק מהמשתתפים (כ-2600) הוגדרו כחולים עם CKD (eGFR 20-60 ml/min/1.73m²). בקרב חולים אלו נמצאה הפחתה משמעותית בתמותה בעקבות איזון אינטנסיבי של לחץ הדם הסיסטולי הממוצע ל-121 מ"מ כספית, לעומת איזון לחץ הדם לערכים מתחת ל-140/90 מ"מ כספית (HR 0.72, 95%CI 0.53-0.99). במחקר זה לא נמצא הבדל משמעותי בתוצא הקרדיווסקולרי המשולב ובתוצא הכלייתי המשולב. לאחר 6 חודשי המחקר הראשונים נמצאה ירידה מואצת יותר משמעותית ב-eGFR בקבוצת האיזון האינטנסיבי לעומת הסטנדרטי (-0.47 לעומת -0.32 ml/min/1.73m²/year, בהתאמה). להבדל זה אין משמעות קלינית.

למחקר זה מגבלות רבות המקשות על אימוץ תוצאותיו כהנחייה ליעד הטיפול בלחץ דם בחולים עם CKD. מחקר זה לא תוכנן מלכתחילה לאוכלוסיית חולים עם CKD ולכן מספר המשתתפים שהושג בהם התוצא הכלייתי היה קטן מאד, ולפיכך קשה להכליל את המסקנות לכלל החולים עם CKD. המחקר כלל חולים בעלי סיכון קרדיווסקולרי גבוה, אולם לא נכללו בו חולים סוכרתיים, צעירים מתחת לגיל 50 או משתתפים עם eGFR החורג מהטווח של 20-60 ml/min/1.73m², פרטאינוריה מעל 1 גרם או לחץ דם סיסטולי גבוה מ-180 מ"מ כספית או מטופל ביותר מ-4 תרופות. במחקר נבדק איזון לחץ דם סיסטולי לערכים של 120 מ"מ כספית לעומת 140 מ"מ כספית, אולם ייתכן שאין ליעד אינטנסיבי זה יתרון על פני איזון ליעד של 130 מ"מ כספית ומטה. לא ניתן להסיק מהמחקר את יעד האיזון של לחץ הדם הדיאסטולי ושיטת המדידה הייתה מתוקפת (standardized) ולרוב ללא נוכחות הבדוק, שיטה בה צפוי שהערכים הנמדדים יהיו נמוכים יחסית לעומת שיטת המדידה השכיחה בנוכחות הבדוק.

בניגוד לעדויות הנ"ל התומכות באיזון לחץ דם אינטנסיבי במידה זו או אחרת, קיימות מטה-אנליזות הכוללות חלק מהמחקרים שהוזכרו לעיל, שלא מצאו יתרון ברור באיזון לחץ דם אינטנסיבי. במטה-אנליזה שכללה 9 מחקרים, לא נמצא הבדל מובהק בין איזון לחץ דם לערכים של מתחת ל-130/80 מ"מ כספית לעומת איזון לערכי לחץ דם גבוהים יותר, לא בהפחתת שכיחות אירועים קרדיווסקולריים, ירידה של מעל 50% ב-eGFR או התפתחות אי ספיקת כליות סופנית (RR 0.89, 95%CI 0.77-1.03) וכן הייתה נטייה לירידה בתמותה, אולם ללא מובהקות סטטיסטית (RR 0.81, 95%CI 0.65-1.00) (19).

במטה-אנליזה נוספת שנכללו בה 6 מחקרים ו-7,348 משתתפים עם eGFR<60ml/min/1.73m² או אלבומינוריה מעל 30 מ"ג ליממה, לא נמצאו הבדלים מובהקים בשיעורי תמותה, תמותה קרדיווסקולרית, אירועים קרדיווסקולריים או התפתחות אי ספיקת כליות סופנית, בין איזון לחץ דם לערכים של מתחת ל-130/80 מ"מ כספית או איזון לערכים של 140-160/90-100 מ"מ כספית.

מגבלות מטה-אנליזה זו הן מיעוט המשתתפים שטופלו במעכבי RAAS ושיעור נמוך יחסית של משתתפים שהגיעו לערכי המטרה של לחץ הדם ב-2 הקבוצות - 53% באיזון האינטנסיבי ו-72% באיזון הסטנדרטי (20).

הטיפול ביל"ד בחולים עם CKD בשלבים מוקדמים (G1-G2)

בשלבים מוקדמים של CKD, הדגש הטיפולי הוא על מניעת התקדמות המחלה וזיהוי גורמי סיכון הפיזיים. איזון לחץ הדם בשלב זה תורם להפחתת נזק גלומרולרי מצטבר, במיוחד בנוכחות אלבומינוריה. הטיפול כולל שילוב של התערבויות לא תרופתיות, כגון הגבלת נתרן ואורח חיים בריא, עם טיפול תרופתי בהתאם לפרופיל הקליני. במטופלים עם אלבומינוריה, חסימת מערכת ה-RAAS מהווה מרכיב מרכזי כבר בשלבים מוקדמים, גם כאשר לחץ הדם גבולי בלבד.

הטיפול ביל"ד בחולים עם CKD בשלבים מתקדמים (G3-G5) שאינם בדיאליזה

בשלבים מתקדמים של CKD, איזון לחץ הדם נעשה מורכב יותר, בשל שינויים המודינמיים, נטייה להיפרוולמיה והפרעות אלקטרוליטריות. בשלב זה, איזון לחץ הדם נדרש להתבצע בזהירות, תוך הימנעות מירידה חדה מדי בלחץ הדם העלולה לפגוע בפרפוזיה הכלייתית. חסימת ציר ה-RAAS ממשיכה לשמש אבן יסוד בחולים עם אלבומינוריה, אך מחייבת ניטור הדוק של תפקוד הכליות והאשלגן. לעתים נדרש טיפול משולב עם חוסמי תעלות סידן או תיאזידים, בהתאם ליכולת הכליה להגיב לטיפול.

הטיפול ביל"ד בחולים עם CKD עם אלבומינוריה לעומת חולים ללא אלבומינוריה

נוכחות אלבומינוריה מהווה גורם מכריע בקביעת אסטרטגיית הטיפול. בחולים עם אלבומינוריה בדרגות A2-A3, הטיפול מכוון בראש ובראשונה להפחתת האלבומינוריה ולהגנה כלייתית, כאשר חסימת ציר ה-RAAS היא טיפול בסיסי. לעומת זאת, בחולים ללא אלבומינוריה משמעותית, איזון לחץ הדם מושג באמצעות מגוון תרופות אנטי-היפרטנסיביות, ללא עדיפות מובהקת לקבוצה מסוימת, והבחירה נעשית בהתאם למחלות נלוות ולסבילות.

CKD וסיכון קרדיווסקולרי גבוה

מרבית החולים עם CKD מצויים בסיכון קרדיווסקולרי גבוה. לפיכך, איזון לחץ הדם משולב עם טיפול בגורמי סיכון נוספים, כגון דיסליפידמיה, סוכרת, השמנה ועישון. ירידה מתונה אך יציבה בלחץ הדם, כחלק מאסטרטגיה כוללת להפחתת הסיכון הקרדיווסקולרי, חשובה לא פחות מהשגת ערך יעד ספציפי. שילוב טיפולים ל-CKD (כגון SGLT2 inhibitors, Finerenone, GLP1RAs) במטופלים מתאימים, תורם להפחתת הסיכון הקרדיו-רנלי הכולל, בנוסף לאפקט של תרופות אילו להפחתת מתונה של לחץ הדם.

טיפול לא תרופתי

הטיפול הלא תרופתי הינו חלק בלתי נפרד מהגישה הטיפולית בחולים עם יל"ד ו-CKD. הטיפול הלא תרופתי כולל שינויים באורח החיים, מתוך מטרה לשפר את איזון לחץ הדם ולהגביר את יעילות הטיפול התרופתי. יש לעודד אימוץ דפוסי תזונה בריאים, בדגש על תזונה ים תיכונית או תזונה מבוססת צמחים, הפחתת מזונות מעובדים, פעילות גופנית סדירה בהתאם ליכולת המטופל, ושמירה על משקל גוף תקין. הגבלת צריכת נתרן מהווה מרכיב מרכזי, כאשר מומלץ להפחית את צריכת הנתרן לפחות מ-2 גרם ליום. התערבויות אלו חשובות במיוחד בשל השפעתן המיטיבה על לחץ הדם, הפרופיל המטבולי והסיכון הקרדיווסקולרי הכולל.

טיפול תרופתי - עקרונות כלליים

מרבית החולים עם יל"ד ו-CKD נזקקים לטיפול תרופתי. בחירת התרופה הראשונה, כמו גם הצורך בטיפול משולב, נקבעים על פי חומרת יל"ד, נוכחות אלבומינוריה, שלב ה-CKD, מחלות נלוות ופרופיל תופעות הלוואי. מומלץ להתחיל במינונים נמוכים ולהעלות בהדרגה, תוך ניטור קפדני של לחץ הדם, תפקוד הכליות ואלקטרוליטים, בעיקר אשלגן.

מעכבי מערכת ה-RAAS

עיכוב מערכת ה-RAAS ע"י ACE inhibitors או Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) מהווה את קו הטיפול הראשון בחולים עם יל"ד ו-CKD, במיוחד בנוכחות של אלבומינוריה בדרגות A2-A3. תרופות מקבוצת מעכבי RAAS מומלצות גם בהיעדר סוכרת, בשל יכולתן להפחית אלבומינוריה ולהאט את התקדמות מחלת הכליות, מעבר להשפעתן על לחץ הדם בלבד.

הטיפול יינתן במינון המקסימלי הנסבל, תוך ניטור קפדני של תפקוד כלייתי ורמות אשלגן. בעת התחלת טיפול בתרופות אלו יש לצפות לעלייה מתונה בקריאטינין בסרום, הנחשבת תגובה פיזיולוגית צפויה כל עוד העלייה אינה עולה על כ-30% מערך הבסיס. עלייה זו בקריאטינין אינה מצריכה הפסקת הטיפול. יש לבצע ניטור של קריאטינין ואשלגן בתוך 2-4 שבועות מהתחלת הטיפול או משינוי מינון. אין לשלב טיפול ב-ACE inhibitor ו-ARB, בשל סיכון מוגבר להחמרה בתפקוד הכליות והתפתחות של היפרקלמיה.

בחולים עם CKD מתקדם ויל"ד, אין המלצה להפסקה שגרתית של טיפול במעכבי RAAS על רקע ירידה בתפקוד

הכלייתי בלבד. במחקר STOP-ACEi, לא נמצא יתרון להפסקת חסימת מערכת ה-RAAS מבחינת קצב הירידה ב-eGFR, שיעור ההתקדמות למחלת כליות סופנית, תמותה או תוצאים קרדיוסקולריים. ממצאים אלו תומכים בהמשך הטיפול גם בשלבים מתקדמים של CKD, כל עוד הוא נסבל ואינו מלווה בהיפרקלמיה משמעותית, החמרה חדה בתפקוד הכליות או תת-לחץ דם סימפטומטי (21). לפיכך, ההחלטה על הפסקת טיפול זה צריכה להתקבל באופן פרטני, בהתאם למצב הקליני, לממצאי המעבדה ולסבילות המטופל. במידה ומתפתחת היפרקלמיה, יש לנקוט בכל האמצעים לאזנה לפני החלטה על הפסקת הטיפול במעכבי RAAS.

טיפול תרופתי בחולים ללא אלבומינוריה משמעותית

במבוגרים עם יל"ד ו-CKD ללא אלבומינוריה משמעותית (A0-A1) קו הטיפול הראשון יכול לכלול מעכבי RAAS, חוסמי תעלות סידן (CCBs) או תיאזידים ותרופות דמויות-תיאזידים. אין עדיפות חד-משמעית לקבוצה מסוימת והבחירה נעשית בהתאם לגיל המטופל, מחלות נלוות, פרופיל תופעות לוואי והעדפות המטופל.

תרופות נוספות לאיזון לחץ הדם

מרבית החולים עם יל"ד ו-CKD נזקקים לטיפול משולב על מנת להשיג איזון מיטבי של לחץ הדם. שילובים נפוצים כוללים מעכבי RAAS עם CCBs או עם משתן. שילוב תרופתי זה נועד להשגת יעד האיזון של לחץ הדם. יש להתאים את הטיפול המשולב בזירות, במיוחד בשלבים מתקדמים של CKD, על מנת להימנע מתת-לחץ דם, פגיעה בפרפוזיה הכלייתית והתפתחות הפרעות אלקטרוליטריות. רבים מהחולים יזדקקו ל-3 קבוצות התרופות. בחירת המשתן תלויה פעמים רבות בשלב של מחלת הכליות. בשלבים מוקדמים קיימת העדפה למתן של תיאזיד או דמוי-תיאזיד ובשלבים מתקדמים או כשיש היפרוולמיה, ההעדפה היא משתן לולאה בדר"כ.

יחד עם זאת, מחקרים עדכניים הראו כי משתנים דמויי-תיאזיד, ובפרט chlorthalidone יעילים בהורדת לחץ הדם גם בחולים עם CDK מתקדם, כולל חולים עם $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ (22,23), ועל כן ניתן לשקול את שילובם גם בשלבים אלו, תוך ניטור קפדני של אלקטרוליטים ותפקוד הכליות.

יתר לחץ דם עמיד

הוספת טיפול של MRAs, כגון ספירונולקטון או אפארטון, נדרשת לעתים כאשר יתר לחץ דם עמיד לטיפול. בחולים עם CKD מתקדם קיים סיכון גבוה לפתח היפרקלמיה. יש לנטר את רמות האשלגן ובמידת הצורך לנקוט בצעדים להורדת האשלגן, כגון דיאטה דלת אשלגן, תוספת משתן במידה ולא ניתן ומתן קושרי אשלגן, כגון פטרומר (ולטסה) או סודיום זירקוניום ציקלוסיליקאט (לוקלמה). רק במקרים בהם לא ניתן לשלוט בהיפרקלמיה, יש להפחית או להפסיק את הטיפול ב-MRA.

טיפולים נלווים ל-CKD והשפעתם על לחץ הדם

טיפול ב-SGLT2 inhibitors הפך בשנים האחרונות לחלק בלתי נפרד מהטיפול במבוגרים עם CKD. תרופות אלו אינן משמשות כטיפול ייעודי לאיזון לחץ דם, אולם הן גורמות לירידה מתונה ויציבה בלחץ הדם, בנוסף לתרומתן המרכזית בהגנה הכלייתית והקרדיוסקולרית. בחולים עם CKD, סוכרת ואלבומינוריה מתמשכת, יש לשקול הוספת טיפול ב-Finerenone לטיפול במעכבי RAAS ו-SGLT2 inhibitors. בחולים עם סוכרת ו/או השמנה, עם סיכון כלייתי שארי, יש לשקול הוספת טיפול ב-GLP1RAs שהוכחו כבעלי אפקט מגן קרדיו-רנלי.

ניטור ומעקב

המעקב אחר מבוגרים עם יל"ד ו-CKD צריך להיות שיטתי ומתמשך. מומלץ להסתמך על מדידות לחץ דם סטנדרטיות, ולהיעזר במדידות ביתיות או ניטור אמבולטורי (ABPM) לצורך זיהוי יל"ד לילי או masked hypertension. במקביל, יש לעקוב אחר תפקוד הכליות, אלקטרוליטים והתפתחות תופעות לוואי, ולהתאים את הטיפול בהתאם לשינויים הקליניים.

סיכום קליני

הטיפול במחלת כליות כרונית במבוגרים מחייב גישה אינטגרטיבית, שבה איזון לחץ הדם מהווה מרכיב מרכזי אך אינו עומד בפני עצמו. שילוב מושכל של טיפול תרופתי ייעודי, התערבויות לא תרופתיות וניהול גורמי סיכון נלווים הוא המפתח להאטת התקדמות המחלה ולהפחתת הסיכון הקרדיווסקולרי.

הנחיות	קו ראשון כשיש אלבומינוריה	קו ראשון ללא אלבומינוריה משמעותית	שילובים מועדפים	תרופות משתנות	יתר לחץ דם עמיד לטיפול	ניטור ואזהרות מרכזיות
KDIGO CKD 2024 (17)	RAASi להורדת לחץ הדם והגנה כלייתית בחולים עם אלבומינוריה עם A2-A3, עם וללא סוכרת	אין העדפה ברורה לקבוצת תרופות מסוימת RAASi נקו ראשון בחולים עם A1 כאשר יש אינדיקציה כגון יתר לחץ דם או אי ספיקת לב	מרבית החולים זקוקים לשילוב של מס' תרופות להשגת איזון לחץ דם שילוב של RAASi עם CCB או משתן, עם העדפה לתרופות בעלות הגנה קרדיו-רנלית שילוב עם תרופות ל-CKD, כגון SGLT2i, nsMRA ו-GLP1RA	התאמת המשתן לשלב CKD ולמצב וולמי של המטופל שלבים מוקדמים - בדר"כ תיאזיד או דמוי-תיאזיד ובמחלה מתקדמת או חולה היפרוולמי משתן לולאה	שילוב תרופות, לשקול הוספת MRA, תוך ניטור תפקוד הכליות ואשלגן	ניטור תפקוד הכליות ואשלגן לאחר התחלת טיפול ו/או טיטרציה אין לשלב ACEi עם ARB
KDIGO BP 2021	RAASi להורדת לחץ הדם והגנה כלייתית בחולים עם אלבומינוריה עם A2-A3, עם וללא סוכרת	בהיעדר אלבומינוריה משמעותית, הבחירה בתרופות יכולה להיעשות לפי עקרונות טיפול כלליים	שילוב של מס' תרופות להשגת איזון לחץ דם, עם דגש על מדידות סטנדרטיות המשפיעות על החלטות הטיפול	שימוש במשתנים כחלק מארסנל להשגת שליטה, עם התאמה לתפקוד הכליות וסטטוס וולמי של המטופל		ניטור תפקוד הכליות ואשלגן לאחר התחלת טיפול ו/או טיטרציה אין לשלב ACEi עם ARB או חוסמי רנין

ניטור ואזהרות מרכזיות	יתר לחץ דם עמיד לטיפול	תרופות משתנות	שילובים מועדפים	קו ראשון ללא אלבומינוריה משמעותית	קו ראשון כשיש אלבומינוריה	הנחיות
ניטור תפקוד הכליות ואשלגן לאחר התחלת טיפול ו/או טיטרציה אין לשלב ACEi עם ARB	שילוב מינונים מקסימליים נסבלים של RAASi עם CCB ותיאיזיד או דמוי-תיאיזיד לפני הוספת קו מתקדם נוסף אימות יל"ד עמיד באמצעות ABPM ומדידות ביתיות	שימוש במשתנים כחלק מארסנל להשגת שליטה, עם התאמה לתפקוד הכליות וסטטוס וולמי של המטופל	שילוב של RAASi עם CCB או משתן, עם העדפה לתרופות בעלות הגנה קרדיו-רנלית להעדיף single combination pill	בהיעדר אלבומינוריה משמעותית, הבחירה בתרופות יכולה להיעשות לפי עקרונות טיפול כלליים, מותאם לגיל ותחלואה נילוית	RAASi להורדת לחץ הדם והגנה כלייתית בחולים עם אלבומינוריה	ESH 2023 (7)
ACEi לפני ARB מטרה האטת CKD ניטור קבוע על לחץ הדם, אלקטרוליטים ותפקוד הכליות	ב-CKD נדרשת זהירות מוגברת עם תרופות המעלות אשלגן וניטור תפקוד כליות ואשלגן	הוספת משתנים בנוסף ל-CCBs ו-RAASi	שילוב תרופות להורדת לחץ דם בהתאם לאלגוריתם בהנחיות	בהיעדר אלבומינוריה משמעותית, הבחירה בתרופות יכולה להיעשות לפי עקרונות טיפול כלליים, מותאם לגיל ותחלואה נילוית, עם העדפה להתחלת טיפול במעכב RAAS	ACEi בחולים עם CKD דרגות G3-G5 או G1-G2 ואלבומינוריה משמעותית להורדת לחץ הדם והגנה כלייתית אם לא נסבל - ARB	ACC/AHA 2025

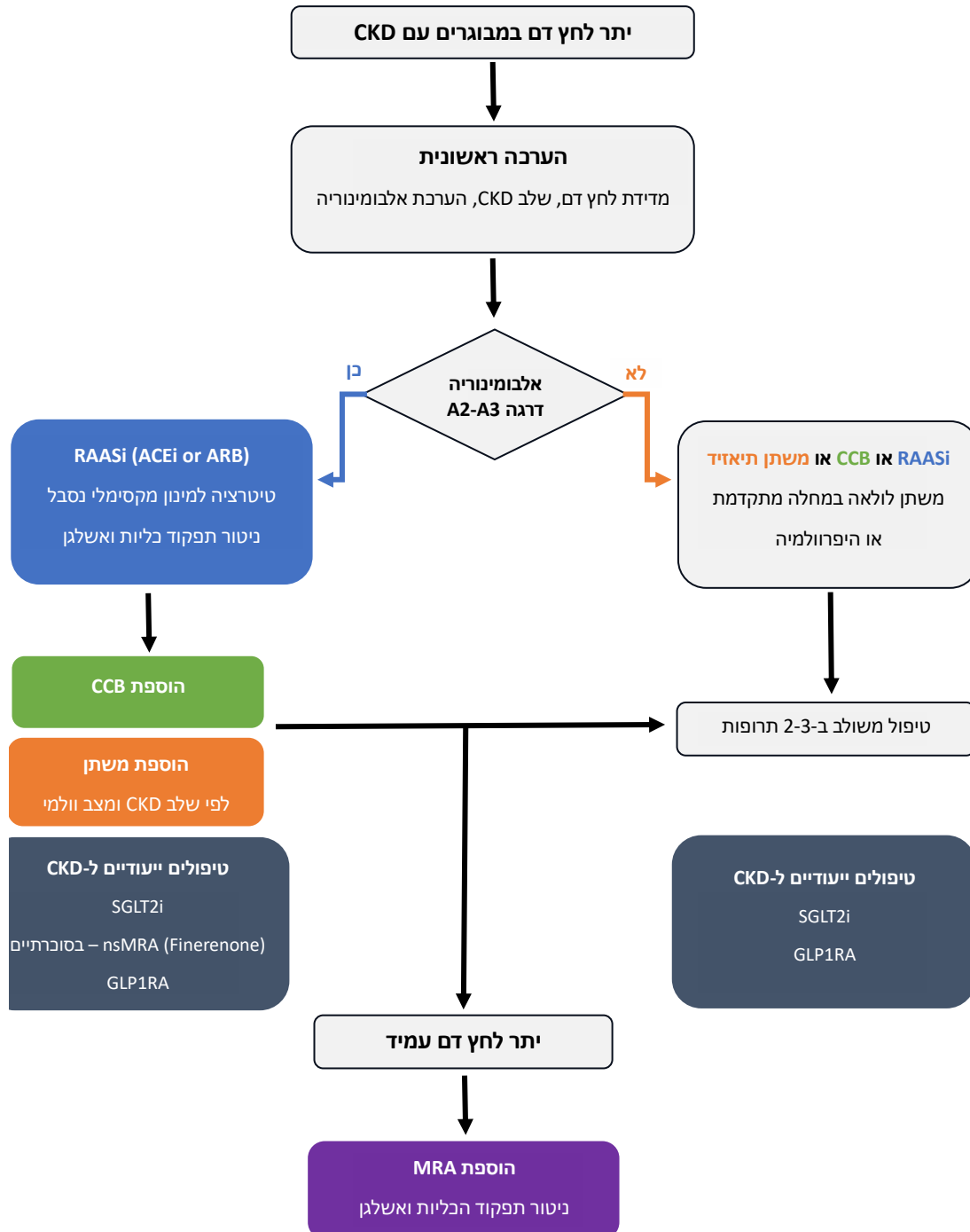
References:

- Muntner P, Anderson A, Charleston J, Chen Z, Ford V, Makos G, et al. Hypertension Awareness, Treatment, and Control in Adults With CKD: Results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2010 Mar;55(3):441-51.
- Mwasongwe SE, Tanner RM, Poudel B, Pugliese DN, Young BA, Abdalla M, et al. Ambulatory Blood Pressure Phenotypes in Adults Taking Antihypertensive Medication with and without CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2020 Apr;15(4):501-10.
- Yee J. Hypertension in CKD: Sodium Still at the Nexus. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015 May;22(3):173-6.
- Neumann J, Ligtenberg G, Klein II, Koomans HA, Blankestijn PJ. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: Pathogenesis, clinical relevance, and treatment. *Kidney Int*. 2004 May;65(5):1568-76.
- Passauer J, Pistrosch F, Bu[Combining Diaeresis]ssemaker E, La[Combining Diaeresis]ssig G, Herbrig K, Gross P. Reduced Agonist-Induced Endothelium-Dependent Vasodilation in Uremia Is Attributable to an

- Impairment of Vascular Nitric Oxide. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005 Apr;16(4):959-65.
6. Vaziri ND. Mechanism of erythropoietin-induced hypertension. *American Journal of Kidney Diseases*. 1999 May;33(5):821-8.
 7. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2023 Dec;41(12):1874-2071.
 8. Jones DW, Ferdinand KC, Taler SJ, Johnson HM, Shimbo D, Abdalla M, et al. 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM 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 Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2025 Oct;82(10).
 9. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. *J Hypertens*. 2014 Dec;32(12):2296-304.
 10. Sundström J, Arima H, Jackson R, Turnbull F, Rahimi K, Chalmers J, et al. Effects of Blood Pressure Reduction in Mild Hypertension. *Ann Intern Med*. 2015 Feb 3;162(3):184-91.
 11. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024 Oct 7;45(38):3912-4018.
 12. Wu S, Li M, Lu J, Tang X, Wang G, Zheng R, et al. Blood Pressure Levels, Cardiovascular Events, and Renal Outcomes in Chronic Kidney Disease Without Antihypertensive Therapy: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Hypertension*. 2023 Mar;80(3):640-9.
 13. Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, Tighiouart H, Jun M, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Can Med Assoc J*. 2013 Aug 6;185(11):949-57.
 14. Malhotra R, Nguyen HA, Benavente O, Mete M, Howard B V., Mant J, et al. Association Between More Intensive vs Less Intensive Blood Pressure Lowering and Risk of Mortality in Chronic Kidney Disease Stages 3 to 5. *JAMA Intern Med*. 2017 Oct 1;177(10):1498.
 15. Aggarwal R, Petrie B, Bala W, Chiu N. Mortality Outcomes With Intensive Blood Pressure Targets in Chronic Kidney Disease Patients. *Hypertension*. 2019 Jun;73(6):1275-82.
 16. Li Y, Liang M, Jiang C, Wang G, Li J, Zhang Y, et al. Impact of achieved blood pressure on renal function decline and first stroke in hypertensive patients with chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018 Mar 1;33(3):409-17.
 17. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024 Apr;105(4):S117-314.
 18. Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, Craven TE, Greene T, Kimmel PL, et al. Effects of Intensive BP Control in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017 Sep;28(9):2812-23.
 19. Tada K, Fujiwara A, Sugano N, Hayashi K, Sakima A, Takami Y, et al. Evaluating blood pressure targets in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension Research*. 2025 Sep 20;48(9):2358-67.
 20. Erviti J, Saiz LC, Leache L, Pijoan JI, Menéndez Orenge M, Salzwedel DM, et al. Blood pressure targets for

hypertension in people with chronic renal disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2024 Oct 15;2024(10).

21. Bhandari S, Mehta S, Khwaja A, et al. Renin-Angiotensin System Inhibition in Advanced Chronic Kidney Disease. NEJM. 2022; 387:2021-2032.
22. Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, et al. Chlorthalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. NEJM. 2021; 385(27):2507-2519.
23. Teles F, Coelho JAP, Maria R, et al. Effectiveness of thiazide and thiazide-like diuretics in advanced chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Ren Fail. 2023; 45(1):2163903. doi: 10.1080/0886022X.2022.2163903.



פרק 14

יתר לחץ דם במטופלי דיאליזה ובמושתי כליה

ד"ר קרן צוקרט

פרופ' בניה רוזן צבי

יתר לחץ דם בחולי דיאליזה

הפתופיזיולוגיה של יתר לחץ דם בחולי דיאליזה

יתר לחץ דם באוכלוסיית הדיאליזה הוא תופעה מורכבת הנובעת בראש ובראשונה מעומס יתר כרוני של נפח נוזלים חוץ-תאי. בניגוד לאוכלוסייה הכללית, רוב מטופלי הדיאליזה צוברים מלח ונוזלים בין הטיפולים, מה שמוביל לעליית לחץ דם התלויה בנפח; עם זאת, עומס נפח עשוי להתקיים גם ללא סימנים קליניים גלויים כמו בצקות. גורם מרכזי נוסף הוא התנגדות וסקולרית היקפית מוגברת, הנובעת משינויים המודינמיים חריפים במהלך הדיאליזה ומשיבושים במנגנוני ויסות בכלי הדם. תפקוד לקוי של האנדותרל, הנגרם מחוסר איזון בין חומרים מכווצי כלי דם (כגון אנדותרלין-1) למרחיבי כלי דם (כגון תחמוצת חנקן). בנוסף, הפעלה של מערכת העצבים הסימפתטית ומערכת הרנין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון, לצד שימוש בתרופות מעוררות אריתרופואטין המעלות את צמיגות הדם, מהווים נדבכים נוספים בהתפתחות לחץ דם באוכלוסייה זו.

הקשר בין יתר לחץ דם לתמותה

הקשר בין ערכי לחץ הדם לתמותה בחולי דיאליזה מושפע באופן דרמטי משיטת המדידה. מדידות לחץ דם שגרתיות ביחידת הדיאליזה (Routine Unit BP) מציגות לרוב קשר בצורת 'U' או 'J', שבו הן לחצי דם נמוכים מדי והן גבוהים מאוד קשורים לעלייה בתמותה; תופעה זו עשויה לנבוע מכך שלחץ דם נמוך לפני דיאליזה משקף לעתים תחלואה נלווית קשה או תפקוד לבבי ירוד. לעומת זאת, מדידות המתבצעות מחוץ ליחידה, כגון ניטור אמבולטורי (ABPM) או ניטור ביתי (HBPM), מראות קשר ליניארי חיובי מובהק: ככל שלחץ הדם הסיסטולי עולה, כך עולה הסיכון לתמותה קרדיוסקולרית ומכל סיבה שהיא. מחקרים הראו כי יעד סיסטולי של כ-120-130 מ"מ כבמדידות ביתיות קשור לסיכון הנמוך ביותר לתמותה. בנוסף, אירועי יתר לחץ דם תוך-דיאליטי (Intradialytic Hypertension) קשורים אף הם לעלייה משמעותית בסיכון לתמותה ארוכת טווח.

הקשר לתוצאים קליניים אחרים

יתר לחץ דם הוא גורם הסיכון העיקרי הניתן לשינוי למחלות לב וכלי דם, המהוות כ-40% ממקרי התמותה בדיאליזה. לחץ דם גבוה שאינו מאוזן מוביל ישירות להיפרטרופיה של החדר השמאלי (LVH), שהיא סמן פרוגנוסטי שלילי מרכזי, וכן לעלייה בשיעור האשפוזים עקב אי-ספיקת לב ושכך מוחי. בחולים צעירים ובילדים, יתר לחץ דם הוא המנבא החזק ביותר לשינויים מורפולוגיים בלב. מעבר לכך, חוסר יציבות המודינמית - הכוללת הן נפילות לחץ דם (IDH) והן עליות חריגות (IH) - עלולה לגרום לפגיעה איסכמית באיברים חיוניים (כמו הלב והמוח). קיימות גם עדויות לקשר בין יתר לחץ דם לירידה בתפקוד הקוגניטיבי ולפגיעה בסיכויי ההישרדות של שתל כליה עתידי.

מדידת לחץ דם בדיאליזה

הערכת לחץ הדם בחולי המודיאליזה מחייבת הבחנה בין מדידות לצורך בטיחות לבין מדידות לצורך ניהול רפואי. ניטור לחץ דם אמבולטורי (ABPM) בין הטיפולים נחשב ל"סטנדרט הזהב" לאבחון יתר לחץ דם, כיוון שהוא משקף את העומס הממוצע על כלי הדם לאורך מחזור הדיאליזה. לצורך ניטור שוטף והתאמת טיפול, מומלץ להשתמש בניטור

ביתי (HBPM), שנמצא מדויק יותר, בעל מהימנות גבוהה יותר וקשור באופן הדוק יותר לתוצאים קליניים מאשר מדידות ביחידה סביב הטפול בדיאליזה. המדידות השגרתיות לפני ואחרי הדיאליזה הן הערכות לא מדויקות של לחץ הדם הממוצע וצריכות לשמש בעיקר כדי להבטיח את **בטיחות הטיפול** (מניעת תת-לחץ דם מסוכן) והערכת פינוי נוזלים חריף. עבור ילדים, מומלץ לבצע ABPM לפחות פעם בשנה החל מגובה 120 ס"מ.

יעד איזון לחץ הדם

ערכי היעד לאיזון לחץ הדם בחולי דיאליזה נקבעים בהתאם לשיטת המדידה, לאוכלוסיית המטופלים ולאיוון בין הפחתת סיכון קרדיווסקולרי לבין שמירה על יציבות המודינמית סביב הטיפול. עבור מבוגרים **בהמודיאלזיה**, כאשר נעשה שימוש במדידות שגרתיות במרכז הדיאליזה, היעדים המומלצים הם לחץ דם סיסטולי של **140-165 ממ"מ** ודיאסטולי של **60-100 ממ"מ** לפני הטיפול, לחץ דם סיסטולי סביב **120-140 ממ"מ** ולחץ דם דיאסטולי מעל **70 ממ"מ** לאחר הטיפול. ההוכחות לערכים אלו מבוססות על מחקרי עוקבה תצפיתיים גדולים שהבולט בהם הוא ה-DOPPS שהראו קשר בצורת 'U' או 'J' בין ערכי לחץ הדם שנמדדו ביחידת הדיאליזה לתמותה. מחקרים אלו הראו קשר בין ערכי לחץ דם נמוכים לפני הדיאליזה (מתחת ל-140 ממ"מ) לעלייה בתמותה ובתחלואה. בנוסף, ניסוי ה-BID מחקר מבוקר ורנדומלי (RCT) שמטרתו הייתה לבחון את היתכנות ובטיחות הטיפול להשגת יעדי לחץ דם שונים בקרב חולי המודיאלזיה, הראה כי ניסיון להגיע ליעדים "אינטנסיביים" (110-140 ממ"מ) לפני הדיאליזה לא הפחית את ההיפרטרופיה של החדר השמאלי אבל העלה את הסיכון לאשפוזים ולפקקת של הגישה הווסקולרית. לעומת זאת, במדידות מחוץ ליחידה, ההוכחות מצביעות על קשר ליניארי חיובי, שבו **SBP של 112 ממ"מ** קשור לסיכון הנמוך ביותר לתמותה.

ניהול נפח ככלי לאיזון לחץ דם

ניהול קפדני של נפח הנוזלים הוא אבן היסוד באיזון לחץ דם, שכן יתר לחץ דם בדיאליזה הוא לרוב "תלוי-נפח". השגת ה"משקל היבש" (המשקל הנמוך ביותר שהמטופל יכול לשאת ללא תסמיני תת-לחץ דם) חיונית להפחתת לחץ הדם, וניתן להשיגה לעיתים, באמצעות תהליך של הפחתה הדרגתית של משקל היעד תוך ניטור צמוד של תסמינים בעיקר ירידת לחץ דם תוך כדי הדיאליזה. כלי עזר משלימים כוללים הגבלת מלח תזונתית (מתחת ל-5 גרם ליום) לצמצום הצמא וצבירת הנוזלים בין הטיפולים. טכנולוגיות כגון **ביואימפידנס (BIS)** או אולטרסאונד ריאות יכולות לסייע בזיהוי עומס נוזלים סמוי, אך אינן מחליפות הערכה קלינית מקיפה. בנוסף, הארכת זמן הדיאליזה או הגדלת תדירותה (כפי שנראה במחקרי FHN) מאפשרות קצבי אולטרה-פילטרציה איטיים יותר, התורמים לאיזון לחץ הדם ולהפחתת אירועי נפילות לחץ דם.

6. טיפול תרופתי לאיזון לחץ דם

הטיפול התרופתי נשקל כאשר לחץ הדם (במדידה ביתית או אמבולטורית) נותר גבוה למרות מיצוי ניהול הנפח. במטופלי המודיאלזיה מבוגרים, **חוסמי בטא** (כגון Atenolol) מוצעים כקו ראשון בשל יעילותם הגבוהה בהורדת לחץ דם והפחתת אירועים קרדיווסקולריים. **חוסמי תעלות סידן** (כגון Amlodipine) הם הקו השני המועדף בזכות יציבות המודינמית גבוהה יותר. מעכבי ACE ו-ARB נחשבים לקו שלישי בהמודיאלזיה בשל סיכון מוגבר לתת-לחץ דם ותופעות לוואי, אך הם מהווים את הבחירה הראשונה במטופלי דיאליזה פריטונאלית בזכות יכולתם לשמר תפקוד כליתי שאריתי. יש להקפיד על מתן תרופות עם זמן מחצית חיים ארוך או כאלו שאינן מפונות בדיאליזה, ולעבור **למינון ערב** קבוע במידה והתרופה גורמת לתנדטיות גבוהה או לנפילות לחץ דם במהלך הטיפול.

Reference:

1. Ashby, D. et al., 'Renal Association Clinical Practice Guideline on Haemodialysis', BMC Nephrology, 20 (2019), 379.
2. Doulton, T. et al., Clinical Practice Guideline: Management of blood pressure in adults, children and young people on dialysis, UK Kidney Association (2025).
3. Georgianos, P. I. and Agarwal, R., 'Resistant Hypertension in Dialysis: Epidemiology, Diagnosis, and Management', Journal of the American Society of Nephrology, 35 (2024), 505-514.
4. Kotanko, P. et al., 'Effects of Frequent Hemodialysis on Blood Pressure: Results from the Randomized Frequent Hemodialysis Network Trials', Hemodialysis International, 19 (2015), 386-401.
5. National Kidney Foundation, 'What Is Dry Weight?', Kidney.org, [accessed 3 February 2026].
6. Stenberg, J. et al., 'Ambulatory Blood Pressure Monitoring During 52 Hours in Patients With Chronic Kidney Disease and Haemodialysis Treatment—An Exploratory Pilot Study', Journal of Renal Care, 51 (2025), e70009.
7. Van Buren, P. N., 'Pathophysiology and Implications of Intradialytic Hypertension', Current Opinion in Nephrology and Hypertension, 26 (2017), 303-310.
8. Zoccali, C. et al., 'Choosing the right antihypertensive drug to avoid intradialytic hypotension', Clinical Kidney Journal, 18 (2025), ii47-ii54.

יתר לחץ דם לאחר השתלת כליה

מבוא

יתר לחץ דם הינו שכיח מאד לאחר השתלת כליה. השכיחות מוערכת בעד כ- 70-90% מן המטופלים (1). קיומו של יתר לחץ דם לאחר ההשתלה נקשר לעלייה בתחלואה קרדיווסקולרית, שהיא גורם התמותה המוביל בקרב מושתלי כליה, וכן לפגיעה בשרידות השתל בטווח הארוך (2).

למרות חשיבותו הקלינית של הנושא, ראוי לציין כי הדיון ביתר לחץ דם במושתלי כליה לוקה בחסר, בהעדר מחקרים ייעודיים לאוכלוסייה זו.

יעדי לחץ הדם

קבוצת העבודה של KDIGO סבורה כי יעד של לחץ דם סיסטולי נמוך מ- 130 מ"מ ודיאסטולי נמוך מ- 80 מ"מ, כפי שנמדד באמצעות מדידה תקנית במרפאה, הוא היעד סביר עבור מושתלי כליה (3). לא קיימים מחקרים אקראיים מבוקרים (RCTs) שהושלמו במושתלי כליה אשר בחנו יעדי לחץ דם שונים והשפעתם על תוצאים קליניים חשובים, כגון שרידות השתל, אירועים קרדיו-וסקולריים או תמותה. לדעת קבוצת העבודה, יעד סיסטולי גבוה יותר, כגון 140 מ"מ כספית, הוא גבוה מדי, לאור מכלול הראיות ממחקרים אקראיים מבוקרים באוכלוסייה הכללית, אשר הדגימו יתרון בהישרדות ותועלת קרדיו-וסקולרית בהכוונת הטיפול ליעד של לחץ דם סיסטולי נמוך מ- 130 מ"מ כספית. לעומת זאת, קבוצת העבודה סברה כי יעד לחץ דם סיסטולי נמוך יותר, כגון 120 מ"מ כספית עשוי שלא להיות מתאים למושתלי כליה, בהיעדר מחקרים מבוקרים באשר לתועלת מול הסיכון של יעד זה. החשש מיעד לחץ דם סיסטולי נמוך מ- 120 מ"מ כספית נובע, בין היתר, מממצאי מחקר SPRINT אשר הראו כי בהשוואה לזרוע הטיפול הסטנדרטי (יעד לחץ דם סיסטולי >140 מ"מ כספית), מטופלים בזרוע הטיפול האינטנסיבי חווו שיעורים מעט גבוהים יותר של ירידה ב-eGFR, ארועי אי ספיקת כליות חדה (AKI) והארעות חדשה של אי ספיקת כליות כרונית (CKD). לצורך הבהרת פרופיל הסיכון והתועלת האמיתי של יעד לחץ דם בסגנון SPRINT באוכלוסיית מושתלי הכליה, נדרשים נתונים ממחקרים אקראיים מבוקרים הכוללים מושתלי כליה.

אטיולוגיה ופתופיזיולוגיה

באוכלוסיית מושגת הכליה קיימים היבטים יחודיים התורמים לאטיולוגיה של יתר לחץ דם. הם מסוכמים בטבלה מספר 1 (4), (5).

טבלה מספר 1

היבט	הערות
נתוני תורם הכליה	<ul style="list-style-type: none"> ככל שתורם הכליה מבוגר יותר ובעל מחלות רקע מטבוליות - עולה הסיכוי ליתר לחץ דם אי התאמת גודל הכליה לנתרם (תורם קטן, נתרם גדול)
נתוני המושגת	<ul style="list-style-type: none"> יתר לחץ דם וטרשת עורקים טרם ההשתלה קשורים בשינויים בכלי דם שאינם הפיכים לאחר השתלת הכליה הפרשת רנין על ידי כליות נטיביות כל עוד יש תפקוד שארי
טיפול אימונוסופרסיבי - מעכבי קלציניורין (ציקלוספורין <טאקרולימוס)	גורמים לואזוקונסטריקציה של העורקיקים הכלייתיים, להפעלה של המערכת הסימפטטית ולשינויים בתפקוד האנדותרל
טיפול אימונוסופרסיבי - סטרואידים	תורמים לאצירת נתרן, עליה במשקל, עמידות לאינסולין
היצרות עורק השתל	<ul style="list-style-type: none"> יתבטא כעליית קראטינין ולחץ דם עמיד לטיפול. לרב ב- 24 החודשים הראשונים אחרי השתלה. קושי אבחנתי וטיפולי

הגישה האבחנתית

הגישה האבחנתית ליתר לחץ דם לאחר השתלת כליה דומה לגישה באוכלוסיה הכללית, תוך שימת לב להיבטים ייחודיים שצוינו בסעיף הקודם. יש לאמת את האבחנה באמצעות מדידות אמינות ולהעריך היענות לטיפול תרופתי ולא-תרופתי. במקרים של יתר לחץ דם חדש, החמרה מהירה או עמידות לטיפול, ובייחוד כאשר קיימת עלייה בלתי מוסברת בקראטינין, יש להשלים בירור לסיבות שניוניות, ובראשן היצרות עורק השתל.

טיפול לא תרופתי

בדומה לאוכלוסיה הכללית, התערבויות לא תרופתיות מהוות מרכיב חיוני בטיפול ביתר לחץ דם לאחר השתלת כליה. אלו כוללות הגבלת צריכת נתרן, ירידה במשקל במטופלים עם עודף משקל, עידוד פעילות גופנית אירובית סדירה והפסקת עישון. בנוסף, ישנה חשיבות לאבחון ולטיפול בדום נשימה חסימתי בשינה, אשר מהווה גורם שכיח ליתר לחץ דם עמיד באוכלוסייה זו.

טיפול תרופתי

על פי ה-KDIGO הקו הטיפולי הראשון הוא חסמי תעלות סידן מקבוצת הדהידרופרידינים (CCB) או חסמי הרצפטור לאנגיוטנסין (ARB). חוזק ההמלצה הוא 1C והיא מתבססת על מטהאנליזות שונות. התוצאים הקליניים שהושפעו לטובה משימוש בתכשירים אלו (ביחס לפלצבו) היו השרדות השתל. לא נמצאה השפעה מיטיבה על השרדות כללית או על ארועים קרדיוסקולריים (אוטם לבבי או שבץ). בהשוואה לפלצבו או לאי-מתן טיפול, מעכבי ACE, חוסמי אלפא, חוסמי בטא ואנטגוניסטים לקולטן למינרלוקורטיקואידים (MRAs) לא הראו השפעה מובהקת על תמותה, אובדן השתל או אירועים קרדיו-וסקולריים. מעכבי ACE, נמצאו יעילים בהפחתת לחץ הדם והפרוטאינוריה במושגת כליה. השימוש בהם היה קשור לעלייה מובהקת בשיעור תופעות הלוואי באוכלוסיית מושגת הכליה, כולל אנגיודמה, שיעול, היפרקלמיה ואנמיה. חשוב לציין כי איכות הראיות לעיל הינה נמוכה. העבודות השונות נמצאו לוקות בחסר ובעלות סיכון משמעותי להטיה.

סיכום

יתר לחץ דם לאחר השתלת כליה הינו מצב שכיח ובעל השלכות משמעותיות על תחלואה ותמותה. קיימים היבטים ייחודיים באוכלוסיה זו המשפיעים על לחץ הדם (תרופות, שינויים אנטומיים). יעד האיזון המומלץ הוא $>130/80$ ממ"מ"כ והוא נגזר מאוכלוסיית ה-CKD. טיפול הבחירה הוא חסם סידן מקבוצת הדהידרופרידינים או חסם הרצפטור לאנגיוטנסין. אין בנמצא עבודות איכותיות המשוות יעדי לחץ דם או טיפולים שונים באוכלוסיה זו.

References:

1. Weir MR, Burgess ED, Cooper JE, Fenves AZ, Goldsmith D, McKay D, et al. Assessment and management of hypertension in transplant patients. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(6):1248-60.
2. Loutradis C, Sarafidis P, Marinaki S, Berry M, Borrowers R, Sharif A, et al. Role of hypertension in kidney transplant recipients. *J Hum Hypertens*. 2021;35(11):958-69.
3. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney International*. p. Pages S1-S87.
4. Ponticelli C, Cucchiari D, Graziani G. Hypertension in kidney transplant recipients. *Transpl Int*. 2011;24(6):523-33.
5. Ducloux D, Motte G, Kribs M, Abdelfatah AB, Bresson-Vautrin C, Rebibou JM, et al. Hypertension in renal transplantation: donor and recipient risk factors. *Clin Nephrol*. 2002;57(6):409-13.

פרק 15

יתר לחץ דם בשל מחלה בעורקי הכליות -

Renovascular Hypertension

ד"ר חפצי גרין

ד"ר ולדי רפופורט

ד"ר סוהיר אסדי

מבוא

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

באוכלוסייה הכללית, RAS נמצא ב- 2-5% ממטופלים הסובלים מיתר ל"ד, אך שיעור התופעה בקרב מטופלים המופנים עם חשד ליתר ל"ד שניוני או עמיד יכול להגיע עד 30%.

ההיצרות יכולה להיות חד צדדית או דו צדדית. בגיל המבוגר (מעל 50 שנים) הסיבה העיקרית לכך היא טרשת עורקים (Atherosclerosis) אשר בשכיחות גבוהה מתרחשת יחד עם מחלת כלי דם פריפרית או כלילית. התהליך מתקדם ממחלה אסימפטומטית ועד ליל"ד רנווסקולרי ואיסכמיה כלייתית. לעומת זאת בגיל צעיר, הסיבה השכיחה ביותר הינה Fibromuscular dysplasia (להלן FMD). בין הסיבות הנוספות בשכיחות נמוכה: דיסקציה של עורק כלייתי (למשל כתוצאה מטרומבה), וסקוליטיס (כגון Takayasu's), קרינה וחסמה כתוצאה מתומכן או שתל באאורטה. טבלה 1 מראה את ההבדלים העיקריים בהתייגות 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		
FMD	טרשת עורקים	
35-45*	מעל 50	גיל בעת הופעת המחלה
נפוץ יותר בנשים*	נפוץ יותר בגברים**	מגדר
נמוכה	גבוהה	שכיחות
פריפרי, בד"כ מספר היצרות*	מוצא עורק, בד"כ היצרות בודדת	מיקום בכלי הדם
נדירה	שכיחה	התקדמות לאי ספיקת כליות סופנית
אנגיופלסטיקה ללא תומכן	אנגיופלסטיקה עם תומכן	התערבות פולשנית יעילה (כשיש הוריה)
עד 74% אחרי שנה	לא סביר	רפיוי מלא של יל"ד אחרי התערבות

* קיים תת סוג נדיר יותר של FMD שהוא מוקדי עם היצרות בודדת - והוא לרב מתגלה לפני גיל 30 ומופיע בפיזור כמעט שווה בין המגדרים
** אבל קיים גם בקרב נשים בשכיחות לא מבוטלת

מתי לחשוד ביתר לחץ דם רנוסקולרי?

- במטופלים עם יתר ל"ד
 - יל"ד עמיד
 - התפתחות חדשה של יתר ל"ד מעל גיל 55 או מתחת לגיל 30, או החמרה פתאומית של יתר ל"ד
 - יתר ל"ד דרגה 3, בייחוד בנוכחות גורמי סיכון קרדיווסקולריים אחרים או מחלה אתרוסקלרוטית בעורקים אחרים (במטופלים עם מחלת עורקי כליה אתרוסקלרוטית-ARVD), אוושה בטנית
 - התפתחות יל"ד בגיל צעיר. יצוין, בצעירים עם RVH ו-RAS קריטי וחשד ל-FMD, יש להתקדם להדמיה של כל עורקי הגוף (מדובר במחלה סיסטמית).
 - פגיעה באברי מטרה כגון שבץ מוחי
 - במטופלים עם מחלת כליות כרונית
 - ירידה פרוגרסיבית בגודל הכליות בהדמיה בשתייהן או הבדל מעל 1.5 ס"מ בגודל הכליות (חשד להיצרות בכליה הקטנה יותר)
 - הידרדרות מהירה ולא מוסברת של תפקוד כלייתי, בהינתן שתן לכללית ומשקע שתן תקין ופרוטאינוריה מזערית
 - הידרדרות של מעל 30% ב-eGFR אחרי התחלת טיפול במעכב RAS
 - במטופלים עם אי ספיקת לב
 - אשפוזים חוזרים עם החמרה באי ספיקת לב במטופל עם HFpEF
 - אירועים של Flash pulmonary edema
- הנקודות הנ"ל מסוכמות גם בהמשך בטבלה מס' 2.

טבלה מס' 2:

קריטריונים לחשד ליתר לחץ דם רנוסקולרי (RVH)	אוכלוסייה/מצב קליני
<ul style="list-style-type: none"> • יל"ד עמיד • התפתחות חדשה של יתר ל"ד מעל גיל 55 או מתחת לגיל 30, או החמרה פתאומית של יתר ל"ד • יתר ל"ד דרגה 3, בייחוד בנוכחות גורמי סיכון קרדיווסקולריים אחרים או מחלה אתרוסקלרוטית בעורקים אחרים (במטופלים עם מחלת עורקי כליה אתרוסקלרוטית-ARVD), אוושה בטנית • התפתחות יל"ד בגיל צעיר. יצוין, בצעירים עם RVH ו-RAS קריטי וחשד ל-FMD, יש להתקדם להדמיה של כל עורקי הגוף (מדובר במחלה סיסטמית). • פגיעה באברי מטרה כגון שבץ מוחי 	מטופלים עם יתר ל"ד
<ul style="list-style-type: none"> • ירידה פרוגרסיבית בגודל הכליות בהדמיה בשתייהן או הבדל מעל 1.5 ס"מ בגודל הכליות (חשד להיצרות בכליה הקטנה יותר) • הידרדרות מהירה ולא מוסברת של תפקוד כלייתי, בהינתן שתן לכללית ומשקע שתן תקין ופרוטאינוריה מזערית • הידרדרות של מעל 30% ב-eGFR אחרי התחלת טיפול במעכב RAS 	מטופלים עם מחלת כליות כרונית
<ul style="list-style-type: none"> • אשפוזים חוזרים עם החמרה באי-ספיקת לב במטופל עם HFpEF • אירועים של Flash pulmonary edema 	מטופלים עם אי-ספיקת לב

אבחנה של יתר לחץ דם רנוסקולרי:

RAS יכול להופיע כחד צדדי, דו צדדי או חד צדדי בכליה בודדת ועשוי להתבטא אחת או יותר מההסתמנויות המפורטות מעלה. השאלה שנשאלת, האם קיים צורך לברר כל מטופל 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 אנגיופלסטיקה (PTRA) percutaneous transluminal renal angioplasty. במטופלים צעירים עם FMD הסיכון מ PTRA נמוך וההצלחה בפתיחת העורק תמנע צורך בנטילת תרופות לאורך שנים. לכן ההתלבטות הקשה היא במטופלים מבוגרים עם אתרוסקלרוזיס.

בדיקות ההדמיה הזמינות לאבחון RAS וחומרתו הן:

- US דופלר (דופלקס) משמש כבדיקת סקר בהיותו זול ובלתי פולשני. הוא מספק מידע לגבי מהירות הזרימה (PSV - peak systolic velocity ו renal-aortic ratio (RAR)), תבנית הזרימה, והתנגדות לזרימה תוך כלייתית (Resistive Index - RI).
קריטריונים לאבחנה ב-US דופלר:
 - PSV מעל 200 ס"מ/שניה הוא בעל רגישות וספציפיות מעל 90% להיצרות מעל 50% בעורק הכליה.
 - RAR מעל 3.5 הוא בעל רגישות מעל 90% להיצרות מעל 60% בעורק הכליה
 - RI מאד נמוך (מתחת ל-0.43-0.54) בכליה אחת מהווה רמז להיצרות קשה בעורק של כליה זו, אבל עם פרפוזיה שמורה לפרנכימה של הכליה (וכך סיכוי טוב יותר להצלחה של רווסקולריזציה).
 - תבנית זרימה בצורת Parvus et Tardus בענפים של עורק הכליה הראשי (העורקים הסגמנטליים וה-interlobar) מופיעה דיסטלית להיצרות.
 - RI מעל 0.8 מצביע על תנגודת גבוהה לזרימה בענפים התוך כלייתיים ומהווה רמז לפגיעה בפרנכימה הכלייתית. RI גבוה אינו מהווה סימן ל-Renal Artery Stenosis.
- ה-US דופלקס מאוד תלוי במיומנות המבצע ומוגבלת במטופלים עם השמנת יתר.
- CT Angiography - בדיקה אמינה לאבחנת RAS. בעלת רגישות של 90-96% וספציפיות של 90-92% לאבחון RAS משמעותי.
- MR Angiography - רגישות של 94-97% וספציפיות של 85-93% לאבחון של RAS משמעותי.
- Angiography - עדיין מהווה gold standard לאבחנה והערכה של RAS. בנוסף - אנגיוגרפיה מאפשרת מדידה של מפל לחצים על מנת לקבוע את החומרה של ההיצרות מבחינה המודינמית ואת היתכנות ההתערבות.
 - היצרות מעל 70% המוכחת באנגיוגרפיה נחשבת חמורה ומשמעותית.
 - היצרות בין 50-70% נחשבת בעלת חומרה בינונית ומומלץ להעריך את חומרתה מבחינה המודינמית ע"י מדידה של מפל לחצים באזור ההיצרות. מפל סיסטולי של 20 מ"מ"כ ומעלה או מפל ל"ד ממוצע (MAP) של 10 מ"מ"כ ומעלה מצביעים על היצרות בעלת משמעות המודינמית חמורה המצדיקה התערבות.
- החיסרון באנגיוגרפיה הוא שמדובר בפעולה פולשנית.

גישה טיפולית:

שני קווי הטיפול העיקריים ב-RVH כתוצאה מהיצרות עורקי הכליה הם טיפול תרופתי או אנגיופלסטיקה עם או בלי השמת תומכן.

בכל המטופלים עם RVH על רקע טרשת עורקים יש להקפיד על איזון אופטימלי של ל"ד, דיסליפידמיה, סוכרת והפסקת עישון.

הקו הראשון המועדף לטיפול ביתר ל"ד במטופלים עם RVH הוא מעכבי ACE או ARB היות והם פועלים ישירות על המנגנון המוביל להתפתחות יתר ל"ד. יש לעקוב אחר התפקוד הכלייתי ורמות האשלגן במטופלים הנוטלים תכשירים אלה שבוע עד שבועיים לאחר התחלת הטיפול או הגדלת המינון. רוב המטופלים יזדקקו לתכשירים נוספים מקבוצות אחרות על מנת לטייב את איזון לחץ הדם. ערך ל"ד המטרה במטופלים עם RVH הוא בדומה למטופלים עם מחלה טרשתית פעילה של פחות מ-130/80 במידה ונסבל.

באשר לשאלת רה-וסקולריזציה במקרים של RVH משנית לטרשת עורקים, הנושא נבחן ב-8 מחקרי RCT בהם נערכה השוואה בין מתן טיפול תרופתי אופטימלי אל מול שילוב של טיפול תרופתי +PTRA. הגדולים והמוכרים מבניהם הם מחקרי ה-ASTRAL שכלל 806 נבדקים וה-CORAL שכלל 947 נבדקים (כ-80% מתוכם עם היצרות חד-צדדית). תוצאות מחקרים אלו, כמו גם של מטה-אנליזה אשר כללה את כל מחקרי ה-RCT הנוספים, לא הדגימו תועלת בביצוע רה-וסקולריזציה בנוסף לטיפול תרופתי, בהפחתת תוצאים קרדיווסקולריים, כלייתיים, איזון ערכי ל"ד או מספר התרופות הנדרשות לאיזון ל"ד. על מחקרים אלה נמתחה ביקורת במהלך השנים, היות ולא נכללו בהם מטופלים בסיכון גבוה (כגון מטופלים עם Flash pulmonary edema, ל"ד עמיד אמיתי או התדרדרות מהירה בתפקוד הכלייתי) או שנכללו בהם מטופלים עם היצרות לא חמורה. במקביל, מחקרים תצפיתיים שכללו אוכלוסיות מטופלים עם היצרות חמורה על רקע טרשת ופרופיל סיכון גבוה הדגימו תועלת ברה-וסקולריזציה באוכלוסייה זו בהפחתת ההתדרדרות הכלייתית, תמותה ואירועים קרדיווסקולריים.

הקונצנזוס כיום הוא שאין לרה-וסקולריזציה יתרון על-פני טיפול תרופתי ברוב המטופלים עם RAS בחומרה של פחות מ-70%, יתר ל"ד בחומרה קלה-בינונית שנשלט ע"י טיפול תרופתי או כאלה שיש להם עדות לנזק כלייתי פרנכימטי משמעותי (אשר אצלם התועלת פחותה מהסיכון הפוטנציאלי מהפעולה).

ההנחיה היא כי יש לשקול להציע רה-וסקולריזציה עם הנחת תומכן בנוסף לטיפול תרופתי במטופלים עם היצרות חמורה של מעל 70%, שניתן להוכיח ש-RVH הוא האטיולוגיה אצלם ליתר ל"ד עמיד (אמיתי) או מטופלים בסיכון קליני גבוה כגון, מטופלים שפיתחו Flash pulmonary edema. אוכלוסייה נוספת שניתן לשקול אצלה רה-וסקולריזציה, הם מטופלים שמאובחנים עם יתר ל"ד פרק זמן קצר (פחות משנה) לפני שנעשתה אבחנת RVH.

במטופלים צעירים עם RVH על רקע FMD שיש להם היצרות בעלת משמעות המודינמית בעורק כליה ניתן לשקול טיפול רה-וסקולריזציה, כאשר ההמלצה היא PTRR ללא הנחת תומכן.

גורמים המנבאים הצלחה של צנתור עורק הכליה הינם: גודל כליה מעל 8 ס"מ, RI מתחת ל-0.8, עובי פרנכימה מעל 0.5 ס"מ והיצרות מעל 70%.

לאחר רה-וסקולריזציה, מומלץ המשך מעקב קליני והדמייתי להערכת תגובה או הישנות של היצרות. תדירות המעקב תהיה מותאמת למטופל בהתחשב בהסתמנות הקלינית, מחלות רקע, גורמי סיכון, תפקוד כלייתי וגודל הכליה/יות.

סיכום המלצות:

על סמך הידע הקיים כיום, הגישה המומלצת לטיפול ב-RVH היא:

1. איזון ערכי ל"ד אינטנסיבי, עם ערכי מטרה מתחת ל-130/80 בדומה למטופלים עם טרשת עורקים מוכחת. מומלץ שהקו הראשון לטיפול תרופתי יכלול תכשיר מקבוצת מעכבי ACE או ARB וזאת תוך מעקב אחרי ערכי קריאטינין ואשלגן.
2. איזון גורמי סיכון קרדיווסקולריים נוספים: איזון דיסליפידמיה בדומה למטופלים עם טרשת עורקים מוכחת, איזון גליקמי במטופלים סוכרתיים, הפסקת עישון ושקילת צורך בטיפול אנטיאגרנטים.
3. יש מקום לשקול ביצוע רה-וסקולריזציה במטופלים עם היצרות חמורה של עורק הכליה על רקע טרשתי שנמצאים בסיכון גבוה, או שיש להם יתר ל"ד עמיד אמיתי.
4. במטופלים ש-RVH אצלם נגרם כתוצאה מ-FMD והיצרות חמורה של עורק הכליה, מומלץ לשקול ביצוע רה-וסקולריזציה.

*הטיפול ב-Renovascular hypertension		
רמת העדויות	חוזק ההמלצה	המלצה
C	2a	יש מקום לשקול רה-וסקולריזציה ללא השמת תומכן במטופלים עם יתר ל"ד והיצרות בעלת משמעות המודינמית בעורק הכליה כתוצאה מ-FMD
C	2b	יש מקום לשקול רה-וסקולריזציה והשמת סטנט במטופלים עם היצרות בעלת משמעות המודינמית של עורק הכליה על רקע טרשתי (היצרות 70-99% או 50-69% ועדות להרחבה פוסט-סטנטית ו/או עדות למפל לחץ משמעותי) שיש להם בנוסף: <ul style="list-style-type: none"> • אירועים חוזרים של אי-ספיקת לב, תעוקה לא יציבה או flash pulmonary edema • יתר לחץ-דם עמיד אמיתי • היצרות דו-צדדית או חד-צדדית בכליה בודדת
A	3	אין להמליץ על רה-וסקולריזציה במטופלים ללא עדות להיצרות בעלת משמעות המודינמית

* הנחיות איגוד קרדיולוגי אירופאי 2024

ביבליוגרפיה:

1. Rimmer JM, Gennari FJ. Atherosclerotic renovascular disease and progressive renal failure. *Ann Intern Med.* 1993;118:712-719.
2. Anderson GH Jr, Blakeman N, Streeten DH. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J Hypertens.* 1994;12(5):609-615.
3. Kausz AT, et al. Atherosclerotic renovascular disease in United States patients aged 67 years or older: risk factors, revascularization, and prognosis. *Kidney Int.* 2005;68(1):293-301.
4. Elliott WJ. Renovascular hypertension: an update. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008;10(7):522-533.
5. ASTRAL Investigators, Wheatley K, Ives N, Gray R, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2009;361(20):1953.
6. Davies MG, Saad WE, Bismuth J, et al. Renal parenchymal preservation after percutaneous renal angioplasty and stenting. *J Vasc Surg.* 2010;51:1222-1229.
7. Kane GC, Xu N, Mistrik E, et al. Renal artery revascularization improves heart failure control in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:813-820.
8. Messerli FH, Bangalore S, Makani H, et al. Flash pulmonary oedema and bilateral renal artery stenosis: the Pickering syndrome. *Eur Heart J.* 2011;32:2231-2235.
9. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2014;370(1):13. Epub 2013 Nov 18.
10. Jenks S, Yeoh SE, Conway BR. Balloon angioplasty, with and without stenting, versus medical therapy for hypertensive patients with renal artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014.
11. Ritchie J, Green D, Alderson HV, et al. Risks for mortality and renal replacement therapy in atherosclerotic renovascular disease compared with other causes of chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton).* 2015;20(10):688-696.
12. Klein AJ, Jaff MR, Gray BH, et al. SCAI appropriate use criteria for peripheral arterial interventions: an update. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;90:E90-E110.
13. Gornik HL, Persu A, Adlam D, et al. First International Consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *Vasc Med.* 2019;24(2):164-189.
14. Mishima E, Suzuki T, Ito S. Selection of patients for angioplasty for treatment of atherosclerotic renovascular disease: predicting responsive patients. *Am J Hypertens.* 2020;33(5):391-401.
15. Takahashi W, Morita T, Tanaka K, et al. Determinant role of renal artery stenting in recovery from acute worsening of atherosclerotic renal failure. *J Cardiol Cases.* 2021;24:49-51.
16. Hicks CW, Clark TWI, Cooper CJ, et al. Atherosclerotic renovascular disease: a KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) controversies conference. *Am J Kidney Dis.* 2022;79:289-301.
17. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2023;41(12):1874-2071.
18. ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J.* 2024;45(38):3912-4018.

פרק 16

יתר לחץ דם אנדוקריני

ד"ר ארז רמתי

ד"ר יונית מרקוס

מבוא

מרבית מקרי יתר לחץ הדם (יל"ד) הנבדקים במסגרת רפואה ראשונית הינם מקרי יל"ד ראשוני, בהם לא מזוהה גורם ברור. הם אינם דורשים, על פי רוב, בירור אנדוקריני ייעודי. עם זאת, חשיבותם של מקרי יל"ד אנדוקריני היא גבוהה, מפני שחלקם ברי ריפוי באמצעות טיפולים ייעודיים ו/או התערבות ניתוחית.

מקרי יל"ד אנדוקריני כוללים: היפראלדוסטרוניזם ראשוני, היפרפאראאדירואידיזם והפרעות מינרלוקורטיקואידיות אחרות כגון Congenital Adrenal Hyperplasia, Apparent Mineralocorticoid Excess, וגידולים מפרישי רנין. מעבר לכך, השמנה, סוכרת ותסמונת מטבולית, הקיימים בכמחצית מהאוכלוסייה הבוגרת, תורמים אף הם להתפתחות יל"ד באוכלוסייה הכללית.

יצוין כי בפרק זה לא נדון בגידולים מפרישי רנין או בהיפראלדוסטרוניזם ראשוני.

מתי לחשוד?

נרצה לבצע בירור אנדוקריני ממוקד כאשר המטופל מדגים קליניקה לא טיפוסית. ככלל, הופעת אחד או יותר מהבאים במטופל עם יל"ד תעלה את החשד (G, 2023 Dec 1;41(12)11/11/21):

1. יל"ד עמיד לטיפול (≤ 3 תרופות במינון מיטבי, כולל משתן)
2. יל"ד התקפי או תנודתי מאוד
3. יל"ד בגיל צעיר (פחות מ-40)
4. היפוקלמיה שאינה מוסברת על ידי טיפול משתן
5. אינסידנטלומה אדרנלית
6. אירוע קרדיווסקולרי חריג (כדוגמת קרדיומיופתיה מסוג Takotsubo)
7. הופעה של מאפיינים קליניים המחשידים לעודף הורמונלי:
 - a. התקפים של כאב ראש, הזעה ודפיקות לב
 - b. השמנה מרכזית עם סטריאות סגולות רחבות וחולשת שרירים פרוקסימלית
 - c. תווי פנים גסים, הגדלת כפות ידיים/רגליים
 - d. רעד, טכיקרדיה וירידה במשקל
 - e. היפרקלצמיה

הבירור צריך להיות ממוקד בהתאם לחשד הקליני, ולא להתבסס על "פאנל אנדוקריני" רחב.

להלן יפורטו הגורמים האנדוקריניים העיקריים ליל"ד והגישה האבחנתית המומלצת להם במסגרת רפואה אמבולטורית.

פיאוכרומוציטומה ופרגנגליומה (PPGL)

מדובר בגידולים נירואנדוקריניים ממקורות ספציפיים. פאוכרומוציטומה - גידול שמקורו בתאי כרומפין מהמדולה של בלוטת האדרנל, פאראנגליומה- גידול שמקורו מהגנגליונים הסימפתטיים והפאראסימפתטיים. מדובר בגידולים שבד"כ מפרישים קטכולאמינים, אם כי לא תמיד. מדובר בגידולים נדירים אשר מהווים פחות מ-1% מכלל האטיולוגיות של יל"ד, אולם אבחנתם חשובה מאוד, בשל יכולתם לחולל אירועים קרדיו-ווסקולריים מסכני חיים. נוסף על כך למקצתם, במיוחד אלו המתפתחים על רקע משפחתי או סינדרומטי, יש פוטנציאל ממאיר.

מתי לחשוד?

אין מקום לסקירה שגרתית ל-PPGL בחולה עם יל"ד יציב ללא רמזים קליניים. יש לבצע בירור ל-PPGL כאשר מתקיים אחד או יותר מהבאים (JWM, Volume 99, Issue 6, 1 June 2014):

1. התקפים חוזרים של כאב ראש הולם, הזעה ודפיקות לב
2. יל"ד התקפי או תנודתי מאוד
3. יל"ד עמיד לטיפול
4. אירוע קרדיווסקולרי בלתי מוסבר (לדוגמה: קרדיומיופטיה מסוג Takotsubo)
5. אינסידנטלומה אדרנלית שלגביה ב-CT בטן ללא חומר ניגוד מודגם מרקם לא הומוגני, או צפיפות מעל HU 10
6. צעירים מגיל 50 בעלי BMI נמוך מ-25 - עם סוכרת מטיפוס 2 עם/וללא תסמינים של עודף קטכולאמינים
7. סיפור אישי או משפחתי של PPGL או תסמונת גנטית רלוונטית

בהקשר של אינסידנטלומה אדרנלית - על פי הנחיות ESE/ENSAT משנת 2023 (M F', 2023 Jul 20;189(1)), ממצא שמתואר ב-CT בטן ללא חומר ניגוד כגוש הומוגני בצפיפות של פחות מ-10 HU תואם לרוב אדנומה שפירה ולכן פטור מבירור אנדוקריני ל-PPGL. לעומת זאת, בממצא בעל צפיפות גבוהה מ-10, או מרקם הטרוגני או קיום מאפיינים לא טיפוסיים אחרים - יש לבצע את הבירור.

סקירה ביוכימית ל PPGL

בדיקת הבחירה ל-PPGL היא מטהנפרינים חופשיים בפלסמה (עדיף בשיטת LC-MS/MS, כאשר זמינה) או איסוף שתן 24 שעות לקטכולאמינים מטהנפרינים ונורמטהנפרינים. לשתי בדיקות אלו רגישות גבוהה לאבחנה של PPGL, אם כי בדיקת הדם היא הרגישה ביותר (NPV=99%, כתלות בסדרה המחקרית).

שיטת הנטילה משפיעה מאוד על התוצאה המתקבלת, ולכן יש להקפיד על נטילת נכונה של הדגימה. נטילת דגימת פלסמה מחייבת שכיבה פרקדן למשך 20-30 דקות לפני הדגימה, והימנעות ממאמץ או סטרס בסמוך לבדיקה. נטילת איסוף שתן מחייבת הקפדה על איסוף הדגימה בכלי עם חומצה למשך 24 שעות סה"כ. שתי הבדיקות - פלסמה ושתן - מחייבות הכנה של מספר ימים קודם לכן בהימנעות מתרופות, מזונות ותבלינים מסוימים, אשר מפורטים בהפנייה לבדיקה - לבודופה, SNRI, תרופות סימפטומימטיות, נוגדי דיכאון טריציקליים, וכד'.

בעת פענוח תוצאות הבדיקה אין להסתמך על עלייה ברמות קטכולאמינים בלבד, שכן אלו תנודתיים ביותר ומגיבים מאוד לשינויים פיזיולוגיים כגון סטרס. עלייה של המטנפרינים, ובפרט רמה הגבוהה פי-2 מהגבול העליון של הנורמה, מחשידה מאוד לאבחנה.

המשך בירור וטיפול

מטופלים אלו זקוקים להכנה מורכבת, הדמייה, הערכה גנטית בחלק מהמקרים ולבסוף טיפול ניתוחי, שאחריו יהיו במעקב ארוך שנים במסגרת מרפאת מומחים. לכן, לצורך ביסוס האבחנה והמשך הערכה, מטופלים אלו יש להפנות לאנדוקרינולוג.

1. תוצאה ביוכימית גבולית - יש לחזור על בדיקת קטכולאמינים והמטהנפרינים. מטופלים שקיבלו אבחנה גבולית בבדיקת הפלסמה יעשו איסוף שתן, מטופלים שקיבלו תוצאה גבולית באיסוף שתן יבצעו בדיקה בפלסמה.
 2. תוצאה ביוכימית חד-משמעית - יש להשלים הדמייה אם טרם נעשתה. גם CT (עם או ללא חומר ניגוד) וגם MRI בטן הינם חלופות סבירות, שההכרעה לגביהן נעשית לפי שיקול קליני וזמינות. הדמייה תפקודית עם ^{123}I -MIBG, ^{68}Ga -DOTATATE PET או ^{18}F -FDG PET מסייעת במיקום גידולים חוץ-אדרנליים ובגרות.
- הטיפול העיקרי ב- PPGL הוא כריתה כירורגית במרכז רב-תחומי, לאחר הכנה תרופתית מתאימה. ההכנה הקדם-ניתוחית חיונית למניעת משבר יתר לחץ דם תוך-ניתוחי ומושגת בעיקר בטיפול בחוסמי אלפא.
- גם במקרה בהם המטופל טכיקרדי, אין לתת חסמי בטא לפני טיפול במינון נאות של חסמי אלפא, מחשש להחמרה בלחץ הדם.

לאחר הטיפול הניתוחי יש להמשיך לעקוב אחר החולים אחר הופעת גרורות ואו הופעת PPGL נוספים במיוחד, לאור העדר קריטריונים היסטולוגיים ברורים המחשידים לממאירות. ההמלצה הינה מעקב אחר מטהנפרינים בפלסמה או בשתן 2-6 שבועות לאחר ניתוח. המעקב הינו תלוי גנטיקה, גודל הגידול, מיקומו, רמת מטהנפרינים לאחר הניתוח. במקרים ספוראדיים מומלץ מעקב לפחות של 10 שנים, במקרים בעלי רקע גנטי המעקב הוא לכל החיים

תסמונת קושינג

תסמונת קושינג היא מצב נדיר הנגרם מחשיפה ממושכת לעודף קורטיזול. אף כי שכיחותה נמוכה, אבחנת התסמונת חשובה בשל הסיכון הקרדיווסקולרי הגבוה שהיא משיתה על המטופל, והאפשרות לריפוי במקרים מסוימים.

שימוש כרוני בגלוקוקורטיקואידים אקסוגניים (iatrogenic Cushing's syndrome) הוא הגורם השכיח ביותר. הגורמים האנדוגניים כוללים מחלת קושינג (אדנומה של יותר המח המפרישה ACTH) בכ- 70% מהמקרים, גדולי אדרנל המפרישים קורטיזול (20% מהמקרים) והפרשה אקטופית, למשל מגידולי ריאה נירואנדוקריניים (10% מהמקרים).

יש להבדיל בין תסמונת קושינג קלינית לבין הפרשה אוטונומית קלה של קורטיזול (Mild Autonomous Cortisol Secretion), המוגדרת כהפרשה אוטונומית קלה של קורטיזול, לרוב בהקשר של אינסידנטלומה אדרנלית (M F, Jul 20;189(1 2023)) ואינה נידונה בפרק זה.

מתי לחשוד?

אין מקום למדידת קורטיזול אקראי או קורטיזול בוקר כבדיקת סקירה. נוסף על כך, השמנה, סכרת או יל"ד כל אחד בפני עצמו אינם מהווים אינדיקציה לבירור (G, 2023 Dec 1;41(12)). יש לבצע סקירה נאותה לתסמונת קושינג בחולה יל"ד רק כאשר מתקיימים מאפיינים קליניים ברורים ומתקדמים של עודף קורטיזול, ובפרט כאשר מופיעים מספר סימנים יחד (M F, 2021 Dec;9(12)):

המאפיינים המחשידים העיקריים:

1. סטריאות סגולות רחבות
2. חולשת שרירים פרוקסימלית משמעותית
3. חבורות קלות ועור דק, אכימוזות ספונטניות, בעיקר בגפיים

4. פני ירח, אודם בפנים (פלטורה), צבירת שומן סופרא-קלוויקולרית
5. אוסטאופורוזיס בגיל צעיר או שברים ללא טראומה משמעותית
6. יל"ד בגיל צעיר בשילוב סוכרת או השמנה מרכזית חריגה
7. היפוקלמיה

לפני התחלת בירור - חשוב מאוד לשלול בתחקיר קליני חשיפה משמעותית לגלוקוקורטיקואידים אקסוגניים. יש לסקור את מגוון שיטות הטיפול בסטרואידים לרבות טיפול פומי, משאפים, משחות, וזריקות תוך מפרקיות או אפידורליות.

בדיקות סקר

מבחן דיכוי דקסמתזון 1 מ"ג (בשעה 23:00 עם מדידת קורטיזול בשעה 08:00 למחרת) הוא הבדיקה הפרקטית ביותר. במבחן זה, תוצאה של קורטיזול בוקר מעל 50 ננומול/ליטר נחשבת פתולוגית ודורשת המשך בירור.

לחלופין, ניתן לבצע:

- קורטיזול חופשי בשתן באיסוף 24 שעות
- קורטיזול לילי ברוק

זהירות בפירוש התוצאות

תסמונת קושינג אמיתית היא מחלה קשה הדורשת בירור וטיפול במרכז מומחים מיומן. אין לאבחן אותה על סמך בדיקה בודדת חריגה. האבחנה מחייבת הדגמת הפרעה בציר הקורטיזול בשתי שיטות שונות לפחות, מבין החלופות שהוצגו מעלה.

מצבים כגון השמנה קשה, דיכאון, היריון, שימוש בגלולות Oral Contraceptives, אלכוהוליזם או דום נשימה בשינה עלולים לגרום לתוצאות גבוליות במבחני הסקירה הנ"ל. בתוצאה גבולית או במטופל ללא הסתמנות קלינית ברורה - יש לחזור על הבדיקה בתנאים מיטביים או להפנות לייעוץ אנדוקריני.

המשך בירור וטיפול

במקרה של בדיקות סקר חיוביות והסתמנות קלינית תואמת - יש להפנות לאנדוקרינולוג להמשך בירור, הכולל מדידת ACTH והדמייה מכוונת בהתאם למיקום ולמקור המשוערים.

הטיפול הוא שילוב של ניתוח וטיפול תרופתי משלים, ומבוצע במסגרת מרכז ייעודי.

אקרומגליה

אקרומגליה היא מחלה נדירה הנגרמת ברוב המקרים מאדנומה של יותרת המוח המפרישה הורמון גדילה (Growth Hormone) המובילה לעלייה ברמות IGF-1. המחלה מתפתחת באיטיות לאורך שנים, ולכן האבחנה לעיתים מתעכבת. כ-40-60% מחולי אקרומגליה סובלים מגורמי סיכון קרדיווסקולריים כגון יל"ד, סוכרת ותסמונת דום נשימה בשינה. בשל השפעתו המורכבת של הורמון הגדילה על אברי הגוף השונים, לחלקם יש גם היפרטרופיה לבבית בחומרה שחורגת מהצפוי לפי לחץ הדם שלהם. לפיכך, מחיר העיכוב הוא חשיפת המטופל לסיכון מוגבר לתחלואה ותמותה קרדיווסקולרית. בנוסף לכך תיתכן עלייה בשכיחותם של גידולים מסוימים, בדגש על גידולי המעי הגס (L, 2014) (Nov;99(11)).

מתי לחשוד?

אין מקום לסקירה שגרתית לאקרומגליה בכל חולה עם יל"ד. האבחנה נשענת על רמת חשד קלינית גבוהה, לגבי קיום יל"ד המלווה בהביטוס הקליני האופייני:

1. הגדלת כפות ידיים או רגליים - שינוי במידת נעליים או טבעות
2. תווי פנים גסים, הגדלת הלסת התחתונה (פרוגנתיזם)
3. עיבוי שפתיים ולשון
4. הזעה מוגברת
5. דום נשימה בשינה
6. תסמונת התעלה הקרפלית דו-צדדית
7. כאבי ראש או הפרעות ראייה

כאמור מעלה, התקדמות איטית של הסימנים לאורך שנים היא מאפיין שכיח כך שלעתים הביטוס ברור מאוד מוחמץ בשל האיטיות בו הוא מתפתח. אם ברשות המטופל תמונות זמינות מהעבר, השוואת תווי פניו הנוכחיים לתצלומים מהעבר יכולה לעזור מאוד בקידום האבחנה.

בדיקת סקר

הבדיקה הראשונה והיחידה הנדרשת מחוץ למרפאה האנדוקרינית היא מדידת IGF-1 מתוקנן לגיל ומין. זאת, מאחר וערך תקין של IGF-1 שולל אקרומגליה ברוב המקרים. במקרה של ערך מוגבר - יש להפנות לאנדוקרינולוג להמשך בירור, הכולל תבחין העמסת גלוקוז (OGTT) להדגמת דיכוי GH, והדמיית MRI של יותרת המוח (L, 2014 Nov;99(11)). יודגש שאין לבצע מדידת GH אקראית כבדיקת סקר לאקרומגליה.

המשך בירור וטיפול

האבחנה והטיפול מבוצעים במסגרת אנדוקרינולוגית ייעודית. הטיפול ניתוחי, ובערך במחצית המקרים (כתלות בגודל הנגע ההיפופיזרי) נדרש גם טיפול תרופתי משלים לצורך השגת רמיסיה נאותה (S, 2013 Sep;16(3)).

הפרעות בתפקוד בלוטת התריס

הפרעות בתפקוד בלוטת התריס שכיחות באוכלוסייה הכללית. חשיבותן בהקשר של יל"ד אינה בכך שהן מהוות הסבר בלעדי לבעיה, אלא בעובדה שלהפרעה הורמונלית משמעותית בציר בלוטת התריס יש השפעה ברורה על דפוס יל"ד שמתפתח אצל המטופל.

יתר תריסיות

עודף הורמוני תריס גורם לעלייה בתפוקת הלב, ירידה בתנגודת כלי דם היקפית והרחבת לחץ הדופק. התוצאה האופיינית היא:

- יל"ד סיסטולי
- לחץ דופק (Pulse Pressure) מוגבר
- טכיקרדיה ולעתים פרפור עליות

יש לחשוך ביתר תריסיות כאשר יל"ד סיסטולי מלווה באחד או יותר מהבאים:

- ירידה במשקל שאינה מוסברת
- רעד
- הזעה מוגברת
- אי-סבילות לחום
- טכיקרדיה או פרפור עליות חדש

בדיקת הסקר היא TSH (DS, 2016 Oct;26(10)). ערך מדוכא מחייב המשך בירור תפקודי תריס, מאחר ואיזון תפקוד בלוטת התריס יכול לסייע בשליטה בלחץ הדם.

תת-תריסיות

בתת תריסיות נצפית עלייה בתנגודת כלי דם היקפית, ולעתים קרובות:

- יל"ד דיאסטולי
- ברדיקרדיה יחסית
- עלייה במשקל
- עייפות ואי-סבילות לקור

גם כאן, בדיקת הסקר היא TSH (J, 2014 Dec;24(12)). טיפול תחליפי בלבותירוקסין מוביל לרוב לשיפור הדרגתי בלחץ הדם הדיאסטולי במהלך שבועות עד חודשים. מאידך, תת-תריסיות תת קלינית, ממצא שכיח מאוד באוכלוסיה הכללית, מהווה הסבר לא מספק ליתר לחץ דם משמעותי, ומחייבת חיפוש סיבות אחרות לבעיה.

מתי לבדוק תפקודי תריס בהקשר של יל"ד?

אין צורך בבדיקת TSH כחלק מסקירה שגרתית לכל חולה יל"ד (G, 2023 Dec 1;41(12)). מומלץ לבצע בדיקת TSH כאשר:

1. קיימים סימנים קליניים מחשידים
2. קיים דפוס סיסטולי עם לחץ דופק מוגבר בלתי מוסבר
3. מופיע פרפור עליות חדש
4. קיימת עמידות לטיפול ביל"ד ללא הסבר אחר

היפרפאראתירואידיזם ראשוני

היפרפאראתירואידיזם ראשוני (PHPT) הוא מצב הנגרם מהפרשה עודפת של PTH, למשל כתוצאה מקיום אדנומה בבלוטת הפאראתירואיד, המוביל להיפרקלצמיה כרונית. בקרב 40-60% מכלל החולים עם PHPT ניתן לאבחן יל"ד (JP, 2022 Nov;37(11)), אולם הקשר הסיבתי בין הבעיות אינו מבוסס באופן חד משמעי.

פתופיזיולוגיה אפשרית של יל"ד

הקשר הסיבתי בין עודף PTH, לבין היפרקלצמיה לבין יל"ד הינו מורכב ואינו לחלוטין ברור. מספר מנגנונים הוצעו להסביר את הקשר בין PHPT לבין יל"ד:

- היפרקלצמיה הגורמת לכיווץ שריר חלק בכלי הדם ולהגברת תנגודת היקפית
- הסתיידות כלי דם ושינוי אלסטיות עורקית
- השפעה ישירה של PTH על שריר הלב וכלי הדם
- אינטראקציה עם מערכת רנין-אנגיוטנסין

מתי לחשוד?

אין הצדקה לבדוק PTH כחלק מבירור שגרתי של יתר לחץ דם. יחד עם זאת, מדידת סידן בדם היא חלק סביר מביקורת בסיסיות רבות (תפקודי כליה/אלקטרוליטים), ובפרט משום שזיהוי היפרקלצמיה מחייב בירור ממוקד ל PHPT בשל השלכות כלייתיות ושלדיות אפשריות.

יש לחשוד בקיום PHPT כאשר מתועדת היפרקלצמיה, במיוחד בנוכחות אחד או יותר מהבאים:

- אבני כליה
- אוסטאופורוזיס או שברים
- חולשת שרירים
- עייפות ושינויים קוגניטיביים

האבחנה מבוססת על היפרקלצמיה יחד עם רמת PTH שאינה מדוכאת.

השפעה על לחץ הדם

ההשפעה של פאראתירואידקטומיה על איזון יל"ד אינה עקבית. בחלק מהחולים יש לצפות לשיפור, ובחלק לא. משום כך, אין לראות בניתוח טיפול ייעודי ליתר לחץ דם, אלא טיפול במחלת היסוד האנדוקרינית של בלוטת הפרטירואיד, ורק כאשר מתקיימות אינדיקציות לכך כמקובל בקווים המנחים לבעיה זו (JP, 2022 Nov;37(11)).

תסמונות מינרלוקורטיקואידיות נדירות

הכוונה למטופלים עם יל"ד, היפוקלמיה ורנין מדוכא. רוב החולים העונים לתיאור זה סובלים מהיפראלדוסטרוניזם ראשוני (GK, Volume 110, Issue 9, September 2025). אשר נידון בפרק נפרד. עם זאת, כאשר מתקיים דיכוי של רנין ללא עלייה באלדוסטרון - יש לשקול מצבים נדירים יותר של פעילות מינרלוקורטיקואידית שאינה תואמת להיפראלדוסטרוניזם ראשוני.

זיהוי הפנוטיפ

יש לחשוד בתסמונת מינרלוקורטיקואידית לא-אלדוסטרונית כאשר מתקיימים:

- יל"ד משמעותי, לעתים בגיל צעיר
- היפוקלמיה
- אלקלוזיס מטבולית
- רנין מדוכא
- אלדוסטרון נמוך או תקין-נמוך

אטיולוגיות

מצבים אלו נגרמים ע"י מגוון תסמונות נרכשות או מולדות (PM, 1999 Apr 17;353(9161))

(PW, 2010 Sep;95(9)) (RP, 2001 Feb 23;104(4)) עליהן נמנה -

- Apparent Mineralocorticoid Excess - מולד, כתוצאה מחסר באנזים 11β -HSD2, או נרכש, כתוצאה מחשיפה לליקוריץ.
- Liddle - מוטציה בגן לתעלות ENaC באבובית הדיסטלית.
- Gordon - מוטציה בגן WNK1/WNK4, נקרא גם Pseudohypoaldosteronism Type 2.
- מצבים נדירים של CAH - מחסור ב 11β -hydroxylase, מחסור ב 17α -Hydroxylase.

היפרפלזיה אדרנלית מולדת (Congenital Adrenal Hyperplasia - CAH)

מדובר בקבוצה של הפרעות אוטוזומליות רצסיביות הגורמות להפרעה בביוסינתזה של סטרואידים אדרנליים. שתי הצורות העיקריות הקשורות ליל"ד הן: מחסור ב- 11β הידרוקסילאז וחסר ב- 17α הידרוקסילאז/17,20 - ליאז חסר ב-11 בטא הידרוקסילאז מהווה כ-5-8% ממקרי CAH. מחסור באנזים זה מונע את המרת 11deoxycortisol לקורטיזול ו- $11\text{deoxycorticosterone}$ (DOC) לקורטיקוסטרון. ל-DOC יש פעילות מינרלוקורטיקואידית והצטברות שלו גורמת ליל"ד, היפוקלמיה, עם דיכוי של רנין ואלדוסטרון.

הטיפול מבוסס גלוקורטיקואידים (הידרוקורטיזון), הטיפול מפחית את רמות ה-ACTH מפחית יצור DOC ומשפר את יל"ד. ייתכן וידרשו גם תרופות חוסמות הרצפטור למינרלוקורטיקואידים לאיזון מיטבי של ל"ד כגון ספירונולקטון או אפארנון.

מחסור ב 17α - הידרוקסילאז/17,20 - ליאז (17α -Hydroxylase/17,20-Lyase) מהווה צורה נדירה יותר של CAH הגורמת להפרשה עודפת של מינרלוקורטיקואידים (DOC), ומחסור בהורמוני מין (מוביל להיפוגונדיזם). חולים צעירים עם מחסור באנדרוגנים ויל"ד צריכים להיבדק לאטיולוגיה זו. גם כאן, החלפה בגלוקורטיקואידים מדכאת ACTH ומשפרת את לחץ הדם.

איך לשלב זאת בפרקטיקה?

רוב רופאי הקהילה לעולם לא יפגשו תסמונות אלו. עם זאת, חשוב לזהות את הרגע שבו התמונה אינה מתאימה להיפראלדוסטרניזם טיפוסי:

רנין נמוך + אלדוסטרון לא גבוה + היפוקלמיה/היפרקלמיה = לעצור ולחשוב מחדש על האבחנה.

בשל נדירותם ומורכבותם, חולים אלו מחייבים הפנייה לאנדוקרינולוג להמשך בירור גנטי והורמונלי ממוקד.

סיכום ומסרים מרכזיים

1. מרבית מקרי יל"ד הם ראשוניים ואינם דורשים בירור אנדוקריני רחב.
2. בירור אנדוקריני מוצדק כאשר קיימים מאפיינים קליניים חריגים, גיל צעיר, עמידות לטיפול, היפוקלמיה או אינסידנטלומה אדרנלית.
3. האבחנה של יל"ד אנדוקריני נשענת על זיהוי פנוטיפ קליני אופייני וביצוע בדיקה ממוקדת אחת, ולא על "פאנל" בדיקות רחב.
4. אין לאבחן מחלה אנדוקרינית משמעותית על סמך בדיקה בודדת חריגה ללא התאמה קלינית.
5. כאשר מתקיימת אי התאמה בין פנוטיפ קליני לממצאים מעבדתיים - יש לעצור ולבחון מחדש את האבחנה, ולעתים להפנות ליעוץ אנדוקריני ייעודי. (JP, 2022 Nov;37(11)) (GK, Volume 110, Issue 9, September 2025)

References

1. DS, R. (2016 Oct;26(10)). 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*, 1343-1421.
2. G, M. (2023 Dec 1;41(12)). 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Associat. *J Hypertens*, 1874-2071.
3. GK, A. (Volume 110, Issue 9, September 2025). Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *JCEM*, 2453-95.
4. J, J. (2014 Dec;24(12):). Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*, 1670-751.
5. JP, B. (2022 Nov;37(11)). Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *JBMR*, 2293-2314.
6. JWM, L. (Volume 99, Issue 6, 1 June 2014). Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *JCEM*, 1915-1942.
7. L, K. (2014 Nov;99(11)). Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *JCEM*, 3933-51.
8. M, F. (2021 Dec;9(12)). Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 847-875.
9. M, F. (2023 Jul 20;189(1)). European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*, G1-G42.
10. PM, S. (1999 Apr 17;353(9161)). Mineralocorticoid hypertension. *Lancet*, 1341-7.
11. PW, S. (2010 Sep;95(9)). Congenital Adrenal Hyperplasia due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Guideline. *JCEM*, 4133-60.
12. RP, L. (2001 Feb 23;104(4)). Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell*, 545-56.
13. S, M. (2013 Sep;16(3)). A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary*, 294-302.

פרק 17

היפראלדוסטרוניזם ראשוני - PA - Primary Aldosteronism

ד"ר נעמי נידם

ד"ר גדי שלומאי

בעבר סברו שהיפראלדוסטרוניזם ראשוני, אשר נקרא גם מחלת/תסמונת Conn הוא סיבה נדירה ללחץ דם שניוני. אולם, עדויות מצטברות מראות שהיפראלדוסטרוניזם ראשוני שכיח יותר מכפי שחשבנו.

היפראלדוסטרוניזם ראשוני (PA) מהווה הסיבה השכיחה ביותר ליל"ד שניוני. 20% - 30% מהמטופלים עם יל"ד עמיד אמיתי סובלים מהיפראלדוסטרוניזם, ועל כן ההנחייה היום הינה לסקור כל מטופל עם יתר לחץ דם ל-PA.

אנו מאמצים בהנחיות אילו את ההנחיות הקרדיולוגיות האירופאיות (ESC) ואת הנחיות החברה האנדוקרינית (ES-Endocrine Society). זו הפעם הראשונה שאטיולוגיה ליל"ד שניוני, אשר התרגלנו לקשר לפנוטיפ מסויים, מקבלת המלצה גורפת לסקירה של כלל המטופלים עם יתר לחץ דם קבוע מוכח.

היפראלדוסטרוניזם ראשוני קרוי כך משום שישנה הפרשה אוטונומית, מוגברת של אלדוסטרון מה-glomerulosa zona בקורטקס של האדרנל, וזאת בהיעדר הגירוי שבדרך כלל מביא להפרשת אלדוסטרון (עלייה ברנין ובאנגיוטנסין II או היפרקלמיה). למעשה במנגנון של היזון חוזר, העלייה בספיגת הנתרן (המלח) המתווכת על ידי אלדוסטרון, והעלייה בנפח החוץ תאי והתפתחות יתר לחץ דם, מביאים לדיכוי הרנין. באופן קלסי למדנו על כך שמרבית המקרים נובעים מהיפרפלסיה דו צדדית או אדנומה חד צדדית של בלוטת האדרנל, אך למעשה ברב המקרים ישנם איים מיקרוסקופיים מפרישי אלדוסטרון באחד או 2 האדרנלים, וההדמייה תקינה לגמרי.

מהבנת מנגנון זה נגזרות 2 תובנות חשובות :

תובנה ראשונה: **הרנין הנמוך (המדוכא) הוא בלב הבעיה** הקרויה היפראלדוסטרוניזם ראשוני, והוא מבטא את הדיכוי של אנגיוטנסין I ואנגיוטנסין II, ואת הירידה בספיגת המלח לאורך הנפרון. הירידה בספיגה גורמת להגעת נתרן מוגברת לנפרון הדיסטלי, וזו, יחד עם העלייה ברמות אלדוסטרון, מביאה לספיגה מוגברת של נתרן לתוך הדם (דרך תעלת ה-eNac), והפרשה מוגברת של אשלגן וביקרבוונט לחלל הנפרון ולשתן.

תובנה שנייה קשורה להבנה שהטיפול היסודי ב-PA הינו קודם כל הפחתת מלח בתזונה.

ניתן לאפיין פנוטיפ של מטופלים עם היפראלדוסטרוניזם ראשוני: לעיתים נראה תסמונת מטבולית והשמנה (הקשורים גם כן להפרשה אוטונומית של אלדוסטרון), פרפור עליות (השפעה לבבית מזיקה של אלדוסטרון + אשלגן נמוך), דום נשימה בשינה (כביטוי לעודף נפח באזור הלרינקס), נטייה לאשלגן נמוך או תקין-נמוך (עד 4.5 מילימול לליטר), אלקלוזיס (ביקרבוונט גבוה), נתרן בגבול העליון של הנורמה (140-145 מילימול לליטר) כביטוי לירידה בהפרשת ADH והפרשה מוגברת של מים חופשיים (תוצאה ישירה של עודף נפח) או כביטוי לירידה בתגובתיות ל-ADH (תוצאה של היפוקלמיה ארוכת שנים). אילו יביאו לפוליאוריה ונוקטוריה בולטות.

הקראטינין יכול להיות נמוך (היפרפילטרציה בגלל עודף נפח), תקין או מוגבר (כתוצאה מ-hypertensive nephrosclerosis או מ-hypokalemic nephropathy).

למרות כל הנ"ל, המחלה הינה שכיחה מאד וחמקמקה, ועל כן יש לסקור את כלל הנבדקים עם יתר לחץ דם, ומוטב לעשות זאת בשלב מוקדם, מכיוון שריבוי תרופות מקשה על פיענוח התוצאות.

מספר עבודות הראו שאלדוסטרוניזם ראשוני כרוך בסיכון מוגבר לאי ספיקת לב, מחלת לב איסכמית, שבץ מוחי, אי ספיקת כליות ופרוטיאנווריה, וכן חרדה ודיכאון, מעל ומעבר לסיכון הנצפה ביתר לחץ דם ללא PA (טבלא 1).

Odds ratios for outcomes in patients with primary aldosteronism when compared with similar patients with essential hypertension

Outcomes	Odds Ratio	95% Confidence Interval
Coronary artery disease (myocardial infarction or revascularization)	1.77	1.10-2.83
Stroke	2.58	1.93-3.45
Atrial fibrillation	3.52	2.06-5.99
Heart failure	2.05	1.11-3.78
Diabetes	1.33	1.01-1.74
Metabolic syndrome	1.53	1.22-1.91

Data from Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(1):41-50.

טבלה 1 - מאבחנה

בדיקות סקר

כאמור ההנחיות המעודכנות (PMID:40658480) ממליצות על ביצוע בדיקת סקר לכל מטופל עם יתר לחץ דם.

בדיקת הסקר המומלצת כוללת רמת רנין אלדוסטרון ואשלגן בשעות הבוקר, בצום, ורצוי במצב ישיבה לצורך אחידות (PMID:26934393 PMID:40658480).

אנו נתייחס במהלך הפרק לבדיקת רנין ואלדוסטרון בשיטת immunoassay הנפוצה בישראל.

מומלץ לבצע את הבדיקה לפני תגבור טיפול, מכיון שכלל התרופות משפיעות על פענוח התוצאות. גם מתן באינדיקציה אחרת (למשל חוסמי ביתא לטכיקרדיה על חדרית או מחלת לב איסכמית) ישפיעו על הבנת הערכים המתקבלים. חשוב במיוחד לבצע את הבדיקה לפני מתן טיפול מוכוון אלדוסטרון (אלדקטון, ספירונולקטון, פינרנון, אמילוריד, קלוריל, בקסדרוסטט (ASI) או גלולות פרוגסטיניות בעלות פעילות דמויית MRA).

במידה והרופא המטפל מעוניין לתגבר טיפול, מומלץ לבקש מהמטופל לבצע את בדיקות הדם קודם ויום אח"כ לתגבר את הטיפול התרופתי. יש לתעד תחת אילו תרופות ואילו ערכי אשלגן בוצעה בדיקת הסקר.

למען הנוחות מובאות כאן 4 טבלאות שונות לבירור תוצאות הסקר הראשוני לאבחון היפראלדוסטרוניזם. על הרופא המטפל להכיר את המעבדה המקומית, ולדעת האם רנין נבדק כרנין ישיר (direct renin, PRC- plasma renin concentration) במילימול לליטר (= מיקרומול למיליליטר) או בצורת פעילות רנין (PRA - plasma renin activity) בננוגרם למילימטר לשעה, וכן האם אלדוסטרון מדווח ביחידות ננוגרם לדציליטר או פיקומול לליטר. אזי יש לבחור את הטבלא המתאימה.

בכל אופן על מנת שהסקירה תיחשב חיובית, צריך שגם הרנין יהיה נמוך מערך כלשהוא, גם האלדוסטרון יהיה גבוה מערך כלשהוא וגם היחס אלדוסטרון לרנין (ARR) יהיה גבוה מערך כלשהוא.

טבלה 2א

	סקירה חיובית (3 התנאים צריכים להתקיים)
שווה או קטן מ- 8.2 מילימול לליטר	רמות רנין ישיר (PRC, DRC)
שווה או גדול מ- 10 ננוגרם לדציליטר	רמות אלדוסטרון
גדול מ- 2.5 ננוגרם/ דציליטר/ מילימול/ ליטר	יחס ARR

טבלה 2ב

	סקירה חיובית (3 התנאים צריכים להתקיים)
שווה או קטן מ- 8.2 מילימול לליטר	רמות רנין ישיר (PRC, DRC)
שווה או גדול מ- 277 פיקומול לליטר	רמות אלדוסטרון
גדול מ- 70 פיקומול/ מי ליחידות	יחס ARR

טבלה 2ג

	סקירה חיובית (3 התנאים צריכים להתקיים)
שווה או קטן מ- 1 ננוגרם למ"ל לשעה	פעילות רנין בפלסמה (PRA)
שווה או גדול מ- 10 ננוגרם לדציליטר	רמות אלדוסטרון
גדול מ- 20 נ"ג/ד"ל/נ"ג/מ"ל/שעה	יחס ARR

טבלה 2ד

	סקירה חיובית (3 התנאים צריכים להתקיים)
שווה או קטן מ- 1 ננוגרם למ"ל לשעה	פעילות רנין בפלסמה (PRA)
שווה או גדול מ- 277 פיקומול לליטר	רמות אלדוסטרון
גדול מ- 555 פיקומול/ליטר/נ"ג/מ"ל/שעה	יחס ARR

תוצאת סקירה חיובית מעידה על possible PA, ומחייבת התייחסות להשפעת תרופות וכן רמות אשלגן על התוצאה. מומלץ בשלב זה להיוועץ, במידה וישנה השפעה מורכבת של תרופות ומלחים, עם מומחה ללחץ דם.

לעתים ישנה השפעה מסוימת של ציר ה- ACTH קורטיזול, על הפרשת אלדוסטרון, והשפעה זו מחדדת את השונות בהפרשת אלדוסטרון לאורך שעות היממה. על כן יש הממליצים על איסוף שתן 24 שעות לנפח, קריאטינין, נתרן, אשלגן ואלדוסטרון, להערכת ההפרשה על פני כל היממה.

בהקשר זה, ישנה גם המלצה לבצע תבחין 1mg dexamethasone suppression test. אין לבצע בדיקה זו יחד עם בדיקות הדם המהוות את הסקר (רנין, אלדוסטרון, אשלגן).

ישנם מספר גורמים עיקריים, אשר עלולים להשפיע על רמות DRC/PRA או PAC ולשבש את תוצאות הבדיקה; היפוקלמיה עלולה להפחית רמות אלדוסטרון (FN), חוסמי בטא ותרופות סימפטוליות מרכזיות (קלונדין, נורמופרסאן) מפחיתים רנין (FP) ומעכבי ACE ו- ARB, משתנים למיניהם, ובעיקר חוסמי הרצפטור לאלדוסטרון (Mineralocorticoid receptor antagonists - MRA), מעלים רמות רנין (FN). טבלא 3 מציגה את השפעת התרופות השונות.

טבלה 3

False Positive		False Negative	
Beta blockers	Decrease renin	Diuretics	Increase renin
clonidine	Decrease renin	ACE-I, ARB	Increase renin, decrease Aldo
methyldopa	Decrease renin	Dihydropyridines CCB	Increase renin, decrease Aldo
NSAIDS	Decrease renin	SGLT inhibitors	Increase renin
OCP	Decrease renin	SSRI	Increase renin
Drospirenone MRAs	Increase aldosterone (increase renin)	Drospirenone MRAs	Increase Renin (increase aldosterone)

במקרים בהם קיים חשד קליני גבוה אך התוצאה שלילית, מומלץ לתקן היפוקלמיה ולהשהות תרופות רלוונטיות (במידת האפשר) לפחות לשבועיים. מומלץ להשהות טיפול ב-MRA (לפחות 4 שבועות טרם הבדיקה), למעט מקרים בהם רנין נותר מדוכא למרות טיפול זה. במקרים בהם בדיקת הסקר חיובית, אך החשד הקליני נמוך, במיוחד במטופלים הנוטלים חוסמי בטא ו-PAC בטווח 10-15 נ"ג/דצ"ל (276-414 פג/מל), מומלץ להפסיק חוסמי בטא (לפחות שבועיים) ולחזור על הבדיקה (PMID:40658480). במידה וחלה החמרה קלינית או מעבדתית בעתיד, יש לשקול בדיקה חוזרת. תרופות אשר אינן משפיעות על ציר RAAS ויכולות להינתן כחליף (זמני) עד ביצוע הבדיקה הן VERAPAMIL SR (80-360 מ"ג), הידרלזין (10 עד 50 מ"ג פעמיים/שלוש פעמים ביום), דוקסזוסין (1-16 מ"ג ליום). פעמים רבות ניתן לנתח את תוצאות בדיקות הסקר והבדיקות המתקדמות (ראה להלן) ללא צורך בהחלפת תרופות.

מבחני דיכוי אלדוסטרון

בעבר היה נהוג לבצע בדיקות "אשרור" לאחר סקר חיובי. עם זאת, בשנים האחרונות, השילוב של העדר מידע ממחקרים פרוספקטיביים, וכן תוצאות מחקרים תצפיתיים, המשקפות חוסר עקביות ומהימנות מוגבלת של מבחנים אלה, מעלות ספק באשר למקומם בתהליך האבחנה של PA (PMID:27600182, PMID:35652330, PMID:36373399, PMID:24863855). בהתאם לכך, בהנחיות 2025 הוגדרו מבחנים אלה כ"מבחני דיכוי אלדוסטרון" ולא כבדיקות אשרור, והם אינם נדרשים באופן גורף, אלא רק במצבים מסוימים. (PMID:40658480). השלב הראשון בהחלטה הוא ריבוד הסיכוי למחלה חד-צדדית (lateralizing disease). כאשר ההסתברות למחלה חד-צדדית גבוהה, קרי, יתר לחץ דם עמיד, היפוקלמיה וכן $PRA > 0.2$ נ"ג/מ"ל/לשעה או $DRC > 2$ מילי-יחידות/ליטר ו- $PAC < 20$ נ"ג/דצ"ל (276 פמול/ליטר), אין צורך במבחן דיכוי.

גם במקרים של הסתברות נמוכה למחלה חד-צדדית, קרי, נורמוקלמיה ו- $PAC > 11 \sim$ נ"ג/דצ"ל (303 פיקומול/ליטר), אין צורך במבחן דיכוי. במצבים של מוטציות משפחתיות או אי התאמה לטיפול ניתוחי, הבדיקה מיותרת.

בישראל מבחן הדיכוי השכיח הוא מבחן דיכוי באמצעות normal saline בעירוי של 2 ליטר במשך 4 שעות. הבדיקה מתבצעת בישיבה (PMID:24762111), בדיקת דם ל-PAC ואשלגן נעשית טרם התחלת הבדיקה ולאחר 4 שעות נמדד PAC פעם נוספת. סף הדיכוי של 10 נ"ג/דצ"ל (276 פיקומול/ליטר), מהנחיות האגודה לאנדוקרינולוגיה ב-2016, (PMID:26934393) שונה ל-7.8 נ"ג/דצ"ל (217 פמול/ליטר) בהנחיות הנוכחיות (PMID:40658480) - זהו שינוי בעל משמעות קלינית שמוביל לזיהוי מטופלים נוספים עם PA.

מבחן דיכוי נוסף הינו מבחן העמסת מלח. יש להדריך את המטופל לאכול תזונה עשירה במלח ל-3 ימים וביום הרביעי לבצע איסוף שתן מלא לנפח, קריאטינין, נתרן, אשלגן ואלדוסטרון. נוכחות מעל 10 מיקרוגרם אלדוסטרון ביממה, בהינתן 200 מילימול נתרן באיסוף שתן ויותר, מהווה עדוות למבחן דיכוי חיובי.

סיווג (subtype classification)

עד לפני כמה שנים נהוג היה לסווג PA בעיקר למחלה חד צדדית (aldosterone producing adenoma - APA) המהווה 35% מהמקרים או היפרפלזיה דו-צדדית (Bilateral idiopathic hyperplasia), המהווה 60% מהמקרים (PMID:17492946). כיום ברור כי החלוקה הדיכוטומית פשטנית מדי. בשנת 2021 פורסמו הנחיות היסטופתולוגיות, אשר שופכות אור רב על הפתופיזיולוגיה של PA (PMID:32717746). בעזרת צביעות אימונוהיסטוכימית ל-CYP11B2, ההנחיות מסווגות את הממצאים הפתולוגיים לשתי קבוצות עיקריות: ממצאים קלאסיים וצורות שאינן קלאסיות. הצורה הקלאסית היא APA, המוגדרת כממצא דיסקרטי מעל 1 ס"מ. הצורות הלא קלאסיות מתחלקות לקשרית הקטנה מ-1 ס"מ (Aldosterone producing nodule), למיקרו-קשריות (aldosterone producing micro nodules), שהם צברי תאים מפרישי אלדוסטרון שאינם מאורגנים כקשריות מובחנת, וכן צורות שונות של היפרפלזיה, בין אם צברים של קשריות/מיקרו-קשריות או היפרפלזיה דיפוזית, הנוצרת מרצועת תאים רחבה ורציפה. בישראל, צביעה אימונוהיסטוכימית ל-CYP11B2 מבוצעת במספר מצומצם של מרכזים רפואיים.

שלב הסיווג מתחיל ב-CT בטן ללא חומר ניגוד, שהוא הדמיית הבחירה (PMID:40658480, PMID:37318239) במידה וקיים ממצא אדרנלי, יש להעריך פוטנציאל ממאיר ולבצע מבחן דיכוי דקסמתזון במינון נמוך, כדי לשלול הפרשה משולבת עם קורטיזול (PMID:40658480). דימות לבדו מוגבל עקב שיעור גבוה של ממצאים מקריים באדרנל באוכלוסייה הכללית (כ-5-10%), שאינם בהכרח פעילים הורמונלית, וכן בשל ממצאים קטנים ופעילים הורמונלית, שאינם מודגמים תמיד באמצעות CT או MRI (PMID:40658480, PMID:37318239). לפיכך, adrenal venous sampling - AVS נחשב זה שנים "תקן הזהב" לסיווג הצד המפריש. עם זאת, לאורך השנים בוצעו מספר מחקרים בניסיון לערער על חיוניות AVS בתהליך הסיווג. על אף מספר מחקרים שלא הראו יתרון ל-AVS על פני CT/MRI בלבד (PMID:27325147, PMID:33146695, PMID:37793023), מכלול הנתונים מעיד כי ל-AVS עליונות לזיהוי הצד המפריש ביתר, וכן יתרון ככלי ניבוי להצלחה קלינית וביוכימית לאחר ניתוח (PMID:40658480, PMID:19721021, PMID:26555126, PMID:40658500, PMID:29987100, PMID:24796926, PMID:32868641, PMID:35612811). ההמלצה מאיגודים מקצועיים לאורך השנים היא ביצוע AVS לצורך סיווג PA. יוצאי דופן הם מטופלים צעירים, עם PA משמעותי, או היפוקלמיה וממצא חד-צדדי בקוטר 1 ס"מ לפחות, או כאשר קיימת הפרשה אוטונומית משולבת של קורטיזול וממצא חד-צדדי ברור בדימות (PMID: 40658480).

מאחר ו-AVS מוגבל בזמינותו, פולשני ותלוי בניסיון מבצע, מזה למעלה מעשור נעשים ניסיונות למצוא חלופות לסיווג PA באמצעות בדיקות דימות מבוססות רפואה גרעינית. שני סוגי של מיפויים גרעיניים, 11C-Metomidate PET/CT ו-68Ga-pentixafor PET/CT, נראים מבטיחים בעבודות שפורסמו בעיתונים מובילים בשנים האחרונות (PMID:36646800, PMID:40030172, PMID:37477496, PMID:36795418), אך אינם זמינים במקומות רבים בעולם, כולל ישראל. ההנחיות העדכניות עדיין ממליצות על AVS כבדיקת הבחירה לסיווג PA (PMID:40658480).

טיפול

הגבלת נתון בדיאטה - כפי שנהוג ביתר לחץ דם ראשוני, יש לעודד הגבלה של נתון תזונתי גם בקרב חולים עם היפראלדוסטרוניזם ראשוני. מבחינה פיזיולוגית, הפחתה יעילה בצריכת הנתון התזונתי עשויה להוביל לתת נפת, המביאה לעלייה הן ברנין והן באנגיוטנסין II. עלייה זו באנגיוטנסין II גורמת לירידה באספקת נתון למקטע הדיסטלי של הנפרון, ובכך מגבילה את ההשלכות הפתולוגיות של ספיגה חוזרת דיסטלית של נתון המתווכת עלידי אלדוסטרון.

טיפול תרופתי

טיפול תרופתי ממוקד ב- Primary Aldosteronism

טיפול תרופתי ממוקד ב- PA מבוסס בעיקר על חסימת הקולטנים המינרלוקורטיקואידים, (MRAs) במטרה לנרמל היפוקלמיה, לשפר שליטה בלחץ הדם ולהפחית סיכון קרדיו-וסקולרי. ה- Society Endocrine ממליצה על טיפול PA ספציפי (תרופתי או ניתוחי) כעדיף על טיפול כללי ביתר לחץ דם.

- בחולה עם PA שאינו מועמד לניתוח, או שאינו מעוניין בו, מומלץ להתחיל טיפול תרופתי ב- MRA לכל החיים.
 - בחולה שבו הסבירות למחלה חד-צדדית נמוכה (למשל לפי הדמייה ופרופיל הורמונלי) טיפול תרופתי נחשב גישה ראשונית סבירה גם לפני בירור מלא למחלה חד צדדית.
- יש להתחיל טיפול באלדקטון (ספירונולקטון) כתרופה מועדפת. המינון ההתחלתי יהיה בד"כ 25-12.5 מ"ג. יש לטטר את המינון על פי תגובת לחץ הדם, עליית האשלגן וביטול הדיכוי של רנין. הטיפול ניתן פעם ביום, בד"כ בוקר. תגובה טובה לטיפול הינה כאשר לחץ הדם מאוזן על פי ההנחיות, אשלגן גדול מ 3.5 מילימול לליטר ללא תוספי אשלגן, ורמת הרנין הישיר הינה מעל 10 מילימול לליטר. תגובה מיטבית לטיפול ב- MRA נצפית רק כעבור 3-4 שבועות טיפול. עקב תופעות לוואי הורמונליות מספירונולקטון, בייחוד בגברים (גניקומסטיה, רגישות בשדיים, ירידה בחשק מיני, erectile dysfunction), יש המעדיפים לעבור בגברים לטיפול באפלטון (inspra), שהינו MRA עם אפיניות מוגברת לקולטן המינרלוקורטיקואידלי ופחות לקולטן האנדרוגני (טבלא 5). אפלטון ניתן פעמיים ביום.

טבלה 4

מאפיין	Spirolactone (Aldactone)	Eplerenone
מנגנון	אנטגוניסט לא-סלקטיבי ל-MR; נקשר גם לרצפטורי אנדרוגן ופרוגסטרוגן.	אנטגוניסט סלקטיבי יותר ל-MR; כמעט ללא פעילות על רצפטורי מין.
מינון התחלה טיפוי ב-PA	12.5-25 מ"ג ליום, לרוב במנה יחידה.	25 מ"ג פעם או פעמיים ביום או 25-50 מ"ג ליום, מחולקים לשתי מנות (בוקר-ערב), בשל מחצית חיים קצרה.
טווח מינונים אופייני ב-PA	25-75 מ"ג/יום ברוב החולים; בדרך כלל אין צורך לעבור 100 מ"ג/יום בשל עלייה חדה בתופעות הורמונליות.	יעילות בערך חצי מזו של Spironolactone; לעיתים נדרשים 50-100 מ"ג פעמיים ביום (סה"כ 100-200 מ"ג/יום) להשגת אפקט דומה.
תדירות מתן	לרוב 1-2 פעמים ביום; במינונים גבוהים מקובל לפצל.	מומלץ לתת פעמיים ביום (BID) ב-PA, כדי לפצות על מחצית החיים הקצרה ולהבטיח כיסוי לאורך היממה.
קצב טיטרציה	העלאת מינון הדרגתית, גם במרווחים של 6-8 שבועות, בהתאם ללחץ הדם, א"ר ורנין, בדומה לעיקרון הטיטרציה של Spironolactone.	העלאת מינון הדרגתית, במרווחים של 6-8 שבועות, לפי תגובת לחץ הדם, נורמליזציית א"ר ועליית רנין, תוך ניטור תפקודי כליה.
מחצית חיים	כ-1-2 שעות; מטבוליטים פעילים עד כ-16-20 שעות - אפקט פרמקודינמי ממושך.	כ-3-6 שעות, ללא מטבוליטים פעילים משמעותיים - מחייב לרוב מתן BID ב-PA.
תופעות לוואי עיקריות	גינקומסטיה, רגישות בשדיים, הפרעות מחזור, ירידה בליבידו ואימפוטנציה; היפרקלמיה וירידה ב-eGFR.	בעיקר היפרקלמיה וירידה ב-eGFR; תופעות הורמונליות נדירות בהרבה.
	אשלגן וקריאטינין; בדיקה לאחר 2-3 שבועות מהתחלת טיפול או מהעלאת מינון, ובהמשך כל 3-6 חודשים. ניטור	אשלגן וקריאטינין; בדיקה לאחר 2-3 שבועות מהתחלת טיפול או מהעלאת מינון, ובהמשך כל 3-6 חודשים.

אפשרויות טיפול נוספות הן מעכבי eNac כגון אמילוריד ומעכבי סינתיזה של אלדוסטרון. מעכבי סינתיזה אלדוסטרון פועלים בשלב המוקדם של היפראלדוסטרוניזם - מדכאים את ייצור ההורמון באדרנל, במקום לחסום את הקולטן להורמון. אמילוריד, לעומת זאת, פועל בקצה השרשרת, וחוסם את אחד החלבונים העיקריים שייצורו ופעילותו מתווכים ע"י אלדוסטרון - תעלת הנתרן האפיתליאלית - Epithelial Sodium channel - EnaC. אמילוריד קיים בארץ כתרופה בודדת (במינון 5 מ"ג) או בשילוב של 5 מ"ג אמילוריד עם 50 מ"ג HCTZ.

טיפול ניתוחי

במקרים של הפרשה חד-צדדית ברורה על פי AVS, ההמלצה היא כריתת אדרנל חד-צדדית (PMID:35976622), (PMID:37318239). קיימות עדויות ליתרון הניתוח על פני טיפול תרופתי במקרים המתאימים (PMID:29129576).

אין צורך בהכנה טרום-ניתוחית מיוחדת לפני אדרנלקטומיה שלמה. יש ליטול את מלוא הטיפול התרופתי עד בוקר הניתוח. לאחר הניתוח מומלץ להפסיק טיפול ב-MRA ותוספי אשלגן ולעקוב מקרוב אחר ערכי לחץ דם ורמות אשלגן. במידה וקיימת אבחנה של הפרשה משולבת אלדוסטרון - קורטיזול יש צורך בטיפול בתר-ניתוחי בסטרואידים עם הפחתה הדרגתית (PMID:35976622, PMID:37318239).

חשוב לתאם ציפיות עם המטופלים. רמות האשלגן מתאזנות כמעט תמיד, אך השפעת הניתוח על לחץ הדם משתנה ותלויה בגורמים נוספים, כגון משך המחלה והיסטוריה משפחתית של יתר לחץ דם (PMID:30255616). קריטריוני PASO - primary aldosterone surgical outcome score (PMID:28576687), אשר פורסמו ב-2017 משמשים כיום להערכת הצלחה קלינית וביוכימית לאחר ניתוח. את ההערכה הראשונית יש לבצע תוך 3 חודשים, אך התוצאים הסופיים מוגדרים רק לאחר 6-12 חודשים.

בשנים האחרונות גוברת ההבנה כי ישנם מטופלים אשר עשויים להרוויח מניתוח חד-צדדי גם במקרים בהם ההפרשה היא דו-צדדית על פי AVS. הבסיס להתפתחויות הללו קשור בהבנה טובה יותר של הפתופיזיולוגיה של PA וההכרה כי גם הפרשה דו-צדדית עשויה להיות אסימטרית ועל כן ברת טיפול ניתוחי (PMID:32717746, PMID:33077688). ניתוח חד-צדדי במחלה דו-צדדית רלוונטי במיוחד כאשר קיימות מגבלות לטיפול תרופתי ארוך טווח או העדר שיפור תחת טיפול זה, או כאשר יש אסימטריה מבנית או ביוכימית בולטת (ב-AVS אסימטריה ללא מובהקות על פי ערכי הסף) (PMID:29129576). במקרים מסוימים, ניתוח חד צדדי במחלה דו-צדדית עשוי להוביל להצלחה קלינית וביוכימית, הגם שלא מלאה, בהתאם לקריטריוני PASO. (PMID:33077688, PMID:36137555, PMID:40961217).

סיכום

היפראלדוסטרוניזם ראשוני מחייב התייחסות ייחודית של רופא המשפחה, הן בשל שכיחותו הרבה, שלא הייתה מוערכת עד לאחרונה, הן בשל הסיכונים הכרוכים בו, מעל ומעבר ללחץ הדם עצמו, והן בשל היכולת לטפל טיפול מוכוון אלדוסטרון- תזונה דלת מלח, חוסמי הקולטן המינרלוקורטיקואידי, חוסמי תעלת הנתרן בנפרון הרחיקני eNac, ובקרוב מעכבי אלדוסטרון סינתאז. טיפול תרופתי זה, וכן טיפול ניתוחי, המוצע למטופלים עם מחלה חד צדדית, הינו בעל פוטנציאל להפחתה ניכרת של תחלואה ותמותה.

פרק 18

תרופות הגורמות ליתר לחץ דם

ד"ר שני זילברמן-איצקוביץ

פרופ' לאוניד פלדמן

פרופ' מוטי מושקט

"The person who takes medicine must recover twice, once from the disease and once from the medicine."
Prof. Sir William Osler, MD (1849-1919).

תרופות, תוספי תזונה וחומרים שונים מהווים גורם משמעותי, לעתים תתמוערך, ליתר לחץ דם שניוני או לחוסר יכולת לאזן יתר לחץ דם קיים. תרופות אלו עשויות לגרום לעלייה ישירה בלחץ הדם, להחמיר יתר לחץ דם קיים, או לפגוע ביעילות הטיפול האנטיהיפרטנסיבי.

כ- 18% מהאוכלוסייה הבוגרת עם יתר לחץ דם משתמשים בתרופות העלולות להעלות לחץ דם או להפריע לפעילותן של תרופות להורדת לחץ דם (1,2). אוכלוסיות בסיכון מוגבר ליתר לחץ דם תרופתי כוללות: מטופלים עם אי ספיקת כליות כרונית (chronic kidney disease, CKD), מושגלי כליה, קשישים וחולי אי ספיקת לב (heart failure).

לפיכך, זיהוי יתר לחץ דם תרופתי והבנת המנגנונים הפתופיזיולוגיים העומדים בבסיסו הם שלב קריטי בהתמודדות עם יתר לחץ דם חדש, החמרה באיזון לחץ דם, או יתר לחץ דם עמיד לטיפול.

מנגנונים הקשורים ליצירת לחץ דם הנגרם מטיפול תרופתי מתחלקים למספר סוגים:

- צבירת נתרן ועלייה בנפח התוך כלי
- כיווץ כלי דם, (וזוקונסטריקציה ישירה) או הפעלה של מערכת העצבים הסימפתטית
- שינויים הורמונליים, כגון השפעה על מערכת הרנין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS), או השפעה על רצפטור מינרלוקורטיקואידי

מטרת פרק זה היא לסקור באופן שיטתי תרופות, תוספי תזונה וחומרים נפוצים העלולים לגרום ליתר לחץ דם, להחמיר איזון לחץ דם קיים, או לפגוע ביעילות הטיפול האנטיהיפרטנסיבי, ולהציע גישה קלינית מובנית לזיהוי, הערכה וטיפול ביתר לחץ דם שמקורו תרופתי.

תרופות ממשפחת non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) מהווים את אחת הסיבות השכיחות והלא מזהות לאי-איזון יתר לחץ דם בקהילה, במיוחד בקרב קשישים, חולי CKD וחולי אי-ספיקת לב. במטופלים עם יתר לחץ דם שאינו מאוזן או עם החמרה בלתי מוסברת בלחץ הדם, יש להתייחס לשימוש ב- NSAIDs כגורם הפיך פוטנציאלי, ולשקול הפסקה או החלפה של הטיפול בטרם הרחבת הטיפול האנטיהיפרטנסיבי. התרופות השכיחות הגורמות ליתר לחץ דם מוצגות בטבלה 1.

בשנים האחרונות הוכנסו לשימוש קליני תרופות רבות המשמשות לטיפול בגידולים ממאירים. חלק מהתרופות האונקולוגיות הן בעלות פוטנציאל לעליית לחץ דם. יתר לחץ דם משני לטיפולם אונקולוגיים אינו מהווה סיבה להפסקת טיפול מציל חיים, אך מחייב ניטור הדוק, זיהוי מוקדם והתאמת טיפול אנטיהיפרטנסיבי בהתאם למנגנון הפתופיזיולוגי ולפרופיל תופעות הלוואי של הטיפול האונקולוגי.

תרופות אונקולוגיות מוצגות בטבלה 2.

טבלה 1. התרופות השכיחות הגורמות ליתר לחץ דם

תרופות וחומרים	פירוט המנגנון ליתר לחץ דם ושכיחות התופעה	טיפול ליתר לחץ דם הנגרם מהתרופה
תרופות שכיחות בקהילה בעלות סיכון גבוה ליתר לחץ דם		
Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (3,4)	עיקוב 1 cyclooxygenase (COX) ו־2 וירידה בייצור פרוסטגלנדינים. המנגנונים כוללים: מניעה של מנגנון הרחבת כלי דם, צבירת מלח ומים, הפעלה של מערכת ה-RAAS, ושינוי התגובה לטיפול תרופתי אנטי-היפרטנסיבי לתרופות ממערכת ה-RAAS, חוסמי ביתא, ומשתנים. NSAIDs גורמים בממוצע לעליית לחץ דם של כ-5-8 מ"מ כ"כ, אך העלייה עלולה להיות משמעותית יותר במטופלים בסיכון (מחלות כליה, אי ספיקת לב, סוכרת ורקע של יתר לחץ דם).	הפסקת NSAIDs או החלפתה בתרופה שאינה מסוג NSAIDs באם ניתן. באם לא ניתן להפסיק הטיפול מומלץ להשתמש בתרופות שפעילותן אינה מושפעת מ-NSAIDs כגון חוסמי תעלות סידן.
Sodium Kayexalate, Sodium-Zirconium cyclosilicate, Sodium-Chloride, Sodium bicarbonate	תרופות המכילות נתרן, אשר חלקו ייספג ממערכת העיכול, ועל כן צבירה סיסטמית של מלח ומים. כמות הנתרן הנספגת תלויה מינון, ועלולה להוביל להחמרה באי ספיקת לב. יש לשים לב בתוספי תזונה לרכיבי נתרן שמוספים לעתים.	בשלב ראשון יש צורך בהפחתת המינון המצטבר, למינימום האפשרי. בנוסף מומלץ לטפל על ידי שילוב עם תרופות משתנות המורידות אשלגן כגון תיאזידים או משתני לולאה.
סטרואידים סיסטמיים או טופיקליים (5)	הטיפול בסטרואידים סיסטמיים יגרום לעלייה בלחץ הדם, והסיכון עולה ככל שמינון הטיפול גבוה יותר ומשך הטיפול ארוך יותר. קיימת השפעה ישירה של קורטיזול על הרצפטור למינרלוקורטיקואידים ועל כן צבירה של מלח ומים.	הגבלת צריכת מלח, ואם ניתן אז הורדת המינון יכולים לעזור באיזון לחץ הדם. טיפול תרופתי מומלץ כקו ראשון לרוב כולל משתנים - על מנת להפחית צבירת נתרן כחלק מהמנגנון העיקרי. מבין המשתנים, תיאזידים עדיפים על פני משתני לולאה (פוסיד) מכיוון שהם מפחיתים אובדן סידן ומונעים אוסטאופורוזיס משני לסטרואידים. קווי טיפול נוספים יכללו ACEi/ARBs
טיפול לגודש באף ושיעול (6) המכיל, pseudo ephedrine phenylephrine, xylometazoline, oxymetazoline	ואזוקונסטריקציה משנית להפעלה של רצפטורים מסוג α -1 adrenergic, מובילים ליתר לחץ דם וטכיקרדיה.	מומלץ להימנע במטופלים עם יתר לחץ דם לא נשלט. ניתן לשקול מעכבי רצפטור α 1 adrenergic.
סטרואידים אנאבוליים	טסטוסטרון הוא בעל אפקט מינרלוקורטיקואידי ואפקט של עליה בייצור אריתרופואטין בכליה	יש להפסיק טיפול באם מתפתח יתר לחץ דם ולהוריד מינון אם ניתן במטופלים שלא ניתן להפסיק את הטיפול.

יש להימנע משימוש במטופלות עם יתר לחץ דם עמיד לטיפול תרופתי או שאינו מאוזן. התופעה לרוב הפיכה עם הפסקת השימוש ל-3 חודשים. על מנת למנוע את העלייה בלחץ הדם, מומלץ להשתמש במדבקות ולא בטיפול פומי.	קיימת הפעלה של מערכת RAAS על ידי אסטרוגן, המובילה לאגירת מלח ומים. קיים קשר ישיר למינון האסטרוגן ולמשך הטיפול. טיפול הורמונלי בצורת מדבקות, בהשוואה לטיפול פומי באסטרוגן לא גרם לעליה דומה בלחץ הדם	גולות למניעת היריון (5), וטיפול הורמונלי חלופי לנשים לאחר מנופאוזה
ניתן לנסות מינונים נמוכים של משתנים כגון תיאזיד.	השפעה אנטי-אנדורגנית. מובילה לצבירת מלח והיפרוולמיה ככל הנראה משנית להשפעה על הפרשה הורמונלית באדרנל	Danazol לטיפול באנדומטריוזיס (6)
באם ניתן, יש לנסות להוריד את המינון של הטיפול או את תדירות הטיפול תוך שמירה על המוגלובין מטרה. בחולים אלה קיימת תגובה טובה לכל קבוצות התרופות ליתר לחץ דם, כולל ACEi/ARBs, משתנים, ומעכבי תעלות סידן.	עלולים לגרום להתפתחות או החמרת יתר לחץ דם בכ-20-30% מהמטופלים. המנגנון כולל כיווץ כלי הדם (vasoconstriction) ועלייה בצמיגות הדם (viscosity).	אנלוגים של אריתרופויאטין (Erythropoiesis-Stimulating Agents) המשמשים לטיפול באנמיה
יש לנטר את רמות התרופה בדם ולהימנע מטיפול עודף אם ניתן. האפקט של ציקלוספורין משמעותי יותר מטקרולימוס על לחץ הדם ויש לשקול אפשרות להחלפת הטיפול באם אפשרי. קיימים מחקרים שהדגימו שיפור בלחץ הדם עם חוסמי תעלות סידן (כגון אמלודיפין) ו-ARBs, ולפי הצורך שילוב עם תיאזידים. קיים מחקר אחד אשר המליץ להיזהר בשילוב עם ACEi וחוסמי ביתא.	כיווץ כלי הדם - סיסטמית וכלייתית משנית ל-endothelin-1 וירידה ב-NO, וצבירת מלח ומים. קיים קשר תלוי מינון התרופה ורמתה בדם.	-Calcineurin Inhibitors ציקלוספורין / טקרולימוס
הפסקת השימוש בחומרים הנרכשים באופן לא חוקי ממדינות אחרות לצורך ירידה במשקל.	מעכב reuptake של סרוטונין ונוראדנלין. נאסר לשימוש בארץ.	Sibutramine לירידה במשקל
תרופות שגורמות ליתר לחץ דם בשכיחות נמוכה		
האפקט על עליית לחץ הדם, ככל הנראה, תלוי מינון ועל כן במטופלים הסובלים מלחץ הדם ההמלצה הינה להפחית את המינון היומי המצטבר. ההמלצה הינה להגביל שימוש ל-4 גרם ליום. (7)	ברוב המקרים נחשב בטוח. אך קיים עיכוב על יצירת פרוסטגלנדינים, מ-NSAIDs. באפקט דומה אך חלש יותר	Acetaminophen paracetamol (3)
אין המלצה ספציפית לטיפול, ניתן לשקול שימוש בתרופה ספירונולקטון.	הפרעה בסינטזת קורטיקו-סטרואידים באדרנל בשילוב עם עיכוב האנזים 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2, מובילה לתמונה דמוית עודף אלדוסטרון, לעיתים מלווה בהיפוקלמיה. (8)	תרופות אנטי-פטרייטיות Intraconazole/ posaconazole Ketokonazole6

<p>אם ניתן, יש להחליף את הטיפול. אפשר לשקול השמת הטיפות בשכיבה והוספת לחץ מקומי על החלק העליון של גשר האף, היכן שמתנקזות הדמעות על מנת להפחית ספיגה.</p>	<p>Phenylephrine הינו אגוניסט α אדרנרגי, שיוביל לכיווץ כלי הדם. סטרואידים ו-NSAIDs יכולים להגיע דרך תעלת הדמעות אל ריריות האף ולהיספג שם אל הסירקולציה הסיסטמית ולהוביל לתופעות לוואי.</p>	<p>טיפות עיניים המכילות phenylephrine, NSAIDs או סטרואידים (9)</p>
תרופות בעלות השפעה ניורולוגית / פסיכיאטריות		
<p>יש להימנע מאכילת מוצרים המכילים טירמין בעת השימוש בתרופה. ניתן לשלב עם בנזודיאזפינים ותרופות אנטי-היפרטנסיביות אחרות כגון מעכבי תעלות סידן. יש להימנע משילוב התרופות עם phenylephrine/ pseudoephedrine.</p>	<p>MAO inhibitors בשילוב עם מאכלים עתירי טירמין גורם לעליות לחץ דם מהירות משנית לעודף טירמין בדם אשר יגרום לשחרור אדרנלין/נוראדרנלין ולכיווץ כלי דם.</p>	<p>Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) (10)</p>
<p>מומלץ להימנע משימוש משולב של Venlafaxine ו-amlodipine בשל אינטראקציה של מטבוליזם התרופות. ניתן גם להחליף לנוגדי דיכאון אלטרנטיביים: SSRIs, כמו Escitalopram (Ciprallex), שבד"כ לא גורמים לעליית ל"ד.</p>	<p>Venlafaxine (Effexor), Duloxetine (Cymbalta), גורמים לעלית לחץ דם תלוית מינון על ידי הפעלה של מערכת העצבים הסימפתטית</p>	<p>Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) (10,11)</p>
<p>אם ניתן למצוא חלופה מתאימה, יש להפסיק את הטיפול. אם לא, יש לשלב טיפול תרופתי שיכול לכלול חוסמי ביתא בשילוב עם אלפא, או מעכבי RAAS, CCB או משתנים.</p>	<p>השפעה על מערכת העצבים הסימפתטית ועלית לחץ דם של כ-5-8 מ"מ כספית</p>	<p>dopamine and norepinephrine reuptake inhibitor Bupropion (Wellbutrin) (10)</p>
<p>אם ניתן למצוא חלופה מתאימה, יש להפסיק את הטיפול. אם לא, יש לשלב טיפול תרופתי שיכול לכלול חוסמי ביתא / אלפא, או כל טיפול תרופתי אחר.</p>	<p>מעלים רמות של נוראפינפרין בשל עיכוב reuptake. בנוסף משמשים כאנטגוניסטים של $\alpha 1$ אדרנרגיים, ועל כן קשורים גם לתת לחץ דם אורטוסטטי</p>	<p>Tricyclic Antidepressants (TCAs) Amitriptylin (Elatrol)</p>
<p>אם ניתן למצוא חלופה מתאימה, יש להפסיק את הטיפול. אם לא, יש לשלב טיפול תרופתי שיכול לכלול חוסמי ביתא / אלפא, או כל טיפול תרופתי אחר.</p>	<p>שפעול של מערכת העצבים הסימפתטית</p>	<p>תרופות אנטי-פסיכוטיות Clozapine / אטיפיות: Olanzapine</p>
<p>בשלב האקוטי של הטיפול יש להשתמש בבנזודיאזפינים. בנוסף ניתן לשלב nitroglycerine או nitroprusside לאיזון לחץ הדם. יש לציין כי השימוש בחוסמי ביתא, במיוחד הסלקטיביים, אינו מומלץ כטיפול בחירה.</p>	<p>שפעול של מערכת העצבים הסימפתטית על ידי חסימת רה-אפטייק של נוראפינפרין ודופמין והעלאת נוראדרנלין בסינפסות. התגובה מתווכת על ידי כיווץ כלי דם פריפריים ועליה בדופק והתכווצות הלב</p>	<p>חומרים ממריצים: amphetamine, cocaine, ecstasy, modafenil</p>
<p>במקרה של Methylphenidate ניתן לשקול החלפה ל-Guanfacine, אשר גורמת להורדת לחץ דם במקביל לטיפול ב-ADHD</p>	<p>עליה בנוראפינפרין ודופמין בסינפסות</p>	<p>תרופות לטיפול ב-ADHD Methylphenidate (Ritalin), Lisdexamfetamine Vyvanse (6)</p>

מאכלים ותוספי תזונה		
במטופלים עם לחץ דם גבוה יש להגביל צריכה של קפאין עד 300 mg ליממה, ולהימנע בחולים עם יתר לחץ דם בלתי נשלט.	עליות חדות של ל"ד בעקבות צריכה של קפאין מתווך על ידי עליה בטונוס הסימפתטי. יש לציין כי לאחר שבועיים של שימוש בקפאין, התגובה אינה נצפית, ושימוש כרוני לא גורם ללחץ דם גבוה או מחלות לב וכלי דם.	Caffeine
הימנעות מצריכה של ליקוריץ' או הימנעות משימוש בחומרים המכילים ליקוריץ' - כולל בתוספי תזונה	עיכוב של 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2, מוביל לעליה בקורטיזול תוך כלייתי, על ידי מניעת הפיכתו לקורטיזון אשר אינו פעיל. קורטיזול משפעל את הרצפטור למינרלוקורטיקואידים וגורם לצבירת נתרן והיפוקלמיה.	שורש הליקוריץ' Glycyrrhiza glabra
יש להימנע משימוש בתכשירים אלו במטופלים עם יתר לחץ דם.	Ephedra alkaloids (ma-huang), (Bitter orange) Synephrine משמשים ליриדה במשקל; Yohimbine משמש לטיפול באימפוטנציה בגברים.	שימוש בתכשירים על בסיס צמחי מרפא.
הפחתה בצריכת אלכוהול עד 2 משקאות ליום לגבר ומשקה אחד לאישה. במטופלים עם יתר לחץ דם שאינו מאוזן מומלצת הימנעות משתיית אלכוהול. בנוסף יש להמליץ על פעילות גופנית, מעכבים של מערכת ה-RAAS או חוסמי תעלות סידן.	היעדר הרפיה של כלי הדם משני לנזק חמצוני לאנדותרל כלי הדם. ירידה בתגובה לטיפול תרופתי אנטי-היפרטנסיבי	אלכוהול (12)

Abbreviation: ACEi - Angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs - Angiotensin II receptor blockers; CCB - Calcium channel blockers; CKD - Chronic kidney disease; COX - Cyclooxygenase; ESA - Erythropoiesis-stimulating agents; HF - Heart failure; MAOIs - Monoamine oxidase inhibitors; NO - Nitric oxide; NSAIDs - Non-steroidal anti-inflammatory drugs; RAAS - Renin-angiotensin-aldosterone system; SNRIs - Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; SSRIs - Selective serotonin reuptake inhibitors; TCAs - Tricyclic antidepressants.

טבלה 2. התרופות אונקולוגיות השכיחות הגורמות ליתר לחץ דם

תרופות	פירוט המנגנון ליתר לחץ דם ושכיחות התופעה	טיפול ליתר לחץ דם הנגרם מהתרופה
VEGF-inhibitors Bevacizumab (Avastin) (14-16)	יתר לחץ דם מופיע ב-20-90% מהמטופלים, לעתים מלווה בחלבון בשתן (פרוטאינוריה). המנגנון כולל עלייה ב-Endothelin-1, ירידה ב-NO, ועל כן ואזוקונסטריקציה.	יש לבצע ניטור לחץ דם קבוע לאחר התחלת הטיפול. הטיפול המועדף, בעיקר בשל הפרוטאינוריה, הינו תרופות המעכבות את מערכת ה-RAAS (ACEi, ARBs) או לחילופין dual endothelin receptor antagonists. קו שני לטיפול הינו חוסמי תעלות סידן ומשתנים. ניתן לשלב גם ניטרטים בטיפול.
Oral Tyrosine Kinase Inhibitors: Sunitinib (Sutent), Axitinib, Ibrutinib, Sorafenib (Nexavar), lapatinib (Tykerb), pazopanib (15)	בדומה למעכבי VEGF	ACEi או ARB, אם צריך - הוספה של amlodipine כמו dihydropyridine CCB אפשר לנסות לשלב גם ניטרטים. יש להימנע ממתן non-dihydropyridine CCB, כמו verapamil, בגלל עיכוב של אנזים CYP3A4 וסיכון של הרעלת TKI. יש לציין כי אם מופיעה הפרעה בתפקודי הכבד, יש לנקוט במשנה זהירות עם CCB.
Vemurafenib, Dabrafenib, Encorafenib, Trametinib, Binimetinib, Cobimetinib (BRAf/ MEK inhibitors) (17)	עיכוב הפרשת NO, ועל כן יצירת ואזוקונסטריקציה.	ניתן לשקול מרחיבי כלי דם כולל CCB
Proteasome inhibitors: Bortezomib (Velcade)	ירידה ב-NO, ופגיעה בוויסות האנדוטל. יתר לחץ דם מופיע ב-10-32%	להתחיל ACEi או ARB, להוסיף לפי צורך amlodipine.
mTOR inhibitors: Sirolimus, Everolimus	ירידה בזמינות של VEGF.	להתחיל ACEi או ARB, להוסיף לפי צורך amlodipine.
Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin (platinum-based compounds)	עלייה ב-Endothelin-1, ירידה ב-NO, ופגיעה כלייתית. יתר לחץ דם מופיע ב-50%.	תרופות ממשפחת RAAS: ACEi, ARBs אם יש אי-ספיקת כליות אקוטית ואגירת נוזלים - amlodipine ומשתנים. להיזהר מתופעות לווי של thiazides, hyponatremia, hypercalcemia, hypokalemia.
Alkylating agents: Cyclophosphamide, Busulfan, Ifosfamide.	ירידה בזמינות של VEGF, השפעה טוקסית על כליות וכלי דם על ידי הפרעה בתפקוד האנדוטל	יש להתאים מינון לתפקוד כלייתי. מכיוון שנמצא קשר לשילוב עם סטרואידים, יש לנסות להגביל מינון מצטבר של סטרואידים. לתרופות אלו סיכון להפרעות אלקטרולטריות ועל כן יש לשים תשומת לב בבחירת משתנים להפרעות אלקטרולטריות נפוצות ולשקול הימנעות מתיאזידים.

<p>למרות המנגנון, לא הומלץ לשלב spironolactone כקו ראשון ליתר לחץ דם בטיפול התרופתי בגלל הסיכון להיפרקלמיה, וניתן במקום זאת, לשלב משתן מסוג אחר לצורך איזון תרופתי. (6)</p>	<p>Abiraterone הפרעה בסינתזה הורמונלית באדרנל, מובילה לעליה ב-ACTH ולהצטברות קורטיקוסטרון ואלדוסטרון ושפעול מינרלוקורטיקואידי. Enzalutamide מוביל לואזוקונסטריקציה ותפקוד לקוי של תאי האנדותרל. (18)</p>	<p>Androgen deprivation therapy</p>
---	--	-------------------------------------

Abbreviation: ACEi - Angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs - Angiotensin II receptor blockers; BRAF - v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CCB - Calcium channel blockers;

MEK - Mitogen-activated protein kinase kinase; mTOR - Mammalian target of rapamycin;

NO - Nitric oxide; RAAS - Renin-angiotensin-aldosterone system; TKI - Tyrosine kinase inhibitors;

VEGF - Vascular endothelial growth factor; ACTH- Adrenocorticotrophic Hormone.

לסיכום: ההתמודדות עם יתר לחץ דם תרופתי מחייבת גישה שיטתית הכוללת סקירה יזומה של טיפול תרופתי ותוספי תזונה, הערכת נחיצות התרופה החשודה, התאמת מינון או החלפת טיפול במידת האפשר, ובחירה מושכלת של טיפול אנטיהיפרטנסיבי בהתאם למנגנון הפתופיזיולוגי המעורב. במקרים רבים, התערבות זו עשויה למנוע הסלמה מיותרת של הטיפול התרופתי ליתר לחץ דם ולשפר את איזון לחץ הדם באופן משמעותי.

יש להדגיש כי במטופלים המקבלים טיפולים חיוניים, ובפרט טיפולים אונקולוגיים, יתר לחץ דם משני לתרופות אינו מהווה לרוב סיבה להפסקת טיפול מציל חיים, אלא מחייב ניטור הדוק, זיהוי מוקדם והתאמת טיפול אנטיהיפרטנסיבי מותאם אישית.

מתי יש לחשווד ביתר לחץ דם תרופתי? (Red flags)

- הופעה חדשה של יתר לחץ דם ללא גורם ברור.
- החמרה פתאומית או בלתי מוסברת באיזון לחץ הדם.
- יתר לחץ דם עמיד לטיפול תרופתי.
- ירידה ביעילות של טיפול אנטיהיפרטנסיבי קיים.
- הופעה של הפרעות אלקטרוליטריות (כגון היפוקלמיה או היפרקלמיה) ללא הסבר אחר.
- החמרה בלחץ הדם לאחר התחלת תרופה חדשה או שינוי מינון.

:References

1. Vitarello JA, Fitzgerald CJ, Cluett JL, Juraschek SP, Anderson TS. Prevalence of Medications That May Raise Blood Pressure Among Adults With Hypertension in the United States. JAMA Intern Med 2022;182(1):90-93. DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.6819.
2. Hwang AY, Dave CV, Smith SM. Use of Prescription Medications That Potentially Interfere With Blood Pressure Control in New-Onset Hypertension and Treatment-Resistant Hypertension. Am J Hypertens 2018;31(12):1324-1331. DOI: 10.1093/ajh/hpy118.
3. Spence JD, Grosser T, FitzGerald GA. Acetaminophen, Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, and Hypertension. Hypertension 2022;79(9):1922-1926. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19315.

4. Sudano I, Flammer AJ, Roas S, Enseleit F, Noll G, Ruschitzka F. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2012;14(4):304-9. DOI: 10.1007/s11906-012-0274-7.
5. Masi S, Uliana M, Gesi M, Taddei S, Virdis A. Drug-induced hypertension: Know the problem to know how to deal with it. *Vascul Pharmacol* 2019;115:84-88. DOI: 10.1016/j.vph.2019.02.002.
6. Beck KR, Thompson GR, 3rd, Odermatt A. Drug-induced endocrine blood pressure elevation. *Pharmacol Res* 2020;154:104311. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104311.
7. Writing Committee M, Jones DW, Ferdinand KC, et al. 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM 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 Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2025;152(11):e114-e218. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001356.
8. Beck KR, Bachler M, Vuorinen A, et al. Inhibition of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2 by the fungicides itraconazole and posaconazole. *Biochem Pharmacol* 2017;130:93-103. DOI: 10.1016/j.bcp.2017.01.010.
9. Haga C, Waller T, Ahuja AS, Farford B, Dawson N, Yin M. There's Danger in the Drops: Systemic Effects of Ophthalmic Drops Used to Treat Glaucoma. *Cureus* 2022;14(1):e20945. DOI: 10.7759/cureus.20945.
10. Morreale MK, Wake LA. Psychiatric Medications and Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2020;22(11):86. DOI: 10.1007/s11906-020-01096-4.
11. Zhong Z, Wang L, Wen X, Liu Y, Fan Y, Liu Z. A meta-analysis of effects of selective serotonin reuptake inhibitors on blood pressure in depression treatment: outcomes from placebo and serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:2781-2796. DOI: 10.2147/NDT.S141832.
12. Husain K, Ansari RA, Ferder L. Alcohol-induced hypertension: Mechanism and prevention. *World J Cardiol* 2014;6(5):245-52. DOI: 10.4330/wjc.v6.i5.245.
13. Askarnejad A, Alizadehasl A, Jolfayi AG, Adimi S. Hypertension in Cardio-Oncology Clinic: an update on etiology, assessment, and management. *Cardioncology* 2023;9(1):46. DOI: 10.1186/s40959-023-00197-8.
14. Grossman A, Messerli FH, Grossman E. Drug induced hypertension--An unappreciated cause of secondary hypertension. *Eur J Pharmacol* 2015;763(Pt A):15-22. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.06.027.
15. 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(1):3-13. DOI: 10.1093/ajh/hpt201.
16. Cohen JB, Brown NJ, Brown SA, et al. Cancer Therapy-Related Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2023;80(3):e46-e57. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000224.
17. Gupta P, Canonico ME, Faaborg-Andersen C, Prabhu N, Kondapalli L, Quintana RA. Updates in the management of cancer therapy-related hypertension. *Curr Opin Cardiol* 2024;39(4):235-243. DOI: 10.1097/HCO.0000000000001127.
18. Zhu X, Wu S. Increased Risk of Hypertension with Enzalutamide in Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *Cancer Invest* 2019;37(9):478-488. DOI: 10.1080/07357907.2019.1670203.

פרק 19

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

פרופ' עידו בן-דב

פרופ' טליה וולק

לפני הקדמה

יתר לחץ דם גבוה אסימפטומטי, כולל ערכים חמורים ($\leq 180/110$ מ"מ"כ), אינו מהווה אינדיקציה לשליחת המטופל לחדר המיון. הפנייה לחדר המיון במצבים אלו חושפת את המטופל לסיכונים (כולל הורדה מהירה ולא מבוקרת של ל"ד) ללא תועלת מוכחת. הכלל המנחה הוא: אם המטופל אסימפטומטי - אין עדות קלינית לנזק חריף לאברי מטרה - הטיפול המתאים הוא אמבולטורי. יש להעריך את המטופל במרפאת הרופא המטפל או במרפאת יל"ד, לברר את הגורם לעלייה בל"ד, ולהתאים את הטיפול - ללא דחיפות של שעות. מתי כן לשלוח לחדר המיון? בנוכחות תסמינים או ממצאים המחשידים לנזק חריף לאברי מטרה: כאבים בחזה, קוצר נשימה, כאב ראש פתאומי וחמור, שינויים נוירולוגיים חדשים (חולשה, הפרעות ראייה, קשיי דיבור), בלבול, או רמזים לפגיעה כלייתית (אפשר להיעזר בסטיק שתן).

הקדמה

ניהול יל"ד בחדר המיון ובמהלך אשפוז מהווה אתגר קלינאי משמעותי. למרות קיומן של הנחיות ברורות לטיפול ביל"ד במסגרת אמבולטורית, ופחות מכך לגבי מצבים דחופים בחדר המיון, אין כיום הנחיות מבוססות ראיות לניהול יל"ד אסימפטומטי בחולים מאושפזים. ממצא זה תועד בסקירה שיטתית שפורסמה ב-2024 בכתב העת *Annals of Internal Medicine*, אשר בחנה 14 הנחיות בינלאומיות לטיפול ביל"ד ומצאה כי אף אחת מההנחיות לא סיפקה המלצות לניהול עליית ל"ד אסימפטומטית באשפוז.

עובדות חשובות:

- 50-72% מהמאושפזים מציגים ערכי ל"ד העולים על הסף המקובל במתאר האמבולטורי
 - 21-34% מהמאושפזים מקבלים תרופות להורדת ל"ד תוך-וריד
 - 9-14% משוחררים עם תוספת תרופות אנטי-היפרטנסיביות חדשות
 - אין מחקרים אקראיים המוכיחים תועלת מטיפול אגרסיבי ביל"ד במהלך אשפוז
 - מחקרים תצפיתיים מצביעים על סיכון מוגבר ל-AKI, שבץ ופגיעה מיוקרדיאלית בעקבות טיפול אינטנסיבי.
- פרק זה מתמקד בהנחיות לטיפול במצבי חירום ביתר לחץ דם, ובסקירה לגבי הטיפול ביל"ד אסימפטומטי במהלך אשפוז.

מונחים והגדרות עדכניות (2026)

1. יל"ד חמור אסימפטומטי (Severe Asymptomatic Hypertension)

הגדרה מומלצת מעדכנת:

- ל"ד מ- 180/110-120 מ"מ"כ ומעלה
- ללא תסמינים
- ללא עדות לנזק חריף לאברי מטרה

מונח זה מועדף על "Hypertensive Urgency" שכן המונח הישן מטעה - במרבית המקרים אין דחיפות אמיתית לטיפול מיידי.

2. מצב חירום של יל"ד (Hypertensive Emergency)

הגדרה:

- ל"ד חמור (בדרך כלל 180/120 מ"מ"כ ומעלה, אך לא תמיד)
- בנוכחות נזק חריף מתקדם לאיבר מטרה
- הסימפטומים והנזק לאיברי מטרה חשובים יותר מערכי ה"ל"ד המדויקים

מצבי חירום מוכרים:

פגיעה קרדיווסקולרית:

- תסמונת כלילית חריפה (אוטם שריר הלב, תעוקת חזה לא יציבה)
- אי-ספיקת לב חריפה / בצקת ריאות
- דיסקציה אאורטלית

פגיעה נירולוגית:

- אנצפלופתיה היפרטנסיבית
- שבץ מוחי דימומי (ICH, SAH)
- שבץ מוחי איסכמי (במקרים נבחרים)

פגיעה כלייתית:

- אי-ספיקת כליות חריפה על רקע יל"ד ממאיר
- מיקרואנגיופתיה טרומבוטית

פגיעה בעיניים:

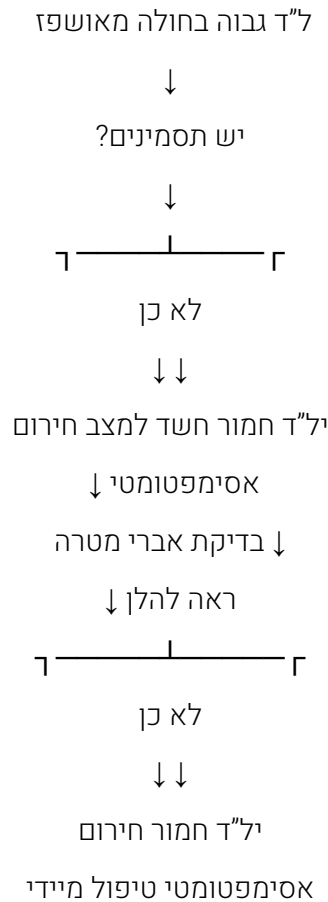
- רטינופתיה היפרטנסיבית דרגה IV (פפילאדמה)
- דימומים ברשתית

מצבים מיוחדים:

- פרהאקלמפסיה / אקלמפסיה
- משבר פאוכרומוציטומה
- משבר סקלרודרמה כלייתי

עקרונות מנחים לטיפול ביל"ד בבית החולים

זיהוי מול אי-זיהוי חירום



"ראשית - אל תזיק" (Primum Non Nocere)

הוכח כי הורדה מהירה ולא מבוקרת של ל"ד עלולה לגרום נזק.

סיכונים של טיפול אגרסיבי מידי:

1. איסכמיה מוחית - פגיעה באוטורגולציה של זרימת הדם המוחי
2. איסכמיה קורונרית - ירידה בזילוח הכלילי, בעיקר בדיאסטולה
3. AKI (Acute Kidney Injury) - ירידה חדה ב-GFR
4. תת-לחץ דם אורטוסטטי - סינקופה, נפילות
5. תופעות לוואי תרופתיות

מחקרים תצפיתיים מצביעים על כך שחולים שקיבלו תרופות IV לל"ד במהלך אשפוז לא-קרדיולוגי הציגו שיעורי תמותה ותחלואה גבוהים יותר, ושחולים ששחררו עם תוספת תרופות לל"ד לא הראו שיפור בתוצאים קרדיווסקולריים.

הבנת הפיזיולוגיה של עליית ל"ד באשפוז

ל"ד עשוי לעלות באשפוז כתגובה פיזיולוגית ל:

- כאב
 - חרדה ומתח
 - טמפרטורה (חום)
 - אנמיה
 - היפוקסיה
 - היפרקפניה
 - שלפוחית שתן מלאה
 - חוסר שינה
 - גמילה מתרופות (clonidine, beta-blockers)
 - תרופות מעלות ל"ד (NSAIDs, סטרואידים)
- גישה נכונה: טיפול בגורם הבסיסי, לא רק בעליית הלחץ הדם

ניהול יל"ד חמור

לפני כל החלטה טיפולית - יש לוודא טכניקת מדידה נכונה, מדידות חוזרות. יש לחפש סיבות הפיכות לעליית לחץ הדם.

דוגמאות לסיבות הפיכות:

- האם החולה סובל מכאב?
- האם החולה חרד?
- האם שלפוחית השתן מלאה?
- האם החולה קיבל NSAIDs / סטרואידים?
- האם הופסקו תרופות אנטי-היפרטנסיביות?
- האם מצב המחלה חריף (חום, אנמיה, היפוקסיה)?

יש לחפש סימנים לפגיעה באברי מטרה (הדורשים בירור וטיפול בדחיפות) אם לחולה תלונות מדאיגות, ל"ד $\geq 200/120$ ממ"מ באופן עקבי, או החולה בסיכון גבוה (היסטוריה של CVA, MI, CKD). **הבדיקות המומלצות** (בהתאם לקליניקה): בדיקה גופנית ממוקדת, סימנים חיוניים חוזרים, בדיקת קרקעית העין (fundoscopy). **בדיקות מעבדה** (לפי חשד): כימיה: אוריאה, קריאטינין, אלקטרוליטים, טרופונין, שתן מלא + יחס אלבומין/קריאטינין, ספירת דם (אנמיה? תרומבוציטופניה?), LDH (חשד למיקרואנגיופטיה). **בדיקות הדמיה** (לפי אינדיקציה קלינית): אק"ג - בחשד לפגיעה לבבית, צילום חזה - אם קיים קוצר נשימה / חשד לבצקת ריאות, CT ראש - אם ישנם ממצאים נירולוגיים חדשים, אקו לב - אם קיים חשד לאי-ספיקת לב חריפה / דיסקציה, CT אנגיוגרפיה - אם חשד לחץ לדיסקציה.

טיפול ביל"ד חמור אסימפטומטי

אין הצדקה לטיפול דחוף במרבית המקרים. עקרונות הטיפול:

לא לטפל תוך ורידי

- אין מקום לתרופות IV בחולה אסימפטומטי
- אין מקום ל-"Pro Re Nata* (PRN) orders" אוטומטיים של hydralazine או labetalol IV
- הורדה מהירה מדי מסוכנת!
- As Needed - Pro Re Nata *

טיפול בסיבה הבסיסית:

- טיפול בכאב
- טיפול בחרדה
- החזרת תרופות שהופסקו
- הפסקת תרופות מעלות ל"ד

אופציות טיפול פומי:

- ACE inhibitor (למשל: enalapril 10 mg)
- ARB (למשל: losartan 50 mg)
- CCB (למשל: lercanidipine 10 mg)
- Beta-blocker (למשל: labetalol 100-200 mg PO)
- Alpha-blocker (למשל: doxazosin 1-2 mg)

יעד הטיפול:

- הפחתה של 10-20% בל"ד תוך 24-48 שעות
- לא יעד ספציפי של מספר מסוים

מעקב:

- בדיקת ל"ד חוזרת לאחר 2-4 שעות מתחילת הטיפול
- מעקב אחר תסמינים של תת לחץ דם
- התאמת הטיפול הביתי לקראת שחרור

מתי לא לטפל בכלל?

במצבים הבאים יש לשקול לוותר על טיפול תרופתי:

1. חולה במצב סופני (hospice, comfort care)
2. חולה שביר מאוד עם orthostatic hypotension
3. שבץ איסכמי חריף (ראו להלן)

4. חולה לא משתף פעולה עם מדידות לא אמינות
5. עלייה חולפת בעקבות מתח חריף (ניתוח, בדיקה פולשנית)
6. חולה עם דמנציה מתקדמת - לשקול יעדים מותאמים אישית

טיפול במצבי חירום של יל"ד

עקרונות כלליים

מצב חירום = אשפוז + ניטור צמוד + שימוש בתרופות IV

מיקום הטיפול:

- ICU או יחידה קורונרית במרבית המקרים
- יחידת ביניים במחלקה פנימית - במקרים נבחרים עם חולה יציב יחסית

עקרונות הורדת ל"ד:

אין להוריד את ל"ד מהר מדי פרט לדיסקציה אאורטלית.

יעדים כלליים:

- הפחתה של 20-25% ב-MAP תוך השעה הראשונה
- הגעה לערכים של 110-160/100 מ"מ"כ תוך 2-6 שעות
- הגעה ליעד הסופי תוך 24-48 שעות
- חריגה: דיסקציה אאורטלית - הפחתה מיידית ל- ≥ 120 מ"מ"כ סיסטולי

טיפול לפי מצב חירום ספציפי

1. דיסקציה אאורטלית (Aortic Dissection)

יעדים:

- $SBP \leq 120$ מ"מ"כ - בהקדם האפשרי
- Heart rate < 60 bpm (להפחית shear stress)
- Beta-blocker IV (להפחית HR במקביל להפחתת BP)
- Esmolol IV: בולוס 0.5-1 mg/kg, אח"כ 50-300 mcg/kg/min
- Labetalol IV: 20-80 mg bolus, אח"כ 1-2 mg/min
- Metoprolol IV: 5 mg כל 5 דקות (עד 15 mg)
- לאחר מכן - וזודילטור:
- Nicardipine IV: 5-15 mg/hr
- Nitroprusside IV: 0.3-10 mcg/kg/min (זהירות מציאנוטוקסיות)

2. תסמונת כלילית חריפה (ACS)

יעדים:

- הפחתה ב-25% תוך השעה הראשונה
- יעד: 160/100 מ"מ"כ תוך מספר שעות
- Nitroglycerin IV: התחל ב-5-10 mcg/min, העלה כל 5 דקות
 - מפחית preload
 - מרחיב עורקים כלילים
 - יעיל לבצקת ריאות
- Labetalol IV / Esmolol IV:
 - אם אין התוויות נגד (AV block, ברונכוספזם)
 - מפחית HR וצריכת חמצן מיוקרדיאלית

3. בצקת ריאות / אי-ספיקת לב חריפה

יעדים:

- הפחתה של 25% ב-MAP תוך השעה הראשונה
- Nitroglycerin IV או Nitroprusside IV
- הפחתת preload ו-after load
- שיפור בתפוקה הלבבית
- Loop diuretics
- Furosemide IV: 40-80 mg (או מינון גבוה יותר לפי הצורך)

טיפול נוסף:

- Morphine - זהירות! (סיכון לדיכוי נשימתי)
- BiPAP / CPAP - משפר חמצון
- טיפול ב-Beta-blockers לא מתאים בשלב החריף (למעט מצבים נבחרים)

4. אנצפולופתיה היפרטנסיבית

קריטריונים לאבחנה:

- ל"ד חמור
- שינוי במצב ההכרה, בלבול, הקאות, פרכוס
- ההפרעות ראייה
- לעתים פפילאדמה

הדמייה: שלילת דימום מוחי ב- CT או ב- MRI ולצורך אבחנה של PRES (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)

יעדים:

- הפחתה של 20-25% ב- MAP תוך השעה הראשונה
- 160/100 ממ"מ תוך 2-6 שעות

טיפול קו ראשון:

- Nicardipine IV: 5-15 mg/hr
- Labetalol IV: 20-80 mg boluses / infusion

חלופות:

- Nitroprusside - רק תחת ניטור ICU צמוד

5. שבץ מוחי דימומי (ICH / SAH)

גישה עדכנית (2024-2025):

ICH חריף:

- אם לחץ הדם מעל 220 ממ"מ, ניתן להוריד ל 180 ממ"מ.
- אם לחץ הדם מתחת ל 220 ממ"מ, כדאי להפחית ל 140 ממ"מ.
- במקרים נבחרים (ICH קטן, ללא IVH): שקלו יעד >140 ממ"מ

:SAH

- יעד SBP: 140-160 ממ"מ לפני אבטחת מפרצת (securing aneurysm)
- לאחר טיפול במפרצת: לשקול יעד >180 ממ"מ

תרופות מומלצות:

- Nicardipine IV
- Labetalol IV

6. שבץ מוחי איסכמי חריף

עקרון מרכזי: לא להוריד ל"ד ביתר. עלייה בל"ד היא מנגנון הגנתי למוח האיסכמי (autoregulation).

הנחיות עדכניות (AHA/ASA 2024-2025):

מועמדים לתרומבוליזה:

- לא להוריד ל"ד אם SBP <185 ו DBP <110
- אם SBP ≥185 או DBP ≥110:
 - לטפו בזירות להגיע ל- >185/110
 - תרופות: labetalol IV או nicardipine IV

- לאחר תרומבוליזה: לשמור על $>180/105$ למשך 24 שעות

לא מועמדים לתרומבוליזה:

- אם $SBP >220$ או $DBP >120$: לשקול הפחתה זהירה ב-15%
- ברוב המקרים לא לטפל ביל"ד ב-24-48 השעות הראשונות.

טיפול ארוך-טווח:

- להחזיר תרופות ליל"ד לאחר 48-72 שעות מהשבץ
- יעד ארוך טווח: $>130/80$ מ"מ"כ

7. פרהאקלמפסיה / אקלמפסיה חמורה (ראה/י פרק נפרד)

יעדים:

- $SBP <160$ מ"מ"כ
- $DBP <105$ מ"מ"כ

טיפול:

1. Magnesium sulfate IV (למניעת פרכוסים)
 - Bolus: 4-6 g IV תוך 15-20 דק'
 - Maintenance: 1-2 g/hr
2. Labetalol IV
 - 20 mg IV, אח"כ 40-80 mg כל 10 דקות
 - או infusion: 1-2 mg/min
3. Nicardipine IV (חלופה):
 - 5-10 mg/hr

התוויות נגד:

- ACE inhibitors / ARBs (טרטוגניים!)
 - Nitroprusside (רעילות לעובר)
- טיפול סופי: לידה!

8. אי-ספיקת כליות חריפה / יל"ד ממאיר

מאפיינים:

- עליית קריאטינין חריפה
- המטוריה / פרוטאינוריה
- מיקרואנגיופטיה (schistocytes, anemia, thrombocytopenia)

יעדים:

הפחתה הדרגתית ב-25% תוך 24-48 שעות

טיפול:

- Nicardipine IV
- Labetalol IV
- לרוב לא ACE/ARB בשלב החריף (עלולים להחמיר את תפקוד הכליות)
- לשקול דיאליזה במקרים חמורים

טבלה מסכמת: תרופות IV לחירומי יל"ד

תרופה	מנגנון	מינון	התחלת פעולה	משך פעולה	שימוש מועדף	התוויות נגד / זהירות
Nicardipine	CCB	5-15 mg/hr	5-10 דק'	3-4 שעות	רוב המצבים (קו ראשון!)	הפטוטוקסיות, stenosis אאורטלי
Labetalol	Alpha+Beta blocker	20-80 mg bolus / 1-2 mg/min inf	5-10 דק'	3-6 שעות	רוב המצבים, טוב למוח	אסטמה, heart block, ברדיקרדיה, HFrEF
Esmolol	Beta-1 blocker	Bolus 0.5-1 mg/kg → 50-300 mcg/kg/min	1-2 דק'	10-30 דק'	דיסקציה אאורטלית, ACS	אסטמה, heart block, HFrEF
Nitroglycerin	Nitrate	5-200 mcg/min	2-5 דק'	5-10 דק'	ACS , בצקת ריאות	Hypotension, right ventricular MI
Nitroprusside	NO donor	0.3-10 mcg/kg/min	מידי	2-5 דק'	כשל כל השאר	AKI, ICH, רעילות (ציאניד <48 שעות)
Hydralazine	Vasodilator	10-20 mg IV	10-20 דק'	3-8 שעות	פראקלמפ סיה בלבד	דיסקציה, ACS, טכיקרדיה

מה לא לעשות - טעויות נפוצות**טעות: שימוש אוטומטי ב-PRN orders****בעייתי:**

"Hydralazine 10 mg IV PRN for SBP >160"

"Labetalol 20 mg IV PRN for SBP >180"

מוביל לטיפול לא מושכל ללא הערכה קלינית

מתעלם מסיבות הבסיסיות

גורם להורדה לא מבוקרת של ל"ד

במקום זאת: הוראה ספציפית לפי מצב קליני מוגדר

טעות: "טיפול בערכים" במקום "טיפול בחולה"

בעייתי: טיפול בל"ד 180/100 בחולה ישן בשלווה

טעות: טיפול בשבץ איסכמי כאילו זה שבץ דימומי

שבץ איסכמי ≠ שבץ דימומי

בשבץ איסכמי: ל"ד גבוה = מנגנון הגנתי → לא להוריד ביתר

טעות: הוספת תרופות לטווח ארוך ללא תכנון

טעות: Hydralazine IV נקו ראשון

- עלייה רפלקסיבית ב-HR
- הורדה לא צפויה של ל"ד
- משך פעולה ארוך (קשה לשלוט)

מתי בכלל להשתמש?

- בפרהאקלמפסיה/אקלמפסיה
- אחרי מגזיזום

המעבר מבית החולים לקהילה

האתגר: אין הנחיות לניהול המעבר של חולה עם יל"ד מבית החולים לקהילה

בעיות נפוצות:

1. חולים משוחררים עם תוספות תרופות מיותרות
2. חולים משוחררים ללא תכנון מעקב ברור
3. תיעוד לא מספיק ברור במכתב השחרור
4. היעדר הדרכה על HBPM

המלצות לשחרור חולה

שלב 1: החלטה - האם יש לשנות טיפול תרופתי?

שאלות מנחות:

- האם ל"ד של החולה היה גבוה באופן עקבי לפני האשפוז?
- האם יש תיעוד של HBPM/ABPM מחוץ לבית החולים?

- האם החולה נטל תרופות בהתאמה לפני האשפוז?
- האם עלית ל"ד באשפוז נבעה מגורם חולף (כאב, ניתוח)?

שלב 2: תכנון השחרור

במכתב השחרור - רשמו בבירור:

כותרת "שינויים בטיפול התרופתי ליל"ד":

- להפסיק: [שם תרופה] - סיבה: [למשל: גרמה להיפוקלמיה]
- להתחיל: [שם תרופה, מינון] - סיבה: [למשל: יל"ד לא מאוזן קודם לאשפוז]
- להמשיך: [שם תרופה, מינון] - ללא שינוי
- לשקול התאמה: [שם תרופה] - יש לבדוק קריאטינין/K+ בעוד שבוע

שלב 3: הדרכת החולה

נושאים להדרכה:

מדידת ל"ד בבית (HBPM):

- איך למדוד נכון
- מתי למדוד (בוקר וערב)
- כמה ימים (3-7 ימים)
- איך לתעד (יומן)

יעדי הטיפול:

- יעד ל"ד ביתי: $>130/80$ מ"מ"כ
- יעד ל"ד במרפאה: $>130/80$ מ"מ"כ

מתי לפנות לטיפול דחוף:

- כאב חזה
- קוצר נשימה
- כאב ראש חמור
- חולשה / שינוי בדיבור / הפרעות ראייה
- לא רק ל"ד גבוה

תופעות לוואי של תרופות חדשות:

- סחרחורת / סינקופה
- בצקות ברגליים (CCB)
- שיעול יבש (ACE-I)

שלב 4: תכנון המעקב**מי ומתי?****חולה עם שינוי תרופתי משמעותי:**

- מעקב אצל רופא המשפחה תוך 1-2 שבועות
- בדיקות דם (קריאטינין, אלקטרוליטים) תוך שבוע
- HBPM למשך 3-7 ימים לפני הביקור

חולה ללא שינוי תרופתי:

- מעקב שגרתי לפי התכנית הקודמת

חולה עם יל"ד לא מאוזן קודם לאשפוז:

- שקלו הפניה למרפאת יל"ד / נפרולוגיה

שלב 5: שימוש ב-HBPM לאחר שחרור

המלצה: כל חולה ששוחרר עם שינוי תרופתי צריך HBPM

יתרונות:

- זיהוי תת-לחץ דם מוקדם
- אימות שהשינוי התרופתי מועיל
- מניעת ביקורי חירום מיותרים
- מניעת over treatment

ביבליוגרפיה עדכנית**הנחיות עדכניות (2023-2025)**

1. Wilson LM, Herzig SJ, Steinman MA, et al. Management of Inpatient Elevated Blood Pressures: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. Ann Intern Med. 2024; 177:497-506.
2. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens. 2023; 41:1874-2071.
3. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the Management of Elevated Blood Pressure and Hypertension. Eur Heart J. 2024; 45:3912-4018.
4. Jones DW, Ferdinand KC, Taler SJ, et al. 2025 AHA/ACC Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. Hypertension. 2025;82: e212-e316.
5. Kulkarni S, Glover M, Kapil V, et al. Management of Hypertensive Crisis: British and Irish Hypertension Society Position Document. J Hum Hypertens. 2022; 37:863-879.

מחקרים על יל"ד באשפוז

6. **Anderson TS, Herzig SJ, Jing B, et al.** Clinical Outcomes of Intensive Inpatient Blood Pressure Management in Hospitalized Older Adults. *JAMA Intern Med.* 2023; 183:715-723.
7. **Rastogi R, Sheehan MM, Hu B, et al.** Treatment and Outcomes of Inpatient Hypertension Among Adults with Noncardiac Admissions. *JAMA Intern Med.* 2021; 181:345-352.
8. **Ghazi L, Li F, Simonov M, et al.** Effect of Intravenous Antihypertensives on Outcomes of Severe Hypertension in Hospitalized Patients Without Acute Target Organ Damage. *J Hypertens.* 2023; 41:288-294.
9. **Axon RN, Cousineau L, Egan BM.** Prevalence and Management of Hypertension in the Inpatient Setting: A Systematic Review. *J Hosp Med.* 2011; 6:417-422.

הנחיות לטיפול בשבץ

10. **Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al.** Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: 2019 Update. *Stroke.* 2019;50: e344-e418.
11. **Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, et al.** 2022 Guideline for the Management of Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 2022;53: e282-e361.

מאמרי דעה חשובים

12. **Anderson TS, Wray CM.** Inpatient Hypertension—To Treat or Tolerate? *Ann Intern Med.* 2020;172: H02-H03.
13. **Jacobs ZG.** Hypertensive "Urgency" Is a Harmful Misnomer. *J Gen Intern Med.* 2021; 36:2812-2813.
14. **Weder AB.** Treating Acute Hypertension in the Hospital: A Lacuna in the Guidelines. *Hypertension.* 2011; 57:18-20.

פרק 20

יתר לחץ דם בסוכרת

ד"ר עפיף נחלה

ד"ר יונית מרקוס

ד"ר ח'אלד ח'אזם

הקדמה

על פי ההגדרות הקליניות המקובלות, יתר לחץ דם מוגדר כערך סיסטולי של 140 מ"מ כספית ומעלה, או לחלופין, כערך דיאסטולי של 90 מ"מ כספית ומעלה (1,2). זאת אף על פי שהאיגודים האמריקאים אימצו רף נמוך יותר של 130/80 מ"מ כספית (3).

יתר לחץ דם הוא תופעה שכיחה מאוד בקרב חולי סוכרת מסוג 1 ומסוג 2. למעשה, למעלה מ-80% מהמבוגרים המאובחנים עם סוכרת מסוג 2 סובלים במקביל גם מיתר לחץ דם. נתון זה ממחיש כי שיעור התחלואה ביתר לחץ דם בקרב חולי סוכרת מסוג 2 כפול מזה שבאוכלוסייה בריאה באותה קבוצת גיל (3,4).

השילוב בין שתי המחלות טומן בחובו השלכות בריאותיות משמעותיות. יתר לחץ דם הוא גורם סיכון מרכזי למחלות לב וכלי דם, לאי-ספיקת לב ולסיבוכים בכלי הדם הקטנים. יתרה מכך, כאשר אדם סובל גם מסוכרת מסוג 2 וגם מיתר לחץ דם, הסיכון שלו למחלות לב וכלי דם עולה ליותר מפי שניים בהשוואה לסיכון הקיים בנוכחות אחת מהמחלות בלבד. כמו כן, יתר לחץ דם מאיץ את ההידרדרות של מחלת כליות כרונית, במיוחד כאשר ישנה גם אלבומינוריה ברמה בינונית או חמורה (3,4).

מחקרים רבים מצביעים על כך שטיפול תרופתי יעיל להורדת לחץ דם מפחית באופן משמעותי את הסיכון לאירועי לב וכלי דם, לאי-ספיקת לב ולסיבוכים מיקרו-וסקולריים, ובכך משפר את איכות ותוחלת חייהם של המטופלים.

בדיקות סקר ואבחון יתר לחץ דם

על פי הנחיות האיגוד האמריקאי לסוכרת, יש למדוד לחץ דם בכל ביקור שגרתי, או לכל הפחות מדי חצי שנה. אבחנת יתר לחץ דם נקבעת בערכים של 140/90 מ"מ כספית ומעלה, ומבוססת על ממוצע של שתי מדידות שבוצעו בשתי הזדמנויות נפרדות לפחות. עם זאת, מטופלים עם רקע קרדיווסקולרי (מחלות לב וכלי דם) המציגים לחץ דם קיצוני של 180/110 מ"מ כספית ומעלה, יאובחנו ויקבלו טיפול רפואי לאלתר כבר בביקור הראשון (4).

במרפאה, המדידה צריכה להתבצע על ידי איש צוות מיומן ועל פי תקנים קפדניים: חמש דקות מנוחה מקדימה, ישיבה עם רגליים נתמכות ברצפה, זרוע במנח בגובה הלב ושימוש בשרוול לחץ דם (Cuff) המותאם אישית לממדי המטופל (4).

יש להדריך את המטופלים לביצוע מעקב לחץ דם ביתי באופן עצמאי. ניטור ביתי או ניטור רציף (הולטר 24 שעות) הם כלים חשובים לזיהוי פערים קליניים, כגון "תסמונת החלוק הלבן". מעקב זה מאפשר בקרה טובה יותר על יעילות הטיפול התרופתי, משפר את ניבוי הסיכון לתחלואת לב עתידית ומגביר את היענות המטופלים להמשך הטיפול (5,6).

קביעת יעדי לחץ דם במטופלים עם סוכרת

מחקרים קליניים אקראיים הוכיחו באופן חד-משמעי כי טיפול רפואי ביתר לחץ דם מפחית את שיעור אירועי הלב וכלי הדם, וכן מפחית סיבוכים בכלי הדם הקטנים (7-9).

להן ההמלצות הקליניות:

- **התאמה אישית של היעדים:** יעדי לחץ הדם במטופלים עם סוכרת ויתר לחץ דם צריכים להיקבע באופן פרטני (אינדיבידואלי). התהליך צריך להיעשות תוך קבלת החלטות משותפת עם המטופל, תוך שקלול הסיכון הקרדיווסקולרי, תופעות לוואי אפשריות של הטיפול התרופתי והעדפותיו האישיות של המטופל.
- **יעד והתוויה לטיפול:** ככל שניתן להשיג זאת בבטחה, היעד הטיפולי הוא שמירה על ערכי לחץ דם הנמוכים מ-130/80 מ"מ כספית (1-4).
- המלצה זו עולה בקנה אחד עם הנחיות הקולג' האמריקאי לקרדיולוגיה ואיגוד הלב האמריקאי, החברה הבינלאומית ליתר לחץ דם, והחברות האירופאיות לקרדיולוגיה וליתר לחץ דם (1-3).
- **יעד מחמיר למטופלים בסיכון גבוה:** לפי ההנחיות האמריקאיות, במקרים מיוחדים, על מנת להפחית באופן מיטבי את שיעורי התחלואה והתמותה הקרדיווסקולרית, יש לשאוף ליעד מחמיר יותר של לחץ דם סיסטולי הנמוך מ-120 מ"מ כספית. יעד טיפולי מחמיר זה מומלץ במיוחד עבור מטופלים המצויים בסיכון גבוה למחלות לב וכלי דם או למחלת כליות כרונית, בהנחה שאינו מלווה בתופעות לוואי משמעותיות למטופל (3,4).

הבסיס המדעי - סקירת מחקרים קליניים

מחקר HOT (Hypertension Optimal Treatment) כלל 18,790 משתתפים ובחן ייעדי לחץ דם דיאסטולי שונים: 90 מ"מ כספית ומטה, 85 מ"מ כספית ומטה, או 80 מ"מ כספית ומטה (10). באוכלוסיית המחקר הכללית לא נמצא הבדל מובהק סטטיסטית בין ייעדי הטיפול השונים בשיעור אירועי הלב וכלי הדם (שהוגדרו כאוטם שריר הלב קטלני או לא קטלני, שבץ קטלני או לא קטלני, ואירועים קרדיווסקולריים אחרים). אף על פי כן, השכיחות הנמוכה ביותר של אירועים קרדיווסקולריים נצפתה כאשר לחץ הדם הדיאסטולי שהושג בפועל עמד על 82 מ"מ כספית. הממצא הבולט ביותר נגע לתת-הקבוצה של חולי הסוכרת. בקבוצה זו נצפתה הפחתה דרמטית ומובהקת של 51% בשיעור ההיארעות של אוטם שריר הלב, שבץ מוחי ותמותה קרדיווסקולרית תחת ייעד דיאסטולי של 80 מ"מ כספית ומטה, בהשוואה לקבוצה שטופלה תחת ייעד של 90 מ"מ כספית ומטה.

מחקר ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease) כלל 11,140 מטופלים עם סוכרת מסוג 2, אשר חולקו באקראי לקבלת טיפול תרופתי המבוסס על שילוב במינון קבוע של פרינדופריל (Perindopril) ואינדפמיד (Indapamide), או לקבלת פלצבו (11). התוצא העיקרי של המחקר היה תוצא מורכב של תמותה קרדיווסקולרית, שבץ או אוטם שריר הלב (לא קטלניים), וכן התפתחות או החמרה של פגיעה כלייתית או עינית (סיבוכים מיקרו-וסקולריים). שיעור ההיארעות של תוצא זה הופחת משמעותית ב-9% בקבוצה שקיבלה את הטיפול התרופתי המשולב. ערכי לחץ הדם הסיסטולי שהושגו בפועל במהלך המחקר עמדו על כ-135 מ"מ כספית בקבוצת הטיפול, לעומת 140 מ"מ כספית בקבוצת הפלצבו.

מחקר ACCORD BP (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) כלל 4,733 משתתפים עם סוכרת מסוג 2 המצויים בסיכון גבוה לאירועים קרדיווסקולריים (12). המשתתפים חולקו באקראי לקבוצת טיפול אינטנסיבי ששאפה לייעד לחץ דם סיסטולי הנמוך מ-120 מ"מ כספית, ולקבוצת טיפול סטנדרטי ששאפה לייעד לחץ דם

סיסטולי הנמוך מ-140 מ"מ כספית. ערכי לחץ הדם הסיסטולי הממוצעים שהושגו בפועל עמדו על 119.3 מ"מ כספית בקבוצת הטיפול האינטנסיבי, לעומת 133.5 מ"מ כספית בקבוצת הטיפול הסטנדרטי. התוצא העיקרי המורכב של המחקר כלל אוטם שריר הלב לא קטלני, שבץ לא קטלני או תמותה מסיבות קרדיווסקולריות. תוצאות המחקר לא הדגימו הפחתה מובהקת סטטיסטית בשיעור התוצא העיקרי בקבוצת הטיפול האינטנסיבי (שיעור היארעות שנתי של 1.87% לעומת 2.09% בקבוצת הביקורת). המחקר נחשב לבעל עוצמה סטטיסטית נמוכה יחסית, שכן התוצא המורכב שנבחר היה פחות רגיש להתערבות אינטנסיבית בלחץ הדם. עם זאת, נצפתה ירידה דרמטית ומובהקת של 41% בסיכון לשבץ (תוצא משני מוגדר מראש) בקבוצת הטיפול האינטנסיבי. לצד הפחתת הסיכון לשבץ, טיפול אינטנסיבי להורדת לחץ דם היה כרוך ביותר תופעות לוואי חמורות לעומת טיפול סטנדרטי: 3.3% לעומת 1.3%, כולל תת-לחץ דם, עילפון, ברדיקרדיה, היפרקלמיה ועלייה בקריאטינין.

מחקר BPROAD (Blood Pressure Control Target in Diabetes) מהווה את אחת העדויות החזקות והעדכניות ביותר לתמיכה בייעד סיסטולי מחמיר במטופלי סוכרת (13).

המחקר נערך ב-145 מרכזים רפואיים בסין וכלל 12,821 משתתפים בני 50 ומעלה (גיל ממוצע של 63.8 שנים, מתוכם כ-45% נשים) אשר אובחנו עם סוכרת מסוג 2 והיו בסיכון קרדיווסקולרי מוגבר. המשתתפים חולקו באקראי לשתי קבוצות: קבוצת טיפול אינטנסיבי ששאפה לייעד לחץ דם סיסטולי הנמוך מ-120 מ"מ כספית, וקבוצת טיפול סטנדרטי ששאפה לייעד לחץ דם סיסטולי הנמוך מ-140 מ"מ כספית. לאחר שנת מעקב אחת, ערכי לחץ הדם הסיסטולי הממוצעים שהושגו בפועל עמדו על 121.6 מ"מ כספית בקבוצת הטיפול האינטנסיבי, לעומת 133.2 מ"מ כספית בקבוצת הטיפול הסטנדרטי. התוצא העיקרי המורכב של המחקר כלל שבץ לא קטלני, אוטם לא קטלני בשריר הלב, צורך בטיפול או אשפוז עקב אי-ספיקת לב, או תמותה מסיבות קרדיווסקולריות. במהלך תקופת מעקב חציונית של 4.2 שנים, נרשמה ירידה מובהקת של 21% בשיעור ההיארעות של התוצא העיקרי המורכב בקבוצת הטיפול האינטנסיבי. מבחינת פרופיל הבטיחות, שיעור תופעות הלוואי החמורות הכולל היה דומה בין שתי הקבוצות. עם זאת, תופעות ספציפיות כגון תת-לחץ דם תסמיני והיפרקלמיה התרחשו בתדירות גבוהה יותר באופן מובהק בזרוע הטיפול האינטנסיבי בהשוואה לזרוע הטיפול הסטנדרטי. מסקנת החוקרים הייתה כי הפחתה אינטנסיבית של לחץ הדם הסיסטולי לייעד הנמוך מ-120 מ"מ כספית מפחיתה באופן משמעותי את ההיארעות של אירועי לב וכלי דם מג'וריים בחולי סוכרת מסוג 2, בהשוואה לייעד של מתחת ל-140 מ"מ כספית.

מחקר ESPRIT (Effects of Intensive Systolic Blood Pressure Lowering Treatment in Reducing Risk of Vascular Events) מחזק את המגמה הקלינית לעבר ייעדי לחץ דם מחמירים (14). זהו מחקר אקראי מבוקר שבוצע ב-116 מרכזים רפואיים בסין, וכלל 11,255 משתתפים בסיכון קרדיווסקולרי גבוה (גיל ממוצע של 64.6 שנים), מתוכם 39% חולי סוכרת סוג 2. המשתתפים חולקו באקראי לקבוצת טיפול אינטנסיבי ששאפה לייעד לחץ דם סיסטולי הנמוך מ-120 מ"מ כספית, ולקבוצת טיפול סטנדרטי ששאפה לייעד לחץ דם סיסטולי הנמוך מ-140 מ"מ כספית. ערכי לחץ הדם הסיסטולי הממוצעים שהושגו בפועל עמדו על 119.1 מ"מ כספית בקבוצת הטיפול האינטנסיבי, לעומת 134.8 מ"מ כספית בקבוצת הטיפול הסטנדרטי. התוצא העיקרי המורכב כלל אוטם שריר הלב, צורך ברה-וסקולריזציה, אשפוז עקב אי-ספיקת לב, שבץ מוחי או תמותה מסיבות קרדיווסקולריות. במהלך תקופת מעקב חציונית של 3.4 שנים, שיעור ההיארעות של התוצא העיקרי עמד על 9.7% בקבוצת הטיפול האינטנסיבי לעומת 11.1% בקבוצת הטיפול הסטנדרטי, נתון המייצג הפחתה מובהקת של 12% בסיכון. ציון דרך קליני משמעותי במחקר זה הוא שלא נצפתה כל הטרונגניות בהשפעת הטיפול על בסיס קיום או משך הסוכרת. המשמעות היא שהיתרון הקליני של הטיפול האינטנסיבי נשמר באופן מובהק גם בתת-קבוצת חולי הסוכרת. מבחינת בטיחות הטיפול, נצפתה עלייה קלה באירועי סינקופה (Syncope). עם זאת, לא נמצא הבדל מובהק בין הקבוצות בשיעור תופעות לוואי חמורות אחרות כגון תת-לחץ דם, הפרעות אלקטרוליטריות, נפילות הגורמות לחבלה או פגיעה כלייתית חריפה. מסקנת החוקרים היא שעבור מטופלים בסיכון קרדיווסקולרי גבוה, אסטרטגיה של הורדת לחץ דם סיסטולי לייעד הנמוך מ-120 מ"מ כספית מונעת אירועי כלי דם מג'וריים, וזאת בתוספת סיכון עודף מינורי בלבד לתופעות לוואי.

מחקר SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), שהוציא מכללו מטופלים עם סוכרת מסוג 2, מהווה אבן דרך מחקרית וממצאיו מספקים תמיכה מנגונית חזקה לתוצאות העדכניות שנצפו במחקרי BPROAD ו-ESPRIT (15). המחקר כלל 9,361 משתתפים עם לחץ דם סיסטולי של 130 מ"מ כספית ומעלה וסיכון קרדיווסקולרי מוגבר. המשתתפים חולקו באקראי לקבוצת טיפול אינטנסיבי ששאפה לייעד לחץ דם סיסטולי הנמוך מ-120 מ"מ כספית, לעומת קבוצת טיפול סטנדרטי ששאפה לייעד לחץ דם סיסטולי הנמוך מ-140 מ"מ כספית. ערכי לחץ הדם הסיסטולי שהושגו בפועל במהלך המחקר עמדו על 121.4 מ"מ כספית בקבוצת הטיפול האינטנסיבי, לעומת 136.2 מ"מ כספית בקבוצת הטיפול הסטנדרטי. הודגמה ירידה משמעותית של 25% בתוצא העיקרי המורכב של המחקר (אשר כלל אוטם שריר הלב, תסמונת כלילית חריפה, שבץ מוחי, אי-ספיקת לב או תמותה מסיבות קרדיווסקולריות) בקבוצת הטיפול האינטנסיבי. עם זאת, מבחינת פרופיל הבטיחות, תופעות לוואי כגון תת-לחץ דם, סינקופה, הפרעות אלקטרוליטריות ופגיעה כלייתית חריפה היו שכיחות יותר בזרוע הטיפול האינטנסיבי.

לאור זאת, הנתונים מדגישים כי יש לשקול בקפידה את הסיכון להופעת תופעות לוואי אל מול היתרון הקרדיווסקולרי המובהק שבהורדת לחץ דם אינטנסיבי עבור כל מטופל ומטופל.

מחקר STEP (Strategy of Blood Pressure Intervention in the Elderly Hypertensive Patients) התמקד באוכלוסייה המבוגרת וכלל 8,511 מטופלים בני 60 עד 80 שנים עם יתר לחץ דם (16). כ-19% מכלל המשתתפים במחקר היו עם סוכרת. המשתתפים חולקו באקראי לקבוצת טיפול אינטנסיבי ששאפה לייעד לחץ דם סיסטולי בטווח שבין 110 לערך הנמוך מ-130 מ"מ כספית, ולקבוצת טיפול סטנדרטי ששאפה לייעד לחץ דם סיסטולי בטווח שבין 130 לערך הנמוך מ-150 מ"מ כספית. התוצא העיקרי המורכב של המחקר כלל שבץ מוחי, תסמונת כלילית חריפה, אי-ספיקת לב חריפה, צורך ברה-וסקולריזציה כלילית, פרפור עליות או תמותה מסיבות קרדיווסקולריות. תוצאות המחקר הדגימו כי שיעור ההיארעות של התוצא העיקרי עמד על 3.5% בקבוצת הטיפול האינטנסיבי לעומת 4.6% בקבוצת הטיפול הסטנדרטי, נתון המייצג הפחתה מובהקת (26%) בסיכון לאירועים קרדיווסקולריים תחת הטיפול המחמיר יותר. מבחינת פרופיל הבטיחות, אירועי תת-לחץ דם התרחשו בתדירות מעט גבוהה יותר בקבוצת הטיפול האינטנסיבי (3.4%) בהשוואה לקבוצת הטיפול הסטנדרטי (2.6%). עם זאת, חשוב להדגיש כי לא נמצאו הבדלים מובהקים סטטיסטית בין הקבוצות בשיעורן של תופעות לוואי חמורות אחרות כגון סחרחורת, סינקופה או שברים.

חשוב לציין, שלמחקרים האחרונים יש מספר מגבלות: ראשית, נעשו רק על אוכלוסייה סינית, וייתכן ולא ניתן להשליך על אוכלוסייה מערבית. כמו כן, בפועל אין עדות לכך שערך מטרה של 130 אינו יעיל כמו ערך של 120.

אסטרטגיות טיפול ואלגוריתם תרופתי

הטיפול ביתר לחץ דם בחולי סוכרת דורש גישה הוליסטית המשלבת שינויים באורח החיים לצד התערבות פרמקולוגית (תרופתית) מדורגת, תוך התאמה אישית למחלות הרקע של המטופל.

התערבות באורח החיים

שינוי באורח החיים מהווה אבן יסוד בניהול הטיפול בכלל החולים עם יתר לחץ דם. אימוץ אורח חיים בריא מוריד באופן ישיר את לחץ הדם, משפר משמעותית את היעילות של הטיפולים התרופתיים ותורם לבריאות המטבולית והווסקולרית הכללית (4).

- התערבות זו כוללת ירידה מבוקרת במשקל, אימוץ דפוס תזונה מסוג Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) הכוללת הפחתת נתרן לפחות מ-2.3 גרם ביום והגברת צריכת פירות וירקות ומוצרי חלב דלי שומן, הגבלת צריכת אלכוהול, הפסקת עישון, וביצוע של 150 דקות לפחות בשבוע של פעילות גופנית אירובית בעצימות בינונית (17,18).

המלצה זו רלוונטית כהתערבות יחידה לחולים עם עלייה מתונה בלחץ הדם (לחץ דם סיסטולי מעל 120 מ"מ כספית ולחץ דם דיאסטולי הנמוך מ-80 מ"מ כספית), וכהתערבות משולבת עם טיפול תרופתי לכל חולה המאובחן עם יתר לחץ דם (לחץ דם של 130/80 מ"מ כספית ומעלה) (4).

ראוי להדגיש כי שילוב של תזונה על פי עקרונות DASH יחד עם הפחתה מחמירה יותר של צריכת הנתרן לרמה של כ-1.2 גרם ביום, מביא לירידה קלינית משמעותית של 11.5 מ"מ כספית בלחץ הדם הסיסטולי בקרב חולים עם יתר לחץ דם, בהשוואה לתזונה המאופיינת בצריכת נתרן גבוהה.

התחלת טיפול תרופתי ובחירת קו ראשון

- טיפול משולב התחלתי: במטופלים המציגים ערכי לחץ דם של 140/90 מ"מ כספית ומעלה, ההנחיות קובעות כי יש להתחיל באופן מיידי טיפול משולב בשתי תרופות (מומלץ בכדור משולב אחד כדי לשפר היענות), במקביל לשינוי באורח החיים (3).

משפחות התרופות המומלצות

הטיפול התרופתי בקו הראשון מבוסס על תרופות שהוכחו כמפחיתות אירועים קרדיווסקולריים בחולי סוכרת. כל אחת מקבוצות התרופות המומלצות יעילה בטיפול ביתר לחץ דם בסוכרת. קבוצות אלו כוללות: מעכבי אנזים אנגייוטנסין (Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) inhibitors), חוסמי קולטנים לאנגיוטנסין (Angiotensin Receptor Blockers (ARBs)), חוסמי תעלות סידן (Calcium Channel Blockers (CCBs)) ומשתנים מסוג תיאזיד (Thiazide diuretics) (3).

עם זאת, מעכבי ACE או ARBs נחשבים כקו ראשון מובהק ומומלץ, במיוחד בנוכחות מחלת לב כלילית מוכחת או פגיעה כלייתית (3).

למעכבי ACE ול-ARBs ישנה יעילות גבוהה יותר בהפחתת הפרשת אלבומין בשתן בהשוואה לקבוצות תרופות אחרות. לפיכך, מעכבי ACE או ARBs מומלצים כחלק מהטיפול במטופלי סוכרת עם מחלת כליות כרונית (המוגדרת כקצב סינון כלייתי משוער (eGFR) הנמוך מ-60 מ"ל לדקה ל-1.73 מ"ר), אשר סובלים גם מאלבומינוריה מתונה או חמורה (הפרשת אלבומין של 30 מ"ג לכל גרם קריאטינין ומעלה) (19). טיפול זה מתאים גם לשלבים מוקדמים יותר של מחלת כליות (שלב 1 או 2) כאשר קיימת אלבומינוריה. ראיות ממחקרים קליניים תומכות בכך שהיתרון של תרופות אלו הוא החזק ביותר עבור מטופלים עם אלבומינוריה מתונה עד חמורה, עם או ללא קיומה של סוכרת ברקע (20). לעומת זאת, במטופלים עם מחלת כליות כרונית ויתר לחץ דם אך ללא אלבומינוריה, ניתן לשקול טיפול במעכבי ACE או ARBs לשם הפחתת אירועים קרדיווסקולריים; אולם במקרים אלו, הסיכון להתקדמות מחלת הכליות עשוי להיות נמוך יותר וקיימות פחות עדויות התומכות ביתרון ייחודי של תרופות אלו בהגנה על הכליות (21).

חל איסור מוחלט על שילוב של מעכבי ACE יחד עם חוסמי קולטנים לאנגיוטנסין (ARBs). שילוב זה אינו מספק יתרון קרדיווסקולרי נוסף, ומגדיל משמעותית את הסיכון לתופעות לוואי חמורות כגון היפרקלמיה, עילפון ופגיעה כלייתית (4).

שילובים תרופתיים

השגת יעדי לחץ הדם דורשת לרוב טיפול במספר תרופות, מטא-אנליזה בקרב חולי סוכרת הדגימה כי השילוב של מעכב ACE יחד עם חוסם תעלות סידן (CCB) קשור לירידה משמעותית יותר בתמותה הקרדיווסקולרית בהשוואה לשילובים אחרים (כגון שילוב עם משתנים מסוג תיאזיד), וכן נמצא כטיפול שהשיג באופן העקבי ביותר את ערכי לחץ הדם הסיסטולי והדיאסטולי הנמוכים ביותר (22).

עדות נוספת לכך מספק מחקר עוקבה תצפיתי ורב-מרכזי, שכלל 21,897 מטופלים עם סוכרת אשר טופלו במעכבי ACE או ב-ARBs. במהלך חמש שנות מעקב הודגם כי בהשוואה לשילוב עם משתנים מסוג תיאזיד, הוספת CCBs

הייתה קשורה בסיכון נמוך יותר לאירועים כלייתיים משמעותיים, לצד סיכון דומה לאירועים קרדיווסקולריים (23). בדומה לכך, מחקר ה- ACCOMPLISH השווה טיפול משולב של מעכב ACE (בנזפריל, Benazepril) יחד עם משתן (הידרוכלורוטיאזיד, Hydrochlorothiazide) לעומת שילוב של בנזפריל עם CCB (אמלודיפין, Amlodipine). ראוי לציין כי כ- 60% מכלל המשתתפים במחקר היו חולי סוכרת. תוצאות המחקר הראו כי בקבוצת הבנזפריל-אמלודיפין נצפה סיכון נמוך יותר באופן מובהק לאירועים קרדיווסקולריים וכלייתיים בהשוואה לקבוצת הבנזפריל-הידרוכלורוטיאזיד, וזאת למרות שערכי לחץ הדם שהושגו היו דומים בשתי קבוצות הטיפול (24-26).

יתר לחץ דם עמיד (Resistant Hypertension) בסוכרת

יתר לחץ דם עמיד מוגדר כמצב שבו המטופל אינו מגיע ליעדי לחץ הדם חרף טיפול בשלוש קבוצות שונות של תרופות במינון המרבי הנסבל (כאשר אחת מהן היא תרופה משתנת). לאחר שלילת גורמים כגון אי-היענות לטיפול, תסמונת החלוקה הלבן או יתר לחץ דם שניוני, יש לשקול הוספת טיפול (4). סוכרת מהווה גורם סיכון משמעותי להתפתחות יתר לחץ דם עמיד, וכמחצית מהחולים עם יתר לחץ דם עמיד יש גם סוכרת (27).

בחולים אלו, אשר תפקודם הכלייתי (eGFR) גבוה מ- 45 מ"ל לדקה, קיימת התוויה להוספת אנטגוניסטים לקולטן מינרלוקורטיקואידי (Mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs)) כגון ספירונולקטון (Spironolactone) או אפּלרנון (Eplerenone). טיפול זה יעיל מאוד בהורדת לחץ הדם ובהפחתת אלבומינוריה, אך מחייב ניטור קפדני ותקופתי של תפקודי הכליות ורמות האשלגן בדם למניעת היפרקלמיה (28). בסקירה שיטתית שבחנה הוספת ספירונולקטון או אפּלרנון לטיפול מבוסס מעכבי מערכת הרנין-אנגיוטנסין בחולים עם נפרופתיה סוכרתית, נמצאה ירידה משמעותית בהפרשת אלבומין בשתן וכן ירידה בערכי לחץ הדם. עם זאת, המחקרים היו קצרי טווח וכללו מספר מצומצם של משתתפים (29).

השפעת אנטגוניסטים לא-סטרואידליים לקולטן המינרלוקורטיקואידי על לחץ הדם בסוכרת

ראוי לציין כי קבוצת האנטגוניסטים הלא-סטרואידליים לקולטן המינרלוקורטיקואידי כגון פינרנון (Finerenone), שאינה מוגדרת כטיפול ליתר לחץ דם, אך נחשבת כיום לחלק מהטיפול הסטנדרטי בחולים סוכרתיים עם פגיעה כלייתית, מציגה אף היא השפעה מיטיבה על הורדת לחץ הדם. במחקר ה-FIDELIO-DKD נצפתה ירידה בערכי לחץ הדם הסיסטולי של כ- 2.71 מ"מ כספית לעומת קבוצת הפלצבו, וירידה קלה של לחץ הדם הדיאסטולי של כ- 1.03 מ"מ כספית (30).

לעומת זאת, בנייתוח Post Hoc של מחקר ה-FIDELITY, שכלל 624 מטופלים עם יתר לחץ דם עמיד, נמצא כי הוספת פינרנון הובילה לירידה משמעותית בלחץ הדם הסיסטולי בהשוואה לפלצבו (ירידה של 7.1 מ"מ כספית בקבוצת הטיפול לעומת ירידה של 1.3 מ"מ כספית בקבוצת הביקורת). כמו כן, נצפתה ירידה משמעותית במספר אירועי ההיפרקלמיה בהשוואה לטיפול המקובל בספירונולקטון (31).

השפעת תרופות לסוכרת על לחץ הדם

מעבר לאיזון הגליקמי, לתרופות המודרניות לטיפול בסוכרת ישנו אפקט מיטיב ומוכח על ערכי לחץ הדם:

- מעכבי SGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2 inhibitors): אף שאינן מוגדרות כתרופות להורדת לחץ דם, השימוש בתרופות אלו מביא לירידה עקבית של 3 עד 5 מ"מ כספית בלחץ הדם הסיסטולי (32). ירידה מתונה זו מספקת יתרון קליני משמעותי עבור רוב חולי הסוכרת מסוג 2, ומתווספת ליתרונותיהן המוכחים של התרופות על התוצאים הקרדיו-רנאליים (הגנה על הלב והכליות).
- אגוניסטים לקולטן של GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists) מעבר להשפעתן הדרמטית על איזון הסוכר והירידה במשקל, תרופות אלו מביאות לירידה מתונה של 2 עד 5 מ"מ כספית בלחץ הדם הסיסטולי באוכלוסיות מגוונות. ההשפעה נובעת ככל הנראה מהירידה במשקל לצד מנגונים פיזיולוגיים

נוספים, כגון הגברת הפרשת נתרן בשתן (נטרירזיס) (33). במטופלים עם מדד מסת גוף (BMI) מעל 27 ק"ג/מ"ר, הוספת אגוניסטים לקולטן של GLP-1 מהווה אסטרטגיה טיפולית יעילה המסייעת רבות בניהול הכולל של יתר לחץ הדם (3).

אזהרה לנשים בגיל הפריון: בנשים פעילות מינית בגיל הפריון שאינן משתמשות באמצעי מניעה, ובנשים בהיריון, חל איסור מוחלט (התווית נגד) על שימוש במעכבי ACE, ARBs או MRAs, עקב החשש לפגיעה בעובר. במקרים אלו יש לעבור לתרופות המאושרות ובטוחות לשימוש בהיריון, כגון מתילדופה (Methyldopa) או לבטלול (Labetalol) או ניפדיפין (Nifedipine) ארוך-טווח, בעוד שניתן לשקול מתן הידרלזין (Hydralazine) בניהול מצבים חריפים של יתר לחץ דם בהיריון או ברעלת היריון קשה. (34)

רשימת מקורות

1. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024 Oct 7;45(38):3912-4018. doi:10.1093/eurheartj/ehae178 PubMed PMID: 39210715.
2. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023 Dec 1;41(12):1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480 PubMed PMID: 37345492.
3. Writing Committee Members*, Jones DW, Ferdinand KC, Taler SJ, Johnson HM, Shimbo D, et al. 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM 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 Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2025 Oct;82(10):e212-316. doi:10.1161/HYP.0000000000000249 PubMed PMID: 40811516.
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026 Jan 1;49(Supplement_1):S216-45. doi:10.2337/dc26-S010 PubMed PMID: 41358899; PubMed Central PMCID: PMC12690187.
5. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*. 2005 Apr 12;111(14):1777-83. doi:10.1161/01.CIR.0000160923.04524.5B PubMed PMID: 15809377.
6. Omboni S, Gazzola T, Carabelli G, Parati G. Clinical usefulness and cost effectiveness of home blood pressure telemonitoring: meta-analysis of randomized controlled studies. *J Hypertens*. 2013 Mar;31(3):455-67; discussion 467-468. doi:10.1097/HJH.0b013e32835ca8dd PubMed PMID: 23299557.
7. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016 Mar 5;387(10022):957-67. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8 PubMed PMID: 26724178.
8. 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 Feb 10;313(6):603-15. doi:10.1001/jama.2014.18574 PubMed PMID: 25668264.

9. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016 Jan 30;387(10017):435-43. doi:10.1016/S0140-6736(15)00805-3 PubMed PMID: 26559744.
10. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998 Jun 13;351(9118):1755-62. doi:10.1016/s0140-6736(98)04311-6 PubMed PMID: 9635947.
11. Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Sep 8;370(9590):829-40. doi:10.1016/S0140-6736(07)61303-8 PubMed PMID: 17765963.
12. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Grimm RH, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010 Apr 29;362(17):1575-85. doi:10.1056/NEJMoa1001286 PubMed PMID: 20228401; PubMed Central PMCID: PMC4123215.
13. Bi Y, Li M, Liu Y, Li T, Lu J, Duan P, et al. Intensive Blood-Pressure Control in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2025 Mar 27;392(12):1155-67. doi:10.1056/NEJMoa2412006 PubMed PMID: 39555827.
14. Liu J, Li Y, Ge J, Yan X, Zhang H, Zheng X, et al. Lowering systolic blood pressure to less than 120 mm Hg versus less than 140 mm Hg in patients with high cardiovascular risk with and without diabetes or previous stroke: an open-label, blinded-outcome, randomised trial. *Lancet*. 2024 Jul 20;404(10449):245-55. doi:10.1016/S0140-6736(24)01028-6 PubMed PMID: 38945140.
15. SPRINT Research Group, Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2103-16. doi:10.1056/NEJMoa1511939 PubMed PMID: 26551272; PubMed Central PMCID: PMC4689591.
16. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016 Jan 30;387(10017):435-43. doi:10.1016/S0140-6736(15)00805-3 PubMed PMID: 26559744.
17. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001 Jan 4;344(1):3-10. doi:10.1056/NEJM200101043440101 PubMed PMID: 11136953.
18. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 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*. 2014 Feb 5;311(5):507-20. doi:10.1001/jama.2013.284427 PubMed PMID: 24352797.
19. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, Craig JC, Tonelli M, Salanti G, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet*. 2015 May 23;385(9982):2047-56. doi:10.1016/S0140-6736(14)62459-4 PubMed PMID: 26009228.
20. Mann JFE, Gerstein HC, Yi QL, Franke J, Lonn EM, Hoogwerf BJ, et al. Progression of renal insufficiency in type 2 diabetes with and without microalbuminuria: results of the Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE) randomized study. *Am J Kidney Dis*. 2003 Nov;42(5):936-42. doi:10.1016/j.ajkd.2003.07.015 PubMed PMID: 14582037.

21. Solomon SD, Rice MM, A Jablonski K, Jose P, Domanski M, Sabatine M, et al. Renal function and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) trial. *Circulation*. 2006 Jul 4;114(1):26-31. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592733 PubMed PMID: 16801465.
22. Remonti LR, Dias S, Leitão CB, Kramer CK, Klassman LP, Welton NJ, et al. Classes of antihypertensive agents and mortality in hypertensive patients with type 2 diabetes-Network meta-analysis of randomized trials. *J Diabetes Complications*. 2016 Aug;30(6):1192-200. doi:10.1016/j.jdiacomp.2016.04.020 PubMed PMID: 27217022.
23. Schroeder EB, Chonchol M, Shetterly SM, Powers JD, Adams JL, Schmittiel JA, et al. Add-On Antihypertensive Medications to Angiotensin-Aldosterone System Blockers in Diabetes: A Comparative Effectiveness Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 May 7;13(5):727-34. doi:10.2215/CJN.09510817 PubMed PMID: 29572286; PubMed Central PMCID: PMC5969476.
24. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008 Dec 4;359(23):2417-28. doi:10.1056/NEJMoa0806182 PubMed PMID: 19052124.
25. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlöf B, Pitt B, Jamerson K, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Apr 3;375(9721):1173-81. doi:10.1016/S0140-6736(09)62100-0 PubMed PMID: 20170948.
26. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jun 29;56(1):77-85. doi:10.1016/j.jacc.2010.02.046 PubMed PMID: 20620720.
27. Jafari E, Cooper-DeHoff RM, Efron MB, Hogan WR, McDonough CW. Characteristics and Predictors of Apparent Treatment-Resistant Hypertension in Real-World Populations Using Electronic Health Record-Based Data. *Am J Hypertens*. 2024 Jan 1;37(1):60-8. doi:10.1093/ajh/hpad084 PubMed PMID: 37712350; PubMed Central PMCID: PMC10724527.
28. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015 Nov 21;386(10008):2059-68. doi:10.1016/S0140-6736(15)00257-3 PubMed PMID: 26414968; PubMed Central PMCID: PMC4655321.
29. Mavrakanas TA, Gariani K, Martin PY. Mineralocorticoid receptor blockade in addition to angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker treatment: an emerging paradigm in diabetic nephropathy: a systematic review. *Eur J Intern Med*. 2014 Feb;25(2):173-6. doi:10.1016/j.ejim.2013.11.007 PubMed PMID: 24315413.
30. Ruilope LM, Agarwal R, Anker SD, Filippatos G, Pitt B, Rossing P, et al. Blood Pressure and Cardiorenal Outcomes With Finerenone in Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *Hypertension*. 2022 Dec;79(12):2685-95. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19744 PubMed PMID: 36252131; PubMed Central PMCID: PMC9640256.

31. Agarwal R, Pitt B, Palmer BF, Kovesdy CP, Burgess E, Filippatos G, et al. A comparative post hoc analysis of finerenone and spironolactone in resistant hypertension in moderate-to-advanced chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2023 Feb;16(2):293-302. doi:10.1093/ckj/sfac234 PubMed PMID: 36864892; PubMed Central PMCID: PMC9972517.
32. Reed JW. Impact of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on blood pressure. *Vasc Health Risk Manag.* 2016;12:393-405. doi:10.2147/VHRM.S111991 PubMed PMID: 27822054; PubMed Central PMCID: PMC5089867.
33. Moiz A, Zolotarova T, Filion KB, Eisenberg MJ. GLP-1 Receptor Agonists and Blood Pressure: A State-of-the-Art Review of Mechanisms, Evidence, and Clinical Implications. *Am J Hypertens.* 2025 Oct 23;hpaf205. doi:10.1093/ajh/hpaf205 PubMed PMID: 41128495.
34. Garovic VD, Dechend R, Easterling T, Karumanchi SA, McMurtry Baird S, Magee LA, et al. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension.* 2022 Feb;79(2):e21-41. doi:10.1161/HYP.000000000000208 PubMed PMID: 34905954; PubMed Central PMCID: PMC9031058.

פרק 21

השפעת מחלת ההשמנה והטיפול בה על לחץ הדם

ד"ר עידית דותן

פרופ' דרור דיקר

יל"ד הינו סיבוך של מחלת ההשמנה, ולפיכך השמנה מהווה גורם משמעותי להתפתחותו. באופן ספציפי, השמנה בטנית מעלה את הסיכון ליל"ד במידה משמעותית. לאחרונה, הקווים המנחים הבין-לאומיים לטיפול במחלת ההשמנה, הפכו למכווני תחלואה נלווית להשמנה, תוך מתן דגש על התרופות המועדפות שיכולות להשפיע באופן חיובי על לחץ הדם. תרופות אלו כוללות היום בעיקר שתי תרופות: Semaglutide & Tirzepatide, הנחשבות לדור החדש של טיפול תרופתי בהשמנה. השפעת תרופות אלה אינה מוגבלת רק להפחתת משקל, אלא הן גם תורמות להפחתת לחץ הדם, וגורמי סיכון נוספים. ניהול נכון של השמנה ויל"ד עשוי להפחית את הסיכון למחלות קרדיו-וסקולריות ולשפר את איכות החיים של החולים.

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

אפידמיולוגיה

השמנה היא מגפה עולמית שאינה פוסחת על מדינת ישראל. בשנת 2025, השמנה ועודף משקל מהווים משבר בריאותי לאומי בישראל: כ-60% מהאוכלוסייה הבוגרת וכ-20% מהילדים סובלים מהמחלה, נתון המציב את ישראל בעשירייה הראשונה בעולם. כ-55% מהגברים ו-43% מהנשים סובלים מעודף משקל או השמנה. שיעורי ההשמנה עולים בהתמדה, עם תחזית של מעל 3.6 מיליון מבוגרים (2.05 מיליון גברים ו-1.62 מיליון נשים) הסובלים מ-BMI גבוה עד שנת 2030. השמנה שכיחה יותר באוכלוסיות מוחלשות; כך למשל, שיעור ההשמנה בקרב נשים ממעמד סוציו-אקונומי נמוך, כמעט כפול מזה של נשים ממעמד גבוה.

ערכי לחץ הדם עולים במקביל לעליית מדד מסת הגוף (BMI). ממחקר התזונה האמריקאי עולה כי היארעות יל"ד קשורה לחומרת ההשמנה: בהשמנה מדרגה ראשונה (BMI-30-35) - היארעות יל"ד היא 48%; בהשמנה מדרגה שנייה (BMI 35-40) - היארעות היא 55%; בהשמנה מדרגה שלישית (BMI>40) - היארעות היא 63%.

על פי מחקר ישראלי שכלל 33,540 נבדקים, היארעות יל"ד בהשמנה מדרגה 2 עומדת על 43%. מטה-אנליזה של 57 מחקרים הדגימה כי על כל עלייה של יחידת BMI אחת, הסיכון היחסי להתפתחות יל"ד עולה ב-16%, וכל עלייה של 5 יחידות BMI מעלה את הסיכון היחסי ב-49%. השילוב של השמנה ויל"ד מעלה את שיעור התמותה מתחלואת לב וכלי דם ל-26.4%, לעומת 14.7% בקרב הסובלים מהשמנה ללא יל"ד. הקשר בין השמנה ליל"ד הוכח גם במחקרים שהשתמשו בניטור לחץ דם רציף של 24 שעות, בהם נמצא מתאם מובהק בין BMI לממוצע לחץ הדם היומי והלילי, לחץ הדופק וקצב הלב, וכן שכיחות גבוהה של non-dipping בקרב אנשים עם השמנה.

מעניין לציין כי במחקר התזונה האמריקאי, המתאם בין השמנה ליל"ד נמצא מובהק בקרב צעירים בלבד, אך הפך פחות משמעותי בנבדקים מעל גיל 55. כיום גוברת ההבנה ש-BMI אינו המדד האופטימלי להערכת השמנה וסיבוכיה, ולכן עולה העניין במדד יחס היקף מותן לגובה (Waist to Height ratio). יחס של 0.5 ומעלה נחשב קשור בסיכון לתחלואה נלווית להשמנה, גם ב-BMI נמוך מ-30. ככל שישם זה עולה, כך עולים גם לחץ הדם הסיסטולי והדיאסטולי. קשר זה עקבי בקבוצות גיל ואוכלוסיות שונות ואינו תלוי במדדים אנטרופומטריים אחרים כמו BMI. מחקר בארה"ב מצא כי על כל עלייה של סטיית תקן אחת ביחס היקף המותן לגובה, לחץ הדם הסיסטולי עולה בכ-2.48 מ"מ"כ והדיאסטולי ב-1.72 מ"מ"כ. השפעה זו, הנצפית במבוגרים ובילדים כאחד, מתווכת על ידי עלייה בשומן הבטני התורמת לעלייה בתנגודת כלי הדם ולקשיחותם.

פתופיזיולוגיה

המנגנונים המשוערים המסבירים את ההשפעה הישירה של השמנה על התפתחות יל"ד עדיין נמצאים במחקר פעיל. עם זאת, מחקרים מצביעים על כך שרקמת השומן, במיוחד הויצרלית, משחקת תפקיד מרכזי בהיווצרות יל"ד. רקמה זו מפרישה אדיפוקינים וציטוקינים, אשר משפיעים על תהליכים פיזיולוגיים מגוונים ועלולים לגרום לתגובה דלקתית כרונית. בנוסף, המנגנונים הניירו-הורמונליים תורמים להשפעה זו, כאשר רקמת השומן מפעילה מסלולים המובילים לשינויים ברמות ההורמונים כמו רנין ואנגיוטנסין. כדי להבין את השפעת רקמת השומן על לחץ הדם, ניתן לתאר את ההשפעה המורכבת דרך חלוקה אנטומית של האזורים השונים בגוף, דבר שיכול להנחות אותנו בפיתוח אסטרטגיות טיפוליות עתידיות.

א. רקמת השומן

רקמת השומן ובעיקרה רקמת השומן הויצרלית הינה המשפיעה העיקרית על התפתחות יל"ד. זאת על ידי יצירת תחלואה מטבולית הכוללת עמידות לאינסולין, רעילות סוכר, הפרעה בשומני הדם ותהליכים דלקתיים. בנוסף, רקמת השומן מעלה את הלחץ התוך-בטני, דבר שמביא להגברת הלחץ החוץ והתוך-כלייתי. תהליכים אלו, אשר יפורטו בהמשך, מביאים להתפתחות יל"ד.

ב. הכליה

הכליה הינה מתווך חשוב בין השפעות רקמת השומן, המוח, המערכת הניירו-הורמונלית והתפתחות יל"ד.

- הגברת הלחץ החוץ והתוך-כלייתי מביאה להפרעה במנגנון הפרשת הנתרן כתוצאה מכך ישנה ספיגה מוגברת של נתרן אשר מעלה את נפח הדם ומובילה להתפתחות יל"ד.
- ספיגה עודפת של נתרן באבובית הפרוקסימלית ובלולאה ע"ש הנלה, ומיעוט נתרן באיזור האחראי ל tubuloglomerular feedback, מביאה לסינון גלומרולרי מוגבר. באמצעות הפחתה בתנגודת של העורק הגלומרולרי האפרנטי. התמשכות תהליך זה מביאה לפגיעה כלייתית ועליית לחץ הדם בדומה למחלת כליה סוכרתית.
- בהשמנה ישנה פעילות מוגברת של RAAS התורמת לעלייה בערכי לחץ הדם.
- רמות מוגברות של אינסולין, תוצאה של עמידות לאינסולין ברקמת השומן, מביאות להפרעה בהפרשת הנתרן ע"י צינוריות הכליה.

ג. כלי הדם

עמידות לאינסולין הנגרמת כתוצאה מרקמת שומן חולה, גורמת לעלייה ברמות האינסולין אשר מביאה לירידה ביצירת NO; עובדה זו בשילוב מתווכי דלקת כדוגמת IL6, TNF-A, CRP, VEGF, IL1 המופרשים מרקמת השומן החולה מובילים לאי ספיקת אנדותל, פגיעה בכלי הדם ויל"ד.

ד. המוח

השמנה מביאה לעלייה ברמות ההורמון לפטין, אשר עשויה לגרום לשפעול המערכת הסימפתטית העלייה ברמות הלפטין משפעלת את גרעין ה-POMC בהיפותלמוס ומביאה לשחרור α -MSH אשר נקשר ל-MC4R ומשפעלו. שפעול MC4R מביא לשפעול המערכת הסימפתטית ברמת גזע המוח והגרעין הפאראנגליוני. שפעול זה כשלעצמו מעלה את לחץ הדם ישירות, ובמקביל משפעל את מערכת RAAS, אשר אף היא תורמת כאמור, לעלייה בלחץ הדם.

טיפול בחולה המבטא השמנה ויל"ד

אדם החי עם מחלת ההשמנה ויל"ד חשוף לסיכון מוגבר לתחלואה מטבולית ולבבית. אנשים אלה זקוקים לטיפול פוטנטי יותר לאיזון לחץ הדם והם עמידים יותר לטיפול מאנשים בעלי משקל תקין. בשל מורכבות זו, הטיפול חייב להתבצע במסגרת צוות רב-מקצועי, 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 באדם החי עם השמנה הינו 5-15% מהמשקל הבסיסי.

א. שינוי הרגלי חיים

כחלק מהטיפול במחלת ההשמנה (אולם לא באופן בלעדי!), מומלץ על שינוי תזונתי בתכולה, בכמות ובדרך צריכת המזון לאורך זמן. דיאטת DASH או דיאטת ים-תיכונית דלת פחמימות, המשלבת פעילות גופנית תדירה וסדירה במשך 30-45 דקות במרבית ימות השבוע, הוכחו כיעילות בהפחתת ערכי לחץ הדם.

יחד עם זאת, שינוי בהרגלי החיים אינו מומלץ כטיפול עיקרי במחלת ההשמנה. ישנן עדויות רבות שגם לאחר ירידה מוצלחת במשקל תוך שינוי באורח החיים, שימור המשקל לאורך זמן כמעט בלתי אפשרי באופן זה. 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 קק"ל ליום לגברים ו-1200 קק"ל לנשים, בשילוב פעילות גופנית של 30-45 דקות ליום. הפחתת המשקל שהושגה לאחר 6 חודשים הייתה 4.4 ק"ג, ולאחר 36 חודשים התעמעה ל-0.2 ק"ג, דבר המדגים את הקושי בשימור המשקל בשינוי אורח החיים בלבד. הפחתת לחץ הדם הסיסטולית לאחר 6 חודשים עמדה על 3.7 מ"מ"כ, ולאחר 36 חודשים התעמעה ל-1.8 מ"מ"כ. הפחתת לחץ הדם הדיאסטולית לאחר 6 חודשים הייתה 3.7 מ"מ"כ ולאחר 36 חודשים התעמעה ל-0.9 מ"מ"כ. רק 13% הצליחו לשמר הפחתה של לפחות 4.5 ק"ג ממשקל גופם למשך 36 חודשים. במחקר ארוך נוסף על נבדקים ישראלים נבחנה השפעת הרכב ותכולת התזונה, עם או בלי פעילות גופנית, על שינוי ברקמת השומן. המשלב המיטבי להפחתת משקל ולחץ הדם היה של דיאטת ים-תיכונית דלת פחמימות עם פעילות גופנית. גם כאן נצפתה הפחתה משמעותית של המשקל ולחץ הדם ב-6 החודשים הראשונים, עם התעממות האפקט ועלייה מחודשת במשקל ובלחץ הדם לאחר כ-24 חודשים.

ב. טיפול תרופתי במחלת ההשמנה

הטיפולים התרופתיים במחלת ההשמנה עוברים מהפיכה בשנים האחרונות, עם הופעת תרופות מהדור החדש, מקבוצת אגוניסטים ל-GLP1 וקו-אגוניסטים ל-GLP1-GIP. הטיפולים המרכזיים למחלת ההשמנה הקיימים בישראל, כמו גם השפעתם על ערכי לחץ הדם מפורטים בטבלה 1 יחד עם זאת, למרות שהשפעת תרופות אלו על ערכי לחץ הדם נמדדה במהלך מחקרי הפאזה השלישית של תרופות אלה (ולעתים במחקרי עולם אמיתו), אין מספיק מידע מחקרי, אם בכלל, על השפעת תרופות אלו על לחץ הדם כתוצא ראשוני. חשוב להדגיש כי כל מחקרי הפאזה השלישי שבוצעו עם תרופות לטיפול בהשמנה, בוצעו למול פלסבו על רקע של שינוי אורח חיים.

אורליסטאט 120 מ"ג (קסניקל): במחקר הקסנדוס באנשים עם השמנה ללא סוכרת סוג 2, אשר כלל 3277 נבדקים נמצא הבדל ירידה במשקל לאחר שנה של 4.0%, ולאחר 4 שנים, עמד על 2.6%. ההפרש בירידת לחץ הדם הסיסטולי לאחר שנה עמד על 2.1 מ"מ"כ ולאחר 4 שנים עמד על 1.5 מ"מ"כ. הפרש ירידת לחץ הדם הדיאסטולי לאחר שנה עמד על 1.0 מ"מ"כ ולאחר 4 שנים עמד על 1.3 מ"מ"כ. קרוב לוודאי שההשפעה המיטיבה של הפחתת לחץ הדם קשורה בהפחתת המשקל.

פנטרמין 15 מ"ג ליום (רזין): ההשפעה של פנטרמין על לחץ הדם היא שילוב של שני כוחות מנוגדים: השפעה ישירה: כנגזרת של אמפטמין, פנטרמין מעודד הפרשת נוראדרנלין, מה שעלול להוביל לכיווץ כלי דם (Vasoconstriction) ולעלייה בקצב הלב ובלחץ הדם. השפעה עקיפה: הירידה המשמעותית במשקל שהתרופה

משרה מובילה לשיפור מטבולי, הפחתה בנפח הדם ושיפור בתנגודת לאינסולין, גורמים המורידים את לחץ הדם באופן טבעי. מטה-אנליזות ומחקרים קליניים רחבי היקף מראים כי בטווח הארוך, ההשפעה נטו היא לרוב ניטרלית או חיובית (ירידה בלחץ הדם), בתנאי שהמטופל מאוזן מלכתחילה. העלייה בלחץ הדם היא זניחה אצל רוב המטופלים (פחות מ-1 מ"מ כספית בממוצע), וכי הירידה במשקל מקזזת את האפקט הממריץ. להדגיש: פנטרמין אסור לשימוש במטופלים עם יתר לחץ דם בינוני עד חמור שאינו מאוזן או מחלות לב איסכמיות. ניטור: חובה לבצע מעקב הדוק אחר לחץ הדם בתחילת הטיפול. אם נצפית עלייה עקבית בלחץ הדם, יש להפסיק את הטיפול.

ליראגלוטייד 3.0 מ"ג ליום (סקסנדה): במחקר ה-SCALE אנשים החיים עם השמנה ללא סוכרת סוג 2, הדגימו הפחתה מובהקת במשקל של 5.2 ק"ג מעבר לקבוצת הביקורת שהובילה להפחתה מובהקת בערכי לחץ הדם הסיסטולי ב-2.7 מ"מ ודיאסטולי ב-0.7 מ"מ בתום שנת מחקר. באנשים החיים עם השמנה וטרומ-סוכרת נמצאה הפחתה של 4.2 ק"ג במשקל, יחד עם ירידה של 2.4 מ"מ בל"ד סיסטולי ו-0.2 מ"מ בל"ד דיאסטולי בתום 3 שנות מחקר. באנליזה שכללה 5,908 נבדקים כולל סוכרתיים ממחקרי ה-SCALE, נמצאה הפחתה מובהקת בל"ד של 2.9 מ"מ סיסטולי ו-0.8 מ"מ דיאסטולי מעבר לקבוצת הביקורת בתום שנה. כמו כן נמצאה עליית דופק של 2.5 פעימות לדקה. הסבר אפשרי הינו השפעה מיטיבה על הרחבת כלי הדם ואפקט המגביר הפרשת נטרון כלייתית.

סמאגלוטייד 2.4 מ"ג (וייגובי): במטה-אנליזה בה נבדקה השפעת סמגלוטייד לעומת פלאסבו במבוגרים החיים עם השמנה ללא סוכרת וללא יל"ד, ובה נכללו 6 מחקרים ו-4,744 משתתפים, נמצא כי הטיפול בסמגלוטייד הביא להפחתה ממוצעת של 4.8 מ"מ בל"ד סיסטולי, ו-2.4 מ"מ בל"ד דיאסטולי. הפחתה זו נצפתה באוכלוסיות ללא סוכרת, למרות שהרוב המוחלט של המשתתפים היה נורמוטנסיבי בבסיס. המנגנון כנראה קשור בעצם הירידה במשקל יחד עם השפעות ישירות על תפקוד כלי הדם. עם זאת, ההשפעה של סמגלוטייד על אנשים החיים עם השמנה ויל"ד עדיין לא הובהרה, שכן רוב המחקרים כללו אוכלוסיות נורמוטנסיביות. מחקר ה-SELECT, בדק את השפעת סמגלוטייד על אירועים קרדיו-וסקולריים ותמותה (MACE) באנשים עם עודף משקל או השמנה ללא סוכרת. במחקר השתתפו 17,604 אנשים בני 45 ומעלה עם משקל עודף או השמנה ($BMI \geq 27$) ומחלה קרדיו-וסקולרית ידועה. תוצאות המחקר הראו שסמגלוטייד 2.4 מ"ג בשבוע הפחית את התוצא המשולב של אירועים קרדיו-וסקולריים/ צרברווסקולריים או תמותה ב-20% בהשוואה לפלאבו, ובנוסף, הביא להפחתה מתמשכת בל"ד הדם הסיסטולי, עם ירידה ממוצעת של כ-4.8 מ"מ, שנשמרה לאורך ארבעת שנות המחקר.

טירזפטטייד 15 מ"ג (מונג'ארו): במחקר ה-SURMOUNT-1, בו השתתפו 2,539 אנשים, הירידה הממוצעת במשקל עבור אנשים החיים עם השמנה או עודף משקל ללא סוכרת לאחר 72 שבועות הייתה 15% עם טירזפטטייד 5 מ"ג, 19.5% עם טירזפטטייד 10 מ"ג, ו-20.9% עם טירזפטטייד 15 מ"ג, בהשוואה ל-3.1% עם פלאסבו. במחקר זה, נצפתה הפחתה משמעותית בלחץ הדם הסיסטולי ב-6.8 מ"מ, ובלחץ הדם הדיאסטולי ב-4.2 מ"מ. ההפחתה הייתה בולטת במיוחד ב-24 השבועות הראשונים, ולאחר מכן התייצבה. השפעות אלה היו עקביות בין תתי-קבוצות דמוגרפיות וקליניות, כולל קטגוריות לחץ דם בסיסיות. משתתפים שקיבלו טירזפטטייד היו בעלי סיכוי גבוה יותר להגיע ללחץ דם תקין בשבוע ה-72 (58.0% לעומת 35.2% בקבוצת הפלאסבו). ניתוח תיווך הראה כי הירידה במשקל הסבירה 68% מהפחתת ל"ד סיסטולי ו-71% מהפחתת ל"ד הדיאסטולי.

ג. ניתוח בריאטרי והשפעתו על ירידה במשקל ושיפור בל"ד

ניתוח בריאטרי הינו כלי עוצמתי לשינוי מטבולי הכולל גם הפחתת ערכי לחץ הדם. ממחקר ה-SOS השוודי נמצא כי לאחר 10 שנות מעקב, החולים שנותחו בנייתוח מעקף קיבה הפחיתו בצורה מובהקת את ל"ד ב-5.7 מ"מ סיסטולי וב-3.5 מ"מ דיאסטולי מעבר לקבוצת החולים שלא ניתוחו. בנוסף, נמצא כי 19% מהמנותחים לעומת 11% בלבד בקבוצת הביקורת היו עם ל"ד תקין בתום 10 שנות מעקב. בנוסף, על פי מטה-אנליזה נמצא כי ניתוח בריאטרי מפחית ב-46% את הסיכון להתפתחות יל"ד ב-5 שנים לאחר הניתוח, כמו גם הפחתה במספר התרופות

לטיפול ביל"ד לאחר הניתוח. הגורמים האפשריים להשפעה 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 הפחתת המשקל על ידי שינוי אורחות החיים ואימוץ אורח חיים בריא ותזונה מותאמת, שכן עם עלייה מחודשת במשקל מתעמעם הישג הפחתת ערכי ל"ד.

טיפול נוגד ל"ד בחולה החי עם השמנה

למרות הפתרונות שהומלצו בפרק זה, רוב החולים החיים עם השמנה ויל"ד יזדקקו לטיפול נוגד ל"ד לאיזון מיטבי של לחץ הדם. כאמור הקו המנחה בהתוויות 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 (CCB) כטיפולים המועדפים בחולים אלה, בשל היעדר השפעה שלילית 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 אלה, תרופות ממשפחת התיאזידים עלולות להחמיר את המטבוליזם של הגלוקוז, ותרופות ממשפחת חוסמי הביטא עלולות לגרום לעלייה במשקל, ולפיכך, במידה וקיימת התוויה חד-משמעית לטיפול בחוסמי ביטא, יש להעדיף כאלה עם פעילות מרחיבת כלי דם כמו קרבדילול. במידה ומדובר ביל"ד עמיד, ניתן להשתמש במעכבי הקולטן למינרלקורטיקואיד, במידה ואין התוויית 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 (ממ"כ) מעבר לביקורת	ירידת ל"ד דיאסטולי (ממ"כ) מעבר לביקורת
אורליסטאט (קסניקל)	120x3/d	מעכב ליפאז במעי	XENDOS	3,305	4 שנים	1 שנה: 4.0% 4 שנים: 2.6%	שנה: 2.1 4 שנים: 1.5	שנה: 1.0 4 שנים: 1.3
פנטרמין (רזין)	15x1/d	סימפתומימטי			3 חודשים עד שנה		ניטרלי	ניטרלי
ליראגלוטייד 3.0 מ"ג (סקסנדה)	3.0x1/d	אנלוג לקולטן GLP1	SCALE*	5,908	3 שנים	5.6%	2.9	0.8
סמאגלוטייד 2.4 מ"ג (ויגובי)	2.4x1/w	אנלוג לקולטן GLP1	STEP **	4744	1 שנים	14.5%	4.8	2.45
טירזפטייד 15 מ"ג (מונג'ארו)	15x1/w	אנלוג לקולטן GLP1-GIP	SURMO-UNT-1	2539	72 שבועות	17.8%	6.8	4.2

* מטא-אנליזה של כלל מחקרי ה- SCALE לבטיחות קרדיווסקולרית.

** מטא-אנליזה של מחקרי ה- STEP באנשים עם השמנה, ללא סוכרת.

ביבליוגרפיה

1. Gupta RD, Parray AA, Kothadia RJ, Pullock OS, Pinky SD, Haider SS, Akonde M, Haider MR. The association between body mass index and abdominal obesity with hypertension among South Asian population: findings from nationally representative surveys. *Clin Hypertens*. 2024 Feb 1;30(1):3. doi: 10.1186/s40885-023-00257-2. PMID: 38297370; PMCID: PMC10832172.
2. Nadolsky K, Garvey WT, Agarwal M, Bonnacaze A, Burguera B, Chaplin MD, Griebeler ML, Harris SR, Schellinger JN, Simonetti J, Srinath R, Yumuk V. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Algorithm for the Evaluation and Treatment of Adults with Obesity/Adiposity-Based Chronic Disease - 2025 Update. *Endocr Pract*. 2025 Nov;31(11):1351-1394. doi: 10.1016/j.eprac.2025.07.017. Epub 2025 Sep 16. PMID: 40956256.
3. Siebenhofer A, Winterholer S, Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Krenn C, Semlitsch T. Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Jan 17;1(1):CD007654. doi: 10.1002/14651858.CD007654.pub5. PMID: 33454957; PMCID: PMC8094237.
4. Hall ME, Cohen JB, Ard JD, Egan BM, Hall JE, Lavie CJ, Ma J, Ndumele CE, Schauer PR, Shimbo D; American Heart Association Council on Hypertension; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; and Stroke Council. Weight-Loss Strategies for Prevention and Treatment of Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2021 Nov;78(5):e38-e50. doi: 10.1161/HYP.0000000000000202. Epub 2021 Sep 20. PMID: 34538096.
5. Choi JR, Koh SB, Choi E. Waist-to-height ratio index for predicting incidences of hypertension: the ARIRANG study. *BMC Public Health*. 2018 Jun 19;18(1):767. doi: 10.1186/s12889-018-5662-8. PMID: 29921256; PMCID: PMC6008942.
6. Zhang X, Nie Y, Li D, Zhou C. Association between anthropometric indices and hypertension: identifying optimal cutoff points for U.S. adults across different populations. *Front Pharmacol*. 2024 Dec 12;15:1503059. doi: 10.3389/fphar.2024.1503059. PMID: 39726779; PMCID: PMC11669579.
7. Gudzone KA, Kushner RF. Medications for Obesity: A Review. *JAMA*. 2024 Aug 20;332(7):571-584. doi: 10.1001/jama.2024.10816. PMID: 39037780.
8. Lingvay I, Cohen RV, Roux CWL, Sumithran P. Obesity in adults. *Lancet*. 2024 Sep 7;404(10456):972-987. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01210-8. Epub 2024 Aug 16. PMID: 39159652.
9. Shi Q, Wang Y, Hao Q, Vandvik PO, Guyatt G, Li J, Chen Z, Xu S, Shen Y, Ge L, Sun F, Li L, Yu J, Nong K, Zou X, Zhu S, Wang C, Zhang S, Qiao Z, Jian Z, Li Y, Zhang X, Chen K, Qu F, Wu Y, He Y, Tian H, Li S. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2024 Apr 6;403(10434):e21-e31. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00351-9. PMID: 38582569.
10. Liu L, Li Z, Ye W, Peng P, Wang Y, Wan L, Li J, Zhang M, Wang Y, Liu R, Xu D, Zhang J. Safety and effects of anti-obesity medications on weight loss, cardiometabolic, and psychological outcomes in people living with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2024 Dec 27;79:103020. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.103020. PMID: 39834714; PMCID: PMC11743856.
11. Cohen JB, Gadde KM. Weight Loss Medications in the Treatment of Obesity and Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2019 Feb 12;21(2):16. doi: 10.1007/s11906-019-0915-1. PMID: 30747357; PMCID: PMC6415530.

12. **Hendricks, E. J.**, et al. (2011). Blood pressure and heart rate effects, weight loss and maintenance during long-term phentermine pharmacotherapy for obesity. *Obesity (Silver Spring)*, 19(12), 2351-2360.
13. Kim, H. O., et al. (2019). Postmarketing surveillance study of the efficacy and safety of phentermine in patients with obesity. *Korean Journal of Family Medicine*, 40(5), 292-298.
14. Kennedy C, Hayes P, Salama S, Hennessy M, Fogacci F. The Effect of Semaglutide on Blood Pressure in Patients without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023 Jan 18;12(3):772. doi: 10.3390/jcm12030772. PMID: 36769420; PMCID: PMC9917722.
15. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, Hardt-Lindberg S, Hovingh GK, Kahn SE, Kushner RF, Lingvay I, Oral TK, Michelsen MM, Plutzky J, Tornøe CW, Ryan DH; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023 Dec 14;389(24):2221-2232. doi: 10.1056/NEJMoa2307563. Epub 2023 Nov 11. PMID: 37952131.
16. Kanbay M, Copur S, Siriopol D, Yildiz AB, Gaipov A, van Raalte DH, Tuttle KR. Effect of tirzepatide on blood pressure and lipids: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Dec;25(12):3766-3778. doi: 10.1111/dom.15272. Epub 2023 Sep 12. PMID: 37700437.
17. Krumholz HM, de Lemos JA, Sattar N, Linetzky B, Sharma P, Mast CJ, Ahmad NN, Bunck MC, Stefanski A. Tirzepatide and blood pressure reduction: stratified analyses of the SURMOUNT-1 randomised controlled trial. *Heart*. 2024 Sep 16;110(19):1165-1171. doi: 10.1136/heartjnl-2024-324170. PMID: 39084707; PMCID: PMC11420724.
18. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, Kiyosue A, Zhang S, Liu B, Bunck MC, Stefanski A; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022 Jul 21;387(3):205-216. doi: 10.1056/NEJMoa2206038. Epub 2022 Jun 4. PMID: 35658024.

פרק 22

לחץ דם והמוח

ד"ר סאלו חרץ

ד"ר אבשלום ליבוביץ'

מבוא

יתר לחץ דם (יל"ד) הינו גורם הסיכון המשמעותי ביותר להיארעות של שבץ מוחי, הן איסכמי והן דימומי, שניתן לשינוי ולמניעה. ההיארעות של שבץ מוחי עולה בצורה ליניארית ומתמשכת, מערך לחץ דם סיסטולי של 115 מ"מ"כ ומעלה. תבנית דומה קיימת גם לגבי לחץ הדם הדיאסטולי. מטה-אנליזה רחבת היקף הראתה כי כל ירידה של 10 מ"מ"כ בלחץ דם סיסטולי מפחיתה בכ- 27% את הסיכון לשבץ (1).

ממחקרים מבוקרים רבים הוכח כי איזון לחץ דם מפחית בצורה משמעותית היארעות ראשונית וחזרה של אירועי שבץ מוחי מוחיים (2-5). תועלת זו מתקיימת בכל טווחי הגיל, כולל באוכלוסייה מעל גיל 80 (6).

יל"ד משפיע על המוח במספר מנגנונים: משרה טרשת, פוגע בתפקוד אנדותל, מגביר פגיעות של כלי דם קטנים, מעלה חדירות של מחסום דם-מוח ומשפיע לרעה על אוטו-רגולציה מוחית של לחץ הדם. ההשפעה ארוכת הטווח של פגיעות אלו מתבטאת במחלת חומר לבן, אוטמים לקונריים, דימומים קטנים, הפרעות קוגניטיביות והופעת דמנציה (7). וחשוב מכל - יל"ד גורם לאירועים חוזרים של שבץ מוחי.

ההנחיות הקליניות העדכניות - (8) ESH 2023, (9) ESC 2024 ו-(10) AHA/ACC 2025 - מדגישות כי יתר לחץ דם הוא גורם הסיכון הווסקולרי המרכזי הניתן להתערבות, וכי יש לשלב הערכת סיכון קרדיו-וסקולרי כולל (SCORE2 באירופה; ASCVD בארה"ב) בקבלת החלטות טיפוליות.

פיזיולוגיה של כלי הדם המוחיים, המודינאמיקה ולחץ דם

על מנת לשמור על אספקת דם קבועה למוח למרות שינויי לחץ דם, קיים מנגנון אוטו-רגולטורי האחראי להתאמת כלי הדם לתנודות בלחץ הדם. באנשים הסובלים מיל"ד כרוני מנגנון זה פגום. קיימת הסטה ימינה של עקומת האוטורגולציה, כך שערכים הנחשבים תקינים באוכלוסייה הכללית עלולים להיות בלתי מספקים לפרפוזיה מוחית.

לחץ דם גבוה גורם לשינויים היפרטרופיים בכלי דם קטנים במוח, כולל lipohyalinosis והיצרות לומן, ובכך מקטין את יכולת הגמישות שלהם. כתוצאה מכך יש צורך בלחץ דם גבוה יותר על מנת לשמור על פרפוזיה נאותה למוח, ונוצר "מעגל רשע" המחמיר את עצמו ותורם להמשך הנזק לכלי הדם.

טרשת בעורקי המוח מחמירה את בעיית האוטו-רגולציה. בשל ההיצרות בעורק, נדרש לחץ דם גבוה אף יותר לשימור פרפוזיה דיסטלית, וחוסר יציבות המודינמי עלול להוביל לאיסכמיה באזורי ביניים.

גם לשונות (Variability) של לחץ הדם לאורך היממה יש משמעות קלינית. שונות גבוהה משפיעה על ההמודינמיקה של זרימת הדם במוח, וקשורה להתקדמות מחלת כלי דם קטנים ולשבץ חוזר. בהתאם לכך, ההנחיות העדכניות מדגישות מדידה תקנית ושימוש ב-ABPM וב-HBPM כחלק בלתי נפרד מהערכת המטופל (8-10).

להמודינאמיקה של כלי הדם במוח יש חשיבות גם בזמן שבץ חריף. עליית לחץ הדם באירוע חריף נובעת לרוב מתגובה סימפתטית לשימור פרפוזיה לרקמה הסובלת, אך ערכים גבוהים במיוחד קשורים להתמרה דימומית, להחמרת בצקת ולתוצאים קליניים גרועים יותר.

השפעה המתמשכת של יל"ד על המוח

לחץ גבוה כרוני מוביל לפגיעה מוחית מתמשכת. מעבר לטרשת בכלי דם גדולים, מתרחשים שינויים מבניים משמעותיים בכלי הדם הקטנים.

פגיעה זו מובילה לאוטמים שקטים, לפגיעה בחומר הלבן (White Matter Hyperintensities), למיקרו-דימומים ולהרחבת חללים פריווסקולריים. בנוסף, פגיעה במחסום דם-מוח מובילה לחדירה של תאי דלקת ותוצרי עקה חימצונית, הגורמים נזק לתאי גליה ולהפרעה בתפקוד נוירונים (7).

מחקרי עוקבה הראו יחס ישיר בין יל"ד בגיל העמידה לבין התפתחות הפרעה קוגניטיבית ודמנציה בגיל המבוגר (11).

טיפול בלחץ דם למניעה ראשונית ושניונית

מחקרים מבוקרים גדולים הדגימו ירידה של מעל 30% בשבץ ראשון תחת טיפול להורדת לחץ דם (2) (SHEP), ותועלת דומה נצפתה גם במטופלים מעל גיל 80 (6) (HYVET).

במניעה שניונית, מחקר PROGRESS הראה ירידה מובהקת בשבץ חוזר עם טיפול מבוסס perindopril מעכב האנזים המהפך של אנגיטנסין, הניתן יחד עם פאמיד, משתן דמוי תיאזיד. במחקר SPS3 הודגמה ירידה בדימומים תחת יעד נמוך יותר (4), בעוד שב-PROFESS לא הודגם הבדל מובהק (5). מטה-אנליזות עדכניות מחזקות את התועלת הכוללת בהפחתת לחץ דם לאחר שבץ (12,13).

מחקר ESPRIT (Lancet 2024) הראה כי יעד סיסטולי של <120 מ"מ כ עשוי להפחית אירועים וסקולריים לעומת <140 מ"מ כ, אם כי מדובר באוכלוסייה סינית בלבד ולא בהשוואה ישירה ליעד 130 מ"מ כ (14).

יעד טיפול

בעבר היו התלבטויות לגבי יעד הטיפול באוכלוסיות שונות. כיום, בהתאם להנחיות 2023 ESH, ESC 2024 ו-AHA/ACC 2025 היעד המומלץ ברוב המטופלים, כולל לאחר שבץ, הוא $<130/80$ מ"מ כ, תוך התאמה לגיל, סיכון כולל ומידת שבריריות.

ההנחיות מדגישות התחלת טיפול משולב (Single Pill Combination) ברוב המטופלים להשגת איזון מהיר והפחתת שונות בלחץ הדם. אין המלצה לשימוש שגרתי בדנרבציה כלייתית מחוץ למסגרת מחקרית (15).

בחירת טיפול תרופתי

מעבודות מבוקרות עולה שטיפול ב-ACE inhibitors או ARBs הינו קו ראשון במניעת שבץ (3). ניתן להוסיף לפי הצורך חוסמי תעלות סידן ומשתנים תיאזידיים. חוסמי בטא פחות מומלצים כקו ראשון למניעת שבץ, אלא אם קיימת אינדיקציה קרדיאלית.

המרכיב החשוב ביותר הוא השגת איזון לחץ הדם ושמירה על יציבותו לאורך זמן.

דמנציה ולחץ דם

הקשר בין יל"ד לירידה קוגניטיבית ברור אך מורכב. יל"ד לא מאוזן בגיל העמידה קשור להתפתחות דמנציה בגיל המבוגר (11).

מחקר SPRINT-MIND הראה כי טיפול אינטנסיבי <120 (מ"מ כ) הפחית ליקוי קוגניטיבי מתון (MCI-Mild Cognitive Impairment). והראה מגמה להפחתת דמנציה (15). עם זאת, באנשים קשישים ושביריים יש לשקול בזהירות הורדה אגרסיבית מדי בשל חשש להיפופרפוזיה מוחית.

לפיכך, בגיל המבוגר מאוד נדרשת גישה אינדיבידואלית, תוך איזון בין סיכון וסקולרי לבין סיכון תפקודי.

References

1. 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 Mar 5;387(10022):957-967.
2. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991 Jun 26;265(24):3255-64.
3. 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 Sep 29;358(9287):1033-41. Erratum in: *Lancet* 2002 Jun 15;359(9323):2120. PMID: 11589932.
4. SPS3 Study Group; Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, Hart RG, McClure LA, Pearce LA, Pergola PE, Szychowski JM. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet*. 2013 Aug 10;382(9891):507-15.
5. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlöf B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, VanderMaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW; PRoFESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2008 Sep 18;359(12):1225-37.
6. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008 May 1;358(18):1887-98.
7. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, Bratzke LC, Faraci FM, Gorelick PB, Gulati M, Kamel H, Knopman DS, Launer LJ, Saczynski JS, Seshadri S, Zeki Al Hazzouri A; American Heart Association Council on Hypertension; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2016 Dec;68(6):e67-e94.
8. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023 Dec 1;41(12):1874-2071.
9. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, et al. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024 Oct 7;45(38):3912-4018.
10. Jones DW, Ferdinand KC, Taler SJ, Johnson HM, Shimbo D, Abdalla M, et al. Peer Review Committee Members. 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM 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 Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2025 Nov 4;86(18):1567-1678.

11. Euser SM, van Bommel T, Schram MT, Gussekloo J, Hofman A, Westendorp RG, Breteler MM. The effect of age on the association between blood pressure and cognitive function later in life. *J Am Geriatr Soc.* 2009 Jul;57(7):1232-7
12. Kitagawa K, Yamamoto Y, Arima H, Maeda T, Sunami N, Kanzawa T, et al. Recurrent Stroke Prevention Clinical Outcome (RESPECT) Study Group. Effect of Standard vs Intensive Blood Pressure Control on the Risk of Recurrent Stroke: A Randomized Clinical Trial and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2019 Nov 1;76(11):1309-1318
13. Maeda T, Ohya Y, Ishida S, Inoue Y, Fujii T, Sakamoto Y, Okina N, Nijima T, Arima H, Toyoda K, Kai H, Koga M. Optimal blood pressure target for patients with prior stroke: A systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res.* 2025 Jun;48(6):1859-1869.
14. Liu J, Li Y, Ge J, et al; ESPRIT Collaborative Group. Lowering systolic blood pressure to less than 120 mm Hg versus less than 140 mm Hg in patients with high cardiovascular risk with and without diabetes or previous stroke: an open-label, blinded-outcome, randomised trial. *Lancet.* 2024;404:245-255.
15. SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group; Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, Bryan RN, Chelune G, Cheung AK, Cleveland ML, Coker LH, Crowe MG, Cushman WC, Cutler JA, Davatzikos C, Desiderio L, Erus G, Fine LJ, Gaussoin SA, Harris D, Hsieh MK, Johnson KC, Kimmel PL, Tamura MK, Launer LJ, Lerner AJ, Lewis CE, Martindale-Adams J, Moy CS, Nasrallah IM, Nichols LO, Oparil S, Ogrocki PK, Rahman M, Rapp SR, Reboussin DM, Rocco MV, Sachs BC, Sink KM, Still CH, Supiano MA, Snyder JK, Wadley VG, Walker J, Weiner DE, Whelton PK, Wilson VM, Woolard N, Wright JT Jr, Wright CB. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019

פרק 23

יתר לחץ דם, הלב וכלי הדם

פרופ' אבישי גרופר

פרופ' חיים יוספי

מבוא

יתר לחץ דם (יל"ד) הוא גורם הסיכון השכיח והמשמעותי ביותר לפגיעה קרדיוסקולרית, ומהווה גורם מרכזי להתפתחות מחלת לב מבנית ותפקודית, מחלת כלי דם מוחית ופרירית, ואיספיקת לב.

הלב, המוח וכלי הדם הם אברי מטרה מרכזיים לנזק הנגרם עקב יל"ד מתמשך. זיהוי מוקדם של פגיעה באברי מטרה ואיזון מיטבי של לחץ הדם מפחיתים תחלואה ותמותה קרדיוסקולרית באופן מובהק.

הפרק הנוכחי עודכן בהתאם להנחיות העדכניות של האיגוד הקרדיולוגי האירופאי (ESC/ESH) והאמריקאי (ACC/AHA), עם דגש מיוחד על הקשר בין יל"ד לבין שינויים מבניים ותפקודיים בלב, ובפרט על הערכה שיטתית ויישומית של תפקוד דיאסטולי באמצעות הדמיית אקו לב.

יתר לחץ דם והלב

עומס לחץ, Remodeling והיפרטרופיה של חדר שמאל

יל"ד גורם לעלייה מתמשכת בעומס על חדר שמאל (Afterload). על פי חוק לפלס:

$$\text{Wall Stress} = (P \times r) / (2 \times WT)$$

כאשר P הוא הלחץ התוך-חדרי, r הוא רדיוס החדר ו-WT הוא עובי הדופן. העלייה בעומס הלחץ גורמת להתעבות קונצנטרית של חדר שמאל (Left Ventricular Hypertrophy = LVH) כתגובה מפצה להפחתת מתח הדופן.

עם זאת, כיום ברור כי עומס הלחץ אינו המנגנון היחיד להתעבות חדר שמאל (LVH) ביל"ד. בניגוד להיצרות המסתם האאורטלי, שבה תיקון מכני עשוי להביא לנסיגה משמעותית של ההיפרטרופיה והפיברוזיס בשריר הלב, ביל"ד קיים מרכיב ניירו-הורמונלי משמעותי. הפעלת מערכת רנין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון, מערכת סימפתטית, אנדולין, אלדוסטרון ופקטורים פרוינפלוטריים נוספים, שגורמת להתעבות העורקים התוך-מיוקרדיאליים, לפיברוזיס אינטרסטיציאלי ופריוסקולרי, לירידה בהיענות (compliance) ולעלייה בנוקשות (stiffness) של חדר שמאל.

התוצאה היא עלייה במסת הלב, לעתים מ-250 גרם לכ-350 גרם ואף יותר, עם פגיעה תפקודית משמעותית.

פגיעה דיאסטולית והמעבר לאי-ספיקת לב עם תפקוד לב שמור (Heart Failure with Preserved Ejection Fraction - HFpEF)

בשלב הראשוני של מחלת הלב ההיפרטנסיונית, התפקוד הסיסטולי לרוב שמור והפגיעה העיקרית היא בהרפיה הדיאסטולית. ירידה בהרפיה ובאלסטיות גורמת לעלייה בלחצי המילוי של חדר שמאל (Left Ventricular End Diastolic Pressure - LVEDP), לעלייה בלחץ בעלייה השמאלית ולהרחבתה.

שינויים אלו גורמים לתסמינים כגון: קוצר נשימה במאמץ, נטייה לגודש ריאתי בעת עלייה חדה בלחץ הדם, סיכון מוגבר להפרעות קצב על חדריות (פרפור פרוזדורים), ולהתפתחות של אי-ספיקת לב עם מקטע פליטה שמור (Heart Failure with Preserved Ejection Fraction = HFpEF).

אי-ספיקת לב עם תפקוד לב שמור (HFpEF) מהווה כיום את הצורה השכיחה ביותר של אי-ספיקת לב בקרב חולי יל"ד מבוגרים, ובדיקת אקו לב היא הכלי המרכזי לאבחון ולמעקב של אחר תהליך זה.

הערכת פגיעה לבבית בחולי יתר לחץ דם

אנמנזה ובדיקה גופנית

יש לברר באופן יזום הופעת קוצר נשימה במאמץ, ירידה בסבילות למאמץ, פלפיטציות ותסמיני גודש. ממצאים אלו עשויים להקדים ממצאים סיסטוליים ברורים.

אלקטרוקרדיוגרפיה (אק"ג)

רגישות האק"ג לאבחון LVH מוגבלת, אך נוכחות סימני היפרטרופיה או דפוס strain מהווים מדד פרוגנוסטי שלילי. הקריטריונים המקובלים להערכה של LVH באק"ג כוללים:

Cornell voltage: $SV3 + RaVL > 28\text{mm}$ -aVL $\geq 11\text{mm}$ ב R Sokolow-Lyon: $SV1 + RV5 \geq 35\text{mm}$ (בנשים) $> 20\text{mm}$ (בגברים).

אקוקרדיוגרפיה - כלי האבחון המרכזי

בדיקת אקוקרדיוגרפיה של הלב מאפשרת זיהוי מוקדם של LVH ע"י מדידת מסת חדר שמאל, הערכה מדויקת של התפקוד הדיאסטולי, מדידת נפח העלייה השמאלית כמדד לעומס כרוני ולחצי מילוי מוגברים בחללי הלב השמאלי.

מדידה תלת-ממדית של נפח העלייה השמאלית מדויקת יותר כאשר זמינה.

אינדקס נפח העלייה השמאלית (Left Atrial Volume Index = LAVI) מוגדל מוגדר מעל 18.5 ml/m^2 בגבר ומעל 16.5 ml/m^2 באישה. דרגות החומרה של מדד LAVI מוגדרות כהרחבה קלה, בינונית וגבוהה. LAVI יכול להיות מוגדל גם כאשר שטח העלייה או הקוטר שלה נמדדים בתחום הנורמה, לכן הוא מדד מדויק יותר וחשוב להשתמש בו במסגרת הערכה דיאסטולית.

הערכת תפקוד דיאסטולי באקו לב - גישה עדכנית ויישומית

חשיבות קלינית

הפרעה דיאסטולית היא הביטוי התפקודי המוקדם והשכיח ביותר של מחלת לב היפרטנסיונית.

זיהויה מאפשר:

- אבחון מוקדם של HFpEF
- הערכת פרוגנוזה
- התאמת יעדי לחץ הדם והטיפול התרופתי
- מעקב אחר תגובה לטיפול לאיזון לחץ דם

המדדים המרכזיים להערכה של אי ספיקה דיאסטולית בחולים עם $LVFE \geq 50\%$

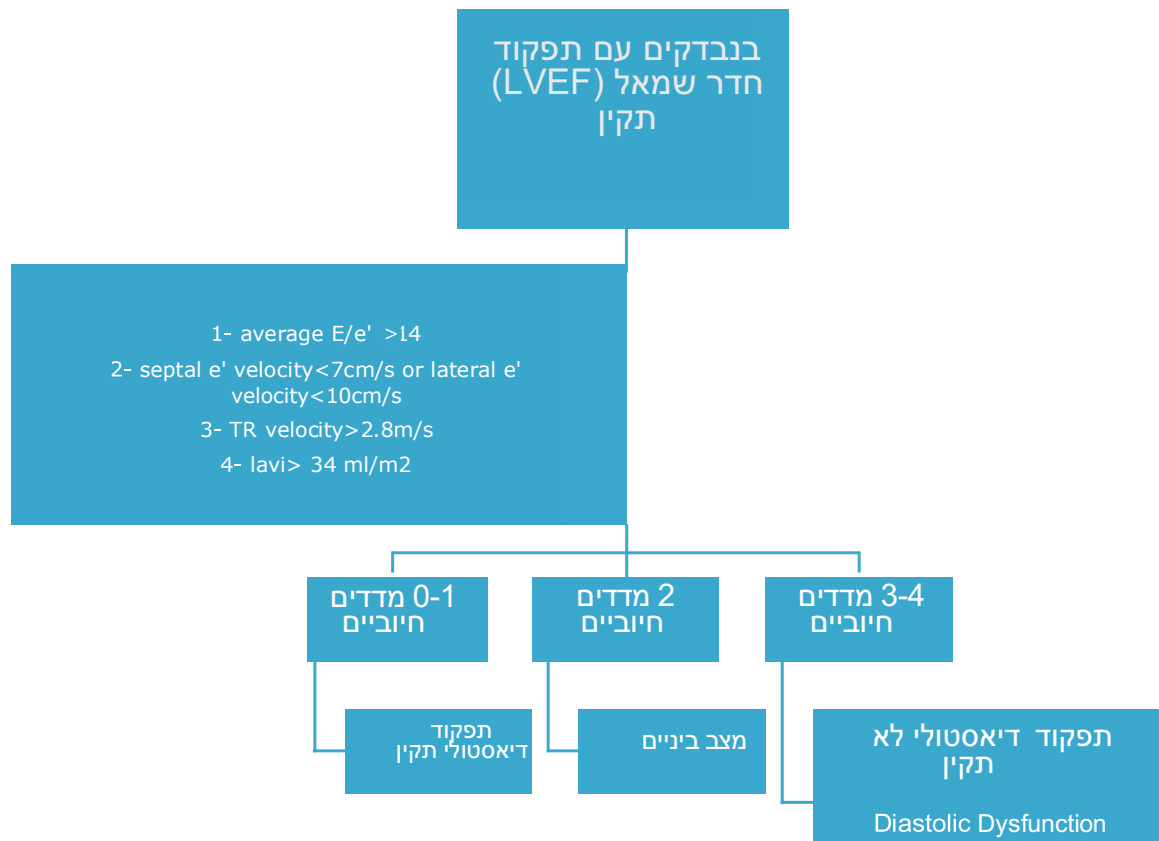
ארבעה מדדים עיקריים מומלצים:

1. יחס E/e' ממוצע < 14
2. מהירות e' : ספטלי $> 7 \text{ ס"מ/ש'}$ או לטרלי $> 10 \text{ ס"מ/ש'}$
3. שיא מהירות ע"פ מסתם טריקוספידלי $TR < 2.8 \text{ מ'ש'}$
4. אינדקס נפח העלייה השמאלית (Left Atrial Volume Index = LAVI) $< 34 \text{ מ"ל/מ"ר}$

קביעת נוכחות הפרעה דיאסטולית

- 0-1 מדדים פתולוגיים - תפקוד דיאסטולי תקין
- 2 מדדים פתולוגיים - מצב ביניים
- ≤ 3 מדדים פתולוגיים - הפרעה דיאסטולית

תרשים 1: שימוש במדדי האקו להערכה של תפקוד דיאסטולי בחדר השמאלי של הלב:



דרגות ההפרעה הדיאסטולית

- הפרעת הרפיה - דרגה I: $E/A < 0.8$, לחצי מילוי תקינים
 - Pseudonormal - דרגה II: $E/A 0.8-2$, לחצי מילוי מוגברים
 - Restrictive דרגה III: $E/A \geq 2$, לחצי מילוי גבוהים מאוד
- דרגות II-III קשורות לעלייה משמעותית בסיכון לאשפוזים, פרפור פרוזדורים ואי-ספיקת לב.

טבלה 1: דרגות ההפרעה הדיאסטולית בחדר השמאלי של הלב והמדדים המאפיינים אותן על פי בדיקת האקו:

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

משמעות טיפולית ומעקב

נוכחות הפרעה דיאסטולית מחייבת יעד לחץ דם $> 130/80$ מ"מ"כ (אם נסבל), העדפת טיפול לאיזון לחץ דם עם תרופות ממשפחת ACEI / ARB / MRA, הימנעות מהיפוולמיה, בדיקת אקו לב חוזרת לאחר 6-12 חודשים להערכה של התגובה לטיפול.

יתר לחץ דם ופרפור עליות

יל"ד הוא גורם הסיכון השכיח ביותר לפרפור עליות. הרחבת העלייה השמאלית ופיברוזיס יוצרים מצע אריתמוגני. מטופלים עם יל"ד ופרפור עליות נמצאים בסיכון מוגבר לסיבוכים טרומבואמבוליים, ואיזון של יל"ד מפחית את שכיחות הפרפור ואת הסיכון לשבץ מוחי.

באיזון תרופתי של יל"ד בנוכחות פרפור עליות יש להתחשב בדגשים הבאים:

- יעד ל"ד מומלץ $> 130/80$ מ"מ"כ
- בחולים עם קצב לב בסיסי גבוה יש עדיפות לטיפול בחוסמי ביתא להאטת ההיענות החדריות. במקרים מתאימים ניתן להשתמש בחוסמי סידן מסוג N-HDP כחלופה (בהיעדר ירידה בתפקוד הסיסטולי).
- במטופלים על יל"ד ו-LVH יש יתרון לתרופות ממשפחת ACEi/ARB בהפחתת הופעה של פרפור עליות בהשוואה לחוסמי ביתא או חוסמי סידן.
- טיפול במדללי דם לפי הערכת הסיכון לסיבוכים טרומבואמבוליים (CHA₂DS₂-VA). מטופלים עם יל"ד עקשני לא מאוזן (יל"ד סיסטולי מעל 180 מ"מ"כ או דיאסטולי מעל 100 מ"מ"כ) נמצאים בסיכון מוגבר לסיבוכי דימום תחת טיפול במדללי דם.

יתר לחץ דם ואיספיקת לב

יל"ד היא גורם סיכון משמעותי בהתפתחות של אי ספיקת לב. ההשפעה של לחץ הדם פועלת במנגנונים שונים לכל אחד מהסוגים של המחלה: באי ספיקת לב עם תפקוד לב ירוד (Heart Failure with Reduced Ejection Fraction - HFrEF) יל"ד מעלה סיכון לטרשת עורקים שגורמת למחלת לב איסכמית, ובאי ספיקת לב עם תפקוד לב שמור (HFpEF) יל"ד גורם להפרעה מבנית בשריר הלב ועלייה בלחצי המילוי בחללי הלב והריאות.

באיזון תרופתי של יל"ד בנוכחות אי ספיקת לב יש להתחשב בדגשים הבאים:

HFrEF

- יעד ל"ד מומלץ $> 130/80$ מ"מ"כ.
- טיפול המבוסס על קווי ההנחיה הבינלאומיים לאי ספיקת לב עם תרופות ממשפחת חוסמי ביתא, ACEi/ARB/ ARNI ו-MRA שהוכיחו הפחתה בתחלואה ובתמותה בחולים עם HFrEF, ובמשתנים לשיפור תסמיני המחלה.
- הימנעות משימוש בחוסמי סידן N-DHP (זורפמיל ודילטיאזם).
- שילוב הידרלזין/ניטרטים אפשרי בנוכחות התוויות-נגד ל-ACEi/ARB/ARNI.
- במקביל לטיפול התרופתי יש לעקוב בקפדנות אחר קצב הלב, תפקודי הכליות והאלקטרוליטים.

HFpEF

- איזון ל"ד הוא אבן היסוד בטיפול בתסמיני המחלה ובהפחתת לחצי המילוי בחללי הלב.
- העדפה לטיפול בתרופות ממשפחת ACEi/ARB וחוסמי סידן ע"פ חוסמי ביתא.
- שימוש במשתנים כטיפול סימפטומטי במטופלים עם עודף נוזלים.
- יש להימנע ממצבי היפולמיה עקב סטייה של עקומת הלחץ/נפח מעלה ושמאלה (שינוי קטן בנפח יכול לגרום לירידה גדולה יותר בלחץ הדם).

יתר לחץ דם ומחלת לב כלילית

איזון ל"ד מפחית תמותה ותחלואה כלילית. היעד המומלץ ברוב החולים $> 130/80$, תוך הימנעות מירידת לחץ דם מתחת ל- $120/70$ על מנת לשמור על פרפוזיה תקינה בעורקים הכליליים. הפרפוזיה המיוקרדיאלית העיקרית מתרחשת בשלב הדיאסטולי, ולכן בחולים אלו יש להקפיד על הורדה איטית של לחצי דם גבוהים ולשמור על לחצי דם דיאסטוליים מעל 60 מ"מ"כ.

יתר לחץ דם ומחלת כלי דם מוחיים

יל"ד הוא גורם הסיכון המשמעותי ביותר לאירועים מוחיים, ומהווה גורם מרכזי לשבץ איסכמי, דימומי, TIA, וכן לפגיעה מוחית תת-קלינית כגון: אוטמים מוחיים שקטים, ירידה קוגניטיבית ודמנציה וסקולרית, וכן להתפתחות של White matter hyperintensities.

ממצאים תת-קליניים בבדיקות הדמיה MRI של המח שכיחים גם במטופלים אסימפטומטיים עם יל"ד כרוני, ומהווים גורם מנבא עצמאי לשבץ עתידי ולירידה קוגניטיבית. איזון ל"ד מפחית סיכון לשבץ חוזר ולירידה קוגניטיבית.

יעדי לחץ דם וטיפול

- יעד ל"ד ברוב החולים היציבים $> 130/80$ מ"מ"כ.
- אין לרדת מתחת ל- $120/70$ מ"מ"כ.
- לאחר CVA או TIA ניתן לחדש טיפול תרופתי לאיזון ל"ד תוך 24-72 שעות במטופל יציב.
- שילוב תרופתי מועדף כולל: ACEi/ARB עם חוסמי סידן.
- חוסמי ביתא אינם קו ראשון, אלא אם קיימת התוויה נוספת.

אירוע מוחי חריף

- שבץ דימומי: יעד סיסטולי ~ 140 מ"מ"כ
- שבץ איסכמי: הימנעות מהורדה אגרסיבית של ל"ד.

יתר לחץ דם ומחלת כלי דם פריפריים

ל"ד גורם לפגיעה אנדוטיליאלית מתמשכת, לעלייה בנוקשות עורקית ולהאצת טרשת עורקים פריפרית. חולים עם ל"ד ומחלת כלי דם פריפריים מצויים בסיכון קרדיווסקולרי גבוה מאוד.

אבחון ומשמעות פרוגנוסטית

- מדידה של Ankle-Brachial Index (ABI) בערך קטן מ-0.9 מעידה על מחלה טרשתית פריפרית ומנבאת סיכון מוגבר לתחלואה ולתמותה.
 - בדיקת אולטרה-סאונד יכולה לקבוע במדויק את היחס בין שכבת המדיה לבין שכבת האינטימה בעורק התרדמה (Carotid Intima-Media Thicknesses = IMT). מדד IMT תקין נע בין 0.6-0.9 מ"מ. ערכים גבוהים יותר נחשבים התעבות היכולה להיגרם מרובד טרשתי ולהעלות את הסיכון לאירועים קרדיווסקולריים כולל שבץ מוחי ואוטם שריר הלב.
 - מדידת מהירות גל דופק (Pulse Wave Velocity = PWV) מעריכה קשיות עורקים על ידי מערכת מבוססת tonometry המודדת את המהירות שבה גל לחץ הדם נע לאורך עץ העורקים. בדיקת מהירות גל הלחץ במרחק בין עורק התרדמה ועורק הירך, PWV - carotid-femoral-Pulse, Wave Velocity מהווה בדיקת הבחירה למדידת נוקשות כלי הדם הגדולים.
- בדיקות אלו אינן מומלצות כשגרה, אך עשויות לסייע בהערכת סיכון במטופלים עם סיכון בינוני או לא מוסבר.

טיפול ויעדי לחץ דם

- יעד ל"ד > 130/80 מ"מ"כ.
- טיפול אינטנסיבי בגורמי סיכון קרדיווסקולריים נלווים: סוכרת, דיסליפידמיה, השמנה, עישון.
- שילוב תרופתי מועדף כולל: ACEi/ARB עם חוסמי סידן.
- זהירות בהורדה מהירה של ל"ד בחולים עם טרשת עורקים חסימתית מתקדמת.

הערכת תפקוד האנדוטל בחולי יתר לחץ דם

תפקוד אנדוטיליאלית תקין חיוני לשמירה על הומאוסטזיס וסקולרי, וכולל ויסות טונוס כלי הדם, עיכוב תהליכים דלקתיים וטרומבוטיים ושמירה על זרימה תקינה. ביל"ד כרוני קיימת פגיעה מתמשכת בתפקוד האנדוטל (endothelial dysfunction), המתבטאת בירידה בזמינות NO, עלייה בעקה חמצונית ובהאצת תהליכי טרשת עורקים ונוקשות עורקית.

שיטות הערכה

קיימות מספר שיטות להערכת תפקוד אנדותלי:

- **Flow-Mediated Dilatation (FMD)** של העורק הברכיאלי - בדיקה אולטרסונוגרפית לא פולשנית המעריכה הרחבת כלי דם תלויה באנדותרל בתגובה להיפרמיה תגובתית. ירידה ב-FMD קשורה לסיכון קרדיווסקולרי מוגבר.
- **Peripheral Arterial Tonometry (PAT, EndoPAT)** - מדידה אוטומטית של תגובת כלי הדם הפריפריים להיפרמיה, עם חישוב (Reactive Hyperemia Index (RHI). המדד משקף הפרעה מיקרו וסקולרית סיסטמית.
- **שיטות פולשניות** - הערכת תגובה ואזומוטורית כלילית לאצטילכולין במהלך צנתור. נחשבות מדויקות אך שמורות למחקר ולמרכזים ייעודיים.

משמעות קלינית

למרות הקשר המובהק בין הפרעה בתפקוד האנדותרל לבין סיכון קרדיווסקולרי, שיטות אלו אינן מומלצות כיום כבדיקות שגרה בהנחיות הבינלאומיות לאיזון יל"ד. תפקידן העיקרי הוא:

- הערכת סיכון במטופלים נבחרים עם סיכון בינוני
 - מחקר קליני והבנת פתופיזיולוגיה ומנגנונים של מחלת כלי דם.
- איזון לחץ הדם, הפחתת גורמי סיכון נלווים וטיפול תרופתי ב-ACEi/ARB, חוסמי סידן וסטאטינים נמצאו כמשפרים מדדי תפקוד אנדותל מעבר להשפעתם על לחץ הדם.

יתר לחץ דם והאורטה

יל"ד תורם לנזק דגנרטיבי בדופן האורטה, לעלייה בנוקשותה ולהרחבתה, במיוחד באורטה העולה. הסיכון מוגבר בנוכחות מסתם אאורטלי דועלי או מחלות רקמת חיבור. המשמעות הקלינית היא עליה בסיכון להרחבה של קוטר האאורטה עם אניאוריזמה של דופן העורק שעלולה לגרום לדיסקציה.

ניהול ומעקב

- יעד ל"ד $> 130/80$ מ"מ"כ.
- טיפול תרופתי מועדף כולל: ACEi/ARB וחוסמי ביתא.
- המלצה להימנע ממאמצים איזומטריים כבדים.
- מעקב בדיקת אקו כל 1-2 שנים בהתאם לקוטר האאורטה וקצב התקדמות של המחלה.
- שקילת ביצוע בדיקת CT אנגיו למיפוי דופן האאורטה כדי לאמת את המדדים המתקבלים בבדיקת אולטרסאונד, וכדי לוודא שאין הרחבות נוספות של האאורה וסעיפיה באזורי החזה והבטן.

סיכום

יל"ד היא מחלה סיסטמית עם השפעה נרחבת על המערכת הקרדיווסקולרית (הלב, המוח וכלי הדם). בדיקת אקו לב, ובפרט הערכה שיטתית של התפקוד הדיאסטולי, היא כלי מרכזי בזיהוי מוקדם של פגיעה מבנית של שריר הלב, בהערכת סיכון ובהכוונה של הטיפול. איזון מוקדם ומיטבי של לחץ הדם, תוך התאמה אישית של התרופות ויעדי הטיפול, מפחית משמעותית סיכון לתחלואה ותמותה קרדיווסקולרית.

ביבליוגרפיה:

1. Jones DW, Ferdinand KC, Taler SJ, et al. 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/ AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2025;86:1567.
2. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024;45:3912.
3. Kreutz R, Brunström M, Burnier M, et al. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur J Intern Med*. 2024;126:1.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2018;36:1953.
5. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2023;41:1874.
6. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Hypertension*. 2018;71:e13.
7. Carey RM et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management. AHA Scientific Statement. *Hypertension*. 2018.
8. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention. *Eur Heart J*. 2021; 42:3227-3337.
9. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021; 42:3599-3726.
10. Heidenreich PA, Biykem Bozkurt 1, David Aguilar, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation*. 2022; 145:e895-e1032.
11. Nagueh SF, Sanborn DY, Oh JK, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography and for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Diagnosis: An Update from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2025;38:537.
12. Flint AC, Conell C, Ren X, et al. Effect of Systolic and Diastolic Blood Pressure on Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med*. 2019;381:243.
13. Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J*. 2024;45:3538-3700.
14. McEvoy JW, Daya N, Rahman F, et al. Association of Isolated Diastolic Hypertension as Defined by the 2017 ACC/AHA Blood Pressure Guideline with Incident Cardiovascular Outcomes. *JAMA*. 2020;323:329.
15. Omote K, Borlaug BA. Left Atrial Myopathy in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ J*. 2023;87:1039.
16. Telles F, Nanayakkara S, Evans S, et al. Impaired left atrial strain predicts abnormal exercise haemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:495.
17. Reddy YNV, Obokata M, Egbe A, et al. Left atrial strain and compliance in the diagnostic evaluation of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:891.
18. McGrath BP, Kundu P, Daya N, et al. Isolated Diastolic Hypertension in the UK Biobank: Comparison of

- ACC/AHA and ESC/NICE Guideline Definitions. Hypertension. 2020;76:699.
19. Lababidi H, Rahi W, Smiseth OA, et al. New Algorithm for Estimating Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography. *Circulation*. 2025;152:424.
 20. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:2539.
 21. 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.
 22. Thomas L, Marwick TH, Popescu BA, et al. Left Atrial Structure and Function, and Left Ventricular Diastolic Dysfunction: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1961.
 23. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56.
 24. 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.
 25. Clarke R, Wright N, Walters R, et al. Genetically Predicted Differences in Systolic Blood Pressure and Risk of Cardiovascular and Noncardiovascular Diseases: A Mendelian Randomization Study in Chinese Adults. *Hypertension*. 2023;80:566.
 26. Whelton PK, O'Connell S, Mills KT, et al. Optimal Antihypertensive Systolic Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2024;81:2329.
 27. Rush CJ, Berry C, Oldroyd KG, et al. Prevalence of Coronary Artery Disease and Coronary Microvascular Dysfunction in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol*. 2021;6:1130.
 28. 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.
 29. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al, US Preventive Services Task Force. Screening for Hypertension in Adults: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *JAMA*. 2021;325:1650.
 30. 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
 31. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet*. 2021;397:1625.
 32. Willeit P, Tschiederer L, Allara E, et al. Carotid Intima-Media Thickness Progression as Surrogate Marker for Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of 119 Clinical Trials Involving 100 667 Patients. *Circulation*. 2020;142:621.
 33. Kim ES, Sharma AM, Scissons R, et al. Interpretation of peripheral arterial and venous Doppler waveforms: A consensus statement from the Society for Vascular Medicine and Society for Vascular Ultrasound. *Vasc*

Med. 2020;25:484.

34. Erbel R, Aboyans V, Boileau C et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Eur Heart J 2014;35:2873-2926.
35. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular outcomes and mortality: 14 - effects of different classes of antihypertensive drugs in older and younger patients: overview and meta-analysis. J Hypertens. 2018;36:1637.
36. Zhang W, Zhang S, Deng Y, et al. Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension. N Engl J Med. 2021;385:1268.
37. Sarwal A, Boucher RE, Hartsell SE, et al. Baseline Diastolic BP and BP-Lowering Effects on Cardiovascular Outcomes and All-Cause Mortality: A Meta-Analysis. J Am Soc Nephrol. 2025;36:911.
38. Carey RM, Moran AE, Whelton PK. Treatment of Hypertension: A Review. JAMA. 2022;328:1849.

פרק 24

השפעות סביבתיות ותעסוקתיות על לחץ-הדם

פרופ' מיכאל בורשטין

מידע רב קיים אודות הקשרים הסביבתיים, התעסוקתיים 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 קשורים גם כן קשר הדוק ליתר לחץ-דם. למשל, ניתן לחשוב שכבאות הינה מקצוע מלחיץ ואין ספק בלחץ הזה, מאידך כאשר בדקו את תגובת לחץ הדם המוגברת במאמץ מרבי מתוקן לגודל המאמץ, נמצא כי כושרם הגופני של הכבאים ירוד (1), עישון, השמנה 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 שנוייה באינספור מחלוקות, ובעצם אחרי כ- 150 שנות מחקר נשאר המנגנון עלום משהו, והממצאים לא עקביים. למשל, קשה לדמיין מצב דחק כרוני קשה יותר בניצולי שואה קשישים, והם 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 היעדר איזון בין מאמץ לתמורה כפי שנסקר בהרחבה ובפרוטרוט ע"י רוזנטל ואלטר (2). במילים אחרות מצב של דרישות גבוהות מחד ומעמד תעסוקתי נמוך מאידך. מצב זה נמצא במחקרים רבים כקשור במציאות לחץ-דם גבוה גם בניכוי ערפלנים כמתואר לעיל (2), אם כי הממצאים לא אחידים ולא תמיד עקביים בין המחקרים השונים. בעוד שבמקצועות "ביטחון" שוטרים, מכבי-אש וכיו"ב ישנה נטייה ליתר לחץ דם וקשר למין הגברי (הרוב גברים), בבעלי עומס תעסוקתי במקצועות שירותיים כמו כוח עזר לאחיות, מטפלים סיעודיים (הרוב נשים) שם היה יותר לחץ-דם בנשים עם עומס החלטות (4). כאמור לכך, ישנם גורמים מסבכים רבים וחלקם סיבתיים נוספים למשל, חשיפה לרעש בסביבת העבודה, מביאה לעליית לחץ-דם מובהקת יותר בבעלי משימות מסובכות בעבודה (5) מאשר בבעלי משימות פשוטות. קרוב לוודאי שרוב העובדים במעלה הסולם התעסוקתי פחות חשופים לרעש. יש לציין כי נשים שהינן בעלות שליטה בעבודה ובשילוב אחריות רבה במשימות הביתיות נוטות יותר ליתר לחץ-דם (2).

בכל אופן הקשר בין עומס תעסוקתי ולחץ-הדם אושר גם במעקב לחץ-דם 24 שעות ועלייה בלחץ-הדם הייתה כרוכה בעומס גבוה יותר בעבודה אצל העובדים עם פחות שליטה על העומס, וירידה בלחץ-הדם כשהעומס בעבודה פחת (6). הקשר בין יתר לחץ דם 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 כגורם ללחץ-דם גבוה (2). לחץ דם בעבודה קשור גם עם יתר לחץ-דם ממוסך, כלומר ייתכן ורוב המחקרים שבדקו את לחץ הדם במקום העבודה אך לא בשעת העבודה, ולא ביצעו מדידות לחץ דם אמבולטריות החמיצו ללא ספק, חלק מבעלי יתר לחץ-הדם (8,9). אחת הדרכים להעריך את תרומת התעסוקה ללחץ-הדם היא לבדוק את השפעת הפרישה מהעבודה על לחץ-הדם. כאן נמצאו ממצאים סבוכים מעט ולא לגמרי מוסברים: מצד אחד הייתה ירידה בלחץ-הדם בשעות היום אחרי הפרישה, התומכת בהשפעת עומס הלחץ בעבודה על לחץ-הדם, ומאידך הייתה עלייה קלה בלחץ-הדם הלילי (10). עלייה זו עלולה לייצג בין השאר שינוי הקשור בגיל.

גם שעות עבודה ארוכות נמצאו כרוכות בהימצאות יתר לחץ-דם ממוסך וקבוע במעקב ממושך ב- 3547 עובדי צווארון לבן במעקב של יותר מ- 5 שנים בקוויבק (11).

ניטור לחץ דם אמבולטורי בהיותו מודד מצב ביום הבדיקה, אינו מאפשר לברר שונות בין ימים שונים. מחקר ב-754 מועסקים בפינלנד מצא בבדיקת לחץ-דם ביתית מסודרת כי בסופי שבוע לחץ-הדם נמוך משמעותית בבעלי עומס לחץ גבוה ולא בבעלי עומס לחץ נמוך (12).

יתרה מכך, נמצא בהתערבות ביותר מ-2000 מועסקי צווארון לבן בקוויבק, קנדה, כי הורדת עומס הלחץ ומשך שעות העבודה משפרת את לחץ-הדם (13).

ב. רעש

עבודה בתנאי רעש נמצאה כקשורה לעליית לחץ-דם אמבולטורי בפועלי תעשייה עם לחץ-דם תקין בבסיס, עליית לחץ-הדם המשנית לעבודה בתנאי רעש (יותר מ-85 דציבל) הייתה מובהקת יותר בעובדים הצעירים (14). מטה-אנליזה עדכנית של 11 מחקרי עוקבה שונים הכוללים 224,829 משתתפים אודות רעש בעבודה או בסביבה (רכבות, תחבורה, מטוסים בסביבת שדות תעופה ועוד) מצאה לא רק עלייה ביחס לסיכויים ליתר לחץ-דם אלא אף יחסי מינון-תגובה עם כל עלייה של 10 דציבל ברעש, עלייה של 6% ביחס הסיכויים ליתר לחץ-דם (15). באזור החשוף לרעש שדה תעופה בפולין, נמצאה עלייה בלחץ-הדם הדיאסטולי וצפידות אבי העורקים, כמו גם ירידה בתפקוד הדיאסטולי אפילו בבעלי לחץ-דם תקין (16). הסגר בזמן מגפת הקורונה, אפשר בדיקה חוזרת בהיעדר הרעש ונמצאה ירידה בלחץ-הדם בזמן הסגר לעומת החשיפה לרעש לפניו באזור שדה התעופה (17). במיפוי אזורים נרחב באנגליה נמצא כי 40% מהאוכלוסייה חשופים לרעש העולה על 4.5% dB50 לרעש מרכבות ו-4% לרעש ממטוסים. הדבר שקול לפי חישובי המחברים לאיבוד 97,000 שנות מגבלה מרעש תחבורה מקומית, 13,000 מרעש רכבות ו-17,000 מרעש מטוסים (18). יש לכך ביטוי גם בעלייה של 7% בהיפרטרופיה קונצנטרית של שריר הלב בהדמייה לבבית של רזוננס מגנטי, ב-3635 משתתפים במחקר UK BIOBANK שגרו בקרבת שדות תעופה באנגליה בהשוואה ל-23,023 שלא גרו בסמיכות כזו (19).

ג. שינויים עונתיים

משנות השישים של המאה הקודמת ידוע שלחץ-הדם גבוה יותר בחורף. מכיוון שבמקומותינו החורף קר מהקיץ ויש תלות מובהקת בטמפרטורה של המערכת האדרנרגית (20) לא לגמרי ברור האם זו השפעת הטמפרטורה בלבד או שמא יש גם אפקט עונתי. בניטור לחץ-דם אמבולטורי בעובדי תעשייה נמצא שאכן לחץ-הדם גבוה יותר בחורף, תוך הבאה בחשבון של הטמפרטורה היומית בחוץ ובאזור העבודה במפעל, אך במפעלים בהם יש מיזוג אוויר (והתנודות פחותות לכן בטמפרטורה בעונות השנה השונות) העלייה החורפית בלחץ-הדם בולטת פחות (21). ממצא מעניין נוסף היה שבאופן משמעותי שינויים עונתיים אלו היו בולטים יותר במעשנים לעומת לא מעשנים (22). אלא שלא רק הטמפרטורה משתנה בין העונות; למשל, בחורף מתקצרות שעות האור, שהתברר שאף הן קשורות בלחץ-הדם האמבולטורי באופן בלתי תלוי בטמפרטורה (23). יתר על כן בבעלי יתר לחץ-דם, במיוחד בלא מטופלים ובנשים נמצא קשר מובהק של משך שעות האור וצפידות אבי העורקים כפי שנמדדה כמהירות גל הדופק, באופן בלתי תלוי בטמפרטורה (24).

תנודות עונתיות ניכרות בין החורף לקיץ נמצאו גם במחקר רחב היקף במרפאות ראשוניות שהתבסס על מדידות עצמיות בבית לאורך שנים (25). לא רק שתועדו התנודות העונתיות, לחץ-דם מוגבר בחורף לעומת הקיץ, אלא גם נמצא קשר בין גובה התנודות ואירועים קרדיווסקולריים (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: לחץ-דם מרבי דווקא בקיץ. גם בקבוצה זו הייתה שכיחות גבוהה של אירועים קרדיווסקולריים בדומה לקבוצה בה הבדלי החורף לקיץ היו הגדולים ביותר 13.7 מ"מ כ"כ בלחץ הדם הסיסטולי בממוצע (25).

ייתכן ויש מקום לשקול במקרים נבחרים תגבור הטיפול התרופתי בחורף והפחתתו בקיץ, ולתת את הדעת על כך שהשונות העונתית בולטת יותר במעשנים כפי שמציע נייר עמדה של החברה האירופית ליתר לחץ-דם (26).

ד. עישון

בסקרים אפידמיולוגיים חוזר ונשנה הממצא שלמעשנים יש לחץ-דם נמוך יותר ופחות יתר לחץ-דם מאשר בלא-מעשנים (27). ככל הנראה התופעה מתווכת חלקית לפחות ע"י 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 (28) 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 (22,25).

עלייה בלחץ-הדם המרכזי (באבי העורקים) והפחתה בהגברה - amplification - הברכיאלית (התקינה) במעשנים צעירים, גורמים בפועל הזדקנות מוקדמת של כלי הדם (29).

גם בעישון סיגריות אלקטרוניות יש עדות להגברת צפידות העורקים (30). נמצא כי שימוש מידי גורם לעליית דופק ולחץ-דם ושינויים בשונות הדופק המעידים על הפעלה חריפה וכרונית של מערכת העצבים הסימפתטית ועלייה בלחץ-הדם (31). אולם במחקר על היארעות יתר לחץ-דם בכמעט רבע מיליון משתתפים, במעשני סיגריות אלקטרוניות לא נמצאה עלייה בהיארעות יתר לחץ-דם בעוד שבמעשני סיגריות רגילות נמצאה עלייה של 20% לעומת לא מעשנים (32).

ה. זיהום אוויר

מחקרים רבים עוסקים בזיהום אוויר על היבטיו השונים ותחלואה ותמותה. נמצאו קשרים שונים ולפעמים סותרים, חלקם קשורים לאיכות מוגבלת של המידע וחלקן 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 ובלחץ-הדם הדיאסטולי, וחשיפה לחומר חלקיקי ≥ 0.25 ו-10 מיקרון וכן ל- NO_2 קשורים ללחץ-דם דיאסטולי גבוה יותר. חשיפה קצרת טווח לחומר חלקיקי ≥ 0.25 ו-10 מיקרון וכן ל- NO_2 ו- SO_2 היו גם כן קשורות ליתר לחץ-דם (33). במחקר אחר נמצא כי חשיפת האם ההרה בשליש השלישי להיריונה לחומר חלקיקי ≥ 0.25 מיקרון בכמות העולה על 13.8 מיקרוגרם למטר³ קשורה לעלייה ניכרת באחוזוני לחץ-הדם בילדים, ול-61% של סיכון נוסף ללחץ-דם מוגבר (מעל אחוזון ה-90 לפי גובה) אצל הילדים בגילאי 3 עד 9 שנים (34). חשיפה לאורך החיים מילדות לבגרות גם כן נמצאה קשורה ללחץ-דם גבוה יותר וליתר לחץ-דם (35).

בנוסף נמצא כי צפידות הוותין בנשים ובבעלי יתר לחץ-דם לא מטופל קשורה לרמות גבוהות של אוזון (סמן זיהום אוויר) ללא קשר לעונות השנה (24).

ו. גבהים

חשיפה לגבהים (העולים על 2500 מ') כרוכה בירידה בריווי החמצן בדם והיפוקסיה (בנוסף לחשיפה לקרינה, ירידת הטמפרטורה, ועלייה ביובש האוויר הנשאף), אחרי מספר שעות גורמת לכיווץ סימפתטי של כלי הדם ועליית לחץ הדם והדופק במנוחה ובמאמץ, כמו גם עלייה מהירה יותר של לחץ-הדם במאמץ. עלייה זו בלחץ-הדם בולטת במיוחד בלילה, ונמשכת לפחות כשבוע בשהייה בגבהים. כל זאת למרות ירידה בתפקוד סיסטולי, דיאסטולי ואנדוקרדיאלי של חדר שמאל, וכמובן עלייה בלחץ הריאתי 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 מ"מ בלילה. בשל התייבשות היחסית כדאי לשקול הפחתה/הפסקת טיפול במשתנים (ממילא חלק ייקחו אצטזולאמיד למניעת "מחלת הגבהים"), חוסמי β למעט נביבלול שלא זמין בארצנו, עלולים להפריע להסתגלות למאמץ בגבהים, ARB יעילים ובמיוחד בשילוב עם דיהידרופירידינים אך לא מעל 3400 מ' (36). בתושבים החיים בגבהים נמצא בשיעור גבוה יחסית יתר לחץ-דם ממוסך ובמיוחד יתר לחץ-דם לילי בדיד, ממצא המדגיש את חשיבות ניטור 24 השעות בתושבי גבהים (37).

ז. הגירה

הגירה היא אירוע דרמטי כפי שיודע כל אחד, במיוחד בארץ הגירה כמו שלנו. בקרב עובדי תעשייה בשנות השמונים בארץ נמצא כי שיעור לחץ-הדם גבוה יותר אצל עולים שעלו כבוגרים לעומת אלו שעלו כילדים (עד גיל 10) (38). 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, העלויות מתימן, אתיופיה, ובריה"מ לשעבר (39). העולים מתימן היו עם לחצי-דם נמוכים יחסית לתושבי הארץ אך אחריי 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 לחץ-דם 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 בפנימיות שיועדו להם נמצא כי שיעור יתר לחץ-הדם היה פי 3 יותר בכאלה שהתגררו 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, נמוכה בהרבה ממדגם ישראלים בני אותו הגיל, מסת גוף 22.8 ק"ג למטר רבוע, אצלם לא נמצא לחץ-דם כלל (40). בסקר על כמעט 40000 מתגייסים ממוצא אתיופי נמצא כי ככל שנמצאו בארץ זמן רב יותר היו בעלי מסת גוף ויתר לחץ דם גבוהים יותר ושיעורי יתר לחץ-הדם גבוהים בהתאם (41).

נמצא כי אחרי כשני עשורים בארץ בנייתו נתוני קופ"ח כללית בדרום הארץ, 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, אם כי על פי דיווח עצמי היה כנראה בסדר גודל של 25% (42). באותו הסקר גם בין יוצאי בריה"מ לשעבר היה שיעור לחץ-דם גבוה מאשר בילידי הארץ, אך אצלם זה היה בנוכחות מסת גוף גבוהה. 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 הגורם 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 (39).

ח. מצב דחק פוסטראומטי (PTSD)

לצערי לא מצאתי נתונים מהארץ על קשר בין PTSD ליתר לחץ דם.

בסקר של פצועי קרב אמריקאים יוצאי מלחמות עירק ואפגניסטן נמצא כי בין אלו שאובחנו עם PTSD, היארעות יתר לחץ-דם במעקב הייתה גבוהה והגיעה עד כמעט 60% באלו עם PTSD ביותר מ-15 מפגשים, לעומת 25% בחיילים שנפצעו אך לא אובחנו עם PTSD (43). גם לחשיפה לקרב ללא אבחנת PTSD היה קשר להופעת יתר לחץ-דם במעקב (44).

באזרחים נפגעי מלחמות האזרחים בקונגו בעלי יתר לחץ-דם שכיחות PTSD הייתה 36% לעומת 7% בין בעלי לחץ-הדם התקין. והקשר בין טראומה מעשי אדם ו- PTSD ליתר לחץ-דם היה חזק יותר מגורמי סיכון מקובלים (45). במחקר אחר מאותו אזור נמצא כי PTSD מתווך בין טראומה מעשה ידי אדם ויתר לחץ-דם בעוד תמיכה חברתית ותגובות רגשיות לא הולמות מתווכים ביו הטראומה ל- PTSD. בכל מקרה התנהגויות כמו עישון, הפרזה בשתיית אלכוהול. הפרעות בהתנהגות בין-אישית, ואחרות משחקות גם כן תפקיד חשוב (46).

ט. מיקרופלסטיק

חלקיקי מיקרו-ננו פלסטיק מצויים כיום בסביבה, באוויר תוצאה של פרוק אריזות מזון ובמזון עצמו. יש להם השפעות רבות. למשל חלקם משפיעים על תפקודים הורמונליים. הם נמצאים בזרם הדם ועוברים דרך כל קרומי הגוף ולכן מצויים בעצם בכל רקמות הגוף כולל המוח והשלייה (47). יש כמובן בעיות רבות מתודולוגיות באפיון, מדידת המיקרופלסטיק והשפעותיו האפשריות. בכלי הדם יכול השפיע על תפקוד אנדותללי, לגרום לדלקת, לעקה חימצונית, שפעול טסיות הדם והצטברות ברבדים דלקתיים, וכך להשפיע על לחץ הדם ואולי גם לגרום ליתר לחץ-דם (48). הצטברות המיקרופלסטיק ברבדים טרשתיים בעורקי התרדמה (אחרי אנדארתרקטומיה) הייתה קשורה גם לתחלואה ותמותה מוגברים (פי 1.5!) ממטופלים עם מציאות רבדים דומים אך ללא מיקרופלסטיק, במעקב של כמעט 3 שנים (49).

מראי מקום

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 industrial employees. *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. Landsbergis P, Sembajwe G, Dobson M, Schnall P, Li J. Ambulatory blood pressure studies are needed to assess associations between blood pressure and work stressors. *J Epidemiol Community Health*. 2024;78:472.
10. Karelius S, Vahtera J, Suorsa K, Heinonen OJ, Pentti J, Niiranen TJ, Stenholm S. Changes in ambulatory blood pressure during the transition to retirement. *J Hypertens*. 2023;41:187-193.
11. Karelius S, Pentti J, Juhanoja E, Jula A, Koskinen S, Niiranen TJ, Stenholm S. Association of work-related psychosocial factors and day-to-day home blood pressure variation: the Finn-Home study. *J Hypertens*. 2024;42:337-343.
12. Trudel X, Brisson C, Gilbert-Ouimet M, Vézina M, Talbot D, Milot A. Long Working Hours and the Prevalence of Masked and Sustained Hypertension. *Hypertension* 2020;75:532-8.

13. Landsbergis P, Gilbert-Ouimet M, Trudel X, Sembajwe G, Schnall P, Dobson M, Hawkins D, Fadel M, Descatha A, Li J. Prevention of hypertension due to long working hours and other work hazards is needed to reduce the risk of cardiovascular disease. *Scand J Work Environ Health*. 2025;51:48-52.
14. 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.
15. Chen F, Fu W, Shi O, Li D, Jiang Q, Wang T, et al. Impact of exposure to noise on the risk of hypertension: a systematic review and metaanalysis of cohort studies. *Environ Res* 2021; 195:110813.
16. Rojek M, Rajzer MW, Wojciechowska W, Drożdż T, Skalski P, Pizoń T, Januszewicz A, Czarnecka D Relationship among long-term aircraft noise exposure, blood pressure profile, and arterial stiffness. *J Hypertens*. 2019;37:1350-1358.
17. Wojciechowska W, Januszewicz A, Drożdż T, et al. Blood Pressure and Arterial Stiffness in Association With Aircraft Noise Exposure: Long-Term Observation and Potential Effect of COVID-19 Lockdown. *Hypertension*. 2022;79:325-334.
18. Jephcote C, Clark SN, Hansell AL, Jones N, Chen Y, Blackmore C, Eminson K, Evans M, Gong X, Adams K, Rodgers G, Fenech B, Gulliver J. Spatial assessment of the attributable burden of disease due to transportation noise in England. *Environ Int*. 2023 ;178:107966.
19. Topriceanu CC, Gong X, Shah M, Shiwani H, Eminson K, Atilola GO, Jephcote C, Adams K, Blangiardo M, Moon JC, Hughes AD, Gulliver J, Rowlands AV, Chaturvedi N, O'Regan DP, Hansell AL, Captur G. Higher Aircraft Noise Exposure Is Linked to Worse Heart Structure and Function by Cardiovascular MRI. *J Am Coll Cardiol*. 2025;85:454-469.
20. 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
21. 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
22. 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.
23. 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.
24. Di Pile 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.
25. 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.

26. Stergiou GS, Palatini P, Modesti PA, Asayama K, Asmar R, Bilo G, de la Sierra A, Dolan E, Head G, Kario K, Kollias A, Manios E, Mihailidou AS, Myers M, Niiranen T, Ohkubo T, Protogerou A, Wang J, O'Brien E, Parati G. Seasonal variation in blood pressure: Evidence, consensus and recommendations for clinical practice. Consensus statement by the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. *J Hypertens*. 2020;38:1235-1243.
27. Green MS, Jucha E, Luz Y. Blood pressure in smokers and nonsmokers: Epidemiologic findings. *Am Heart J*. 1986;111:932-940.
28. 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.
29. 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.
30. Celik FB, Irgi T, Guvenc TS, Celik M, Yesildag F, Atici A, Yilmaz Y, Caliskan M. Exposure to electronic cigarettes impairs vascular and microvascular function. *Int J Cardiol*. 2025;441:133789
31. Arastoo S, Haptonstall KP, Choroomi Y, Moheimani R, Nguyen K, Tran E, Gornbein J, Middlekauff HR. Acute and chronic sympathomimetic effects of e-cigarette and tobacco cigarette smoking: role of nicotine and non-nicotine constituents. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;319:H262-H270.
32. Erhabor J, Yao Z, Tasdighi E, Benjamin EJ, Bhatnagar A, Blaha MJ. E-cigarette Use and Incident Cardiometabolic Conditions in the All of Us Research Program. *Nicotine Tob Res*. 2025;27:1651-1656.
33. 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.
34. Zhang N, Mueller NT, Wang H, Hong X, Appel LJ, Wang X. Maternal Exposure to Ambient Particulate Matter $2.5 \geq \mu\text{m}$ During Pregnancy and the Risk for High Blood Pressure in Childhood. *Hypertension* 2018;72:194-201.
35. Guo C, Chang LY, Bo Y, Lin C, Lau AKH, Tam T, Lao XQ. Life-course exposure to ambient fine particulate matter and hypertension in adulthood: a longitudinal cohort study. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2023 ;30:788-797
36. 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
37. Bilo G, Acone L, Anza-Ramírez C, Macarlapú JL, Soranna D, Zambon A, Vizcardo-Galindo G, Pengo MF, Villafuerte FC, Parati G; HIGHCARE-ANDES Highlanders Study Investigators. Office and Ambulatory Arterial Hypertension in Highlanders: HIGHCARE-ANDES Highlanders Study. *Hypertension*. 2020;76:1962-1970.
38. 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.
39. Rosenthal T. The effect of migration on hypertension and other cardiovascular risk factors: A review. *J Am Soc Hypertens* 2014;8:171-191.

40. Bursztyn M and Raz I. Blood pressure and insulin in Ethiopian immigrants: longitudinal study. *J Human Hypertens* 1995;9:245-248/
41. 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.
42. Hamiel U, Pinhas-Hamiel O, Vivante A, Bendor C, Bardugo A, Afek A, Beer Z, Derazne E, Tzur D, Behar D, Itzhak A, Skorecki K, Tirosh A, Grossman E, Twig G. Impact of Immigration on Body Mass Index and Blood Pressure Among Adolescent Males and Females: A Nationwide Study. *Hypertension*. 2019;74:1316-1323.
43. Howard JT, Sosnov JA, Janak JC, Gundlapalli AV, Pettet WB, Walker LE, Stewart IJ. Associations of Initial Injury Severity and Posttraumatic Stress Disorder Diagnoses With Long-Term Hypertension Risk After Combat Injury. *Hypertension*. 2018;71:824-832.
44. Howard JT, Stewart IJ, Kolaja CA, Sosnov JA, Rull RP, Torres I, Janak JC, Walker LE, Trone DW, Armenta RF. Hypertension in military veterans is associated with combat exposure and combat injury. *J Hypertens*. 2020 ;38:1293-1301.
45. Bapolisi A, Maurage P, Pappaccogli M, Georges CMG, Petit G, Balola M, Cikomola C, Bisimwa G, Burnier M, Persu A, de Timary P. Association between post-traumatic stress disorder and hypertension in Congolese exposed to violence: a case-control study. *J Hypertens*. 2022 ;40:685-691.
46. Bapolisi AM, Maurage P, Georges CMG, Petit G, Balola M, Cikomola CJ, Rime B, Philippot P, Persu A, de Timary P. Personal and Interpersonal Factors Moderate the Relation Between Human-Made Trauma and Hypertension: A Path Analysis Approach. *Psychosom Med*. 2023;85:710-715.
47. Shalimova A, Stoenoiu MS, Manolache NG, Cubata WJ, Burnier M, Narkiewicz K, Persu A. Association of High Blood Pressure With Post-Traumatic Stress Disorder in Ukrainian Women Refugees. *Hypertension*. 2024;81:e128-e131.
48. Lamoree, M.H., van Boxel, J., Nardella, F. et al. Health impacts of microplastic and nanoplastic exposure. *Nat Med* 2025;31:2873-2887.
49. Geppner L, Hellner J, Henjakovic M. Effects of micro- and nanoplastics on blood cells in vitro and cardiovascular parameters in vivo, considering their presence in the human bloodstream and potential impact on blood pressure. *Environ Res*. 2025;273:121254
50. Marfella R, Prattichizzo F, Sardu C, Fulgenzi G, Graciotti L, Spadoni T, et al. Microplastics and nanoplastics in atheromas and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2024;390:900-10.

פרק 25

טכנולוגיות חדשות לאבחון וטיפול ביתר לחץ דם

דר' אליאס חילו

פרופ' עידו בן-דב

דר' אדוארדו פודחרני

פרופ' עדי לייבה

מבוא

לחץ הדם הוא מדד פיזיולוגי מורכב ביותר. מערכות רבות משתתפות בוויסותו - הלב, הכליות, כלי הדם, מערכת העצבים האוטונומית והמרכזית, וכן גורמים הורמונליים ונפשיים. מנעד רחב של מחלות מסוגל לערער את האיזון העדין המווסת את לחץ הדם, להסיטו אל עבר עלייה פתולוגית או ירידה אל מתחת לתחום הרצוי. בנוסף, הצורך בוויסות לחץ דם הינו דינמי ומשתנה לאורך שעות היממה, ולאורך חיי המטופל. לצד זאת, תהליך האבחון נשען ברובו על מדידות נקודתיות במרפאה, מדידות ביתיות או הולטר לחץ דם - שיטות שכמעט ולא עברו שינויים טכנולוגיים בעשורים האחרונים.

בשנים 2023-2025 פרסמו האיגודים הבינלאומיים המובילים - ESC, ESH ו-ACC/AHA - הנחיות עדכניות המדגישות את חשיבותן של מדידות מחוץ למרפאה, את הצורך בזיהוי פנוטיפים ייחודיים של יתר לחץ דם (יל"ד), ואת הפוטנציאל של טכנולוגיות חדשניות לשיפור האבחון, המעקב והטיפול. במקביל, חלה התקדמות משמעותית בתחומים טכנולוגיים מגוונים - מפיתוח מדי לחץ דם ללא שרוול (Cuffless) ומערכות לבישות, דרך אלגוריתמים מבוססי בינה מלאכותית לניבוי וריבוד סיכון, ועד להתערבויות פולשניות מינימליות כגון דנרבציה כלייתית וגירוי ברורפלקס קרוטידי.

פרק זה סוקר את הטכנולוגיות החדשות הרלוונטיות לתחום יל"ד, ומחולק לשלושה חלקים:

חלק א' - טכנולוגיות לאבחון ומעקב: מכשירים ללא שרוול, מערכות לבישות, ובינה מלאכותית באבחון יל"ד

חלק ב' - טכנולוגיות לטיפול: דנרבציה כלייתית, גירוי ברורפלקס וטכנולוגיות עתידיות

חלק ג' - שילוב טכנולוגיה בפרקטיקה הקלינית: המלצות יישומיות למערכת הבריאות בישראל

ראוי להדגיש כי חלק מהטכנולוגיות המתוארות כאן עדיין נמצאות בשלבי פיתוח ומחקר, ואילו אחרות כבר צברו תיקוף קליני מספק ומצויות בשלבי שילוב בפרקטיקה הקלינית. לכל טכנולוגיה מוצגת רמת הראיות הקיימת, הסטטוס הרגולטורי והרלוונטיות למערכת הבריאות הישראלית. יש לציין כי השנה (2026) אושרה לראשונה בסל שירותי הבריאות הישראלי ההתוויה לביצוע דנרבציה כלייתית - אבן דרך משמעותית המעגנת את הטכנולוגיה במסגרת הטיפול הממוסד בישראל.

חלק א' - טכנולוגיות לאבחון ומעקב

מדידת לחץ הדם היא אבן היסוד של אבחון יתר לחץ דם, קביעת דרגת החומרה והערכת יעילות הטיפול. השיטות הקיימות - מדידה במרפאה, מדידות ביתיות וניטור אמבולטורי - הינן שיטות המבוססות על שרוול מדידה (CUFF).

חשוב להדגיש שבעת הזו כלל הספים, היעדים ותוצאי המחקרים מבוססים על מדידה במכשירי שרוול, ועל כן אבן הראשה של אבחון לחץ דם נכון הינו שימוש במכשירי שרוול מתוקפים ומכילים, בייחוד מחוץ למרפאה (בבית ובניטור ל-24 שעות).

המלצת AHA/ACC 2025: בשלב זה, אין להסתמך על מכשירים ללא שרוול, לרבות שעונים חכמים, למדידות מדויקות של לחץ דם, עד שמכשירים אלה ידגימו דיוק ואמינות גבוהים יותר. ההנחיות דורשות הפרש ממוצע אבסולוטי של > 7 מ"מ כ"כ כדי לעמוד בתקן.

מצאנו לנכון לתאר בפרק זה את טכנולוגיות המדידה ללא שרוול מהסיבות הבאות: א. בחיים האמיתיים נפגוש יותר ויותר חולים המודדים בצורה זו. ב. הנוחות הרבה של מכשירי המדידה ללא שרוול מאפשרת להתגבר על החיסרון העיקרי במכשירים מבוססי שרוול. אי הנוחות גורמת לכך שפעמים רבות "הולטר" לחץ דם נכשל טכנית, או מייצר לחץ על הזרוע באופן אקססיבי. ג. בעיקרון אנו צופים שיפור בדיוק, בשיטות הוולידציה ובסופו של דבר תיקוף ערכים של מכשירי CUFFLESS, ועל כן ראוי שהרופאים יכירו את הטכנולוגיה.

טכנולוגיות אילו הראו הלימה גבוהה עם מדידות לחץ דם פולשני (A line) ועל כן קיבלו אישור FDA מסוג - FDA clearance כעדות לקורלציה גבוהה עם טכנולוגיה קיימת. המחקר המשמעותי ביותר שביסס את אמינות הטכנולוגיה הוא מחקר רב-מרכזי של Mayo Clinic בשיתוף שיבא תל השומר, שפורסם בשנת 2025 ב- Journal of Human Hypertension. במחקר נכללו 96 מטופלים (מכל ספקטרום החולים וצבעי העור) לאחר ניתוחי לב, שנטרו באופן רציף באמצעות Arterial Line. במהלך יותר מ-1,300 שעות ניטור נאספו עשרות אלפי מדידות סימולטניות של לחץ דם ודופק, שהשוו למדידות BB-613WP. התוצאות הצביעו על התאמה גבוהה מאוד: קורלציה של $r \approx 0.96$ ללחץ סיסטולי ו- $r \approx 0.97$ ללחץ דיאסטולי. ניתוח Bland-Altman הראה סטיית תקן נמוכה והטייה מזערית, כאשר רוב המדידות היו בתוך 10 מ"מ כ"כ מהערך הפולשני. נותר לבחון מה ההבדלים בין A line למדידות שרוול ולמדידות Cuffless, בתנאים שונים, כדי בסופו של דבר, לתקף ערכים עבור ניטור ללא שרוול, ביום ובלילה.

טכנולוגיית PPG והתפתחותה

בשנים האחרונות חלה התקדמות משמעותית בתחום Photoplethysmography (PPG). עיקרה של הטכנולוגיה מוכר ממכשירי מדידת ריווי החמצן (סטורציה). פריצת הדרך המרכזית אירעה עם פיתוח חיישן PPG רפלקטיבי, שבו עוצמת החזר האור מרקמת העור נמצאת בקורלציה עם נפח הדם בעורקים ובקפילרות. האור מוקרן על הרקמה, חלקו נספג בדם, והנותר מוחזר ונקלט בחיישן אור הממוקם על פני העור ומדגים את החזר באופן רציף (עשרות דגימות בשנייה). ניתוח מתקדם של צורת הגל, עוצמתו ועיכובו בזמן מאפשר הערכה של לחץ הדם.

בניגוד למד סטורציה המשתמש בהארה עמוקה (Transmissive), ההארה ב- PPG הרפלקטיבי היא שטחית וממוקדת לשכבות הרקמה השטחיות - מה שמנטרל את התלות בעובי הרקמה ובמאפיינים כגון שומן או צבע עור. מכשירים חדישים משתמשים בהארה במספר אורכי גל, על מנת להתגבר על אפקטים אילה ולספק תוצאות מדויקות ואמינות.

מגבלות ואתגרים

- נדרשת "הפעלה ראשונית" עם מדידת שרוול בתחילת תקופת הניטור.
- המחקרים בתחום ABPM עדיין מוגבלים בהיקפם, ומחקר רחב בינלאומי נמצא בביצוע.
- תלות בטלפון חכם וקישוריות Bluetooth ואינטרנט.
- עדיין אין המלצה בהנחיות הבינלאומיות להסתמך על מכשירים ללא שרוול לאבחנה (AHA/ACC 2025).

בינה מלאכותית באבחון ובניהול יתר לחץ דם

שילוב בינה מלאכותית (Artificial Intelligence, AI) ולמידת מכונה (Machine Learning, ML) בתחום יתר לחץ דם מהווה כיוון מחקרי מתפתח בשנים האחרונות. הפוטנציאל המרכזי טמון בניתוח כמויות גדולות של נתונים קליניים - רשומות רפואיות אלקטרוניות, נתוני ניטור רציף ומדדים מטבוליים - לצורך ניבוי התפתחות יתר לחץ דם, זיהוי פנוטיפים ייחודיים, ריבוד סיכון קרדיווסקולרי והתאמת הטיפול למטופל הבודד. הנחיות AHA/ACC 2025 מציינות

את הפוטנציאל של כלים מבוססי AI לשיפור אבחון וטיפול, אך מדגישות כי מרבית הכלים טרם עברו ולידציה קלינית מספקת לשימוש שגרתי.

ניבוי התפתחות יתר לחץ דם - מודלים פרדיקטיביים מבוססי ML, שימוש ב- EHR ו- Big Data

מודלים רבים מנסים לנבא התפתחות לחץ דם מוגבר בקרב אנשים, בייחוד אסימפטומטיים, ולהתריע על מנת לעודד בדיקה וסקירה ללחץ דם מוגבר. טכנולוגיות מעין אלו מקבלות משנה חשיבות בתחום, היות ולחץ דם הינו לעתים רבות אסימפטומטי, אך בעל השלכות שליליות ניכרות. מיזמים אלה נסמכים על מדדים עקיפים, וטכנולוגיות לבישות אשר משתמשות במודלים של ML, ו- EHR ונסמכים על מאגרי Big Data שונים.

זיהוי פנוטיפים וריבוד סיכון - Clustering, חיזוי תגובה לטיפול, Explainable AI

קיימים מיזמים אשר מנטרים במקביל ללחץ הדם גם מדדים נוספים כגון דום נשימה בשינה, ומאפשרים ריבוד החולים אשר סובלים במקביל מהפרעות שינה אשר גורמות לעלייה של לחץ הדם הלילי, חלקם על ידי ניטור רמת חמצן בדם ופרמטרים נוספים.

עבודות נוספות מבוצעות במטרה לאבחן במעמד המדידה של לחץ הדם, את האטיולוגיה ואת פוטנציאל הטיפול בלחץ הדם בצורה מותאמת אישית. ההיגיון העומד מאחורי גישה זו הוא שפנוטיפים שונים של לחץ הדם נגרמים מאטיולוגיות שונות כגון: פעילות הורמונלית, היצרות בעורקי הכליה או בעיות רפואיות אחרות.

ניתוח דפוסי לחץ דם - ניתוח Time-Series, חיזוי אירועים קרדיוסקולריים, BP Variability

מערכות חדישות, מסוגלות לבצע קיבוץ פנוטיפי של לחץ דם, כאשר הפשוטות שבהן מקבצות לפי DIPPING STATE והשוואת השינוי בין לחץ הדם בשעות השינה והערות. מערכות אשר מנטרות את לחץ הדם בצורה "רציפה" מאפשרות דיווח מדד שונות בלחץ הדם BP Variability. מערכות אלו יכולות לתרום להבנת מנגנונים שונים של לחץ הדם.

מגבלות ואתגרים - ולידציה, הטיות, רגולציה, שקיפות

לצד ההתקדמות המרשימה של טכנולוגיות PPG ואלגוריתמים למדידת לחץ דם ללא שרוול, חשוב להדגיש כי רבים מן הפתרונות טרם עברו ולידציה קלינית מלאה, ועלולים להיות מושפעים מהטיות נתונים ומחוסר שקיפות אלגוריתמית. בהיעדר תקינה רגולטורית ברורה ונתוני עולם אמיתי ארוכי טווח, יש להשתמש במדידות אלו בזהירות קלינית. עם זאת, שיפור רציף בחיישנים, באלגוריתמים ובסטנדרטים, צפוי לאפשר בעתיד הקרוב מערכות PPG אמין ומדויקות יותר, שיוכלו להשתלב בשגרה הקלינית.

חלק ב' - טכנולוגיות לטיפול

לצד ההתקדמות בטכנולוגיות האבחון, חלה בשנים האחרונות פריצת דרך בטכנולוגיות טיפוליות מבוססות מכשיר (Device-based therapies) ליתר לחץ דם. טכנולוגיות אלו מכוונות לנתק או לעכב את מנגנוני הוויסות הנייר-הורמונליים התורמים להתמדת יל"ד, ומציעות חלופה או השלמה לטיפול התרופתי - בייחוד בחולים עם יל"ד עמיד או עיקש, או בחולים הסובלים מאי-סבילות לתרופות.

שתי הטכנולוגיות המרכזיות שצברו ראיות קליניות מבוססות הן דנרבציה כלייתית (Renal Denervation) וגירוי ברורפלקס הצוואר (Carotid Baroreflex Activation). בנובמבר 2023 אישר ה- FDA את שתי מערכות הדנרבציה המובילות לשימוש מסחרי, ובשנת 2026 נכנסה הטכנולוגיה לראשונה לסל שירותי הבריאות בישראל. חלק זה סוקר את הטכנולוגיות הללו, את הראיות התומכות ואת ההמלצות הבינלאומיות והמקומיות.

דנרבציה כלייתית (Renal Denervation)

רקע ועקרונות פיזיולוגיים

המערכת הסימפתטית ממלאת תפקיד מרכזי בפתוגנזה של יל"ד. עצבים סימפתטיים אפרנטיים (afferent) ואיפרנטיים (efferent) הנמצאים באדבנטיציה של עורקי הכליה משתתפים בוויסות לחץ הדם באמצעות מנגנונים הכוללים הפרשת רנין, ספיגת נתרן וירידה בזרימת הדם הכלייתית. הפעלת-יתר של המערכת הסימפתטית הכלייתית נמצאה שכיחה במטופלים עם יל"ד עיקש, refractory hypertension, ומהווה את הבסיס הרציונלי לטיפול בדנרבציה.

דנרבציה כלייתית (Renal Denervation, RDN) היא פרוצדורה זעיר-פולשנית המבוצעת בצנתור, ובמהלכה מופעלת אנרגיה על דופן עורקי הכליה במטרה לשבש את העצבים הסימפתטיים. הפרוצדורה מיועדת להפחית את הפעילות הסימפתטית הכלייתית, ובכך להוריד את לחץ הדם (8-9).

טכנולוגיות קיימות

אבלציה באמצעות גלי רדיו (Radiofrequency Ablation): המערכת כוללת קטטר מרובה אלקטרודות המונח בעורקי הכליה ומבצע אבלציה סימולטנית בנקודות מרובות, לרבות בענפי העורק. גישה זו מאפשרת דנרבציה מקיפה יותר בהשוואה לדורות קודמים של המכשיר (10).

אבלציה באמצעות אולטרסאונד (Ultrasound Ablation): מערכת דנרבציה כלייתית אנדווסקולרית המשתמשת באולטרסאונד לאיתרמי בעוצמה גבוהה. הקטטר כולל מתמרים הפולטים אנרגיה בזוויות היקפיות קבועות ליצירת פיזור אחיד סביב העורק הכלייתי, וגורמים להפרעה מכנית ממוקדת בסיבים הסימפתטיים הפרייוסקולריים.

מערכת נוספת משתמשת בבלון קירור המונח בעורק הכליה, הפולט אנרגיית אולטרסאונד ממוקדת. הטכנולוגיה מאפשרת חדירה עמוקה יותר לדופן העורק, ועשויה להשיג דנרבציה של סיבים סימפתטיים הממוקמים בשכבות העמוקות. הבלון ממלא תפקיד כפול - קירור פני השטח הפנימיים של העורק והעברת אנרגיה לשכבות החיצוניות (11).

הראיות הקליניות

בחמש השנים האחרונות הצטברו ראיות מחקריות המבוססות על מחקרים אקראיים מבוקרים (RCTs) התומכים ביעילות דנרבציה כלייתית בתת קבוצה של מטופלים. ניתן לסכם את הראיות העיקריות:

מחקרי SPYRAL

SPYRAL HTN-ON MED: מחקר אקראי מבוקר-דמה (sham-controlled) שבחן את יעילות ה-RDN במטופלים עם יל"ד לא מאוזן המטופלים תרופתית. תוצאות המחקר הראו ירידה של 7.4 מ"מ"כ סיסטולי ו 4.1 מ"מ"כ דיאסטולי יותר מבקבוצת הדמה, בניטור לחץ דם ל 24 שעות, חצי שנה לאחר הפעולה. (12).

SPYRAL HTN-OFF MED: מחקר מבוקר-דמה בחולים ללא טיפול תרופתי, שהדגים ירידה מובהקת בלחץ הדם לאחר RDN בהשוואה לפרוצדורת דמה. לאחר 3 חודשים נצפתה בניטור 24 שעות, ירידה של 4 מ"מ"כ סיסטולי ו-3 מ"מ"כ דיאסטולי בקבוצת ה-RDN יותר מבקבוצת הדמה. בכך ניתנה ראיה חזקה להשפעה הישירה של הדנרבציה ללא ההשפעה המבלבלת של תרופות (13).

מחקרי RADIANCE

RADIANCE-HTN TRIO: מחקר מבוקר-דמה שבחן RDN באמצעות אולטרסאונד בחולים עם יל"ד עמיד. לאחר חודשיים של טיפול סטנדרטי בשלוש תרופות, בוצעה רנדומיזציה ל-RDN או פרוצדורת דמה (14). נצפתה ירידה מובהקת בלחץ הדם בקבוצת ה-RDN.

RADIANCE II: מחקר רב-מרכזי גדול שהדגים את יעילות ה-RDN באוכלוסייה רחבה של חולים עם יל"ד לא מאוזן, עם או ללא טיפול תרופתי (15).

מטה-אנליזות של המחקרים האמורים הדגימו ירידה ממוצעת של 5 מ"מ"כ בלחץ הדם הסיסטולי בניטור 24 שעות. התוצאות היו עקביות בין טכנולוגיות (RF לעומת אולטרסאונד) ובין אוכלוסיות שונות (16). כאשר בוצעו pooled analysis התוצאות היו צנועות יותר. נראה הבדל סיסטולי של 5 מ"מ"כ לטובת RDN במדידות במרפאה/בבית, והבדל של 2 מ"מ"כ סיסטולי בניטור בשעות הערות. בשעות הלילה נצפה אפקט משמעותי יותר, הבדל של 3.7 מ"מ"כ סיסטולי, וכזכור יל"ד לילי הוא מנבא הסיכון החשוב יותר.

המלצות ההנחיות הבינלאומיות

הנחיות (17) ESC 2024

המלצה IIa (לשקול): ביצוע RDN במטופלים עם יל"ד עמיד אשר לחץ הדם אינו מאוזן למרות טיפול ב-3 תרופות לפחות הכוללות משתן מסוג תיאזיד, בתנאי:

1. ביצוע במרכז בעל ניסיון בינוני-גבוה בפרוצדורה

2. הערכה רב-מקצועית מקדימה

3. דיון משותף עם המטופל אודות סיכונים ותועלת (shared decision-making)

המלצה IIb (ניתן לשקול): ביצוע RDN במטופלים עם סיכון קרדיווסקולרי מוגבר ולחץ דם לא מאוזן עם פחות מ-3 תרופות, באותם תנאים של הערכה רב-מקצועית ודיון משותף.

הנחיות 2025 AHA/ACC (18)

ההנחיות האמריקאיות מכירות ב-RDN כאפשרות טיפולית למטופלים עם יל"ד עמיד, תוך הדגשת הצורך בבחירה קפדנית של מטופלים, הערכה רב-מקצועית וקבלת החלטות משותפת (shared decision-making).

התוויות נגד עיקריות:

- אינו מומלץ כטיפול קו ראשון
- eGFR < 40 מ"ל/דק/1.73 מ"ר
- יל"ד שניוני
- אנטומיה לא מתאימה של עורקי הכליה

אישור בסל שירותי הבריאות בישראל - 2026

בעדכון סל שירותי הבריאות לשנת 2026 אושרה לראשונה ההתוויה לביצוע דנרבציה כלייתית בישראל. זוהי אבן דרך משמעותית המעגנת את הטכנולוגיה כטיפול ממוסד עבור חולי יל"ד עיקש (רפרקטורי). ההתוויה שאושרה מוגדרת כדלקמן:

התוויה לדנרבציה כלייתית - סל שירותי הבריאות 2026

דנרבציה לעורקי הכליה לטיפול ביתר לחץ דם עמיד מעל 160/90 (בניטור 24 שעות), למרות מיצוי טיפול תרופתי ב-5 סוגי תרופות שאחת מהן משתנת, עם eGFR מעל 40. החולה יהיה זכאי לטיפול פעם אחת במשך חייו.

דגשים: אישור RDN דרך הסל מחייב שהמטופל יוגדר כ"ל"ד עיקש (refractory), ייקח 5 סוגי תרופות ל"ל"ד במשך חצי שנה, שאחת מהן היא משתנת (תיאזידים, דמויי תיאזידים, משתני לולאה, משתנים אוצרי אשלגן, ASI, MRA). אין חובת מתן MRA, אם כי ההמלצה לבחור בד"כ ב MRA כתרופה רביעית בעינה עומדת. ב"ל"ד עיקש יש חשיבות גם למתן תרופות הפועלות על המערכת הסימפטטית. יש להדגים ממוצע ערכי לחץ דם שווה או גבוה מ-160 מ"מ כ סיסטולי ו/או שווה או גבוה מ-90 מ"מ כ דיאסטולי בניטור לחץ דם עדכני בשעות הערנות (כלומר daytime average) ו-eGFR מעל 40 מ"ל לדקה ל-1.73 מטר רבוע. ניטור לחץ הדם הקובע צריך שיהיה עדכני, וכמובן, שיתבצע תחת טיפול באותן 5 תרופות או יותר.

מעקב לאחר הפרוצדורה

המעקב לאחר RDN כולל הערכת לחץ דם בניטור 24 שעות בחודשים 3, 6 ו-12 לאחר הפרוצדורה, ובהמשך אחת לשנה. יש לציין כי ירידת לחץ הדם עשויה להתפתח בהדרגה על פני שבועות עד חודשים. הטיפול התרופתי צריך להימשך לאחר הפרוצדורה, וכל הפחתה או שינוי תרופתי ייעשו באופן מבוקר בהתאם לתוצאות הניטור.

גירוי הברורפלקס הקרוטידי (Baroreflex activation)

ברורפלטורים הממוקמים בסינוס הקרוטידי משמשים כחיישני לחץ המדווחים לגזע המוח על ערכי לחץ הדם. עלייה בלחץ הדם מגבירה את קצב הירי של הברורפלטורים, וזו מובילה לעיכוב פעילות סימפטטית ולהגברת הטונוס הפארא-סימפטטי, ובכך, להפחתת לחץ הדם, קצב הלב והתנגדות הסיסטמית. בחולים עם יל"ד כרוני, רפלקס זה מכיל מחדש (resetting) לערכים גבוהים יותר, ובכך מאבד מייעילותו. גירוי חשמלי חיצוני של הברורפלטורים נועד לעקוף מנגנון זה ולשחזר את העיכוב הסימפטטי.

הגישה הטיפולית של גירוי ברורפלקס התפתחה במספר דורות טכנולוגיים. הדור הראשון כלל השתלה דו-צדדית של אלקטרודות סביב שני הסינוסים הקרוטידיים, וחייב ניתוח פולשני יחסית. הדור השני שיפר את הגישה באמצעות אלקטרודה חד-צדדית קטנה יותר ומחולל פעימות הניתן להשתלה תת-עורית, בדומה לקוצב לב. גישה זו פישטה את הניתוח והפחיתה את שיעור הסיבוכים. גישה נוספת פותחה כסטנט אנדווסקולרי המוחדר לסינוס הקרוטידי הפנימי, אשר מגביר באופן מכאני את הגירוי הנקלט על ידי הברורפלטורים ללא צורך בגירוי חשמלי.

מחקר Rheos Pivotal Trial, מחקר מבוקר-דמה בחולים עם יל"ד עמיד, הדגים ירידה משמעותית בלחץ הדם אך לא עמד במלוא נקודות הסיום שנקבעו מראש, בין השאר עקב שיעור סיבוכים ניתוחיים ופגיעה עצבית. מחקרי ההמשך עם Barostim Neo הראו תוצאות מעודדות יותר: ירידת לחץ דם סיסטולי מתמדת בהתאם למשך המעקב, ושיפור בפעילות הסימפטטית (ירידה ב-MSNA). מספר עבודות תצפיתיות הראו גם שיפור בתפקוד הלבבי, כולל ירידה במסת חדר שמאל. עם זאת, בהיעדר מחקרים מבוקרים גדולים עם נקודות סיום קשיחות, רמת הראיות נותרת מוגבלת.

תופעות הלוואי העיקריות קשורות לפרוצדורה הניתוחית: פגיעה בעצב הלשוני-לועי (Glossopharyngeal) או בעצב התת-לשוני (Hypoglossal), וזיהום באתר ההשתלה. בדורות המתקדמים של המערכות שיעור הסיבוכים פחת משמעותית. המערכת אינה מתאימה לחולים עם היצרות קרוטידית, לאחר כריתה דו-צדדית של גוף הקרוטיד, או בנוכחות ברדיקרדיה.

מערכת Barostim Neo קיבלה סימון CE באירופה להתוויות של יל"ד עמיד ואי-ספיקת לב עם מקטע פליטה מופחת. בארצות הברית המכשיר אושר על ידי ה-FDA להתוויית אי-ספיקת לב בלבד, אך טרם אושר להתוויית יל"ד. הנחיות ESC 2024 אינן כוללות המלצה פורמלית לגירוי ברורפלקס לטיפול ב"ל"ד, אך מזכירות את הטכנולוגיה כגישה ניסיונית. בהנחיות AHA/ACC 2025 הטכנולוגיה מוזכרת כנמצאת בשלבי מחקר. בישראל, גירוי ברורפלקס אינו כלול בסל שירותי הבריאות ואינו זמין באופן שגרתי.

חלק ג' - שילוב טכנולוגיה בפרקטיקה הקלינית

הפער בין זמינותן של טכנולוגיות חדשניות לבין שילובן בפרקטיקה הקלינית השגרתית מהווה אתגר מרכזי. הסעיף שלהלן מציג המלצות יישומיות המותאמות למערכת הבריאות בישראל, תוך התייחסות לרמת הראיות, לזמינות הטכנולוגיות ולהיבטים רגולטוריים ומעשיים.

אבחון ומעקב - המלצות

מכשירים ללא שרוול מציעים פוטנציאל משמעותי לשיפור הנגישות והנוחות של ניטור לחץ דם, אך בשלב הנוכחי אין להסתמך עליהם כתחליף למדידת שרוול לצורכי אבחנה או קבלת החלטות טיפוליות - בהתאם לעמדת ה-AHA/ACC 2025. עם זאת, טכנולוגיות שצברו תיקוף קליני נרחב, עשויות לשמש ככלי עזר - בייחוד במצבים שבהם ניטור שרוול קלאסי אינו מעשי או אינו נסבל. ככל שתצברנה ראיות נוספות ממחקרי תוצאות, סביר שטכנולוגיות אלו תשולבנה בהנחיות.

טיפול מבוסס מכשיר - המלצות

דנרבציה כלייטית היא הטכנולוגיה הטיפולית היחידה שצברה מספיק ראיות לשילוב בפרקטיקה הקלינית, ואישורה בסל שירותי הבריאות בשנת 2026 מעגן אפשרות זו בישראל. ההפניה לפרוצדורה צריכה להיעשות על ידי מומחה ליתר לחץ דם, לאחר מיצוי הטיפול התרופתי, ובהתאם לקריטריונים המפורטים. גירוי ברורפלקס קרוטידי מציג נתוני יעילות מעודדים, אך בהיעדר מחקרים מבוקרים גדולים ובהיעדר אישור רגולטורי בישראל, אינו מומלץ לשימוש.

אתגרים ומחסומים

שילוב טכנולוגיות חדשות במערכת הבריאות דורש התמודדות עם מספר אתגרים: ולידציה קלינית מספקת ועמידה בתקנים בינלאומיים, אישור רגולטורי מקומי והכללה בסל שירותי הבריאות, הכשרת צוותים רפואיים לשימוש בטכנולוגיות חדשות, הבטחת נגישות שוויונית, ושמירה על פרטיות ואבטחת מידע בעידן של ניטור דיגיטלי רציף. בתחום הדנרבציה, הכנסת הפרוצדורה לסל מחייבת הקמת מרכזים מיומנים, קביעת תהליכי הפנייה סדורים ומעקב שיטתי אחר תוצאות.

סיכום

תחום יתר לחץ הדם עובר בשנים האחרונות מהפכה טכנולוגית, הן בצד האבחוני והן בצד הטיפולי. מכשירים ללא שרוול מציעים פוטנציאל לשינוי תפיסת הניטור - מדידה רציפה, לא פולשנית, הכוללת מדדים המודינמיים מתקדמים. דנרבציה כלייטית עברה מסע ארוך מכישלון ראשוני במחקר SYMPPLICITY HTN-3 ועד לאישור FDA ולהכללה בסל הבריאות הישראלי - והיא כיום הטיפול מבוסס-המכשיר היחיד שנכנס לשגרה הקלינית ב"ד".

עם זאת, חלק מהטכנולוגיות המתוארות בפרק זה עדיין נמצאות בשלבי פיתוח ומחקר. שילובן בפרקטיקה הקלינית מותנה בצבירת ראיות נוספות, ובפרט מחקרי תוצאות (outcome studies) הממירים ירידת לחץ דם לירידה באירועים קרדיווסקולריים. ההנחיות הבינלאומיות מ-2024-2025 משקפות את הזהירות הנדרשת: המלצה זהירה לדנרבציה (IIa/IIb) ואזהרה מפני הסתמכות על מכשירים ללא שרוול לאבחנה.

References

1. Veerman DP, van Montfrans GA, Wieling W. Effects of cuff inflation on self-recorded blood pressure. *Lancet*. 1990 Feb 24;335(8687):451-3. doi: 10.1016/0140-6736(90)90676-v. PMID: 1968178.
2. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, de la Sierra A, de Leeuw P, Dolan E, Fagard R, Graves J, Head GA, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Ogedegbe G, Ohkubo T, Omboni S, Palatini P, Redon J, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, vanMontfrans G, Verdecchia P, Waeber B, Wang J, Zanchetti A, Zhang Y; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013 Sep;31(9):1731-68. doi: 10.1097/HJH.0b013e328363e964. Erratum in: *J Hypertens*. 2013 Dec;31(12):2467. PMID: 24029863.
3. Stergiou GS, Mukkamala R, Avolio A, Kyriakoulis KG, Mieke S, Murray A, Parati G, Schutte AE, Sharman JE, Asmar R, McManus RJ, Asayama K, De La Sierra A, Head G, Kario K, Kollias A, Myers M, Niiranen T, Ohkubo T, Wang J, Wuerzner G, O'Brien E, Kreutz R, Palatini P; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. Cuffless blood pressure measuring devices: review and statement by the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. *J Hypertens*. 2022 Aug 1;40(8):1449-1460. doi: 10.1097/HJH.0000000000003224. Epub 2022 Jun 16. PMID: 35708294.
4. Hellou E, Jamal T, Zuroff E, Kalhor P, Delgado-Lelievre M, Manzato M, Lerman LO, Lerman A, Kachel E, Zoghby Z. Performance of a cuffless photoplethysmography-based device for continuous monitoring of blood pressure after cardiac surgery: a preliminary validation study. *J Hum Hypertens*. 2025 Dec;39(12):894-902. doi: 10.1038/s41371-025-01082-w. Epub 2025 Oct 18. PMID: 41109863.
5. Nachman D, Gepner Y, Goldstein N, Kabakov E, Ishay AB, Littman R, Azmon Y, Jaffe E, Eisenkraft A. Comparing blood pressure measurements between a photoplethysmography-based and a standard cuff-based manometry device. *Sci Rep*. 2020 Sep 30;10(1):16116. doi: 10.1038/s41598-020-73172-3. PMID: 32999400; PMCID: PMC7527983.
6. Nachman D, Gilan A, Goldstein N, Constantini K, Littman R, Eisenkraft A, Grossman E, Gepner Y. Twenty-Four-Hour Ambulatory Blood Pressure Measurement Using a Novel Noninvasive, Cuffless, Wireless Device. *Am J Hypertens*. 2021 Nov 20;34(11):1171-1180. doi: 10.1093/ajh/hpab095. PMID: 34143867.
7. Nachman D, Eisenkraft A, Rahamim E, Ibrahimli M, Asenov A, Goldstein N, Kolben Y, Huly S, Ben Ishay A, Fons M, Tabi M, Merin R, Amir O, Asleh R. Assessing Cardiac Flow Measurements Using a Noninvasive Photoplethysmography-Based Device Compared to Invasive Pulmonary Artery Catheter. *JACC Adv*. 2025 Sep;4(9):102093. doi: 10.1016/j.jacadv.2025.102093. Epub 2025 Aug 22. PMID: 40845743; PMCID: PMC12398815.
8. Jacob, F., P. Ariza, and J. Osborn, Renal denervation chronically lowers arterial pressure independent of dietary sodium intake in normal rats. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 2003. 284(6).
9. Bahrainwala, Jehan Z.; Etemadi, Ali; Chang, Tara I.. Kidney Denervation: Latest Breakthroughs and Insights. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* ():10.2215/CJN.0000000972, December 1, 2025. | DOI: 10.2215/CJN.0000000972
10. Whitbourn, R., S. Harding, and A. Walton, Symplicity multi-electrode radiofrequency renal denervation system feasibility study. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on*

Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology, 2015. 11(1).

11. Sakakura, K., et al., Controlled circumferential renal sympathetic denervation with preservation of the renal arterial wall using intraluminal ultrasound: a next-generation approach for treating sympathetic overactivity over activity. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, 2015. 10(10).
12. Mahfoud, F., et al., Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): a randomised, sham-controlled trial. *Lancet (London, England)*, 2022. 399(10333)
13. Böhm, M., et al., Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet (London, England)*, 2020. 395(10234).
14. Azizi, M., et al., Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial. *Lancet (London, England)*, 2021. 397(10293).
15. Azizi, M., et al., Endovascular Ultrasound Renal Denervation to Treat Hypertension: The RADIANCE II Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2023. 329(8).
16. Mufarrih SH, Qureshi NQ, Khan MS, et al. Randomized trials of renal denervation for uncontrolled hypertension: an updated meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2024;13(16):e034910. doi:10.1161/JAHA.124.034910.
17. Kreutz R, Brunstrom M, Burnier M, et al. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur J Intern Med.* 2024; 126:1-15. doi: 10.1016/j.ejim.2024.05.033
18. Jones DW, Ferdinand KC, Taler SJ, et al. AHA/ACC/AANP/ AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/ NMA/PCNA/SGIM 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- Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2025;152(11). doi:10.1161/CIR.0000000000001356
19. Podjarny E, Ben-Dov I, Leibovitz A. Israel Society of Hypertension recommendations for renal denervation treatment in hypertensive patients, July 2024.

פרק 26

יתר לחץ דם בהיריון

פרופ' רינת גבאי בן זיו

ד"ר אביטל אנג'ל קורמן

רקע

מחלות יתר לחץ דם (יל"ד) בהיריון מערבות כ-2-8% מכלל הנשים בהיריון, כרוכות בשיעור גבוה של תחלואה אימהית, ומהוות את הגורם השני בחשיבותו לתמותה אימהית בארצות מפותחות. בנוסף הן קשורות בשיעור גבוה של תחלואה ותמותה של עוברים ויילודים, בעיקר על רקע של לידה מוקדמת והאטה בגדילה תוך-רחמית. רעלת היריון (preeclampsia) היא גם גורם סיכון לתחלואה קרדיוסקולרית ומחלה מטבולית בשנים מאוחרות יותר אצל האם ואצל היילוד. שיעור רעלת היריון עלה ב-25% בשני העשורים האחרונים.

ניתן לחלק את תחלואת ל"ד בהיריון לנשים עם יל"ד כרוני (שאובחן טרם ההיריון) או לנשים המפתחות לראשונה יל"ד לאחר שבוע 20 להיריון.

נשים עם יתר ל"ד כרוני או הריוני הינן בסיכון מוגבר להתפתחות רעלת היריון (superimposed preeclampsia), החמרה בל"ד ופגיעה באברי מטרה (אי ספיקת כליות, בצקת ריאות, אירוע מוחי או לבבו).

נשים עם יל"ד הריוני נמצאות בסיכון דומה לנשים עם רעלת היריון מבחינת תוצאות מילדותיות והשלכות לטווח הרחוק. בנוסף, לפחות 50% מהנשים עם יל"ד הריוני יפתחו רעלת היריון, בעיקר אם האבחנה נעשתה לפני שבוע 32 להיריון. על כן מקובל להתייחס ליל"ד הריוני כאל רעלת היריון ללא מאפיינים חמורים.

הגדרות - סוגי לחץ דם בהיריון

יתר ל"ד כרוני בהיריון

אבחנה של יל"ד קודמת להיריון או ערכי ל"ד שווים או עולים על ערך סיסטולי של 140 ו/או דיאסטולי 90 מ"מ כספית לפני שבוע 20 להיריון או יל"ד שנמשך גם לאחר משכב הלידה (לאחר 12 שבועות מהלידה). לצורך מעקב ואבחון של יל"ד כרוני ניתן לבצע ניטור ל"ד ביתי (עצמוני) או הולטר לחץ דם של 24 שעות.

יתר ל"ד הריוני

מידת ל"ד שווה או מעל ערך סיסטולי של 140 ו/או דיאסטולי 90 מ"מ כספית המופיעה לראשונה לאחר שבוע 20 להיריון או במשכב לידה, ושאינה מלווה בפרוטאינוריה או באחד המאפיינים החמורים של רעלת היריון (מפורט בהמשך). מומלץ כי אבחנה של יל"ד תבצע על סמך שתי מדידות נפרדות בהפרש של 4 שעות לפחות, למרות שלעתים אין אפשרות להמתין פרקי זמן אילו.

יל"ד נחשב חמור (בין אם כרוני או הריוני) אם מדידות ל"ד מעל 160 סיסטולי או 110 דיאסטולי, מ"מ כספית.

פרוטאינוריה

מהווה חלק מהקריטריונים לאבחנה של רעלת היריון ומוגדרת כהפרשת חלבון בשתן מעל 300 מ"ג ל-24 שעות או יחס חלבון/קראטינין בשתן של 0.3 ומעלה (ביחידות של מ"ג לדציליטר כל אחד מהם). רצוי להימנע משימוש בתבחין שתן מרפאתי (בדיפסטיק) לאבחנה, אולם במידה ואין אפשרות למדידה אחרת, נוכחות של +2 חלבון בשתן בבדיקת דיפסטיק תחשב כחשד לפרוטאינוריה.

Superimposed preeclampsia

מוגדרת כהופעת רעלת היריון בנשים עם יל"ד כרוני. יש לחשוד ב-superimposed preeclampsia במצבים הבאים:

- עלייה פתאומית בלחצי הדם שהיו מאוזנים או צורך בהעלאת מינון תרופתי כדי לאזן את לחץ הדם
- הופעה חדשה של פרוטאינוריה או החמרה בפרוטאינוריה קיימת
- הופעת אחד מתסמיני רעלת עם מאפיינים חמורים (מפורט בהמשך)

Preeclampsia - רעלת היריון:

תסמונת ייחודית להיריון ו/או למשכב הלידה המתבטאת **לאחר שבוע 20 להיריון** ומתאפיינת ע"י הופעה חדשה של יל"ד ופרוטאינוריה או יל"ד בצירוף לפחות מאפיין חמור אחד של רעלת היריון (כמפורט בהמשך).

נהוג לחלק את הרעלת לשני סוגים - מוקדמת (לפני שבוע 34) ומאוחרת (שבוע 34 ומעלה). מרבית מקרי הרעלת הינם לקראת המועד (רעלת מאוחרת) אולם עיקר התחלואה האימהית והעוברית נובעת מרעלת מוקדמת.

הפתוגנזה של רעלת אינה ודאית אך התיאוריות המובילות קשורות באיסכמיה שלייתית על רקע בעיה בהשרשת הטרופובלסט בדופן הרחם ותהליך ה-remodelling של העורקים הספירליים משולבת בהפרעה באיזון הפקטורים האנגיוגנים והאנטי-אנגיוגנים (sFLT-1 ו-PIGF) עם או ללא רקע של הפרעה קרדיווסקולרית אימהית תת-קלינית. תיאוריות אחרות קשורות באי התאמה אימונית, גנטית, תגובה אימהית דלקתית (אינפלמטורית) ועוד.

רעלת היריון עם מאפיינים חמורים:

- יתר ל"ד גבוה או שווה לסיסטולי של 160 ו/או דיאסטולי של 110 מ"מ כספית בשתי מדידות בפער של 4 שעות לפחות (התייחסות למדידה בודדת של יתר ל"ד מעל ערכי הסף הינה לפי שיקול קליני).
- כאב ראש שאינו מגיב לטיפול תרופתי וללא הסבר אחר או טשטוש ראיה חדש
- כאב חזק ממושך ברום הבטן שלא מגיב לטיפול ושאינו נובע מסיבה אחרת
- ירידה ברמת הטסיות (טרומבוציטופניה) מתחת ל-100,000 לממ"ק (בהיעדר סיבה אחרת לטרומבוציטופניה)
- עלייה באנזימי כבד (מעל פי 2 מהגבול העליון של הנורמה, ללא הסבר אחר)
- הפרעה בתפקודי כליה (קראטינין מעל 1.1 מ"ג לדציליטר או הכפלתו בהיעדר מחלת כליה אחרת)
- בצקת ריאות
- HELLP syndrome: תסמונת הכוללת הפרעה מעבדתית משולבת: המוליזה, עלייה באנזימי כבד וירידה בטסיות. תסמונת HELLP קשורה בתחלואה ותמותה אימהית. הגדרה כוללת: רמת LDH מעל 600 יחידות לליטר, עליה ב-AST ו-ALT מעל פי 2 מהנורמה, וירידה בטסיות מתחת ל-100,000 לממ"ק. תסמונת HELLP יכולה להופיע באופן מלא או חלקי, במהלך ההיריון או לאחר לידה, ובנוכחות או בהיעדר מאפיינים אחרים של רעלת היריון.

אקלמפסיה:

פרכוס מסוג grand-mal ו/או אובדן הכרה, שאינו קשור להפרעה אחרת במערכת העצבים המרכזית. הפרכוס יכול להופיע כהסתמנות ראשונה של רעלת ללא יל"ד או פרוטאינוריה מקדימה או בעקבות תלונות מבשרות לפני, במהלך או לאחר הלידה. שיעור נמוך של הנשים עם רעלת היריון יפתחו אקלמפסיה.

נשים לאחר אקלמפסיה הינן בסיכון להופעת Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) - סינדרום הכולל בנוסף לערכי לחץ דם מוגברים גם מנעד של הסתמנות נירולוגית כמו הפרעות ראיה, בלבול, כאבי ראש ועוד. אבחנה של PRES נעשית ב-MRI.

אבחנה מובדלת של PRES כוללת Reversible cerebral vasoconstriction syndrome והטיפול בשני המצבים כולל איזון יתר ל"ד, טיפול אנטי אפילפטי ומעקב נירולוגי.

טיפול במחלות יתר לחץ דם בהיריון:

הערכה טרום הריונית

רצוי כי נשים עם יל"ד ארוך שנים יעברו הערכה טרום הריונית לצורך מתן מידע על סיבוכים בהיריון, התאמת טיפול (לדוגמה הפסקת תרופות מסוג מעכבי ACE או ARBs - Angiotensin II receptor blockers), איזון יל"ד טרום להיריון והפחתת גורמי סיכון נוספים.

כמו כן מומלץ להשלים הערכה קרדיאלית ובירור אברי מטרה (הערכת סימני רטינופתיה היפרטנסיבית והערכה כלייתית) טרום ההיריון בתלות בחומרת ומשך היל"ד.

מעקב היריון

מעקב היריון יכלול את כל בדיקות הסקר המקובלות במידה ולא בוצעו טרום ההיריון או ע"פ משך הזמן מהערכה קודמת ושיקול קליני (הערכה קרדיאלית ובירור אברי מטרה - סימני רטינופתיה היפרטנסיבית והערכה כלייתית).

הערכה כלייתית תכלול רמת קריאטינין עם יחס חלבון/קריאטינין או איסוף שתן לחלבון 24 שעות.

מומלץ מעקב ל"ד והתאמת טיפול תרופתי טרום להיריון או בתחילתו.

ערכי היעד ותדירות מעקב ל"ד ייקבעו בהתאם לגורמי הסיכון ולנוכחות פגיעה באברי מטרה. עבודות שפורסמו בשנים האחרונות הצביעו על יתרון באיזון יל"ד כרוני עד לערכי מטרה נמוכים מ-140 מ"מ כספית סיסטולי ו-90 מ"מ כספית דיאסטולי ללא עלייה בתוצאים שליליים (האטה בגדילת עובר), בפרט אם הטיפול הותחל לפני שבוע 20 להיריון. עם זאת, מרבית הנשים ההרות עם יל"ד כרוני לא נדרשות לטיפול אנטי היפרטנסיבי במהלך ההיריון.

תכשירים מקובלים לטיפול ביל"ד כרוני בהיריון מופיעים בטבלה 1.

טיפול באספירין במינון 100-150 מ"ג הוכח כמפחית סיכון לרעלת היריון בנשים עם אבחנה של יל"ד כרוני. מומלץ להתחיל את הטיפול באספירין לקראת סוף השליש הראשון ובעדיפות להתחלת טיפול לפני שבוע 20-16 להיריון.

מעקב ההיריון יכלול מעקב אחר סימני הופעת superimposed preeclampsia. יש לתדוך את היולדת להופעת תלונות מבשרות ולהמליץ על מעקב ל"ד, מעקב פרוטאינוריה (בדיקות סטיק חלבון בשתן) ומעקב גדילת עובר.

ניהול superimposed preeclampsia

מעקב אחר נשים עם superimposed preeclampsia כולל מעקב אימהי ומעקב עוברי. החלטה על אשפוז או מעקב אמבולטורי וכן תדירות המעקב תלויה בהערכה האינדיבידואלית ובשיקולים קליניים. מעקב אימהי כולל הדרכה להופעת תלונות מבשרות רעלת, מעקב ל"ד, ומעקב מעבדתי (ספירת דם וכימיה כולל אנזימי כבד). מעקב עוברי כולל מדדי גדילת עובר עם או ללא זרימות דופלר ע"פ הצורך וכן מדדים אקוטיים כולל מעקב תנועות עובר, פרופיל ביופיסיקלי וניטור עוברי.

במידה והופעת מאפיינים חמורים - ההתייחסות תהיה כאל רעלת היריון עם מאפיינים חמורים.

אופן ומועד ילוד במידת הצורך

אופן היילוד ייקבע ע"פ גיל ההיריון והמאפיינים המיילדוטיים.

יל"ד כרוני מאוזן - יילוד מקובל בין שבוע 37+0/7 לשבוע 39+6/7 כתלות בשיקול דעת קליני.

superimposed preeclampsia ללא מאפיינים חמורים - הספרות מצביעה על יתרון בניהול שמרני עד שבוע 37. החלטה על הקדמת מועד ילוד לפני שבוע 37 תעשה על פי שיקול דעת קליני

superimposed preeclampsia עם מאפיינים חמורים - בדומה לניהול רעלת היריון עם מאפיינים חמורים. אין מניעה מניהול שמרני עד שבוע 34+0 בדומה להגדרות המקובלות עבור ניהול רעלת היריון עם מאפיינים חמורים.

ניהול רעלת היריון

רעלת היריון ללא מאפיינים חמורים או יתר ל"ד הריוני

אין הוכחה חד משמעית בספרות ליעילות טיפול להורדת יל"ד בנשים עם רעלת ללא מאפיינים חמורים או יל"ד הריוני ולחצי דם מוגברים מתחת לסף של 160 מ"מ כספית סיסטולי או 110 מ"מ כספית דיאסטולי.

עם זאת, לאור עבודות המרמזות על הורדת שיעורי יל"ד חמור ללא עלייה בתופעות לוואי ניתן לשקול מתן טיפול להורדת יל"ד גם בנשים אלה לאחר שקילת יתרונות וחסרונות ותוך התחשבות במאפייני היולדת והסיכון להתקדמות לרעלת עם מאפיינים חמורים.

אפשרויות מקובלות, אם כי לא בלעדיות, לטיפול תרופתי מופיעות בטבלה 1.

הספרות מצביעה על יתרונות בניהול שמרני של רעלת היריון ללא מאפיינים חמורים או יל"ד הריוני עד שבוע 37. החלטה על הקדמת מועד ילוד לפני שבוע 37 תעשה על פי מאפיינים אינדיבידואליים ושיקול קליני (לדוגמה במצבים של האטה בגדילה תוך רחמית).

במהלך הלידה, בנוכחות לחץ דם סיסטולי מתחת ל-160 מ"מ כספית ודיאסטולי מתחת ל-110 מ"מ כספית, אין צורך במתן שגרת של מגנזיום סולפאט למניעת פרכוסים.

רעלת היריון עם מאפיינים חמורים

שיעור הסיבוכים לאם ולילוד עולה בנוכחות רעלת היריון עם מאפיינים חמורים. סיבוכים אימהיים עלולים לכלול בצקת ריאות, אירוע מוחי או לבבי, אי ספיקת נשימתית, אי ספיקת כליות, הפרעת קרישה ופגיעה עינית. על כן, ביולדת בשבוע 34 ומעלה, במידה ומתפתחת רעלת עם מאפיינים חמורים ההמלצה היא לייצב את היולדת ולילוד. אין לעכב לידה לטובת טיפול בסטרואידים בתקופה זו.

נשים לפני שבוע 34 ניתן לנהל שמרנית תוך מעקבי קפדני באשפוז, במידה והיולדת יציבה ואין עדות לקיפוח עוברי. מעקב שמרני אינו מומלץ במקרים הבאים:

- יל"ד לא נשלט שאינו מגיב לטיפול תרופתי חשד משמעותי להפרדות שליה
- מצוקה עוברית על פי מדדי הניטור כתלות בגיל ההיריון.
- תסמונת
- חסר נירולוגי אימהי או הפרעה קרדיווסקולרית משמעותית (כגון בצקת ריאות)
- אי ספיקת כליות חדשה
- מצבים בהם השהיית הילוד לא צפויה לשפר את הפרוגנוזה העוברית (מום לטלי, לפני גיל חיות, תמותת עובר ברחם).

ייצוב היולדת כולל טיפול להורדת יל"ד (במידה וערכי יל"ד מעל 160 סיסטולי או 110 דיאסטולי מ"מ כספית) ומתן מגנזיום סולפאט למניעת פרכוסים.

אפשרויות מקובלות לטיפול תרופתי לצורך הורדה דחופה של יתר ל"ד בהיריון מופיעות בטבלה 2.

מגנזיום סולפאט בטפטוף לווריד היא תרופת הבחירה ברעלת עם מאפיינים חמורים למניעת פרכוסים ומקובל להמשיך בטיפול לפרק זמן של כ-24 שעות לאחר הלידה.

בחלק מהמקרים ניתן לדחות את מועד היילוד ב-48 שעות לצורך מתן קורס סטרואידים לשיפור בשלות העובר כתלות בגיל ההיריון ובחומרת ההסתמנות האימהית והעוברית.

במידה ומתפתח פרכוס יש לשקול הדמייה מוחית.

יילוד בנשים עם רעלת היריון

אופן היילוד ייקבע ע"פ גיל ההיריון והמאפיינים המיילדותיים. רעלת היריון אינה מהווה התוויה כשלעצמה לניתוח קיסרי.

אלחוש בלידה: השימוש באלחוש אזורי במהלך הלידה או בניתוח קיסרי בנשים עם רעלת היריון הוא בטוח ויעיל ובמרבית במקרים אף עדיף על הרדמה כללית.

הסתמנות ראשונה של רעלת היריון במשכב הלידה

הספרות על רעלת המסתמנת לראשונה במשכב בלידה מוגבלת. עם זאת מקובל להגדירה כרעלת המופיעה לראשונה החל מ- 48 שעות ועד שישה שבועות לאחר לידה.

רעלת היריון המסתמנת לראשונה במשכב הלידה מאפיינת נשים עם גיל אימהי מבוגר יותר, עם הסתמנות קלינית של יל"ד וכאבי ראש ולא דווקא פרוטאינוריה או שינויים מעבדתיים.

לנשים אלה סיכון מוגבר לפרקוס ביחס לנשים עם רעלת שהתפתחה במהלך ההיריון ולכן יש לשקול בחיוב מתן מגנזיום סולפט במקביל להורדת יל"ד וטיפול תומך.

טיפול ביתר לחץ דם במשכב לידה

בנשים עם יל"ד כרוני תיתכן ירידת ערכי ל"ד בימים הראשונים עם עלייה ב- 3-6 ימים לאחר מכן. על כן מומלץ מעקב ל"ד הדוק לפחות 10 ימים לאחר לידה (ניתן אמבולטורית).

בנשים עם יתר ל"ד מתמיד במשכב הלידה, סיסטולי 150 מ"מ כספית או יותר, ודיאסטולי 100 מ"מ כספית או יותר, בשתי מדידות במרווח של 4-6 שעות ביניהן, יש לשקול טיפול אנטיהיפרטנסיבי.

אין מניעה מהנקה בנשים עם יתר ל"ד. אמנם רוב התרופות האנטי היפרטנסיביות ניתנות לגילוי בחלב האם, אך לרוב בריכוז נמוך. תכשירים מסוג חסמי תעלות סידן (אמלודיפין, ניפדיפין) ומתיל דופה (אלדומין) נחשבים בטוחים, עם רמות נמוכות מאוד בחלב האם. חלק מהתכשירים ממשפחת חוסמי הביטא נמצאים בריכוז גבוה בחלב האם (אטנולול, מטופרולול) וחלקם בריכוז נמוך יותר (פרופרנולול ולבטולול).

השימוש בקפטופריל ואלפריל (מעכבי ACE) נחשב בטוח גם כן בהנקה, עם ריכוז נמוך בחלב האם. במידה ומוחלט על טיפול בתכשירים מסוג מעכבי ACE או ב ARBs (Angiotensin II receptor blockers) יש להסביר ליולדת כי יש להחליף את הטיפול טרם ההיריון הבא.

המלצות למעקב אחר אישה עם יתר ל"ד כרוני

מומלץ המשך מעקב ל"ד ואיזון תרופתי ע"י הרופא המטפל.

לנשים שפיתחו רעלת היריון עם מאפיינים חמורים אשר חייבה יילוד לפני שבוע 34 מומלץ לבצע ברור של קרישיות יתר נרכשת בתום משכב הלידה (LAC APLA).

מקורות:

1. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020 Jun;135(6):e237-e260
2. ACOG. Task Force on Hypertension in Pregnancy - Hypertension in Pregnancy. The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013.
3. Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, Kenny LC, McCarthy F, Myers J, Poon LC, Rana S, Saito S, Staff AC, Tsigas E, von Dadelszen P. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2022 Mar;27:148-169.
4. O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *AJOG* 2016, 214; 103e1-12.
5. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verlohren S. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2016 Jan 7;374(1):13-22.
6. Poon LC, Magee LA, Verlohren S, et al. A literature review and best practice advice for second and third trimester risk stratification, monitoring, and management of pre-eclampsia: Compiled by the Pregnancy and Non-Communicable Diseases Committee of FIGO (the International Federation of Gynecology and Obstetrics). *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;154 Suppl 1(Suppl 1):3-31.
7. Garovic VD, Dechend R, Easterling T, et al. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement From the American Heart Association [published correction appears in *Hypertension.* 2022 Mar;79(3):e70]. *Hypertension.* 2022;79(2):e21-e41.
8. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizurason S, Maclagan K, Nicolaides KH. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):613-622.
9. Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT: Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *Bmj* 2001, 323:1213-1217.
10. Chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.ish.org.il/images/hbp-guides2019.pdf
11. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019 Jan;133(1):e26-e50.
12. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, et al. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *N Engl J Med.* 2022;386(19):1781-1792.
13. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med.* 2015;372(5):407-417.
14. 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(5):e005526.

15. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2018;10(10):CD002252. Published 2018 Oct 1.
16. Metz TD, Kuo HC, Harper L, et al. Optimal Timing of Delivery for Pregnant Individuals With Mild Chronic Hypertension. Obstet Gynecol. 2024 Jul 17.

נספח - תרופות להורדת ל"ד בהיריון

טבלה 1: תכשירים להורדת ל"ד מקובלים לשימוש בהיריון

תכשיר	מינון	הערות
Labetolol	100-2400 מ"ג ליום, פומי, מחולק ל 2-3 מנות	הפעלת שיקול דעת בנוכחות מחלת לב פעילה, דופק איטי, ו/או אסטמה.
Nifedipine	30-120 מ"ג ליום, פומי, של תכשיר עם שחרור מושהה, או מינון מחולק ל 3-4 פעמים בתכשיר קצר טווח	אין להשתמש תת-לשוני
Methyldopa	0.5-3 גרם ליום, מחולק ל 2-3 מנות	יתכן ופחות יעיל במצבים של יתר ל"ד משמעותי

טבלה 2: תכשירים נוגדי יתר לחץ דם לצורך הורדה דחופה של יתר ל"ד בהיריון*

תכשיר	מינון	הערות
Labetolol	10-20 mg IV, then 20-80 mg every 20-30 min to maximum dose of 300 mg or Continuous infusion IV 1-2mg/min	הפעלת שיקול דעת בנוכחות מחלת לב פעילה, דופק איטי, ו/או אסטמה.

מומלצות. במידה וניתנות הגוללות המשולבות, יש לבחור בתכשיר המכיל מינון נמוך ככל האפשר של אסטרוגן (4).
בנשים עם יתר לחץ דם לא מאוזן, אמצעי המניעה המועדף הינו התקן תוך רחמי מצופה נחשת.
 ניתן להשתמש גם בהתקן הורמונלי ובגוללות המכילות פרוגסטין בדרגת סיכון מעט גבוהה יותר.
 הסיכון בשימוש ב-DMPA, ויותר מזה בגוללות המשולבות אסטרוגן ופרוגסטרוגן, הינו גבוה ועל כן יש להימנע ככל הניתן משימוש בתרופות אלו (5).
 להלן ההמלצות לשימוש בגוללות למניעת היריון בהתאם למידת איזון לחצי הדם ומחלות הרקע הנוספות (2):

גוללות המשולבות אסטרוגן + פרוגסטרוגן	גוללות המכילות פרוגסטרוגן בלבד	
הסיכון לרוב עולה על התועלת, שימוש רק אם אין חלופה מתאימה	אין מגבלה בשימוש	יתר לחץ דם מאוזן
הסיכון לרוב עולה על התועלת, שימוש רק אם אין חלופה מתאימה	אין מגבלה בשימוש	סיסטולי 140-159 מ"מ כ" / דיאסטולי 90-99 מ"מ כ" /
יש להימנע	יתרונות השימוש עולים על החסרונות	סיסטולי < 160 מ"מ כ" / דיאסטולי < 100 מ"מ כ" /
יש להימנע	יתרונות השימוש עולים על החסרונות	יתר לחץ דם מלווה במחלה וסקולרית
הסיכון לרוב עולה על התועלת, מומלץ להימנע	יתרונות השימוש עולים על החסרונות	ריבוי גורמי סיכון למחלה אטרוסקלרוטית
יתרונות השימוש עולים על החסרונות	אין מגבלה בשימוש	לחץ דם תקין בנוכחות היסטוריה של לחץ דם גבוה במהלך היריון

לפני התחלת טיפול בגלולה משולבת למניעת היריון יש למדוד לחץ דם, ולאחר מכן לבצע מדידה במהלך ביקורי המעקב, ולפחות פעם בשנה (2).

יש לשים לב כי החומרים הפעילים בגוללות עשויים להשפיע לא רק על לחץ הדם אלא גם על מאזן אלקטרוליטרי ועל תבחינים לבירור גורמים שניוניים ליתר לחץ דם. דרוספירנון drosiprenone הינו פרוגסטרוגן סינטטי הניתן בשילוב עם רכיב אסטרוגני. חומר זה הינו בעל השפעה אנטי מינרלוקורטיקואידית, בדומה לספירונולקטון. לכן בנשים בסיכון לפתח היפרקלמיה, בין אם בשל מצב רפואי או בשל תרופות, יש להיזהר בשימוש בתרופה זו. כמו כן, דרוספירנון מעלה רמות אלדוסטרון ורנין ועלולה לגרום לתוצאה חיובית כוזבת בבירור היפראלדוסטרוניזם ראשוני (6).

נטילת גוללות המכילות דרוספירנון מעלה רנין (תשובה שלילית כזובה) ומעלה אלדוסטרון (תשובה חיובית כזובה) ועל כן מקשה על ניתוח תוצאות רנין, אלדוסטרון (בדומה ללקיחת הבדיקה תחת מעכבי MR אחרים כדוגמת אלדקטון/ספירונולקטון).

יתר לחץ דם במנופאזה

בגיל המעבר חלה ירידה ברמות אסטרדיול וביחס אסטרוגן/סטטוסטרון, הקשורה לפגיעה בתפקוד האנדותרל. זאת במקביל לעלייה במשקל ובשכיחות סוכרת סוג 2, הגברת פעילות סימפטטית, עלייה בהפרשת רנין וברמות אנגיוטנסין II, המפחית זמינות Nitric Oxide ומעלה את רמות האנדותרל. שניהם יחד תורמים לרגישות למלח ולהעלאת הטון הווסקולרי הכלייתי, טרשת עורקים ועלייה בלחץ הדם (1).

טיפול הורמונלי באסטרוגן יעיל לתסמינים הוזהמוטורים ותסמינים נוספים של מנופאזה, כמו גם במניעת אוסטאופורוזיס.

אמנם בעבר עלה חשש כי הטיפול ההורמונלי מעלה סיכון קרדיווסקולרי, מחקרים הדגימו כי הסיכון הקרדיווסקולרי תלוי בתזמון התחלת הטיפול ההורמונלי. אסטרוגן נחשב בטוח כאשר ניתן בנשים מתחת גיל 60 או בטווח של 10 שנים מהופעת המנופאזה, בעוד בשלבים מאוחרים יותר ובנוכחות אתרוסקלרוזיס מוכח הוא כרוך בתוצאים קרדיווסקולריים שליליים (7).

אמנם מחקרים בנשים עם יתר לחץ דם לא הראו שינוי באיזון לחץ הדם עם טיפול הורמונלי חליפי, במחקר ה-Women's Health Initiative (WHI) שהינו מחקר ה-RCT הגדול ביותר שבחן השפעת טיפול הורמונלי בנשים במנופאזה, נמצא שהטיפול באסטרוגן העלה את לחצי הדם הסיסטוליים ב-1.5-1 ממ"מ בממוצע, ולכן עשוי לגרום לעלייה בסיכון הקרדיווסקולרי בנשים אלו (8). לאור זאת, נשים עם יתר לחץ דם כרוני נחשבות כקבוצה בעלת סיכון בינוני לטיפול הורמונלי חליפי ואנו ממליצים לנהוג בזהירות תוך מעקב בעת מתן טיפול בנשים אלו.

בבחירת התכשיר לטיפול בתסמיני גיל המעבר בנשים עם יתר לחץ דם, מומלץ מתן אסטרוגן טרנס דרמלי (בגל או מדבקה) על מנת למנוע את ה-first path בכבד. המרכיב הפרוגסטרונגי - יש להעדיף Micronized progesterone, Dydrogesterone, Drospirenone (9).

מומלץ מעקב ל"ד לאחר 3 חודשים מתחילת הטיפול ואחת לשנה.

לחץ דם לא מאוזן, מעל 180/110, הינו התווית נגד לטיפול בשל חשש מעלייה בסיכון לאירוע מוחי, ועל כן יש לאזן את לחץ הדם טרם התחלת טיפול (7).

References:

1. Wenger, N.K., et al., Hypertension Across a Woman's Life Cycle. *J Am Coll Cardiol*, 2018. 71(16): p. 1797-1813.
2. Cameron, N.A., C.A. Blyler, and N.A. Bello, Oral Contraceptive Pills and Hypertension: A Review of Current Evidence and Recommendations. *Hypertension*, 2023. 80(5): p. 924-935.
3. Glisic, M., et al., Association between progestin-only contraceptive use and cardiometabolic outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*, 2018. 25(10): p. 1042-1052.
4. Jones, D.W., et al., 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM 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 Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*, 2025. 82(10): p. e212-e316.
5. Nguyen, A.T., et al., U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2024. *MMWR Recomm Rep*, 2024. 73(4): p. 1-126.
6. McEvoy, J.W., et al., 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*, 2024. 45(38): p. 3912-4018.
7. Cho, L., et al., Rethinking Menopausal Hormone Therapy: For Whom, What, When, and How Long? *Circulation*, 2023. 147(7): p. 597-610.
8. Shimbo, D., et al., The effect of hormone therapy on mean blood pressure and visit-to-visit blood pressure variability in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative randomized controlled trials. *J Hypertens*, 2014. 32(10): p. 2071-81; discussion 2081.
9. Menopausal hormone therapy in women with medical conditions Kapoor E, Kling JM, Lobo AS, Faubion SS.. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021 Dec;35(6)

פרק 28

יתר לחץ דם ומחלות ממאירות

ד"ר נביל אבו-עמאר

ד"ר אביטל אנג'ל קורמן

מבוא

יתר לחץ דם (יל"ד) שכיח יותר בקרב חולי סרטן בהשוואה לאוכלוסייה הכללית, הן בגלל גורמי סיכון משותפים (גיל, השמנה, סוכרת, עישון, דלקת כרונית), והן בשל השפעות ישירות של המחלה והטיפול האונקולוגי על כלי הדם והכליות (1-3). יל"ד מהווה את מחלת הרקע השכיחה ביותר בקרב חולי סרטן ושכיחותו מגיעה עד 38% (4).

ליתר לחץ דם בקרב חולי סרטן יש משמעות קלינית גדולה מאחר ולחץ דם לא מאוזן עלול לגרום להגבלת מינון של טיפול אנטי-סרטני חיוני, לגרום לעיכובים/הפסקות במהלך הטיפול, ולהעלות סיכון לאירועים קרדיווסקולריים ולתמותה (5).

פתפיזיולוגיה של יתר לחץ דם בחולי סרטן

יתר לחץ דם בקרב חולי סרטן יכול להופיע בשל מספר סיבות:

1. אפקט ישיר של הגידול עצמו במספר סוגי סרטן **Paraneoplastic Hypertension** (כתוצאה למשל מהפרשת הורמונים למיניהם).
2. גידולים נירואנדוקריניים מפרישי הורמונים.
3. אפקט ישיר של הטיפולים האנטי סרטניים **Cancer therapy-related hypertension** לרבות תרומה עקיפה של הטיפולים עקב רעילות לכליות - **Nephrotoxicity**.
4. טיפולים אדג'ובנטים בחולי סרטן.
5. ירידה ברזרבה הכלייתית והתפתחות מחלת כליות כרונית (CKD).

1. יתר לחץ דם פאראנאופלסטי (**Paraneoplastic Hypertension**)

יתר לחץ דם עשוי להופיע כתסמונת פאראנאופלסטית במספר ממאירויות, לרבות קרצינומה הפטוצלולרית (HCC), קרצינואיד וסרטן כליה מסוג **renal cell carcinoma (RCC)**.

ב-HCC למשל, יל"ד פאראנאופלסטי מיוחס לייצור עודף של רנין, אנגיוטנסינוגן או אנגיוטנסין על ידי תאי הגידול (6). יתר לחץ דם פאראנאופלסטי כתוצאה מהפרשה מוגברת של קטכולאמינים תואר בדיווחי מקרה של גידולי קרצינואיד (7).

בקרב חולים עם **RCC** יל"ד פאראנאופלסטי מופיע בכ-2% מהחולים כתוצאה מהפרשת פפטידים ואזואקטיביים, במיוחד **endothelin-1** (8). נוכחות תסמונת פאראנאופלסטית ב-RCC נחשבת לסמן למחלה אגרסיבית יותר ולפרוגנוזה גרועה יותר.

2. גידולים נירואנדוקריניים מפרישי הורמונים (ראה פירוט בפרק 16):

פאוכרומוציטומה ופאראנגליומה

פאוכרומוציטומה ופאראנגליומה הן גידולים נירואנדוקריניים שמקורם בתאי כרומאפין: בפאוכרומוציטומה - במדולת האדרנל, ובפאראנגליומה - בגנגליונים אוטונומיים מחוץ לבלוטת האדרנל (9). מדובר בגידולים נדירים, וכ- 10% מהם ממאירים.

יתר לחץ דם בפאוכרומוציטומה/פאראנגליומה נגרם עקב הפרשת יתר של קטכולאמינים (נוראדרנלין, אדרנלין ודופמין), ויכול להיות מלווה בתסמינים כגון כאבי ראש, פלפיטציות והזעה. עם זאת, בעת האבחנה תסמינים אדרנרגיים אלה קיימים רק במחצית מהמטופלים. הפרשת יתר של דופמין, המתבטאת ברמות גבוהות בפלזמה ובשתן של דיהידרוקסיפנילאלין ודופמין, נקשרה למהלך אגרסיבי יותר ולפרוגנוזה גרועה יותר (10). הטיפול כולל כריתה כירורגית, כימותרפיה משלימה ו/או רדיותרפיה.

קרצינומה אדרנוקורטיקלית (Adrenocortical Carcinoma)

קרצינומה אדרנוקורטיקלית היא גידול נדיר מאוד, עם היארעות של 0.5-2 מקרים למיליון שנות אדם. ברוב המקרים המחלה מתבטאת כתסמונת קושינג, עקב הפרשת יתר של גלוקוקורטיקואידים ו/או אנדרוגנים (11,12). התייצגות עם היפראלדוסטרוניזם אינה שכיחה ותוארה בעיקר בדיווחי מקרה בודדים (13), אולם חלק ניכר מהמטופלים יסבול מיל"ד כחלק מההתייצגות הקלינית.

הטיפול כולל כריתה כירורגית, מיטוטאן (Mitotane), וכן כימותרפיה ו/או רדיותרפיה.

3. יתר לחץ משנית לטיפול האונקולוגי (Cancer therapy-related hypertension)

יתר לחץ דם הקשור לטיפול אונקולוגי - הוא ההיבט הנחקר ביותר בתחום ה- onco-hypertension.

מספר קבוצות של תרופות אונקולוגיות נקשרו להתפתחות יתר לחץ דם (ראה גם פרק 18):

השכיחים ביותר הם מעכבי גורם הגדילה של האנדותרל הווסקולרי - vascular endothelial growth factor, הידועים גם כמעכבי מסלול של VEGF (VEGF signaling pathway inhibitors; VSPIs). למעשה, הופעה חדשה או החמרה של יתר לחץ דם מופיעה כמעט ב- 80% מהמטופלים המקבלים VSPIs (14,15). ההשפעה ההיפרטנסיובית של מעכבי מסלול VEGF מיוחסת, ככל הנראה, לשילוב של מנגנונים:

ירידה בייצור תחמוצת החנקן (NO) ופגיעה בואזודילטציה, הפרעה באיתות של endothelin-1 ושל פרוסטציקלין, דלדול כלי דם קטנים (microvessel rarefaction), עלייה בנוקשות כלי הדם, וכן השפעות כלייתיות הכוללות פגיעה בהומאוסטזיס הרנוזוסקולרי, ירידה בהפרשת נתרן, עלייה בחדירות הפודוציטים (שגורמת גם להופעת פרוטאינוריה), ובהמשך התפתחות endotheliosis גלומרולרית ונזק כלייתי (14).

מגוון רחב של טיפולים אונקולוגיים נוספים גם גורמים ליתר לחץ דם:

- תרופות כימותרפיות, ביניהן טיפולים מבוססי פלטינום, אנלוגים של נוקלאוזידים ו- alkylating agents (5)
- מעכבי פרוטאזום לטיפול במיאלומה נפוצה (16)
- מעכבי Bruton's tyrosine kinase (BTK) ללוקמיה לימפוציטית כרונית (17)
- מעכבי BRAF/MEK למלנומה ולסרטן קולורקטלי (18)
- מעכבי (RET) קינאז לסרטן בלוטת התריס ולסרטן ריאה (19)
- מעכבי PARP לסרטן השחלה (20)
- מעכבי PI3K ל- CLL ולסרטן השד (21)

למרות שמנגנוני ההשפעה הפרו-היפרטנסיובית של תרופות שונות אלה עדיין נחקרים ומתבהרים, מרביתן מעכבות מסלולי איתות תוך-תאיים משותפים המביאים להפרעה בתפקוד האנדוטל ולהפרעה בוויסות NO. כימותרפיה מסורתית עלולה גם לגרום לנפרוטוקסיות ישירה, אשר לאורך זמן עשויה לתרום להתפתחות יתר לחץ דם (22).

בנוסף, מעכבי פרוטאזום, למשל bortezomib, carfilzomib, ixazomib וכן gemcitabine יכולים לגרום ליל"ד באופן עקיף כתוצאה מהתפתחות של TMA: thrombotic microangiopathy (23,24).

קרינה (רדיותרפיה) יכולה גם היא לגרום להתפתחות יל"ד במנגנונים שונים, כתלות באזור אליו הייתה מכוונת.

הקרנות לאזור הבטן והאגן יכולות לגרום להיצרות העורק הכלייתי (25,26) ו/או פגיעה בתפקוד האנדוטל של כלי הדם הכלייתיים ו/או התפתחות TMA. בנוסף עלולה להתפתח radiation nephropathy וכן יל"ד ממאיר.

הקרנות לאזור הראש והצוואר עלולות לפגוע בתפקוד הברו-רצפטורים וכתוצאה מכך קושי בטיפול ביל"ד לבילי או יצירת hypertensive crisis (27).

4. טיפולים אדג'ובנטיים:

מטופלים רבים עם מחלת סרטן מקבלים טיפולים נלווים העלולים לגרום להתפתחות יל"ד או להחמיר יתר לחץ דם קיים. טיפולים אלו כוללים תרופות מעוררות אריתרופואזיס (28), תרופות נוגדות דלקת שאינן סטרואידליות (NSAIDs) (29) וקורטיקוסטרואידים (30). בנוסף, calcineurin inhibitors (CNI's) הניתנים לעתים קרובות לאחר השתלת תאי גזע המטופואטיים לצורך מניעה או טיפול במחלת שתל-נגד-מאכסן, עלולים לגרום להופעת יתר לחץ דם חדש או להחמרת יתר לחץ דם קיים (31).

טיפול אנטי סרטניים שגורמים ליתר לחץ דם:

קבוצת טיפול תרופתי	תרופות שגורמות ליתר לחץ דם	סוג הסרטן	שכיחות והמנגנון ליתר לחץ דם
Vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling pathway inhibitors (VSPis)	Bevacizumab Ramucirumab Sunitinib Lenvatinib Axitinib Sorafenib Nilotinib Pazopanib Dasatinib Regorafenib Cabozantinib Ponatinib Tivozanib Vandetanib	Renal, hepatocellular, thyroid, gastrointestinal stromal (GIST)	שכיחות: 20-90% Vascular resistance Nitric oxide production Natriuresis
Bruton's tyrosine kinase inhibitors (TKIs)	Brutinib Acalabrutinib	Chronic lymphocytic leukaemia (CLL), Mantle cell lymphoma	שכיחות 70%
Proteasome inhibitors	Carfilzomib Bortezomib	Multiple myeloma	שכיחות 10-30%

קבוצת טיפול תרופתי	תרופות שגורמות ליתר לחץ דם	סוג הסרטן	שכיחות והמנגנון ליתר לחץ דם
Alkylating agents	Cyclophosphamide Ifosfamide Busulfan Gemcitabine	Hematologic and solid organ malignancies	שכיחות ~ 36% Vascular endothelial injury Nephrotoxicity vascular endothelial injury Thrombotic microangiopathy Vascular endothelial injury
Calcineurin inhibitors (CNIs)	Tacrolimus Cyclosporin	After stem cell transplantation	שכיחות 30-60% Systemic and renal vasoconstriction
Serine/threonine-protein kinase B-Raf/mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase (BRAF/MEK) inhibitors	Vemurafenib Dabrafenib Encorafenib Trametinib Binimetinib Cobimetinib	Melanoma, colorectal	שכיחות ~ 19%
Rearranged during transfection (RET) kinase inhibitors	Selpercatinib Pralsetinib	Thyroid, Non-small cell lung cancer	שכיחות 21-43%
Poly ADP ribose polymerase (PARP) inhibitors	Niraparib Olaparib	Breast, Ovarian	שכיחות ~ 19%
Androgen receptor blockers	Enzalutamide	Metastatic prostate cancer	שכיחות ~ 5%
Androgen synthesis inhibitors	Abiraterone Leuprolide	Metastatic prostate cancer Prostate cancer	שכיחות 7-15%
Aromatase inhibitors	Anastrozole Letrozole	Breast	שכיחות 8-13%
mTOR inhibitors	mTOR inhibitors	Renal cell cancer, breast, pancreatic neuroendocrine tumor (PNET)	שכיחות 10-15%
	Radiation	Abdominal radiation	Renal artery stenosis Thrombotic microangiopathy Vascular endothelial injury
		Head and neck radiation	Baroreflex failure

5. אי ספיקת כליות כרונית- CKD

הקשר בין יתר לחץ דם לבין מחלת כליות כרונית (CKD) הוא דו-כיווני. יתר לחץ דם מהווה גורם סיכון להתפתחות CKD. לחלופין, CKD גורם ליל"ד והחמרה ביל"ד קיים באמצעות מספר מנגנונים, לרבות פגיעה בהפרשת נתרן בשתן (natriuresis), הפעלת יתר של מערכת רנין-אנגיוטנסין (RAAS), הגברת פעילות סימפתטית, ופגיעה אנדוטיליאלית בכלי הדם (32).

מטופלים עם מחלות סרטן מציגים שיעורים גבוהים של מחלת כליות כרונית, (CKD) משנית לרעילות הקשורה בטיפול, הכוללת נפרוטוקסיות של כימותרפיה (כגון cisplatin, ifosfamide) (33,34), אנטי-VEGF (35) אימונתרפיה ורדיותרפיה בטנית (25), אובדן מסת נפרונים לאחר נפרקטומיה (36), וכן נפרוטוקסיות ישירה של הסרטן עצמו עקב פאראפרוטאינים או קריוגלובולינים (37).

טיפול תרופתי - עקרונות פרקטיים

עד היום לא בוצעו מחקרים מבוקרים על מנת להגדיר יעדים ייחודיים לאוכלוסיית מטופלים עם סרטן, ולכן הגישה היא לרוב על פי הנחיות יל"ד באוכלוסייה הכללית, תוך התאמה לנתונים האישיים (גיל, שבריריות, תופעות לוואי, סיכון קרדיווסקולארי, רמת התפקוד הכלייתי רציפות טיפול אונקולוגי וכדומה) (38).

הגדרה של לחץ דם לפי קריטריונים לקביעת רעילות טיפולי סרטן - Common Terminology- Criteria for Adverse Events (CTCAE) V.6

דרגה 1 - ל"ד בטווח התקין > 140/90 מ"מ"כ

דרגה 2 - ל"ד סיסטולי 140-159 מ"מ"כ, ו/או דיאסטולי 90-99 מ"מ"כ

דרגה 3 - ל"ד סיסטולי 160-179 מ"מ"כ ו/או ל"ד דיאסטולי 100-109 מ"מ"כ או ל"ד סיסטולי < 140 מ"מ"כ בנוסף לעלייה של ל"ד סיסטולי ביותר מ- 20 מ"מ"כ או עלייה של מעל 15 מ"מ"כ ב-MAP ביחס לערכי הבסיס.

דרגה 4 - ל"ד סיסטולי < 180 מ"מ"כ ו/או דיאסטולי < 110 מ"מ"כ, **או** עליית לחץ דם אקוטית הגורמת לפגיעה באברי מטרה.

דרגה 5 - מוות

בפרקטיקה, מקובל לשאוף לפחות ל- 140/90 מ"מ"כ ברוב המטופלים, ולשקול יעד נמוך יותר אם נסבל וללא תופעות לוואי (בייחוד בסיכון קרדיווסקולרי גבוה) (27,38) - אך יש להדגיש שהראיות הספציפיות לחולי סרטן מוגבלות.

הטיפול ברוב המקרים דומה לטיפול ביתר לחץ דם "רגיל", אך עם כמה דגשים: (38)

- **ACE-I/ARB** - בחירה שכיחה במיוחד כשיש CKD/אלבומינוריה/סוכרת, ולעתים בחולי טיפול אנטיאנגיוגני בשל יתרונות כלייתיים

- **חוסמי תעלות סידן מסוג דיהידרופירידין** (כגון אמלודיפין) - יעילים כתוספת שכיחה.

- **משתנים** - כשיש עומס נוזלים, אך בזהירות בחולים עם נטייה להתייבשות (שלשולים, הקאות, ירידה בצריכה) או AKI.

- **חוסמי בטא** - במיוחד כשיש אינדיקציה נלווית כגון CAD, הפרעות קצב ואי ספיקת לב.

- **טיפול בלחץ דם משנית לטיפולים הורמונליים כגון Abiraterone** - מומלץ לדכא Mineralocorticoid excess על ידי אמלוריד או אפלרנון ופרדניזון בכדי לדכא ACTH ו-Mineralocorticoid precursor

אינטראקציות תרופתיות חשובות

בחלק מה-TKI יש אינטראקציות דרך CYP3A4, ולכן יש להיזהר במיוחד עם חוסמי סידן לא-דיהידרופירידינים (כגון ורפמיל/דילטיאזם) ולערב רוקחות/קרדיואונקולוגיה לפי הצורך (38).

References:

1. Alhuneafat L, Guha A, Blaes A, Konety SH. Cancer and Cardiovascular Disease: Shared Risk Factors, Mechanisms, and Clinical Implications: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol.* Aug 2025;7(5):453-469. doi:10.1016/j.jacc.2025.07.001
2. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. *Circulation.* Mar 15 2016;133(11):1104-14. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406
3. van Dorst DCH, Dobbin SJH, Neves KB, et al. Hypertension and Prohypertensive Antineoplastic Therapies in Cancer Patients. *Circ Res.* Apr 2 2021;128(7):1040-1061. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318051
4. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel EL, Jr. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA.* May 26 2004;291(20):2441-7. doi:10.1001/jama.291.20.2441
5. Cohen JB, Brown NJ, Brown SA, et al. Cancer Therapy-Related Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension.* Mar 2023;80(3):e46-e57. doi:10.1161/HYP.0000000000000224
6. Arai H, Saitoh S, Matsumoto T, et al. Hypertension as a paraneoplastic syndrome in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol.* Aug 1999;34(4):530-4. doi:10.1007/s005350050309
7. van der Horst-Schrivers AN, Wymenga AN, Links TP, Willemse PH, Kema IP, de Vries EG. Complications of midgut carcinoid tumors and carcinoid syndrome. *Neuroendocrinology.* 2004;80 Suppl 1:28-32. doi:10.1159/000080737
8. Takahashi K, Totsune K, Kitamuro T, Sone M, Murakami O, Shibahara S. Three vasoactive peptides, endothelin-1, adrenomedullin and urotensin-II, in human tumour cell lines of different origin: expression and effects on proliferation. *Clin Sci (Lond).* Aug 2002;103 Suppl 48:35S-38S. doi:10.1042/CS103S035S
9. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* Jun 2014;99(6):1915-42. doi:10.1210/jc.2014-1498
10. Hamidi O, Young WF, Jr., Iniguez-Ariza NM, et al. Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma: 272 Patients Over 55 Years. *J Clin Endocrinol Metab.* Sep 1 2017;102(9):3296-3305. doi:10.1210/jc.2017-00992
11. Mussig K, Wehrmann M, Horger M, Maser-Gluth C, Haring HU, Overkamp D. Adrenocortical carcinoma producing 11-deoxycorticosterone: a rare cause of mineralocorticoid hypertension. *J Endocrinol Invest.* Jan 2005;28(1):61-5. doi:10.1007/BF03345531
12. Huang CJ, Wang TH, Lo YH, et al. Adrenocortical carcinoma initially presenting with hypokalemia and hypertension mimicking hyperaldosteronism: a case report. *BMC Res Notes.* Oct 8 2013;6:405. doi:10.1186/1756-0500-6-405
13. Veron Esquivel D, Batiz F, Farias Vega A, Carrillo Gonzalez PA. Adrenocortical carcinoma, an unusual cause of secondary hypertension. *BMJ Case Rep.* Dec 7 2016;2016doi:10.1136/bcr-2016-217918
14. Camarda N, Travers R, Yang VK, London C, Jaffe IZ. VEGF Receptor Inhibitor-Induced Hypertension: Emerging Mechanisms and Clinical Implications. *Curr Oncol Rep.* Apr 2022;24(4):463-474. doi:10.1007/s11912-022-01224-0
15. Touyz RM, Herrmann SMS, Herrmann J. Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies-focus on hypertension and arterial thrombotic events. *J Am Soc Hypertens.* Jun 2018;12(6):409-425. doi:10.1016/j.jash.2018.03.008

16. Georgiopoulos G, Makris N, Laina A, et al. Cardiovascular Toxicity of Proteasome Inhibitors: Underlying Mechanisms and Management Strategies: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol.* Feb 2023;5(1):1-21. doi:10.1016/j.jaccao.2022.12.005
17. Dickerson T, Wiczer T, Waller A, et al. Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. *Blood.* Nov 28 2019;134(22):1919-1928. doi:10.1182/blood.2019000840
18. Glen C, Tan YY, Waterston A, et al. Mechanistic and Clinical Overview Cardiovascular Toxicity of BRAF and MEK Inhibitors: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol.* Mar 2022;4(1):1-18. doi:10.1016/j.jaccao.2022.01.096
19. Gainor JF, Curigliano G, Kim DW, et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* Jul 2021;22(7):959-969. doi:10.1016/S1470-2045(21)00247-3
20. Wu XH, Zhu JQ, Yin RT, et al. Niraparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer using an individualized starting dose (NORA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial(☆). *Ann Oncol.* Apr 2021;32(4):512-521. doi:10.1016/j.annonc.2020.12.018
21. Greenwell IB, Ip A, Cohen JB. PI3K Inhibitors: Understanding Toxicity Mechanisms and Management. *Oncology (Williston Park).* Nov 15 2017;31(11):821-8.
22. Pandey S, Kalaria A, Jhaveri KD, Herrmann SM, Kim AS. Management of hypertension in patients with cancer: challenges and considerations. *Clin Kidney J.* Dec 2023;16(12):2336-2348. doi:10.1093/ckj/sfad195
23. Hobeika L, Self SE, Velez JC. Renal thrombotic microangiopathy and podocytopathy associated with the use of carfilzomib in a patient with multiple myeloma. *BMC Nephrol.* Sep 30 2014;15:156. doi:10.1186/1471-2369-15-156
24. Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Launay-Vacher V, et al. Gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* Nov 2006;21(11):3038-45. doi:10.1093/ndt/gfl507
25. Izzedine H, Cluzel P, Deray G. Renal radiation-induced arterial stenosis. *Kidney Int.* Jun 2007;71(11):1188. doi:10.1038/sj.ki.5002137
26. Patel K, Gang S, Hegde U, Konnur A, Patel H. Radiation-Induced Renal Artery Stenosis. *Indian J Nephrol.* Mar-Apr 2025;35(2):296-298. doi:10.25259/ijn_485_23
27. Gudsoorkar P, Ruf R, Adnani H, Safdar K, Sparks MA. Onco-hypertension: An Emerging Specialty. *Adv Chronic Kidney Dis.* Sep 2021;28(5):477-489 e1. doi:10.1053/j.ackd.2021.09.011
28. Tonia T, Mettler A, Robert N, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* Dec 12 2012;12:CD003407. doi:10.1002/14651858.CD003407.pub5
29. Fournier JP, Sommet A, Bourrel R, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and hypertension treatment intensification: a population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol.* Nov 2012;68(11):1533-40. doi:10.1007/s00228-012-1283-9
30. Goodwin JE, Geller DS. Glucocorticoid-induced hypertension. *Pediatr Nephrol.* Jul 2012;27(7):1059-66. doi:10.1007/s00467-011-1928-4
31. Hoskova L, Malek I, Kopkan L, Kautzner J. Pathophysiological mechanisms of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity and arterial hypertension. *Physiol Res.* May 4 2017;66(2):167-180. doi:10.33549/physiolres.933332

32. Ku E, Lee BJ, Wei J, Weir MR. Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis.* Jul 2019;74(1):120-131. doi:10.1053/j.ajkd.2018.12.044
33. Lee YK, Shin DM. Renal salt wasting in patients treated with high-dose cisplatin, etoposide, and mitomycin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Korean J Intern Med.* Jul 1992;7(2):118-21. doi:10.3904/kjim.1992.7.2.118
34. Hutchison FN, Perez EA, Gandara DR, Lawrence HJ, Kaysen GA. Renal salt wasting in patients treated with cisplatin. *Ann Intern Med.* Jan 1988;108(1):21-5. doi:10.7326/0003-4819-108-1-21
35. Wu S, Kim C, Baer L, Zhu X. Bevacizumab increases risk for severe proteinuria in cancer patients. *J Am Soc Nephrol.* Aug 2010;21(8):1381-9. doi:10.1681/ASN.2010020167
36. Capitanio U, Larcher A, Cianflone F, et al. Hypertension and Cardiovascular Morbidity Following Surgery for Kidney Cancer. *Eur Urol Oncol.* Apr 2020;3(2):209-215. doi:10.1016/j.euo.2019.02.006
37. Kooijmans EC, Bokenkamp A, Tjahjadi NS, et al. Early and late adverse renal effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* Mar 11 2019;3:CD008944. doi:10.1002/14651858.CD008944.pub3
38. Cohen JB, Geara AS, Hogan JJ, Townsend RR. Hypertension in Cancer Patients and Survivors: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *JACC CardioOncol.* Dec 2019;1(2):238-251. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.009

פרק 29

עקה, דחק, חרדה ויתר לחץ דם - בדגש על הפרעת דחק פוסט-טראומטית (PTSD)

ד"ר מוחמד אבו קאעוד

פרופ' רז גרוס

ד"ר קרן דואניס-ברק

רקע

עקה (Stress) כרונית תורמת לשינויים פתולוגיים במנגנונים אוטונומיים והורמונליים, אשר עלולים להוביל להתפתחות יתר לחץ דם. פרק זה יסקור את הקשר הפתופיזיולוגי בין מנגנוני עקה לבין יתר לחץ דם, תוך התמקדות בהפרעת דחק פוסט-טראומטית (Post-Traumatic Stress Disorder-PTSD). תסמונת זו מהווה מקרה קצה קליני, המשמר את השינויים הפיזיולוגיים גם שנים רבות לאחר חלוף גורם העקה המקורי. בשנים האחרונות, וביתר שאת בעקבות האירועים הביטחוניים בישראל, אנו עדים לעלייה ניכרת בהיקפי התסמונת באוכלוסיות מגוונות. עובדה זו מחייבת הבנה מעמיקה של התהליכים הייחודיים המאפיינים את התסמונת והשלכותיה על המערכת הקרדיווסקולרית.

עקה וחרדה

עקה פסיכולוגית כרונית מהווה גורם מרכזי בדיסרגולציה (Dysregulation) של מערכות פיזיולוגיות המעורבות בוויסות לחץ הדם. היא משמשת חוליה מקשרת בין מצבים רגשיים, כגון חרדה ודיכאון, לבין התפתחות יתר לחץ דם ותחלואה קרדיווסקולרית. בניגוד לתפיסה המסורתית שראתה בעקה גורם "רקע" או טריגר חולף בלבד, עדויות מצטברות מצביעות על כך שעקה מתמשכת מייצרת שינויים ביולוגיים יציבים במערכת העצבים, משפיעה על המאזן ההורמונלי ומשרה תהליכי דלקת סיסטמיים. גורמים אלו תורמים באופן ישיר לפתוגנזה של יתר לחץ דם (1-3).

התגובה הביולוגית לעקה מתווכת בעיקר באמצעות הפעלה מתמשכת של מערכת העצבים הסימפתטית ושל ציר ההיפותלמוס-היפופיזיה-אדרנל (HPA). הפעלה זו מובילה לעלייה כרונית בהפרשת קטכולאמינים וגלוקוקורטיקואידים, הגורמים לכיווץ כלי דם (Vasoconstriction), עלייה בתפוקת הלב, אגירת נתרן ושינויים מבניים בדופן העורקים (3,4) (Vascular Remodeling) במקביל, נצפית ירידה בפעילות הפאראסימפתטית ופגיעה ברגישות הרפלקס הברורצפטורי (Baroreflex Sensitivity), עובדה המפחיתה את יכולתה של המערכת הקרדיווסקולרית לחזור לערכי הבסיס לאחר חלוף הגירוי (5). שילוב מנגנונים זה יוצר דפוס של עליות לחץ דם לאביליות ופרוקסיזמליות (Paroxysmal), אשר לאורך זמן מקדמות יתר לחץ דם סיסטולי קבוע.

חרדה מהווה ביטוי קליני מובהק של עוררות-יתר אוטונומית. מטופלים עם הפרעות חרדה מציגים פעילות סימפתטית מוגברת, דריכות-יתר (Hypervigilance), תגובת בהלה מועצמת ותגובתיות-יתר למצבי לחץ. מאפיינים אלו מלווים בעלייה בקצב הלב ובלחץ הדם, גם במצבי מנוחה (6). מחקרים אפידמיולוגיים הראו כי חרדה קשורה בסיכון מוגבר להתפתחות יתר לחץ דם, וכי תגובות לחץ חריפות חוזרות ונשנות מנבאות התקדמות לשינויים וסקולריים מבניים (7).

דיכאון נמצא גם הוא כקשור באופן עצמאי ליתר לחץ דם, לאירועים קרדיווסקולריים ולתמותה, גם לאחר תקנון לגורמי סיכון מסורתיים (7). לעומת עקה, דיכאון מאופיין בדיסרגולציה שונה אך חופפת, בעוד שחרדה ו- PTSD מתאפיינים בהיפר-דינמיות קרדיווסקולרית (עקב עודף קטכולאמינים), הדגש בדיסרגולציה בדיכאון קשור בהפרעה מטבולית-דלקתית. בדיכאון, הפגיעה ב- Heart Rate Variability (HRV) נובעת בעיקר מנסיגה של הטונוס הווגאלי, בעוד שב- PTSD

היא נובעת מעוררות יתר סימפטטית. הבחנה זו משמעותית בבחירת הטיפול: חוסמי בטא עשויים להועיל יותר במצבי חרדה/PTSD, בעוד שבדיכאון הדגש יהיה על איזון דלקתי ומטבולי. רמות מוגברות של ציטוקינים פרו-דלקתיים כגון CRP, IL-6 ו-TNF- α תועדו בחולים עם דיכאון, ונקשרו לפגיעה בתפקוד האנדותרל (Endothelial dysfunction), לירידה בזמינות תחמוצת החנקן (Nitric Oxide) ולהאצה של תהליכי טרשת עורקים (7) [9,10].

מעבר למנגנונים הביולוגיים, יש לציין את תרומתם של גורמים התנהגותיים הנלווים לעקה, חרדה ודיכאון, ובהם: עישון, חוסר פעילות גופנית, הפרעות שינה, תזונה לקויה והיענות ירודה לטיפול תרופתי. גורמים אלו פועלים בסינרגיה עם הדיסרגולציה הניירו-הורמונלית והדלקתית, ומעצימים את הסיכון הקרדיווסקולרי הכולל (8).

תסמונת דחק פוסט-טראומטית (PTSD)

PTSD היא הפרעה פסיכיאטרית כרונית הפוגעת בכ- 4%-6% מאוכלוסיית העולם. היא נגרמת מחשיפה לאירוע טראומטי הכרוך באיום ממשי או נתפס על החיים או על שלמות הגוף, ומאופיינת בתסמינים חודרניים (Intrusive symptoms), בהימנעות, בשינויים שליליים בקוגניציה ובמצב הרוח, ובעוררות-יתר (Hyperarousal) הגורמים לפגיעה תפקודית משמעותית.

מעבר לנטל הנפשי, ההפרעה כרוכה בהשלכות סומטיות, ובראשן סיכון מוגבר למחלות קרדיווסקולריות וליתר לחץ דם עם מתאם ברור בין חומרת התסמינים ובין רמת לחץ הדם. למעלה משליש מהלוקים ב- PTSD סובלים מיתר לחץ דם נלווה, ויחסי הסיכויים (Odds Ratio) המדווחים נעים לרוב בין 2 ל 3 (9,10).

הפרעת הדחק הפוסט טראומטית מאופיינת בפעילות מוגברת של מערכת העצבים הסימפטטית (SNS), בפעילות מופחתת של המערכת הפארא סימפטטית (PNS) וליקוי ברגישות הרפלקס הברורצפטורי (Baroreflex Sensitivity - BRS). שינויים אלו תורמים להאצה של תחלואה וסקולרית, לעלייה בדופק ובלחץ הדם במנוחה, ובעיקר לתגובתיות-יתר (Hyper-reactivity) של לחץ הדם לגירויים לאורך היממה (11,12). עוד מתאפיינת התסמונת בהפרעות בציר ההיפותלמוס-היפופיזה-אדרנל (HPA) ובתהליכים דלקתיים. המנגנונים הייחודיים המקשרים בין הפרעת הדחק ובין יתר לחץ-דם מצדיקים גישה מותאמת הן בשלב ההערכה והן בניהול הטיפול.

הפיזיולוגיה של יתר לחץ דם ב- PTSD

גורמי סיכון קרדיווסקולריים מסורתיים כגון עישון, השמנת יתר והפרעות מטבוליות שכיחים יותר באוכלוסייה הפוסט טראומטית, אולם בשנים האחרונות מצטברות עדויות הנוגעות למקומם של המנגנונים הפיזיולוגיים הנוספים הייחודיים ל PTSD:

קטכולאמינים ופעילות סימפטטית: ב- PTSD כרוני קיימת פעילות סימפטטית מוגברת ומתמשכת, המהווה הן גורם והן תוצאה של התסמינים האופייניים (חודרנות ודריכות). פעילות זו משרה עלייה בקצב הלב, כיווץ כלי דם פריפריים, אגירת נתרן והגדלת נפח הפעימה, גורמים המקשרים ישירות בין התסמינים הנפשיים לפתולוגיה של לחץ הדם.

גלוקוקורטיקואידים ודיסרגולציה של ציר ה- PTSD: HPA מאופיין בדפוס ייחודי של רמות קורטיזול בסיסיות נמוכות יחסית, אך לצדן קיימת רגישות יתר של הקולטנים הגלוקוקורטיקואידיים לקורטיזול. רגישות זו גורמת לפעילות גלוקוקורטיקואידית עודפת ברקמות, לצד מגבלה ביכולתה לעכב את הציר בתגובה לגירוי אקוטי (Negative feedback). כתוצאה מכך, מתקבל שילוב של ליקוי בתגובה המוסתת של קורטיזול על הפרשת קטכולאמינים בעת דחק לצד רגישות-יתר ובגינה אגירת נתרן, הגברת התגובתיות לאנליוטנסין II, ופגיעה בתפקוד האנדותרל וירידה בזמינות.

דלקת ויתר לחץ דם: PTSD מלווה בעלייה במדדים דלקתיים סיסטמיים (CRP, IL-6), ו-TNF- α . הדיסרגולציה של ציר ה- HPA והפעילות הסימפטטית המוגברת מפעילות מסלולי דלקת הפוגעים בתפקוד האנדותרל ומעלים את נוקשות כלי הדם (Arterial stiffness).

שינויים פאזיים ותגובתיות לחץ דם: לצד העלייה בלחץ הדם הבסיסי משנית למנגנונים שהוזכרו לעיל, ניכרת בקרב הסובלים מ-PTSD תגובה פאזית (Phasic) מוגברת לעקה. הצטברות תגובות האלו לאורך היום תורמת בסופו של דבר לקיבוע יתר לחץ דם כרוני. מחקרים הראו כי נשים עם תסמיני PTSD מציגות לחץ דם לילי גבוה יותר ותנודתיות (Variability) מוגברת בלילה, גם כשממוצע היום תקין (דפוס טוני לילי) (13). מחקרי ABPM הראו כי עבור כל יחידת עלייה במדד החרדה היומי, לחץ הדם הסיסטולי עלה בקרב חולי PTSD בשיעור כפול לעומת נבדקי ביקורת PTSD (12).

מאפיין נוסף הוא התאוששות איטית (Prolonged recovery) של לחץ הדם והדופק לאחר חשיפה לסטרס, וזו מנבאת עלייה עתידית בלחץ הדם הבסיסי (14). כמו כן, שכיח בקרב הסובלים מ-PTSD דפוס של **Non-dipping** (היעדר ירידה בלחץ הדם בלילה), הנמצא בקורלציה ישירה לתסמיני עוררות-יתר, הפרעות השינה והחודרנות (15).

אפידמיולוגיה

יתר לחץ דם שכיח בסובלים מ-PTSD בהשוואה לאוכלוסייה הכללית. במחקר ה-National Comorbidity Survey דווח על שכיחות גבוהה פי שניים בקירוב של יתר לחץ דם בקרב אנשים עם PTSD לעומת אלו ללא ההפרעה, לאחר התאמה לנתונים דמוגרפיים ופסיכיאטריים (10). במחקר לאומי רחב היקף שכלל כ-300,000 לוחמים אמריקאים ששירתו בעיראק ובאפגניסטן, נמצא כי PTSD שאינו מטופל העלה את הסיכון ליתר לחץ דם (HR 1.24-1.46), בעוד שטיפול בהפרעה הפחית חלקית את הסיכון (10).

נתונים דומים עלו מרישום ותיקי מלחמת וייטנאם, שם נמצא כי בקרב גברים עם PTSD הסיכוי לאבחנת יתר לחץ דם היה גבוה פי 1.5-1.6 לעומת קבוצת הביקורת (16). עלייה זו מודגמת גם בקרב נפגעי טראומה אזרחית; במחקר ה-Nurses' Health Study II (כ-47,500 נשים), נשים עם עומס תסמינים גבוה (6-7 תסמינים) היו בעלות סיכון גבוה ב-20% לפתח יתר לחץ דם לעומת נשים ללא חשיפה לטראומה (HR=1.20, 95%CI 1.12-1.30) (16).

במחקר בקרב 3,846 חיילים אמריקאים שנפצעו קשה בעיראק/אפגניסטן (גיל ממוצע 26), כ-42% אובחנו עם PTSD וכ-14% פיתחו יתר לחץ דם במהלך שנות המעקב. נמצא כי חיילים עם PTSD היו בעלי סיכון גבוה ב-77-85% לפתח יתר לחץ דם לעומת חיילים פצועים ללא ההפרעה, תוך עדות לקשר מדרגי (Dose-response) בין משך ועוצמת התסמינים לבין רמת הסיכון.

מעבר לשכיחות של יתר לחץ דם בקרב הסובלים מ-PTSD מודגמת עלייה בתוצאים הקליניים (Outcomes) של יתר לחץ הדם. מטא-אנליזות ומחקרי עוקבה גדולים מצביעים על עלייה של 46%-61% בשכיחות מחלת לב כלילית או אוטם שריר הלב, ועלייה של כ-59% בסיכון לשבץ מוחי. הסיכון נותר מוגבר גם לאחר תקנון לגורמי סיכון מסורתיים, עובדה התומכת בהגדרת PTSD כגורם סיכון עצמאי ומחייבת גישה קפדנית בטיפול ביתר לחץ דם באוכלוסייה זו.

לנוכח העלייה הצפויה ב-PTSD בקרב לוחמים ואזרחים בישראל בשנים הקרובות, חשוב להעריך את קיומה של התסמונת הפוסט טראומטית במטופלים עם יתר לחץ דם בגיל צעיר או עם יתר לחץ דם גם עמיד, במיוחד אם יש ברקע סיפור של שירות צבאי או חשיפה לאירועי טרור (10).

קיומם של מנגנונים אלה מביאה בחלק מהמקרים להתנהגות ייחודית של לחץ הדם, ומצריכה התאמה של תהליכי ההערכה והאבחון. הטיפול התרופתי בלחץ הדם של בסובלים מ-PTSD עשוי גם הוא להצדיק התאמות שיכונו אל המנגנונים הייחודיים, ובעיקרם למסלולים האוטונומיים.

אבחון יתר לחץ דם והערכת סיכון ב- PTSD

העובדה כי לחץ הדם בקרב הסובלים מ- PTSD מציג לעתים דפוס פרוקסימלי (Paroxymal), אשר אינו מזהה במדידות שגרתיות במרפאה, מחייבת התייחסות ייחודית לתהליכי האבחון וההערכה באוכלוסייה זו. העליות החוזרות בלחץ הדם בעתות עקה תורמות לשינויים מבניים בכלי הדם ולפיתוח בהמשך של יתר לחץ דם סיסטולי כרוני, עובדה המצדיקה הערכת סיכון קפדנית המבוססת על מדידות חוזרות או על שימוש ב- ABPM (Ambulatory Blood Pressure Monitoring).

בספרות הרפואית, ניטור לחץ דם אמבולטורי (ABPM) מוכר כמנבא טוב יותר של סיכון קרדיוסקולרי בהשוואה למדידות מרפאה (Office BP), גם באוכלוסייה הכללית ללא PTSD (17,18). עם זאת, במטופלים עם PTSD קיים היגיון פיזיולוגי מובהק להעדפת ABPM על פני מדידות במשרד, וזאת במטרה להימנע משני סוגי כשלים אבחנתיים:

1. **הערכת יתר (Overestimation):** עוררות-היתר והחרדה הנלווים לביקור הרפואי עלולים להוביל לערכים קיצוניים במדידות המרפאה ("אפקט החלוק הלבן").
2. **הערכת חסר (Underestimation):** בהיעדר גירוי מעורר במהלך הבדיקה במרפאה, קיים סיכון משמעותי להחמצת תנודות לחץ הדם המתרחשות בחיי היומיום ולפספוס של דפוסי יממה פתולוגיים (כגון היעדר ירידת לחץ דם לילית).

גישות טיפוליות

טיפול יעיל בתסמינים פוסט-טראומטיים הוכח כבעל השפעה מיטיבה על לחץ הדם וכקשור להפחתת הסיכון הקרדיווסקולרי הכללי. נכון להיום, אין בספרות הרפואית הנחיות רשמיות המגדירות "פרוטוקול תרופתי ייעודי" ליתר לחץ דם בקרב הסובלים מ- PTSD עם זאת, ניתן לגזור עקרונות בחירה קליניים על בסיס המנגנונים הפתופיזיולוגיים המעורבים בהתפתחות המחלה באוכלוסייה זו.

ההנחיות הקליניות של האיגודים השונים אינם נותנים את דעתם לטיפול ייחודי ביתר לחץ דם במטופלים עם PTSD, אך ההמלצה הפרקטית של כותבי פרק זה היא לבחור טיפול נוגד יתר לחץ דם בהתאם להנחיות הכלליות (Guidelines), תוך מתן עדיפות לקבוצות תרופות שעשויות להציע יתרון על תסמיני ה- PTSD, או לחלופין, להימנע מתכשירים העלולים להחמירם. חשוב לציין כי מספר תרופות אנטי-היפרטנסיוניות מפגינות גם השפעה מיטיבה ישירה על המופע הקליני של התסמונת הפוסט טראומטית.

- **חוסמי α1 (Prazosin, Doxazosin):** תכשירים אלו עשויים להפחית משמעותית את שכיחותם של סיוטי לילה והפרעות שינה בקרב מטופלים עם PTSD, דרך חסימה של הקולטנים האדרנרגיים במערכת העצבים המרכזית. מבין החוסמי אלפא 1, Prazosin נחקר ונמצא בשימוש נרחב עם יעילות מובהקת בסיוטי לילה בקרב מטופלים עם PTSD, עם גודל אפקט בינוני (Hedges' g = 0.50) במטא-אנליזות שונות (19). ל- Prazosin השפעה כוללת על תסמיני ה- PTSD עם ערכי Standardized Mean Difference מול פלצבו בין -0.31 ל-1.20 (20). המינון הניתן ב- PTSD הינו 6-15 מ"ג לפני השינה בגברים ו- 2-10 מ"ג לפני השינה בנשים. לעתים נדרשת תוספת של 5 מ"ג ו- 2 מ"ג בבוקר לגברים ונשים בהתאמה (21). מומלץ להתחיל במינון 1 מ"ג עם עלייה הדרגתית כל יומיים של 1 מ"ג עד הגעה למינון הרצוי וזאת על מנת להימנע מתופעת ה-first-dose phenomenon שמתייחסת להופעה של תתלחץ דם אורטוסטטי משמעותי ותסמינים נלווים (כגון סחרחורת או עילפון) לאחר מתן ראשוני של אנטגוניסט α1-אדרנרגי (21).

Prazosin אינה רשומה כתרופה בארץ, נדרש לתת חוסם אלפא אחר בשם Doxazosin. ל- Doxazosin זמן מחצית חיים ארוך יותר (9.4-11 שעות) בהשוואה ל- Prazosin (2.0-3.1 שעות), מה שמאפשר מתן פעם ביום ועשוי לשפר היענות ויעילות טיפולית. במספר מחקרים הודגם כי Doxazosin מביא לירידות גדולות יותר בלחץ הדם הדיאסטולי הן בעמידה והן בשכיבה. בנוסף, לתרופה השפעות מיטיבות יותר על פרופיל השומנים, כולל

ירידה בכולסטרול ובטריגליצרידים, ועלייה ב-HDL (22). הדעות חלוקות לגבי יעילות Doxazosin ב-PTSD, בעיקר בשל חדירות מופחתת שלה את מחסום דם-מוח. במחקר אקראי מבוקר (RCT) נמצא כי Doxazosin שיפר באופן מובהק את רציפות השינה ($P = 0.47$) והפחית את חומרת החלומות המטרידים ביותר (adjusted $P < .001$), כפי שנמדד ביומן שינה יומי (23). עם זאת, לא נמצאו הבדלים מובהקים לעומת פלצבו במדדי סיוטים לפי CAPS-IV או באיכות השינה לפי מדד איכות השינה של פיטסברג (24). המינון המקובל של doxazosin הוא 8-16 מ"ג בלילה, ניתן לפצל את המנה לפעמיים ביום וגם כאן מומלץ להתחיל במינון 1 מ"ג עם עלייה הדרגתית כל יומיים למניעת ה-first dose phenomenon.

חוסמי קולטנים- α אדרנרגיים מפחיתים את לחץ הדם ברמות steady-state במידה מתונה, עם ירידה ממוצעת של כ-8 מ"מ כספית בלחץ הדם הסיסטולי וכ-5 מ"מ כספית בלחץ הדם הדיאסטולי בהשוואה לפלצבו (25).

- אגוניסטים לרצפטור אלפא2 (Clonidine, Guanfacine)** תרופות אלו מפחיתות את שחרור הנוראפינפרין בסינפסות ע"י הפעלת האוטורצפטור הפרה-סנפטי אלפא2, כאשר רצפטור זה מופעל הנירון מזהה היזון חוזר שלילי וממשיך ומפחית שחרור נוראדרנלין ברמה מרכזית. השפעת הטיפול תהיה במיתון מצבי עוררות (Hyperarousal) ודריכות יתר. מבין שתי התרופות, ל-Guanfacine קיים מאגר נתונים רחב יותר של ניסויים קליניים, אך הממצאים ברובם שליליים: במחקר אקראי מבוקר בן שמונה שבועות בקרב לוחמים שבו ניתן Guanfacine במינונים של 0.5-3 מ"ג בלילה, לא נמצא יתרון לעומת פלצבו בשיפור ציוני CAPS או IES (26). במחקר אקראי מבוקר נוסף, שתוכנן באופן דומה וכלל 36 לוחמים שרובם כבר טופלו ב-SSRI לא הודגמה תועלת בשיפור תסמיני PTSD בהשוואה לפלצבו (27). המחקרים על Clonidine מבוססים בעיקר על מספר מצומצם של דיווחי מקרה בודדים עם הצלחה טיפולית, במינונים של 0.5-1 מ"ג עד שלוש פעמים ביום. תכונותיו המרגיעות של clonidine עשויות להקנות לעתים יתרון נלווה בטיפול בהפרעות שינה, וכן השפעה נוגדת חרדה משנית להשפעתו הסדטיבית. מחקרים רטרוספקטיביים על Clonidine בקרב יוצאי צבא מראים שיפור בתסמינים בשיעור משמעותי של מטופלים (כ-72%), עם תופעות לוואי מינימליות (28). ההבדל הקליני בין שתי התרופות ככל הנראה נשען על העובדה כי Clonidine נקשר לתתקולטנים $\alpha2a$ וכן $\alpha2b$ ו- $\alpha2c$, שלכאורה אחראיים להשפעתו המרגיעה הגבוהה יחסית בהשוואה לגואנפצין, בעלת הזיקה בעיקר לתתקולטן $\alpha2a$ בלבד.

חשוב לזכור כי Clonidine במינונים טיפוליים ליתר לחץ דם (0.2-0.6 מ"ג ליום), עשוי להפחית את לחץ הדם הסיסטולי והדיאסטולי בכ-15-30 מ"מ כספית. הפסקה פתאומית של אגוניסטים מרכזיים של $\alpha2$ עלולה לגרום לעליית לחץ דם תגובתית בעודף. מדובר בסיכון עם Clonidine או Guanfacine, אך לא עם אנטגוניסטים של $\alpha1$ כגון Prazosin או Doxazosin. יש לשים לב כי דיכאון נחשב לאחת מתופעות הלוואי בתווית ה-FDA של Clonidine, אם כי נדירה (29).

- חוסמי β לא סלקטיביים (Propranolol)**: Propranolol הוא חוסם בטא לא-סלקטיבי החוצה את מחסום הדם-מוח, ומפחית תסמינים סומטיים של עוררות כגון טכיקרדיה ורעד. לפי תיאוריה נירוביולוגית, PTSD קשור לקיבוע יתר של זיכרון טראומטי בתנאים של עוררות אדרנרגית גבוהה. קיבוע שהולך ומתעצם עם כל חשיפה לגירוי המפחיד או לרמז אליו. Propranolol עשוי להפחית תהליך זה באמצעות עמעום ההקשר האנדרנרגי של הלמידה. לכן הוצע כי התחלה מוקדמת של טיפול סמוך לאירוע טראומטי עשויה לסייע במניעת PTSD. בדיווחי מקרה תואר מינון של 40 מ"ג פומי 3-4 פעמים ביום למשך 7-10 ימים, החל ביום האירוע. בפועל יעילות Propranolol בטיפול ומניעה של PTSD הראתה תוצאות מעורבות בין מחקרים. בעוד שחלק מהסקירות השיטתיות והניסויים האקראיים המבוקרים מצביעים על הפחתה משמעותית בתסמיני PTSD, מטא-אנליזות ועבודות אחרים מצביעים על היעדר השפעה מיטיבה כוללת במניעת PTSD (30,31). מתן פרופרנולול נוסה גם סביב טיפולי חשיפה, המקובלים ב-PTSD, במטרה לחסום את קיבועו מחדש של הזיכרון הטראומטי. במינונים הניתנים ל-PTSD הירידה בלחץ הדם מזערית ולא מובהקת (32), אבל תיאורטית עשויה הירידה בעוררות בחשיפה לגירוי לתרום בתוך הארוך גם לירידה בלחץ הדם.

- **(Losartan) Angiotensin Receptor Antagonist**: בעוד שמחקרים פרה-קליניים ומחקרים נוירוקוגניטיביים מצביעים על כך ש-Losartan עשוי לשפר הכחדת פחד, להפחית למידה אגרסיבית ולהשפיע על עיבוד זיכרון באמצעות השפעה על אזורי מוח כגון ההיפוקמפוס והאמיגדלה, מחקר אקראי מבוקר במבוגרים עם PTSD לא מצא יתרון מובהק לעומת פלצבו בהפחתת תסמיני ה-PTSD. עם זאת, Losartan הראה פוטנציאל בהפחתת כאב כרוני הקשור ל-PTSD במודלים בבעלי חיים ובהפחתת קצב למידה אגרסיבית בקרב מתנדבים בריאים.
- **תרופות אחרות ליתר לחץ דם**: מעכבי מערכת הרנין-אנגיוטנסין-אלדוסטרון (ACE-I/ARBs) חוסמי תעלות סידן (CCBs) ומשתנים (Diuretics) מהווים את קווי הטיפול הראשון, השני והשלישי בשימוש הקליני הרחב. תכשירים אלו בעלי תועלת קרדיוסקולרית מוכחת וחד-משמעית בהפחתת תחלואה ותמותה, אולם אין כיום עדות עקבית או מבוססת בספרות להשפעה ישירה של קבוצות אלו על חומרת התסמינים הפסיכיאטריים של ה-PTSD. ולכן לקיום של הפרעת דחק פוסט טראומטית לא תהיה השפעה על בחירתם.

השפעת הטיפול הפסיכופרמקולוגי על איזון לחץ הדם

בניהול הקליני של הסובלים מ-PTSD, יש לתת את הדעת להשפעות הגומלין שבין הטיפול התרופתי הפסיכיאטרי לבין המערכת הקרדיווסקולרית. נתייחס להשפעה מיידיית או בתחילת הטיפול של הקבוצות הבאות לטיפול ב-PTSD תוך דגש על יעילותם הקלינית לצורך קביעת תועלת מול סיכון:

- **תכשירים ממשפחת ה-SSRI (Sertraline, Escitalopram/Citalopram, Paroxetine, Fluoxetine)**: מקבוצה טיפולית זו Sertraline ו-Paroxetine מאושרות לטיפול ב-PTSD ע"י ה-FDA. כמו כן, הנחיות ה-US Department of Veterans Affairs (VA/VoD PTSD guidelines 2023) ממליצים על Paroxetine, Sertraline לטיפול בהפרעת דחק פוסט-טראומטית (33). ההנחיות מציינות כי אין ראיות מספקות כדי להמליץ בעד או נגד יתר ה-SSRIs. בסך הכול, מתוך מטא-אנליזה ההשפעה המשוערת של תרופות אלו על תסמיני PTSD היא מתונה (34). ישנן הבדלים בין ה-SSRIs, לדוגמה Sertraline הראה יעילות בתסמיני הימנעות/קהות ועוררות, אך לא בתסמיני החודרנות אילו Paroxetine הראה יעילות בשלושת האשכולות. מטא-אנליזות ומטא-אנליזות רשת מראות כי קבוצה זו אינה צפויה לגרום לשינוי מובהק בלחץ הדם הסיסטולי או הדיאסטולי בקרב הסובלים מדיכאון. מחקרים אחרים מדגימים דווקא ירידה בלחץ הדם הדיאסטולי בקרב חולים עם יתר לחץ דם (35). עם זאת, Fluoxetine עלול לגרום לעלייה קלה בלחץ הדם הסיסטולי (ממוצע של כ-2-3 מ"מ כספית), אך ממצא זה אינו נחשב בעל משמעות קלינית ברוב המטופלים (36).
- **תכשירים ממשפחת ה-SNRI (Venlafaxine)**: Venlafaxine מומלץ גם הוא כטיפול ב-PTSD ע"י ה-US department of VA מינון ממוצע של Venlafaxine בשחרור מושהה של 225 מ"ג ליום מקושר להפחתה גדולה ומשמעותית יותר מ-Sertraline בתסמיני PTSD כפי שנמדדו באמצעות CAPS (37). תרופה זו עלולה לגרום לעלייה בלחץ הדם התלוייה במינון, כאשר הסיכון ומידת העלייה בלחץ הדם תלויים במינון אך הן לרוב מתונות (10-16 מ"מ כספית) (38).
- **(Bupropion) Norepinephrine/Dopamine Reuptake Inhibitor**: אף שאינו יעיל לטיפול בתסמיני הליבה של PTSD תרופה זו הראתה תועלת בהפחתת תסמינים דיכאוניים נלווים ועשויה להיות שימושית במצבי תחלואה נלווים כגון התמכרות למתאמפטמין (39,40). בנוסף, Bupropion הוכיחה יעילות בגמילה מעישון בקרב אנשים עם PTSD כרוני, כאשר 60% מהמטופלים שמרו על הפסקת עישון לאחר 12 שבועות במחקר ראשוני אחד (41). תרופה זו גורמת לעלייה ממוצעת בלחץ הדם הסיסטולי של 1.3 מ"מ כספית ומטופלים עם יתר לחץ דם ברקע נדרשים לניטור ל"ד תחת טיפול בתרופה.

- **(Trazodone) Serotonin antagonist/reuptake inhibitor**: חוסם את קולטני הסרוטונין 5-HT_{2A} and C וכן את הקליטה החוזרת של סרוטונין. בנוסף, בעל תכונות אנטגוניסטיות חזקות בקולטנים אלפא 1 ו-2 וכן בקולטני היסטמין. לאור זאת במינונים נמוכים של 25-150 מ"ג מודגמת רק פעילות אנטגוניסטית בקולטני 5-HT_{2A}, אלפא 1, ו-H1 ולכן מסייעת בטיפול באינסומניה. Trazodone נרשמת במקביל לטיפול ב-SSRI בטיפול בהפרעת שינה הקשורה בדיכאון או כתופעת לוואי של SSRI. Trazodone הראתה יעילות בהפחתת תסמיני PTSD במיוחד אינסומניה וסיוטים. במחקר תצפיתי דווח כי 72% מהמטופלים מצאו אותו מועיל בהפחתת סיוטים, ו-92% דיווחו על שיפור בהירדמות (42). מינונים של 50-200 מ"ג בלילה הם לרוב יעילים לטיפול בבעיות שינה אלו. Trazodone עלולה להוריד את לחץ הדם, ובעיקר מקושרת לתת-לחץ דם אורטוסטטי. השפעה זו נובעת בעיקר מפעילותה על קולטנים α1 אדרנרגיים. הסיכון לתת-לחץ דם הוא תלוי מינון ובולט יותר במינונים גבוהים המשמשים לטיפול בדיכאון (למשל 150-400 מ"ג ליום), אך הוא עלול להופיע גם במינונים נמוכים יותר הניתנים לטיפול באינסומניה. בגלל פעילות של Trazodone על קולטני אלפא, חשוב להיזהר מאינטרקציה אדטיבית עם אלפא-בלוקרים אחרים כגון Doxazosin וחשוב לנטר את לחץ הדם (43).

- **(Risperidone, Quetiapine, Aripiprazole) Antipsychotics**: לעתים משמשים כאוגמנטציה לטיפול בתסמינים חלקיים/עמידים של PTSD או בהפרעות פסיכוטיות נלוות; עם זאת, הראיות לשימוש שגרתי מוגבלות ומעורבות. Risperidone הינו אלפא 1 בלוקר וההשפעה הממוצעת על לחץ הדם היא מתונה ואינה משמעותית קלינית ברוב המטופלים, אך היא עלולה לגרום לתת-לחץ דם אורטוסטטי ולהתעלפות בחלק קטן מהמטופלים. Quetiapine, אנטי פסיכוטי נוסף, נמצא בשימוש נרחב ב-PTSD. מחקר אקראי מבוקר בן 12 שבועות מצא שיפור מובהק עם Quetiapine במינון ממוצע = 258 מ"ג/יום; מינון מרבי = 800 מ"ג/יום בהשוואה לפלצבו בציון הכולל של CAPS בתת-המדדים של חודרנות ועוררות יתר, וכן בתסמיני חרדה ודיכאון (48). Quetiapine עלול לגרום הן לירידה והן לעלייה בלחץ הדם. התרופה מקושרת לתת-לחץ דם אורטוסטטי, במיוחד בתקופת טיטרציה במינון בשבועות הראשונים, בשל תכונות האנטגוניזם שלו לקולטנים α1 אדרנרגיים, אך ישנן עבודות שמראות כי אינה גורמת לשינוי משמעותי קליני בלחץ הדם (לא אורטוסטטי) (49). לעומת זאת, סקירה רטרוספקטיבית של 403 נבדקים שטופלו ב-Quetiapine במינון ממוצע 116.8 מ"ג למשך 44 חודשים הדגימה עליות בלחץ הדם הסיסטולי +1.95 מ"מ כספית ובלחץ הדם הדיאסטולי +1.97 מ"מ כספית (50). בנוסף, סקירה שיטתית ומטא-אנליזה של תרופות אנטיפסיכוטיות מדור שני בסכיזופרניה דיווחה כי Quetiapine XR (בשחרור מושהה) הראה את העלייה הגבוהה ביותר בלחץ הדם הסיסטולי והדיאסטולי, ככל הנראה כי המטבוליט הפעיל של Quetiapine הנקרא Norquetiapine מגביר נוראפניפרין בסינפסה ע"י עיכוב ה-Norepinephrine reuptake transporter (51). Aripiprazole הראה שיפור מובהק בתסמיני PTSD במספר מחקרים ובסקירה שיטתית. לדוגמה, מחקר open-label הראה ירידה בציון הכולל של CAPS מ-78.2 ל-60.0 משמעותי סטטיסטי, מחקר פיילוט אקראי מבוקר הצביע אף הוא על תועלת פוטנציאלית, כאשר אריפריזול הראה עדיפות על פני פלצבו בהפרש של 20-9 בציון ה-CAPS (52,53). האנטגוניזם של Aripiprazole לקולטנים α1 אדרנרגיים עלול לגרום לאורטוסטטיזם בשכיחות נמוכה ולהגביר את ההשפעות המורידות לחץ דם של תרופות נוגדות יתר לחץ דם. במתנדבים בריאים הודגם כי מנה פומית יחידה של 10 מ"ג Aripiprazole גרמה לירידה חולפת הן בלחץ הדם הסיסטולי והן בדיאסטולי (ירידה ממוצעת של 9.3 מ"מ כספית ו-6.2 מ"מ כספית, בהתאמה) (54).

- **היבטים מטבוליים ועלייה במשקל**: חלק מהתרופות הפסיכיאטריות (בדגש על SSRI ועל אנטי-פסיכוטיים אטיפיים המשמשים לעיתים כטיפול אדג'ובנטי) ב-PTSD קשורות לעלייה במשקל ולהתפתחות תסמונת מטבולית. במטופלים עם יתר לחץ דם או סיכון קרדיווסקולרי מוגבר, יש להדגיש את החשיבות הקריטית של התערבות באורח חיים, הכוללת תזונה מותאמת ופעילות גופנית, כחלק בלתי נפרד מהניהול הכולל של המטופל.

- לא כל ה-SSRIs והאנטיפסיכוטיים נושאים את אותו סיכון לתופעות לוואי קרדיומטבוליות. Paroxetine מקושרת ב-17% שכיחות לעלייה במשקל מעל 7 ק"ג ממשקל הבסיס (58). כמו כן, Citalopram מקושרת לעלייה במשקל (2.6%-0.4% עלייה ממשקל הבסיס) במיוחד בקרב מטופלים עם מטבוליזם איטי של התרופה בעקבות פולימורפיזם של CYP2C19 (59). לציין כי Venlafaxine הודגם כפחות קשור בעלייה במשקל.

מבין האנטיפסיכוטיים שהוזכרו לטיפול ב- PTSD, Quetiapine ו- risperdone קשורים בסיכון גבוה לעלייה במשקל ואילו Aripiprazole קשור בפחות סיכון (61)(65).

סיכום: תרופות ל- PTSD והשפעתם על לחץ הדם

קבוצה תרפויטית / שם גנרי	השפעה על לחץ דם ומנגנון	המלצות קליניות	אינטראקציות עם תרופות ללחץ דם
SSRIs	ללא השפעה משמעותית ברוב המטופלים; השפעה מינימלית על מערכת העצבים האוטונומית.	שימוש כקו ראשון; הערכה קרדיוסקולרית בבסיס ומעקב שגרתי.	אין התוויות נגד מוחלטות; תיתכנה אינטראקציות כלליות אך לא ספציפיות.
SNRIs	עלולה להעלות לחץ דם (במיוחד Venlafaxine) בשל עיכוב ספיגת נוראפינפרין במינונים גבוהים.	ניטור לחץ דם בבסיס ובאופן תקופתי; זהירות ביתר לחץ דם לא מאוזן.	עלולה לעכב שליטה בלחץ דם; יש לנטר לעתים קרובות יותר בעת התחלת טיפול.
Prazosin	מוריד לחץ דם; עלול לגרום לתת-לחץ דם תנוחתי (אורטוסטטי).	התחלה במינון נמוך, העלאה איטית ובדיקת סימנים חיוניים בעמידה.	השפעה אדטיבית (מצטברת) עם תרופות אחרות ללחץ דם; מצריך לעתים התאמת מינון.
אנטיפסיכוטיים דור שני	משתנה; תופעות מטבוליות עלולות להעלות ל"ד בטווח הרחוק; לעתים ירידה אקוטית ואורתוסטטיזם בתחילת הטיפול.	מעקב מטבולי (משקל, גלוקוז, ליפידים) וניטור לחץ דם בבסיס ובמעקב.	עלולים לפגוע באיזון לחץ דם בטווח הארוך; סיכון לתת-לחץ דם תנוחתי בשילוב עם תרופות אחרות.
Clonidine	מוריד לחץ דם ודופק דרך מנגנון אלפא-2 מרכזי.	מעקב אחר לחץ דם ודופק; התאמת מינונים של תרופות אחרות ללחץ דם במידת הצורך.	השפעה אדטיבית עם תרופות אחרות להורדת לחץ דם ודופק.

PTSD כגורם סיכון למחלות קרדיוסקולריות ויתר לחץ דם כמתווך

PTSD מהווה גורם סיכון משמעותי ובלתי תלוי למחלות לב וכלי דם. מחקרים רבים מראים תוספת סיכון משמעותית לתחלואה קרדיוסקולרית: מטאנליזות מדווחות על סיכון גבוה ב- 41.7% לכל מחלת לב וכלי דם ועל סיכון גבוה ב- 107.4% לשבץ מוחי בקרב אנשים עם PTSD (67). קשר זה מוסבר על ידי חוסר ויסות מערכת האוטונומית, דלקת מערכתית ותגובות ואזוקונסטריקטוריות מוגברות למצבי דחק, וכן גורמים התנהגותיים (68,69). ליתר לחץ דם יש תפקיד משמעותי בתיווך הקשר בין PTSD לבין אירועים קרדיוסקולריים חמורים (MACE) והוא מסביר מעל 36% מהקשר בין ההפרעה לבין תחלואה קרדיוסקולרית משמעותית (70). בנוסף, הקשר הוא דו-כיווני: אירועים קרדיוסקולריים עצמם עלולים לעורר PTSD ובכך להחמיר עוד יותר את הפרוגנוזה הקרדיוסקולרית. מכאן החשיבות ואיזון הדק בין טיפול גורמי סיכון קרדיוסקולריים כגון יתר לחץ דם לבין שליטה וטיפול בתסמיני ה- PTSD.

היבטי היענות לטיפול (Adherence) והשלכותיהם על בחירת המשטר התרופתי

היענות לטיפול תרופתי מהווה אתגר מרכזי בניהול יתר לחץ דם בקרב מטופלים עם PTSD. נתונים מראים כי אוכלוסייה זו נוטה לשיעורים גבוהים יותר של היענות ירודה, הכוללת דילוג על מינונים או הפסקה מוקדמת של הטיפול. גורמים לכך עשויים לכלול פגיעה בזיכרון ובתפקודים ניהוליים (הנפוצים ב- PTSD), הימנעות מפעולות המזכירות את המצב החולי, או חשש מתופעות לוואי שעלולות להתפרש כהחמרה של תסמיני עוררות.

במטרה לשפר את ההיענות לטיפול ולהבטיח איזון המודינמי לאורך זמן, מומלץ לאמץ את העקרונות הבאים:

- **פישוט המשטר התרופתי:** יש להעדיף משטרים טיפוליים של פעם ביום (Once-daily dosing). שימוש בתכשירים משולבים במינון קבוע (**Fixed-Dose Combinations - FDCs**) הוכח כאסטרטגיה יעילה לשיפור ההיענות והפחתת הנטל התרופתי במטופלים אלו.
- **אינטגרציה של הטיפול:** יש להציג את הטיפול ביתר לחץ דם כחלק בלתי נפרד מתוכנית השיקום הכוללת של ה-PTSD ולא כטיפול נפרד במחלה כרונית נוספת. הסבר מפורט למטופל על הקשר הישיר בין איזון לחץ הדם לבין הפחתת תסמינים גופניים המטרידים אותו ביומיום - כגון דפיקות לב (Palpitations), כאבי ראש ועייפות - עשוי להגביר את המוטיבציה לשימור הטיפול.
- **חינוך לבריאות ומניעת תחלואה קרדיווסקולרית (cvd):** העלאת המודעות לקשר שבין עקה פסיכולוגית לבין נזק וסקולרי ארוך טווח חיונית ליצירת ברית טיפולית חזקה בין המטופל לצוות המטפל.

היקפי התופעה והשלכותיה הלאומיות בישראל שלאחר ה-7 באוקטובר

האירועים הטראומטיים של ה-7 באוקטובר ומלחמת "חרבות ברזל" שעקבותיהם, חוללו תמורה חסרת תקדים בבריאות הציבור בישראל, עם השלכות צפויות על הפרופיל הקרדיו-מטבולי הלאומי. ההשפעה הנרחבת על מצבה הנפשי של האוכלוסייה בכלל, ועל קבוצות סיכון ממוקדות בפרט, ובהן עשרות אלפי לוחמים במילואים ובסדיר, ניצולים מהטבח ביישובי העוטף ובמסיבות, ואוכלוסיות המפונים, מציבה את מדינת ישראל בפני גל מאוחר צפוי של תחלואה פיזיולוגית.

לאור המתאם המובהק בין חומרת התסמינים הפוסט-טראומטיים לבין פתוגנזה של יתר לחץ דם, אנו צפויים לעלייה ניכרת בשכיחות המחלה בקרב קהלים צעירים ובריאים בבסיסם, אשר ללא התערבות יזומה עלולים לפתח שינויים וסקולריים בלתי הפיכים בגיל מוקדם. הבנה זו מחייבת את הקהילה הרפואית בישראל לאמץ גישה פרו-אקטיבית:

1. **העמקה קלינית באבחון:** שילוב כלי סקירה ל-PTSD כחלק מהערכה שגרתית של חולי יתר לחץ דם, ושימוש נרחב יותר בטכנולוגיות ניטור (כגון ABPM) לזיהוי דפוסי לחץ דם לביליים וליליים האופייניים לנפגעי טראומה.
2. **תהליכי למידה לאומיים:** גיבוש פרוטוקולים טיפוליים רב-מערכתיים המשלבים קרדיו-לוגיה, נפרולוגיה ורפואת משפחה עם שירותי בריאות הנפש, במטרה להעניק מענה הוליסטי המפחית הן את הנטל הנפשי והן את הסיכון הקרדיווסקולרי העתידי.

ההתמודדות עם השלכות ה-7 באוקטובר אינה מסתכמת בטיפול בנפש בלבד; היא מחייבת ערנות רפואית גבוהה למניעת הפיכתה של הטראומה הנפשית למגפה של יתר לחץ דם ותחלואה וסקולרית בקרב הדור הצעיר בישראל.

מגבלות ופערי ידע

על אף העדויות המצטברות, חשוב להכיר במגבלות הידע הקיים בתחום זה. מרבית הנתונים העומדים לרשותנו כיום מתבססים על מחקרי חתך ותצפית, וקיים מחסור במחקרים פרוספקטיביים ארוכי טווח העוקבים אחר ההתפתחות הכרונולוגית של פתולוגיה וסקולרית מרגע החשיפה לטראומה.

נדרשת עבודה מחקרית נוספת לצורך גיבוש הגדרה קלינית מדויקת יותר של "יתר לחץ דם תלוי PTSD", וגיבוש אסטרטגיות טיפוליות שיוכלו לאזן הן את התסמינים הנפשיים והן את הערכים ההמודינמיים.

מקורות

1. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiological reviews*. 2007;87(3):873-904.
2. Cohen S, Janicki-Deverts D, Doyle WJ, Miller GE, Frank E, Rabin BS, et al. Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012;109(16):5995-9.
3. Steptoe A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2012;9(6):360-70.
4. Whitworth JA, Schyvens CG, Zhang Y, Mangos GJ, Kelly JJ. Glucocorticoid-induced hypertension: from mouse to man. *Clinical & Experimental Pharmacology & Physiology*. 2001;28(12).
5. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *International journal of cardiology*. 2010;141(2):122-31.
6. Chalmers JA, Quintana DS, Abbott MJ-A, Kemp AH. Anxiety disorders are associated with reduced heart rate variability: a meta-analysis. *Frontiers in psychiatry*. 2014;5:80.
7. Spruill TM. Chronic psychosocial stress and hypertension. *Current hypertension reports*. 2010;12(1):10-6.
8. Whooley MA, De Jonge P, Vittinghoff E, Otte C, Moos R, Carney RM, et al. Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *Jama*. 2008;300(20):2379-88.
9. Paulus EJ, Argo TR, Egge JA. The impact of posttraumatic stress disorder on blood pressure and heart rate in a veteran population. *Journal of traumatic stress*. 2013;26(1):169-72.
10. Burg MM, Brandt C, Buta E, Schwartz J, Bathulapalli H, Dziura J, et al. Risk for incident hypertension associated with posttraumatic stress disorder in military veterans and the effect of posttraumatic stress disorder treatment. *Psychosomatic medicine*. 2017;79(2):181-8.
11. Fonkoue IT, Norrholm SD, Marvar PJ, Li Y, Kankam ML, Rothbaum BO, et al. Elevated resting blood pressure augments autonomic imbalance in posttraumatic stress disorder. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2018;315(6):R1272-R80.
12. Edmondson D, Sumner JA, Kronish IM, Burg MM, Oyesiku L, Schwartz JE. The association of posttraumatic stress disorder with clinic and ambulatory blood pressure in healthy adults. *Psychosomatic medicine*. 2018;80(1):55-61.
13. Bublitz MH, Nillni Y, Nugent NR, Sanapo L, Habr N, Bourjeily G. Posttraumatic stress disorder, diurnal cortisol, and ambulatory blood pressure in early and late pregnancy. *Journal of traumatic stress*. 2023;36(1):239-46.
14. Lee SY, Park CL, Cilhoroz BT, Pescatello LS. PTSD symptom clusters and cardiovascular responses to stress: Reactivity and recovery. *Journal of psychosomatic research*. 2022;161:110996.
15. Ulmer CS, Calhoun PS, Bosworth HB, Dennis MF, Beckham JC. Nocturnal blood pressure non-dipping, posttraumatic stress disorder, and sleep quality in women. *Behavioral Medicine*. 2013;39(4):111-21.
16. Sumner JA, Kubzansky LD, Roberts AL, Gilsanz P, Chen Q, Winning A, et al. Post-traumatic stress disorder symptoms and risk of hypertension over 22 years in a large cohort of younger and middle-aged women. *Psychological Medicine*. 2016;46(15):3105-16.
17. Conen D, Bamberg F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of hypertension*. 2008;26(7):1290-9.

18. Siu AL, Force* UPST. Screening for high blood pressure in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine*. 2015;163(10):778-86.
19. Reist C, Streja E, Tang CC, Shapiro B, Mintz J, Hollifield M. Prazosin for treatment of post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *CNS Spectr*. 2021 Aug;26(4):338-344. doi: 10.1017/S1092852920001121.
20. Singh B, Hughes AJ, Mehta G, Erwin PJ, Parsaik AK. Efficacy of Prazosin in Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2016 Jul 28;18(4). doi: 10.4088/PCC.16r01943.
21. Raskind MA, Peterson K, Williams T, Hoff DJ, Hart K, Holmes H, Homas D, Hill J, Daniels C, Calohan J, Millard SP, Rohde K, O'Connell J, Pritzl D, Feiszli K, Petrie EC, Gross C, Mayer CL, Freed MC, Engel C, Peskind ER. A trial of prazosin for combat trauma PTSD with nightmares in active-duty soldiers returned from Iraq and Afghanistan. *Am J Psychiatry*. 2013 Sep;170(9):1003-10. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12081133.
22. Torvik D, Madsbu HP. An open one-year comparison of doxazosin and prazosin for mild to moderate essential hypertension. *Am J Cardiol*. 1987 May 29;59(14):68G-72G. doi: 10.1016/0002-9149(87)90160-3.
23. Back SE, Flanagan JC, Mintz J, Brady KT, Jones J, Jarnecke AM, Joseph JE, Shirley DW, Malcolm RJ, Hamner M, Litz BT, Niles BL, Young-McCaughan S, Keane TM, Peterson AL. A Double-Blind Randomized Controlled Trial of Doxazosin for Co-Occurring PTSD and Alcohol Use Disorder in Veterans. *J Clin Psychiatry*. 2023 Mar 8;84(2):21m14367. doi: 10.4088/JCP.21m14367.
24. Richards A, Santistevan AC, Yack LM, West AC, Berg E, Pracar S, Batki SL, Seal KH, Neylan TC. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of doxazosin for posttraumatic distressing dreams and sleep disturbance in men and women with posttraumatic stress. *J Clin Sleep Med*. 2025 Dec 1;21(12):2165-2179. doi: 10.5664/jcsm.11908.
25. Heran BS, Galm BP, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of alpha blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Aug 15;2012(8):CD004643. doi: 10.1002/14651858.
26. Neylan TC, Lenoci M, Samuelson KW, Metzler TJ, Henn-Haase C, Hierholzer RW, Lindley SE, Otte C, Schoenfeld FB, Yesavage JA, Marmar CR. No improvement of posttraumatic stress disorder symptoms with guanfacine treatment. *Am J Psychiatry*. 2006 Dec;163(12):2186-8. doi: 10.1176/appi.ajp.163.12.2186.
27. Davis LL, Ward C, Rasmusson A, Newell JM, Frazier E, Southwick SM. A placebo-controlled trial of guanfacine for the treatment of posttraumatic stress disorder in veterans. *Psychopharmacol Bull*. 2008;41(1):8-18. PMID: 18362867.
28. Burek GA, Waite MR, Heslin K, Liewen AK, Yaqub TM, Larsen SE. Low-dose clonidine in veterans with Posttraumatic stress disorder. *J Psychiatr Res*. 2021 May;137:480-485. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.03.008.
29. FDA Label: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=dfb5fdd-06c0-4275-9f89-9e12b3adf8a9>. Accessed, February 2026.
30. Li H, Zhang Z, Yang S, Zhu G. Systematic review and meta-analysis of propranolol in the prevention and treatment of post-traumatic stress disorder. *Front Pharmacol*. 2025 Jan 29;16:1545493. doi: 10.3389/fphar.2025.1545493.
31. Raut SB, Canales JJ, Ravindran M, Eri R, Benedek DM, Ursano RJ, Johnson LR. Effects of propranolol on the modification of trauma memory reconsolidation in PTSD patients: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2022 Jun;150:246-256. doi: 10.1016/j.jpsychires.2022.03.045.

32. Zweifler A, Esler M. Blood pressure, renin activity and heart rate changes during propranolol therapy of hypertension. *Am J Cardiol.* 1977 Jul;40(1):105-9. doi: 10.1016/0002-9149(77)90108-4.
33. US Department of Veterans Affairs PTSD Guidelines 2023: <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/MH/ptsd/>. Accessed February 2026.
34. Cipriani A, Williams T, Nikolakopoulou A, Salanti G, Chaimani A, Ipser J, Cowen PJ, Geddes JR, Stein DJ. Comparative efficacy and acceptability of pharmacological treatments for post-traumatic stress disorder in adults: a network meta-analysis. *Psychol Med.* 2018 Sep;48(12):1975-1984. doi: 10.1017/S003329171700349X.
35. Pillinger T, Arumuham A, McCutcheon RA, D'Ambrosio E, Basdanis G, Branco M, Carr R, Finelli V, Furukawa TA, Gee S, Heald A, Jauhar S, Ma Z, Mancini V, Moulton C, Salanti G, Taylor DM, Tomlinson A, Young AH, Efthimiou O, Howes OD, Cipriani A. The effects of antidepressants on cardiometabolic and other physiological parameters: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2025 Nov 1;406(10515):2063-2077. doi: 10.1016/S0140-6736(25)01293-0.
36. Zhang L, Li G, Liu M. A meta-analysis on the association between SSRIs and blood pressure in patients with CVD and depression. *J Affect Disord.* 2023 Nov 1;340:181-188. doi: 10.1016/j.jad.2023.08.032.
37. Davidson J, Rothbaum BO, Tucker P, Asnis G, Benattia I, Musgnung JJ. Venlafaxine extended release in posttraumatic stress disorder: a sertraline- and placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol.* 2006 Jun;26(3):259-67. doi: 10.1097/01.jcp.0000222514.71390.c1.
38. Venlafaxine. FDA Drug Label. Food and Drug Administration. Updated date: 2023-10-30.
39. Cañive JM, Clark RD, Calais LA, Qualls C, Tuason VB. Bupropion treatment in veterans with posttraumatic stress disorder: an open study. *J Clin Psychopharmacol.* 1998 Oct;18(5):379-83. doi: 10.1097/00004714-199810000-00005.
40. Kneebusch J, Farhadian S. Bupropion in Comorbid Post-Traumatic Stress Disorder and Methamphetamine Use Disorder. *J Pharm Pract.* 2025 Feb;38(1):208-211. doi: 10.1177/08971900241276698.
41. Hertzberg MA, Moore SD, Feldman ME, Beckham JC. A preliminary study of bupropion sustained-release for smoking cessation in patients with chronic posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2001 Feb;21(1):94-8. doi: 10.1097/00004714-200102000-00017.
42. Warner MD, Dorn MR, Peabody CA. Survey on the usefulness of trazodone in patients with PTSD with insomnia or nightmares. *Pharmacopsychiatry.* 2001 Jul;34(4):128-31. doi: 10.1055/s-2001-15871.
43. Trazodone Hydrochloride. FDA Drug Label. Food and Drug Administration. Updated date: 2025-08-21. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=71961ab1-951d-1493-f76c-2ff25cca2a85>.
44. Pae CU, Lim HK, Peindl K, Ajwani N, Serretti A, Patkar AA, Lee C. The atypical antipsychotics olanzapine and risperidone in the treatment of posttraumatic stress disorder: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Int Clin Psychopharmacol.* 2008 Jan;23(1):1-8. doi: 10.1097/YIC.0b013e32825ea324.
45. Krystal JH, Rosenheck RA, Cramer JA, Vessicchio JC, Jones KM, Vertrees JE, Horney RA, Huang GD, Stock C; Veterans Affairs Cooperative Study No. 504 Group. Adjunctive risperidone treatment for antidepressant-resistant symptoms of chronic military service-related PTSD: a randomized trial. *JAMA.* 2011 Aug 3;306(5):493-502. doi: 10.1001/jama.2011.1080.
46. Watts BV, Schnurr PP, Mayo L, Young-Xu Y, Weeks WB, Friedman MJ. Meta-analysis of the efficacy of treatments for posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry.* 2013 Jun;74(6):e541-50. doi: 10.4088/JCP.12r08225.

47. Pivac N, Kozarić-Kovacic D. Pharmacotherapy of treatment-resistant combat-related posttraumatic stress disorder with psychotic features. *Croat Med J*. 2006 Jun;47(3):440-51.
48. Villarreal G, Hamner MB, Cañive JM, Robert S, Calais LA, Durklaski V, Zhai Y, Qualls C. Efficacy of Quetiapine Monotherapy in Posttraumatic Stress Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 2016 Dec 1;173(12):1205-1212. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.15070967.
49. Dubath C, Piras M, Gholam M, Laaboub N, Grosu C, Sentissi O, Gamma F, Solida A, von Gunten A, Conus P, Eap CB. Effect of Quetiapine, from Low to High Dose, on Weight and Metabolic Traits: Results from a Prospective Cohort Study. *Pharmacopsychiatry*. 2021 Nov;54(6):279-286. doi: 10.1055/a-1525-2820.
50. Carr CN, Lopchuk S, Beckman ME, Baugh TB. Evaluation of the use of low-dose quetiapine and the risk of metabolic consequences: A retrospective review. *Ment Health Clin*. 2016 Nov 3;6(6):308-313. doi: 10.9740/mhc.2016.11.308.
51. Rognoni C, Bertolani A, Jommi C. Second-Generation Antipsychotic Drugs for Patients with Schizophrenia: Systematic Literature Review and Meta-analysis of Metabolic and Cardiovascular Side Effects. *Clin Drug Investig*. 2021 Apr;41(4):303-319. doi: 10.1007/s40261-021-01000-1.
52. Robert S, Hamner MB, Durkalski VL, Brown MW, Ulmer HG. An open-label assessment of aripiprazole in the treatment of PTSD. *Psychopharmacol Bull*. 2009;42(1):69-80.
53. Naylor JC, Kilts JD, Bradford DW, Strauss JL, Capehart BP, Szabo ST, Smith KD, Dunn CE, Conner KM, Davidson JR, Wagner HR, Hamer RM, Marx CE. A pilot randomized placebo-controlled trial of adjunctive aripiprazole for chronic PTSD in US military Veterans resistant to antidepressant treatment. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015 May;30(3):167-74. doi: 10.1097/YIC.000000000000061.
54. Belmonte C, Ochoa D, Román M, Cabaleiro T, Tategón M, Sánchez-Rojas SD, Abad-Santos F. Evaluation of the Relationship Between Pharmacokinetics and the Safety of Aripiprazole and Its Cardiovascular Effects in Healthy Volunteers. *J Clin Psychopharmacol*. 2016 Dec;36(6):608-614. doi: 10.1097/JCP.0000000000000577.
55. Kim SH, Huh Y, Jung CH, Park HS. Cardiometabolic Diseases after Weight Gain and Its Associated Factors among Korean Adults: Using National Sample Cohort. *Obes Facts*. 2026;19(1):32-46. doi: 10.1159/000547165.
56. Dong Y, Gong Y, Han Y, Yu H, Zeng X, Chen Z, An R, Sun N, Chen Z, Yin X. Body weight, weight change and the risk of cardiovascular disease in patients with hypertension: a primary-care cohort study. *Int J Obes (Lond)*. 2023 Sep;47(9):848-854. doi: 10.1038/s41366-023-01335-z.
57. Zheng J, Zhang Y, Rasheed H, Walker V, Sugawara Y, Li J, Leng Y, Elsworth B, Wootton RE, Fang S, Yang Q, Burgess S, Haycock PC, Borges MC, Cho Y, Carnegie R, Howell A, Robinson J, Thomas LF, Brumpton BM, Hveem K, Hallan S, Franceschini N, Morris AP, Köttgen A, Pattaro C, Wuttke M, Yamamoto M, Kashihara N, Akiyama M, Kanai M, Matsuda K, Kamatani Y, Okada Y, Walters R, Millwood IY, Chen Z, Davey Smith G, Barbour S, Yu C, Åsvold BO, Zhang H, Gaunt TR. Trans-ethnic Mendelian-randomization study reveals causal relationships between cardiometabolic factors and chronic kidney disease. *Int J Epidemiol*. 2022 Jan 6;50(6):1995-2010. Doi: 10.1093/ije/dyab203.
58. Fava M, Judge R, Hoog SL, Nilsson ME, Koke SC. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with long-term treatment. *J Clin Psychiatry*. 2000 Nov;61(11):863-7. doi: 10.4088/jcp.v61n1109.

59. Ricardo-Silgado ML, Singh S, Cifuentes L, Decker PA, Gonzalez-Izundegui D, Moyer AM, Hurtado MD, Camilleri M, Bielinski SJ, Acosta A. Association between CYP metabolizer phenotypes and selective serotonin reuptake inhibitors induced weight gain: a retrospective cohort study. *BMC Med.* 2022 Jul 26;20(1):261. doi: 10.1186/s12916-022-02433-x.
60. Pillinger T, Arumuham A, McCutcheon RA, D'Ambrosio E, Basdanis G, Branco M, Carr R, Finelli V, Furukawa TA, Gee S, Heald A, Jauhar S, Ma Z, Mancini V, Moulton C, Salanti G, Taylor DM, Tomlinson A, Young AH, Efthimiou O, Howes OD, Cipriani A. The effects of antidepressants on cardiometabolic and other physiological parameters: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2025 Nov 1;406(10515):2063-2077. doi: 10.1016/S0140-6736(25)01293-0.
61. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumuham A, Hindley G, Beck K, Natesan S, Efthimiou O, Cipriani A, Howes OD. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2020 Jan;7(1):64-77. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30416-X.
62. Sonim P, Ferreira RM, Lourenço I, Fernandes L, Ferreira AR. Metabolic Adverse Effects of Low-Dose Quetiapine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2025 Nov;152(5):328-340. doi: 10.1111/acps.70023.
63. Parmar A, Hulme D, Hacking D, Shymko G, Dragovic M, Terina G, Waters F. Aripiprazole in young people with early psychosis: a systematic review and meta-analysis of weight gain. *Australas Psychiatry.* 2022 Feb;30(1):90-94. doi: 10.1177/10398562211037334.
64. Piras M, Popovic I, Ranjbar S, Grosu C, Laaboub N, Sentissi O, Lakhali MH, Gamma F, Plessen KJ, von Gunten A, Conus P, Eap CB. Aripiprazole dose associations with metabolic adverse effect: Results from a longitudinal study. *Schizophr Res.* 2024 Aug;270:403-409. doi: 10.1016/j.schres.2024.07.007.
65. Piras M, Dubath C, Gholam M, Laaboub N, Grosu C, Gamma F, Solida A, Plessen KJ, von Gunten A, Conus P, Eap CB. Daily Dose Effects of Risperidone on Weight and Other Metabolic Parameters: A Prospective Cohort Study. *J Clin Psychiatry.* 2022 May 9;83(4):21m14110. doi: 10.4088/JCP.21m14110.
66. Li L, Yoo ES, Li X, Wyler SC, Chen X, Wan R, Arnold AG, Birnbaum SG, Jia L, Sohn JW, Liu C. The atypical antipsychotic risperidone targets hypothalamic melanocortin 4 receptors to cause weight gain. *J Exp Med.* 2021 Jul 5;218(7):e20202484. doi: 10.1084/jem.20202484.
67. Padhi BK, Khatib MN, Serhan HA, Gaidhane AM, Rustagi S, Zahiruddin QS, Sharma RK, Satapathy P. Cardiovascular impact of post-traumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. *Curr Probl Cardiol.* 2024 Aug;49(8):102632. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102632.
68. Martin ZT, Shah AJ, Ko YA, Sheikh SA, Daaboul O, Haddad G, Goldberg J, Smith NL, Lewis TT, Quyyumi AA, Bremner JD, Vaccarino V. Exaggerated Peripheral and Systemic Vasoconstriction During Trauma Recall in Posttraumatic Stress Disorder: A Co-Twin Control Study. *Biol Psychiatry.* 2024 Aug 15;96(4):278-286. doi: 10.1016/j.biopsych.2023.12.014.
69. Edmondson D, von Känel R. Post-traumatic stress disorder and cardiovascular disease. *Lancet Psychiatry.* 2017 Apr;4(4):320-329. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30377-7.
70. Khalil M, Sinnott SM, Civieri G, Abohashem S, Grewal SS, Hanlon E, Assefa A, Qamar I, Lau HC, Karam KA, Aldosoky W, Shin LM, Tawakol A, Seligowski AV, Osborne MT. Accelerated development of cardiovascular risk factors mediates risk for major adverse cardiovascular events in posttraumatic stress disorder. *Brain Behav Immun.* 2025 Mar;125:148-157. doi: 10.1016/j.bbi.2024.12.155.

פרק 30

תת-לחץ דם (Orthostatic Hypotension)

פרופ' גיריס יעקוב

דר' סנדרה בניזרי

פרופ' יוני שרעבי

מבוא

תת-לחץ דם (תל"ד) תנוחתי (Orthostatic Hypotension - OH) מתבטא בירידה משמעותית בלחץ הדם לאחר מעבר לעמידה, הגורמת לתסמינים אופייניים כתוצאה מתת-זילוח (Hypo perfusion) מוחי ואיברים אחרים. תל"ד תנוחתי היא הפרעה שכיחה, אשר לעתים קרובות אינה מאובחנת או שאינה זוכה להתייחסות מספקת. הפתופיזיולוגיה של הירידה בלחץ הדם נגרמת לרוב מכשל של מערכת העצבים האוטונומית בשימור לחץ דם תקין בעת עמידה, ופחות בשל הפרעות המודינמיות קרדיווסקולריות אחרות. תל"ד תנוחתי יכול להיות תסמיני, אך לעתים קרובות אינו מלווה בתסמינים (א-תסמיני). כאשר מופיעים תסמינים, הירידה בלחץ הדם בעמידה עלולה להוביל לנפילות, למצבי טרום-עילפון או לעילפון; בטווח הארוך, המצב עלול לגרום לירידה קוגניטיבית ולהוביל לתמותה מוגברת, במיוחד בקרב קשישים וחולים במחלות נירולוגיות ניווניות. (1)

הגדרות וקריטריונים

בהתאם להמלצות ועדת הקונצנזוס של האגוד האוטונומי האמריקאי (AAS) ושל האקדמיה הנירולוגית הגדירו את:

תל"ד תנוחתי (OH): ירידה מתמשכת בלחץ הדם הסיסטולי של $20 \leq$ מ"מ כספית או בלחץ הדם הדיאסטולי של $10 \leq$ מ"מ כספית, בתוך 3 דקות ממעבר לעמידה או במבחן הטיה (טילט) של $60^\circ \leq$ (טילט). (2)

יתר לחץ דם בשכיבה (SH): כמחצית מהחולים עם תל"ד תנוחתי על רקע נירוגני (neurogenic, nOH) מציגים לחץ דם גבוה בשכיבה < 140 מ"מ כספית (Supine Hypertension, HT). (3)

תל"ד מאוחר (Delayed OH): מתאר ירידה דומה בלחץ הדם המתרחשת לאחר יותר מ-3 דקות של עמידה או של מבחן הטיה (טילט), ומעיד לעתים קרובות על שלב מוקדם של הפרעה אוטונומית. רבים מחולים אלו מפתחים בהמשך תל"ד תנוחתי תסמיני. (4)

מקדם העלייה בדופק: חשוב להדגיש כי היעדר עלייה בדופק בעת ירידה בלחץ הדם תומך באבחנה של פגיעה במערכת העצבים האוטונומית, דהיינו תת-לחץ דם תנוחתי נירוגני (nOH). לעומת זאת, בחולים עם תת-לחץ דם תנוחתי שמקורו אינו במערכת העצבים האוטונומית נצפית לרוב עלייה משמעותית בדופק. לפיכך, נעשה שימוש במקדם היחס בין העלייה בדופק (ΔHR) לירידה בלחץ הדם הסיסטולי (ΔSBP) במעבר משכיבה לעמידה (עד 3 דקות). כאשר: $\Delta HR/\Delta SBP < 0.5$ מעיד על תל"ד תנוחתי נירוגני, לעומת זאת $\Delta HR/\Delta SBP > 0.5$ מעיד על תת-לחץ דם לא-ניורוגני, ללא פגיעה משמעותית במערכת העצבים האוטונומית. (5)

אפידמיולוגיה

תל"ד תנוחתי הוא מצב שכיח שמאפייניו האפידמיולוגיים משתנים לפי גיל. באוכלוסייה הצעירה (עד גיל 40) שכיחותו נמוכה יחסית ונעה סביב פחות מ-1% בלבד, לרוב על רקע גורמים הפיזיים כגון התייבשות, שימוש בתרופות או הפרעה ואזווגאלית. בקבוצת הגיל הבינונית (40-60) השכיחות עולה ל-5%-10%, בעיקר בקרב חולים עם יתר לחץ דם, סוכרת, או כאלו הנוטלים כרונית תרופות להורדת לחץ דם ותרופות פסיכיאטריות. קיימת הערכה כי חלק לא מבוטל כ-10% מכלל החולים הסובלים מתל"ד תנוחתי, לוקים גם ביתר לחץ דם.

בקרב בני 70 ומעלה השכיחות עשויה להגיע ל-30%-50%, ומעל גיל 80 אף ל-60% (במיוחד בקרב חולים השוהים במוסדות סיעודיים), בשל ירידה פיזיולוגית בתפקוד המערכת האוטונומית, רגישות מופחתת של הקולטנים האדרנרגיים והברורצפטורים, ובמקביל לירידה בהיענות (Compliance) של כלי הדם. השכיחות גבוהה במיוחד בקרב חולים עם מחלות נירולוגיות ניווניות כגון פרקינסון ו-Multiple System Atrophy (MSA), (ראה טבלה-1). (6)

חשוב לציין, כי רק שליש מהחולים עם תל"ד תנוחתי מדווחים על תסמינים. חולים הלוקים בתל"ד תנוחתי נמצאים בסיכון גבוה לנפילות ולעילפון. בקרב חולים הסובלים מתל"ד תנוחתי, שיעור הפניות למיון עולה עם הגיל ויכול להגיע ל-0.3% מכלל האשפוזים. (7,8)

רקע פתופיזיולוגי

בעת מעבר משכיבה לעמידה, כ-800 מ"ל דם נודדים מחלל בית החזה ומהאזור הספלנכני אל האגן והגפיים התחתונות בהשפעת כוח הכבידה. תנודה זו מובילה לירידה בהחזר הוורידים ובנפח הפעימה (Stroke volume) ובתפוקת הלב (Cardiac output - CO) הגורמים לירידה זמנית בלחץ הדם הנמשכת מספר שניות. באדם בריא, הברורצפטורים הממוקמים בקשת האאורטה, בסינוס הקרוטידי ובלב הימני חשים בירידה זו ומפעילים רפלקס פיצוי מיידי. רפלקס זה מתווך על ידי מרכזי המערכת האוטונומית בגזע המוח, ומתבטא תחילה בירידה בטונוס הוואגאלי ולאחריה בשפעול של המערכת הסימפתטית. (9)

בשלב הראשון, הירידה בפעילות הפרה-סימפתטית (הוואגאלית) על הלב גורמת להאצה מיידיית בקצב הלב. בשלב השני, בתוך שניות בודדות, חלה עלייה בפעילות הסימפתטית הגורמת לכיווץ עורקים וורידים המוביל לעלייה בתנגודת הפריפריית (Total Peripheral Resistance - TPR) - ולהגברת האינטרופיזם הלבבי. המערכת הסימפתטית היא הגורם החיוני ביותר לשימור לחץ הדם בעמידה, ובלעדיה לא ניתן היה להיעמד. בתוך שניות, לחץ הדם הממוצע חוזר לרמתו הבסיסית, בהתאם למשוואה: $BP = CO \times TPR$.

לפיכך, פגיעה במערכת העצבים האוטונומית, כפי שקורה במחלות נירולוגיות ניווניות (השכיחות בגיל המבוגר), היא הגורם העיקרי לתת-לחץ דם תנוחתי. נוסף על כך, שינויים קרדיווסקולריים, ירידה בנפח הדם או ליקויים בתפקוד הקולטנים האדרנרגיים עלולים אף הם לפגוע ביכולת הגוף לשמר ערכי לחץ דם תקינים בעמידה. (10)

תת-לחץ דם תנוחתי משקף כשל של המערכת הקרדיו-וסקולרית בפיצוי על השפעות כוח הכבידה. בעת מעבר לעמידה, כוח הכבידה גורם להצטברות דם (Pooling) בוורידים הגפיים התחתונות, דבר המוביל לירידה חולפת או מתמשכת בזילוח המוח. ניתן לסכם כי ליקוי באחד ממנגנוני הפיצוי, בין אם באופן חריף ובין אם כרוני, עלול להוביל לתת-לחץ דם תנוחתי על רקע הגורמים הבאים: (11)

- 1. כשל אוטונומי: (nOH - Neurogenic Orthostatic Hypotension)** נחשב לסיבה השכיחה והחמורה ביותר, הנובעת מפגיעה במערכת העצבים האוטונומי, האחראית על ויסות לחץ הדם.
- 2. ירידה בנפח הדם: (Hypovolemia)** כגון במצבי אנמיה משמעותית עקב דימום חריף, התייבשות, או מחלת Addison.

3. תפוקת לב נמוכה או ליקוי בהחזר הוורידי (Venous return): לדוגמה, אי-ספיקת לב מתקדמת, היצרות מסתם אאורטלי קשה, במקרים של דליות ורידים משמעותיות, יתר לחץ דם ריאתי קשה, או תסחיף ריאתי מסיבי. גם ירידה בהיענות וסקולארית מסיבות שונות יכולה לגרום לירידה בלחץ הדם.

4. תרופות

תרופות מקבוצות שונות יכולות לגרום או מחמירות תל"ד תנוחתי. תרופות אלה הן בעיקר חוסמי קולטנים אדרנרגיים מסוג אלפא-1; בשכיחות נמוכה בהרבה, התופעה נגרמת גם על ידי חוסמי קולטנים מסוג בטא. תרופות נוספות העלולות להחמיר תת-לחץ דם תנוחתי שייכות לקבוצת המשתנים וחוסמי תעלות הסידן, כאשר השפעה פחותה קיימת גם במעכבי רנין-אנגיוטנסין. תשומת לב מיוחדת נדרשת בשימוש בתרופות למחלת הפרקינסון ובתרופות אנטי-פסיכוטיות, הגורמות לירידת לחץ דם במנגנונים שונים. לציין, גם תרופות הגורמות לנזק במערכת העצבית האוטונומית יכולות להוביל לתל"ד תנוחתי. (12)

מחלות אשר גורמות לתת-לחץ דם תנוחתי: (מפורט בטבלה-1)

תת-לחץ דם תנוחתי נירוגני ראשוני (nOH)

תת-לחץ דם תנוחתי נירוגני ראשוני, הנובע מפגיעה ראשונית במערכת העצבים האוטונומית, הוא הסיבה הכרונית השכיחה ביותר להפרעה זו ומהווה אתגר קליני משמעותי, בהיעדר טיפול מרפא למחלות הנירודגנרטיביות הגורמות לו. מצב זה נובע מפגיעה מרכזית או פריפרית במערכת האוטונומית, המביאה לכשל בתגובה הסימפטטית הנדרשת להעלאת לחץ הדם בעמידה.

קבוצה זו של מחלות "נירודגנרטיביות" המוגדרות על-ידי הצטברות פתולוגית של α -סינוקלאין (חלבון פתולוגי) בתאי עצב או בתאי גליה (Lewy bodies), המביאה לפגיעה משמעותית במערכות האוטונומיות המרכזית והפריפרית, המוטוריות ולעתים הקוגניטיביות, וכוללת את מחלת פרקינסון, דמנציה עם גופי לוי, Lewy Body Dementia, LBD (שקיעה בחומר האפור), ניוון רב-מערכתי בחומר הלבן (שקיעה בחומר הלבן, MSA) וכשל אוטונומי פריפרי בלבד, Pure Autonomic Failure, PAF. בגלל המאפיינים הנירולוגיים המוטורים והאוטונומיים הדומים במחלות אלה, לעתים קרובות קשה להבדיל ביניהם, בעיקר בין מחלת פרקינסון ל-MSA. (13)

מכיוון שמחלות הקשורות ל- α -סינוקלאין חולקות פתולוגיה חלבונית משותפת, חולים עם אבחנה של PAF בעלי כשל אוטונומי פריפרי טהור, עשויים בהמשך לפתח (כ-30%) מחלת פרקינסון, דמנציה עם גופי לוי או (במידה פחות שכיחה) ניוון מערכתי רב-מערכתי, MSA, בתהליך המכונה "Pheno-conversion". (14)

תת-לחץ דם תנוחתי נירוגני שניוני

נירופתיות פריפריות תחושתיות ומטוריות שונות עשויות לערב את המערכת האוטונומית. סוכרת היא הסיבה השכיחה ביותר: כ-40% מחולי סוכרת סוג 2 מפתחים נירופתיה סנסו-מוטורית, אך רק כ-5-10% מפתחים נירופתיה אוטונומית, ומתוכם מיעוט סובל מתסמינים קליניים בולטים. סמנים לפגיעה אוטונומית סוכרתית כוללים טכיקרדיה במנוחה, הפרעות בריקון שלפוחית והאטה בתנועתיות מערכת העיכול. (15)

גורמים נוספים כוללים נירופתיה של סיבים קטנים, עמילואידוזיס, מחלות אוטואימוניות (כגון SLE, סקלרודרמה ותסמונת שיוגרן) וזיהום ב-HIV תסמונת גיליאן-ברה ותסמונות פאראנאופלסטיות. גם חשיפה לתרופות נירוטוקסיות, בעיקר כימותרפיות כגון Vincristine ו-Cisplatin עלולה לגרום לפגיעה אוטונומית משמעותית. (16)

מחלות לא-ניורולוגיות הגורמות לתל"ד תנוחתי:

מחלות לא-ניורולוגיות היכולות לגרום לתת-לחץ דם בשכיבה ולתת-לחץ דם תנוחתי כוללות מצבים קרדיוסקולריים כגון אי-ספיקה לבבית, היצרות או דלקת של המסתם האאורטלי, טמפונדה ותסחיף ריאתי נרחב, הפוגעים בתפוקת הלב או בהחזר הווריד. לקבוצה זו מצטרפים מצבי שוק (ספסיס, אנפילקסיס), דימומים חריפים ואנמיה קשה, המביאים לירידה בנפח הדם האפקטיבי. גם הפרעות במאזן נוזלים ומלחים, כגון דהידרציה, אובדן מלחים או אי-ספיקה כלייתית חריפה, עלולות לגרום לתת-לחץ דם.

בנוסף, הפרעות אנדוקריניות כגון אי-ספיקה של יותרת-הכליה (מחלת אדיסון), תת-פעילות קשה של בלוטת התריס, היפופיטואיטריזם, היפוגליקמיה חמורה ולעתים פיאוכרומוציטומה, משפיעות על הוויסות ההורמונלי של טונוס כלי הדם ונפח הנוזלים. מחלות כבד מתקדמות (כגון שחמת) גורמות לואזודילטציה מערכתית, ומצבים דלקתיים חריפים נדירים של מחלות ראומטולוגיות עלולים אף הם להביא לירידה משמעותית בלחץ הדם. חסרים תזונתיים קשים, ובפרט חסרים בוויטמינים מקבוצת B עשויים לפגוע בתפקוד הניורולוגי ולתרום להתפתחות תת-לחץ דם. (17)

מצב ייחודי הוא תל"ד ראשוני (Constitutional or Essential Hypotension) מוגדר כלחץ דם נמוך מובנה גנטית, עם שכיחות משפחתית. הוא וריאנט תקין שבו לחץ הדם נמוך כרונית, סיסטולי מתחת ל-100 מ"מ כ"ל ללא ירידה בעת מעבר משכיבה לעמידה. לרוב מתואר אצל נשים צעירות ובעלי טונוס וגאלי גבוה עם רגישות יתר של הברורפלקס. המצב שכיח (כ-5%) ואינו מהווה סיבה לסיכון בריאותי, ואף מלווה בתוחלת חיים ארוכה. נשים אלה מתאפיינות ע"י מסה שרירית קטנה יחסית, קריאטינין נמוך, מסה של שרירי הלב מתחת לנורמה. לרוב א-תסמיני, אך ייתכנו סחרחורת, עייפות, קור בגפיים ורגישות לעמידה, חום וקור. (18)

תסמינים של תל"ד תנוחתי:

כפי שנאמר לעיל, תל"ד תנוחתי יכול להיות אתסמיני או תסמיני. עם זאת, בחולים עם תל"ד תסמיני קיימים תסמינים משותפים ללא קשר לסיבה, הנובעים בעיקר מתת-זילוח רקמתי, ובעיקר של מערכת העצבים המרכזית. אלו כוללים סחרחורת, טשטוש ראייה, תחושת עילפון ועד עילפון הדרגתי, כאבי עורף וכתפיים "Coat-Hanger Pain", חולשה, עייפות, ירידה בקשב ו-"ערפול מוחי", וכן קוצר נשימה בעמידה בלבד, עם או בלי כאבים בחזה (Orthostatic Angina), הנובע מתת-זילוח של העורקים הכליליים בעמידה. תסמינים אלו מחמירים לרוב בעמידה ממושכת ובמאמץ.

תת-לחץ דם תנוחתי נורוגני, הנובע מכשל אוטונומי, מלווה לרוב בתסמינים נוספים הקשורים למחלת הרקע. לפיכך, בדיקה ניורולוגית מקיפה היא חיונית וכוללת הערכה של הפרעות הליכה ותנועה, אטקסיה, פרקינסוניזם (לעומת מחלת פרקינסון), פגיעה בתפקודי המוחון, הפרעות שינה וירידה קוגניטיבית-מצאים העשויים לסייע בסיווג מחלות מקבוצת המחלות מקבוצת ה- α -סינוקלאין.

התסמינים האוטונומיים וחומרתם תלויים במידת הפגיעה העצבית וכוללים היפוהידרוזיס כתמי או כללי, אי-סבילות לחום או לקור, יובש בפה (פגיעה במערכת הפרא-סימפתטית), שלפוחית נורוגנית, הפרעה בתפקוד המיני, יובש בנרתיק, תחושת שובע מוקדמת, התרוקנות קיבה איטית ועצירות.

תופעה סגולית לכשל סימפטי משמעותי היא ירידה בלחץ הדם הסיסטולי של יותר מ-20 מ"מ כ"ל לאחר ארוחה, לרוב בתוך 15-45 דקות, במיוחד לאחר ארוחות גדולות ועשירות בפחמימות, (PPH-postprandial hypotension). ממצא זה שכיח בחולים עם כשל אוטונומי חמור במחלות ניווניות מסוג α -סינוקלאין, בעיקר LBD ו-MSA וכן בניורופתיה סוכרתית, ונובע מאובדן היכולת לוויסות לחץ דם סיסטמי בעת הסתה מוגברת של דם למערכת המזנטרית לאחר ארוחה. (19,20)

בנוסף, כמחצית מהחולים הסובלים מתל"ד תנוחתי נורוגני לוקים ביתר לחץ דם בשכיבה (SH), אשר מקשה על הטיפול ומעלה תמותה, דבר שמהווה אתגר טיפולי משמעותי. (21)

אבחון תל"ד תנוחתי:

באופן שגרת, בכל חולה עם תסמינים תלויי-תנוחה יש למדוד לחץ דם במעבר משכיבה לעמידה, וכן בחולים מבוגרים עם ירידה קוגניטיבית או נפילות. אבחנת תל"ד תנוחתי פשוטה יחסית וכוללת מדידת לחץ דם ודופק לאחר לפחות 5 דקות שכיבה ולאחר 1-3 דקות עמידה. בחולים שאינם מסוגלים לעמוד ניתן לבצע מדידות במהלך בדיקת טילט, (Tilt test) אם כי אינה הכרחית לאבחנה. מאחר שהירידות בלחץ הדם שכיחות יותר בשעות הבוקר ומשתנות במהלך היום, לעתים נדרשות מדידות חוזרות.

כפי שצוין, היחס בין העלייה בדופק לירידה בלחץ הדם הסיסטולי במעבר לשכיבה-עמידה מהווה מדד חשוב המכוון לתל"ד תנוחתי נורוגני ($\Delta HR/\Delta SBP < 0.5$) לציון, ירידה משמעותית יותר בלחץ הדם, ובפרט כאשר ל"ד סיסטולי נמוך מ-90 מ"מ"כ, קשורה לתסמינים חמורים יותר ומחייבת טיפול פרטני מותאם אישית. (4)

אנמנזה ובדיקה גופנית:

מערכת העצבים האוטונומית מעצבת את מרבית איברי הגוף, ולכן פגיעתה מתבטאת במגוון תסמינים. סקירת תסמינים של תת-זילוח מוחי, הפרעות בהזעה, ותפקוד מערכת העיכול ושלפוחית השתן עשויה לכוון לפגיעה אוטונומית. בדיקה גופנית קרדיווסקולרית ונירולוגית, כוללת הערכה של סימנים אקסטר-פירמידליים, סימנים צרבולרים, הערכה עצבית פריפרית סנסורית ומוטורית, ובייחוד היעדר עלייה בדופק בעמידה (בהיעדר שימוש בחוסמי ביתא), מסייעת בזיהוי תל"ד תנוחתי נורוגני. כמו כן, רישום מחלות רקע ובירור נטילת תרופות, בעבר ובהווה.

טבלה 1: הטבלה שלהלן מסכמת באופן מובנה את הגורמים לתת-לחץ דם אורתוסטטי (OH), המחולקים לגורמים נורוגניים (nOH) ולא-נורוגניים, תוך ציון המנגנונים הפתופיזיולוגיים והדוגמאות השכיחות

Category	Mechanism	Causes	Pathology/comment
I. Neurogenic Orthostatic Hypotension (nOH): Failure of ANS to increase sympathetic vasoconstriction upon standing. Δ Heart rate / Δ Systolic BP < 0.5			
A. Central ANS Disorders	Degeneration of central autonomic pathways: brainstem, RVLM hypothalamus, intermediolateral column	MSA- Multiple System Atrophy. PD- Parkinson's Disease. DLB- Lewy Body Dementia. PAF- Pure Autonomic Failure (Ganglionic). RBD- REM sleep behavior disorder	Neurodegenerative: deposit of α -synuclein; reduced monoamine release and baroreflex failure
B. Peripheral (Secondary Autonomic Neuropathies)	Damage to postganglionic sympathetic neurons or small fibers	Diabetic Neuropathy, Amyloidosis, Anti-ganglionopathy (AAG) Paraneoplastic autonomic neuropathy, Guillain-Barré variants, Toxic (vincristine, cisplatin, alcohol)	Postganglionic sympathetic denervation leads to reduced norepinephrine at vascular terminals
C. Spinal Cord Lesions	Disruption of descending sympathetic pathways	Spinal cord injury (above T6) - Multiple sclerosis - Transverse myelitis	Loss of sympathetic tone below the lesion
D. Genetic Autonomic Failure	Inherited autonomic dysfunction	Familial dysautonomia -- Dopamine β -hydroxylase (deficiency (DBH	Rare; present in childhood with profound OH and absent sympathetic tone

II. Non-Neurogenic Orthostatic Hypotension: Intact autonomic reflexes but insufficient intravascular volume, venous return, or vascular tone: Δ Heart rate / Δ Systolic BP > 0.5

A. Hypovolemia	Reduced circulating volume	Dehydration, acute blood loss, Diuretic use, Adrenal insufficiency	Reduced venous return and effective circulating volume
B. Medications	Vasodilation, volume depletion, or impaired sympathetic activity	α -blockers, ACE-i/ARB calcium channel blockers, nitrates Tricyclic antidepressants, MAO inhibitors, SSRIs/SNRIs Antipsychotics, Levodopa, dopaminergic agents - Opioids, alcohol	Mostly, the effect is dose-dependent The presence of partial autonomic failure could affect the magnitude of OH. Beta-blockers: only during severe bradycardia
C. Cardiac Causes	Inadequate cardiac output	Heart Failure, Aortic stenosis, Pulmonary hypertension, arrhythmias	Aortic regurgitation could cause severe diastolic BP decrease
D. Venous Pooling	Reduction in preload	Varicose veins	Loss of venous valves
E. Endocrine	Volume reduction, vasodilators, and change in adrenoceptor function	Pheochromocytoma, Neuroendocrine tumors Adrenal insufficiency	Pheochromocytoma. causes hypovolemia, baroreflex dysfunction
F. Physical Deconditioning	Reduced muscle mass, loss of muscle "pump" "second heart"	Bedridden: hospital-stay Space flights	Long space flight causes reduction in volume and sympathetic tone

בירור מעבדתי:

1. **בדיקות מעבדה כלליות** הכוללות ספירת דם וכימיה עם מאזן חומצי-בסיס, תפקודי בלוטת התריס וויטמין B12. פרופיל אימונולוגי כללי יש לבצע רק כאשר קיים חשד קליני סביר. במקרה של נירופתיה פריפריית, מומלץ לבצע אלקטרופורזה של חלבוני הדם ולשקול בירור לעמילואידוזיס ול-ATTR במיוחד אם קיימת מעורבות לבבית. בירור נירולוגי לתסמונת פאראנאופלסטית שמור למקרים נדירים ואינו חלק מהבירור השגרתי.

בחולים עם PAF ניתן לשלוח בדיקת נוגדנים לקולטן הגנגליוני הכולינרגי (anti-ganglionic acetylcholine receptor). בדיקת רנין-אלדוסטרון תבצע בהתאם לחשד הקליני. כאשר ניתן, מומלץ לכל חולה לבצע בדיקת קטכולאמינים בנסיוב בשכיבה ולאחר עמידה של לפחות 10 דקות. יש לציין כי בחולים עם PAF רמות הנוראפינפרין בנסיוב נמוכות הן בשכיבה והן בעמידה, בעוד שבמחלת MSA הרמות עשויות להיות תקינות בשכיבה אך אינן עולות ואינן משתנות בעת עמידה.

2. **תפקודים אוטונומיים פרטניים:** נדרשים כאשר הממצאים הקליניים אינם חד-משמעיים או שהטיפול מתקשה לעמוד (עדיף במיטת טילט). לרוב הדבר אפשרי רק במעבדות קליניות עם מכשור ייחודי אשר מאפשר מדידה רציפה לא-פולשנית של לחץ דם ודופק. (22)

1. בדיקות לחץ דם:

מדידת לחץ דם ודופק בשכיבה ולאחריה בעמידה רגילה (Active standing) מהווה בדיקת סקר בסיסית וחיונית לאבחון תת-לחץ דם תנוחתי. במקרים נבחרים, שבהם המטופל אינו מסוגל לעמוד, ניתן לבצע מבחן טילט (Passive standing) כחלופה לעמידה; בדיקה זו מאפשרת גם הערכה של שינויים המודינמיים מתמשכים כחלק מבירור תפקוד המערכת האוטונומית. לעתים נדרש הולטר לחץ דם בשילוב רישום תסמינים, המאפשר לזהות יתר לחץ דם בשכיבה (Supine Hypertension), היעדר ירידה בלחץ הדם בלילה (Non-dipping) וכן אבחון תת-לחץ דם לאחר ארוחות.

2. הערכת תפקוד ווגאלי קרדיאלי:

מבחן נשימה עמוקה (Deep breathing test) ומבחן ולסלבה (Valsalva maneuver) משמשים להערכת שלמות המסלול הפרא-סימפטי והבקרה הברורצפטורית על קצב הלב ולחץ הדם. (22)

3. הערכת תפקוד מערכת הסימפתית הקרדיו-וסקולרית:

מבדק ולסלבה, המבוצע האופן מבוקר מקנה מידע רב גם על התפקוד הסימפטי. זה דורש ניתוח ערכי לחץ הדם הרציף של שלב II (ירידה מוגזמת של לחץ הדם) ושלב IV (עלייה בלחץ הדם מוחלשת), עקב ליקוי בתפקוד הסימפטי הוסקולארי. מבדק כוח אחיזה איזומטרית למשך 3 דקות, Hand Grip (כמורפלקס-אשר גורם לעלייה בטונוס הסימפטי ולעלייה בלחץ הדם); בחולים עם פגיעה סימפטית העלייה בלחץ הדם ממותנת. כמו כן ביצוע שונות קצב הלב (HRV) ולחץ הדם (BPV) עשויה לסייע בהבנת הפעילות הסימפתית הוסקולרית (כלי הדם) והפעילות הווגאליה הלבבית, לצד אומדן תפקוד הבארורצפטור, אשר ירוד במחלות הפוגעות במערכת האוטונומית. (23)

4. בדיקות סודומוטוריות

הערכת תפקוד בלוטות הזיעה, אשר מופעלות על ידי המערכת הסימפתית הכולינרגית, מבוצעת באמצעות בדיקת QSART ומסייעת בזיהוי פגיעה סימפתית פריפריית, בכללן נירופתיה של סיבים קטנים. הבדיקה מבוצעת רק במרכזים בודדים.

5. בדיקות מיוחדות

בדיקת התרוקנות הקיבה (SPECT scan) משמשת להערכת זמן ההתרוקנות בחולים עם חשד ל-Gastro paresis. בדיקת אוירודינמיקה חיונית לאבחון שלפוחית שתן נירוגנית במחלות שונות, ובהן סוכרת, מחלת פרקינסון וניוון רב-מערכתי (MSA). יש לציין כי בחולי MSA הפרעה בתפקוד המיני ושלפוחית שתן נירוגנית עשויות להקדים במספר שנים את הופעת התל"ד. בדיקות נוספות לאבחון נירולוגי ממוקד כוללות F-DOPA PET המסייעת בהבחנה של מחלת פרקינסון ושל מחלות אחרות מקבוצת ה- α -סינוקלאין. בנוסף, במספר מרכזים בעולם מבוצעת כיום ביופסיית עור להדגמת Lewy Bodies במחלות נירולוגיות מקבוצה זו. (24)

6. פרוגנוזה

תת-לחץ דם תנוחתי, ובייחוד הצורות הקלאסית והמאוחרת, קשור לפרוגנוזה ירודה, הכוללת סיכון מוגבר לנפילות, מחלות קרדיווסקולריות, ירידה קוגניטיבית ותמותה מוקדמת. תת-לחץ דם תנוחתי נירוגני מנבא הישרדות נמוכה יותר, במיוחד במחלות סינוקלאינופתיות, ונקשר לפגיעה באיברי מטרה וליתר לחץ דם בשכיבה.

סיכום**האטיולוגיות של תת-לחץ דם תנוחתי (OH)**

- לא עקבי: הדגמה של תת-לחץ דם תנוחתי במצבים מסוימים כמו מחלה חריפה
- עקבי (בכל מדידת לחץ דם בזמנים שונים, בנסיבות שונות, קיימת ירידת לחץ דם במעבר שכיבה לעמידה העונה לקריטריונים של OH) - OH עקבי בד"כ ממקור נירוגני (nOH)

סימפטומים של לתת-לחץ דם תנוחתי (OH)

- OH לא עקבי: סימפטומים שונים של פרה-סינקופה כפי שמפורט לעיל
- OH עקבי, קרוב לוודאי ממקור נירוגני:
 - א. מגוון סימפטומים של פרה-סינקופה.
 - ב. נפילה או אובדן הכרה ללא תחושה מקדימה: חשוב לזכור שמטופלים, בעיקר עם מחלה נירולוגית ניוונית עלולים ליפול על רקע תת-לחץ דם תנוחתי ללא סימנים מקדימים של פרה-סינקופה. יש לבדוק תת-לחץ דם תנוחתי אצל כל מטופל עם נפילות לא מוסברות (גם ובעיקר כשידוע על מחלה נירולוגית ברקע).

גישה למטופלים עם תת-לחץ דם תנוחתי (OH)

- OH לא עקבי: לחפש את הגורמים ולטפל במידה וה-OH סימפטומטי
- nOH עקבי:
 - א. לבצע הולטר לחץ דם של 24 שעות לכל מטופל עם חשד ל- neurogenic OH כדי לשלול supine hypertension.
 - ב. לטפל בגורמים במידת האפשר.
 - ג. אמצעים לא תרופתיים: קימה איטית, לישון עם הראש גבוה במיטה, להימנע מעמידה ממושכת ומסביבה חמה, להשתמש בגרביים אלסטיות עד המותניים.
 - ד. טיפול תרופתי של ה-OH per se (ראה בהמשך).

טיפול

מטרות הטיפול הן הקלה בתסמינים, הארכת משך העמידה ומניעת פגיעות משניות לנפילות, ולא בהכרח נרמול ערכי לחץ הדם. הגישה הטיפולית מבוססת על שילוב מותאם אישית של אמצעים לא-תרופתיים ותרופתיים. הדגש הטיפולי מושם בעיקר על חולים עם תל"ד תנוחתי נירוגני, בעוד שבתל"ד תנוחתי לא-נירוגני הטיפול מכוון בראש ובראשונה למחלת הרקע. (17)

המלצות לא-תרופתיות:

הטיפול הלא תרופתי מהווה אבן יסוד בניהול תל"ד תנוחתי, ומטרתו העיקרית היא הפחתת התסמינים ולא נרמול ערכי לחץ הדם. הדרכת המטופל ומשפחתו שמסייעת בזיהוי סימני אזהרה ובהימנעות מגורמים מעוררים כגון עמידה ממושכת, חום, אלכוהול וארוחות גדולות עתירות פחמימות. אסטרטגיות מעשיות כוללות שינוי תנוחה הדרגתי, שינה בהרמת ראש המיטה, סקירת טיפול תרופתי והתאמת פעילויות יומיומיות. תמרונים פיזיים נגדיים להגברת ההחזר הורידי, כגון הצלבת רגליים או, תנוחת כריעה, ושתייה מהירה של מים (חצי ליטר במשך 2 דקות) עשויים להעלות במהירות את לחץ הדם בעת התחלת הופעת תסמינים. ההתערבויות התזונתיות כוללות ארוחות קטנות ותכופות,

צריכת נוזלים מספקת (לא לפני שינה) והעלאת צריכת מלח, 6-10 גרם. פעילות גופנית סדירה (לא בעת עמידה), כולל שחיה בעצימות נמוכה ושימוש באמצעי עזר נבחרים (כגון חגורת בטן וגרביים אלסטיות בלחץ גבוה) עשויים לשפר את התפקוד היומיומי ואת איכות החיים. בקשישים, צמצום ריבוי תרופות והימנעות מתרופות המחמירות תל"ד מועיל ברוב במקרים. שתית קפה ומים עם הארוחות מפחיתה את הירידה בלחץ הדם אחרי-ארוחה. (25)

טיפול תרופתי:

הטיפול התרופתי בתת-לחץ דם תנוחתי מיועד לחולים הנותרים תסמיניים למרות יישום מיטבי של אמצעים לא תרופתיים, ולעתים משקף חומרת מחלה ולא היענות ירודה. מטרתו הרחבת נפח הדם התוך-כלי ו/או העלאת הטונוס הווסקולרי, ויש ליישמו בזהירות, במיוחד בתת-לחץ דם תנוחתי נורוגני, בשל חוסר הוודאות לגבי בטיחותו ארוכת הטווח והסיכון להחמרת יתר לחץ דם בשכיבה. הטיפול חייב להיות מותאם אישית בהתאם לאטיולוגיה ולמחלות הרקע. מורכבות הטיפול בתל"ד נורוגני תלויה במידה רבה במחלה הראשונית: בחולים עם MSA שכיחות תנודות קיצוניות בלחץ הדם, כולל יתר לחץ דם בשכיבה, ולכן האיזון התרופתי מאתגר. לעומת זאת, בחולי פרקינסון תל"ד תסמיני מתפתח לרוב בהדרגה, ולעתים יכול להחמיר בעקבות הטיפול האנטי-פרקינסוני; במקרים אלו, התאמת הטיפול, לרבות שימוש בתכשירים בעלי שחרור מושהה, עשויה לשפר משמעותית את האיזון.

במקרים מורכבים, או בהיעדר תגובה מספקת לטיפול בתרופה יחידה, מומלץ לשקול הפנייה למרכז ייעודי. בחירת הטיפול מבוססת על מידת הפגיעה הסימפטטית, מצב נפח הדם, עיתוי הופעת התסמינים והימצאות יתר לחץ דם בשכיבה. שילוב תרופתי עשוי לשפר את היעילות הקלינית. ניהול הטיפול מחייב איזון עדין בין הקלה בתסמינים לבין הסיכון להחמרת יתר לחץ דם בשכיבה, מצב שכיח העלול להצדיק התערבות זהירה בשעות הלילה.

תרופות ואזופרוסוריות קצרות-טווח, כגון מידודרין (midodrine) ודרוקסידופה (L-droxidopa), מועדפות ברוב המקרים. שתי תרופות אלו הן היחידות המאושרות לטיפול בתת-לחץ דם תנוחתי, בעוד ששאר התרופות מחייבות אישור במסגרת טופס 29g.

שילוב תרופה המעכבת קליטה חוזרת פרה-סינפטית של נוראפינפרין, כגון אטומוקסטין (NET-inhibitor, atomoxetine), נמצא יעיל בהעלאת לחץ הדם בחולי פרקינסון ו-MSA וזאת מאחר שקיימת עתודה סימפטטית פריפרית מספקת. בתל"ד תנוחתי תסמיני קל, תרופה כגון פירידוסטיגמין (acetylcholine-esterase inhibitor, ganglionic, pyridostigmine), המעלה טונוס סימפטטי, נמצאה יעילה בהעלאת לחץ הדם. שילוב של מידודרין (midodrine) עם פירידוסטיגמין מהווה טיפול קו ראשון בחולים עם פרקינסון ו-MSA. מרחיבי נפח הדם התוך-כלי, כגון פלודרוקורטיזון (fludrocortisone), מעלים את לחץ הדם, אך הראיות ליעילותם ארוכת הטווח מוגבלות, והשימוש בהם כרוך במגוון תופעות לוואי. במקרים קשים ניתן לשקול שילוב של מתן אריתרופויטין בחולים עם אנמיה כרונית. הזרקה תת-עורית של אוקטראוטיד (short-acting somatostatin) לפני הארוחה מפחיתה באופן משמעותי את הירידה בלחץ הדם לאחר ארוחה. (4,26)

הטיפול בהפחתת יתר לחץ דם בשכיבה ובליילה כולל הימנעות ממתן תרופות המעלות לחץ דם בשעות הלילה, וכן התאמה אישית ומבוקרת של טיפול להורדת לחץ דם, כגון ניטריטים (nitrates), קלונדין (clonidine), או מתן מעכבי אנזים ACE קצרי טווח, כגון קפטופריל (captopril).

סיכום טיפול תרופתי בתת-לחץ דם תנוחתי:

• OH לא עקבי:

- א. לטפל באטיולוגיה (היפו-וולמיה, אנמיה וכו')
- ב. שינויים בטיפול התרופתי הכללי: לדוגמה, לשקול להחליף טיפול בחוסמי קולטנים אדרנרגיים מסוג אלפא-1 כגון tamsulosine לטיפול ב- 5-alpha reductase inhibitors כגון dutasteride, שינויים בטיפול התרופתי ללחץ דם (להימנע מאגוניסטים לקולטני אלפא-2, דוגמת קלונידין (Clonidine); בשכיחות נמוכה בהרבה, התופעה נגרמת גם על ידי חוסמי קולטנים מסוג בטא. תרופות נוספות העלולות להחמיר תת-לחץ דם תנוחתי שייכות לקבוצת המשנתנים וחוסמי תעלות הסידן, כאשר השפעה פחותה קיימת גם במעכבי ACE)

• OH עקבי (nOH):

- א. בנוסף להנחיות הטיפוליות ב-OH לא עקבי, מומלץ, במידה וה-OH סימפטומטי (עם או בלי תחושה מקדימה לנפילה/סינקופה), להתחיל טיפול ב-midodrine. יש להתחיל midodrine במינון של 2.5 מ"ג בבוקר עם עלייה של 2.5 מ"ג כל מספר ימים לפי התגובה של המטופל כל כ-4-5 שעות. יש להנחות את המטופל לא לשכב במשך 3 שעות לאחר מתן התרופה (עלול לגרום ל-supine hypertension).
- ב. מומלץ לבצע הולטר לחץ דם של 24 שעות על מנת לשלול supine hypertension, להתאים את הטיפול ליתר לחץ דם (הימנעות ממתן תרופות המעלות לחץ דם בשעות הלילה, וכן התאמה אישית ומבוקרת של טיפול להורדת לחץ דם, כגון ניטרטים (nitrates), קלונידין (clonidine), או מתן מעכבי אנזים ACE קצרי טווח, כגון קפטופריל (captopril) וכדי לשקול להתחיל טיפול בפלודרוקורטיזון (fludrocortisone) במידה ולחץ הדם נמוך לאורך כל היממה
- ג. לשקול הפנייה להערכה אוטונומית מלאה.
- ד. לשקול הפנייה להערכה ניירולוגית.

סיכום

תת-לחץ דם תנוחתי שכיח בקרב קשישים ובחולים עם מחלות ניירודגנרטיביות הכרוכות בפגיעה ברפלקס הברורצפטורי או בתפקוד המערכת האוטונומית, ומלווה בירידה באיכות החיים ובסיכון מוגבר לנפילות, לירידה קוגניטיבית ולתמותה. ניהול ההפרעה מחייב גישה מדורגת ומותאמת אישית, המבוססת על אנמנזה קפדנית, מדידות לחץ דם ודופק במעבר לעמידה, וקבלת החלטות משותפת עם המטופל, כאשר אמצעים לא תרופתיים מהווים קו טיפול ראשון. הטיפול התרופתי מורכב, מחייב זיהוי מדויק של המנגנון הפתופיזיולוגי, שלילת גורמים משניים והתאמה אישית של האמצעים הטיפוליים, ולעתים מצריך מעקב וטיפול במסגרת מרכזים ייעודיים.

References

1. Lipsitz LA. Orthostatic hypotension in the elderly. *N Engl J Med*. 1989;321(14):952-7.
2. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. 2011;21(2):69-72.
3. Aravinthan P, Aravinthan T, Anpalahan A, Anpalahan M. Diagnosis and Management of Supine and Nocturnal Hypertension in Orthostatic Hypotension: A Review. *Curr Hypertens Rev*. 2023;19(1):19-26.
4. Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I, Frazier-Mills C, Freeman R, Isaacson S, et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol*. 2017;264(8):1567-82.
5. Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H, Palma JA, Shibao CA, Biaggioni I, Peltier AC, et al. Orthostatic heart rate changes in patients with autonomic failure caused by neurodegenerative synucleinopathies. *Ann Neurol*. 2018;83(3):522-31.
6. Freeman R. Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. *N Engl J Med*. 2008;358(6):615-24.
7. Shibao C, Grijalva CG, Raj SR, Biaggioni I, Griffin MR. Orthostatic hypotension-related hospitalizations in the United States. *Am J Med*. 2007;120(11):975-80.
8. Juraschek SP, Cortez MM, Flack JM, Ghazi L, Kenny RA, Rahman M, et al. Orthostatic Hypotension in Adults With Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2024;81(3):e16-e30.
9. Jacob G, Ertl AC, Shannon JR, Furlan R, Robertson RM, Robertson D. Effect of standing on neurohumoral responses and plasma volume in healthy subjects. *J Appl Physiol* (1985). 1998;84(3):914-21.
10. Deegan BM, O'Connor M, Donnelly T, Carew S, Costelloe A, Sheehy T, et al. Orthostatic hypotension: a new classification system. *Europace*. 2007;9(10):937-41.
11. Freeman R, Abuzinadah AR, Gibbons C, Jones P, Miglis MG, Sinn DI. Orthostatic Hypotension: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(11):1294-309.
12. Bhanu C, Nimmons D, Petersen I, Orlu M, Davis D, Hussain H, et al. Drug-induced orthostatic hypotension: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med*. 2021;18(11):e1003821.
13. McDonnell KE, Shibao CA, Claassen DO. Clinical Relevance of Orthostatic Hypotension in Neurodegenerative Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15(12):78.
14. Miller-Patterson C, Hsu JY, Chahine LM, Morley JF, Willis AW. Selected autonomic signs and symptoms as risk markers for phenoconversion and functional dependence in prodromal Parkinson's disease. *Clin Auton Res*. 2022;32(6):463-76.
15. Jacob G, Costa F, Biaggioni I. Spectrum of autonomic cardiovascular neuropathy in diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(7):2174-80.
16. Johansson M, Gagaouzova BS, van Rossum IA, Thijs RD, Hamrefors V, van Dijk JG, et al. Aetiology and haemodynamic patterns of orthostatic hypotension in a tertiary syncope unit. *Europace*. 2025;27(5).
17. Wieling W, Kaufmann H, Claydon VE, van Wijnen VK, Harms MPM, Juraschek SP, et al. Diagnosis and treatment of orthostatic hypotension. *Lancet Neurol*. 2022;21(8):735-46.
18. Jacob G, Barbic F, Glago M, Dipaola F, Porta A, Furlan R. Cardiovascular autonomic profile in women with constitutional hypotension. *J Hypertens*. 2018;36(10):2068-76.

19. Huang L, Li S, Xie X, Huang X, Xiao LD, Zou Y, et al. Prevalence of postprandial hypotension in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2024;53(2).
20. Zreik F, Meshulam R, Shichel I, Webb M, Shibolet O, Jacob G. Effect of ingesting a meal and orthostasis on the regulation of splanchnic and systemic hemodynamics and the responsiveness of cardiovascular alpha(1)-adrenoceptors. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021;321(5):G513-G26.
21. Moss Lopes PR, Westphal Filho FL, Mendes Filho FSM, Falcao CER, Arca VM, Parmera JB. Prevalence of Supine Hypertension in Alpha-Synucleinopathies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mov Disord Clin Pract*. 2025;12(11):1703-13.
22. Low PA, Tomalia VA, Park KJ. Autonomic function tests: some clinical applications. *J Clin Neurol*. 2013;9(1):1-8.
23. Jacob G, Diedrich L, Sato K, Brychta RJ, Raj SR, Robertson D, et al. Vagal and Sympathetic Function in Neuropathic Postural Tachycardia Syndrome. *Hypertension*. 2019;73(5):1087-96.
24. Goldstein DS, Sharabi Y. The heart of PD: Lewy body diseases as neurocardiologic disorders. *Brain Res*. 2019;1702:74-84.
25. Palma JA, Kaufmann H. Management of Orthostatic Hypotension. *Continuum (Minneap Minn)*. 2020;26(1):154-77.
26. Wyant KJ, Kotagal V. Orthostatic hypotension in Parkinson's disease: therapeutic considerations. *Ther Adv Neurol Disord*. 2025;18:17562864251363292.



האיגוד הישראלי לרפואה פנימית
ISRAEL SOCIETY OF INTERNAL MEDICINE



החברה הישראלית לחקר
וטיפול בהשמנת יתר
The Israeli Association for the
Study of Obesity



האיגוד הישראלי לנפרולוגיה ילדים
Israeli Association of Pediatric Nephrology



החברה הישראלית לרפואת האם והעובר
Israeli Society for Maternal-Fetal Medicine



המכון לאיכות
ברפואה



הסתדרות הרפואית בישראל
המכון לאיכות ברפואה