

18.04.2018

**סיכום פעילות מחקרית מאז מינוי מרצה בכיר.**

מאז 2012 נמשכה עבודתי המחקרית בתחומים הבאים:

**גילוי טרום קליני של בצקת ראות** -

בעזרת פלטיזמוגרפיה, ניתן לבדוק Internal Thoracic Impedence ולאתר התפתחות גודש ריאתי הן בשלבי התהוות והן בשלבי החלמה. הגילוי המוקדם מאפשר מתן טיפול למניעת התפתחות של מצב מסכן חיים. הפלטיזמוגרף יוכל להתאים הן לשימוש במוסדות אישפוזיים, אך לא פחות חשוב לשימוש ביתי. חולים בדרגת סיכון גבוהה יוכלו להתאים את הטיפול התרופתי למצבם על פי ערכי ה-Impedence. נושא זה הוצג במספר כנסים בינלאומיים ביניהם ב-2004 זוכה במדליית זהב על השיטה – נירנברג **2004 Gold medal for RSSM monitor**, ופורסם בכתב העת **Critical Care Med** (רפרנסים 21,24,25,35,37,39).

**הפרשת מלחי מרה וטרשת עורקים** -

בעבודה שנמשכה כשמונה עשרה שנה הראנו שחולי טרשת עורקים מפרישים פחות כולסטרול בצואה לעומת בריאים. הראנו שכמות מלחי מרה בצואה הינה גורם בלתי תלוי להתפתחות טרשת עורקים. לציין שהעבודה הינה חלוצית בתחום הנ"ל. (רפרנסים 2-B-3, G-2, 14,15,31,43) והוצגה בכנסים בינלאומיים בווינגטון ובפריס ולאחרונה בפראג (EAS-85 וזכה בפרס 2017) וכמו כן בארץ.

**השפעת תרופות (תחום פרמקולוגיה קלינית)** -

א. התרופה הנפוצה RITALIN והשפעתה על פרופיל ליפידים ומניעת טרשת עורקים. בעקבות דיווחים על השפעה פרו-אטרורגית של תרופות פסיכורופיות כמו TEGRETOL, OLANZEPINE, AMYTRIPTILIN במנגנון של עליה ברמת כולסטרול וטריגליצירידים בדם, בדקנו תרופה שהפכה לאחרונה נפוצה יותר ויותר. לראשונה הראנו של-RITALIN אין השפעה על טרשת עורקים ועל רמת טריגליצירידים בדם. הראנו שקיימת נטיה לירידה ברמת הכולסטרול אצל המשתמשים. (רפרנסים 26, C-1).

ב. התרופה COPAXONE - תרופה נוגדת דלקת ע"י דיכוי של מערכת החיסון, אשר עלולה לגרום למחלה דלקתית במעי-(CROHN S) דבר שהיה צפוי להיות הפוך. לאחר עבודתנו פורסמו עוד מספר מחקרים בתחום הזה (רפרנסים B-3).

ג. תרופה NIFEDIPINE גורמת לסילוק מהיר יותר של שומנים פוסטפרנדיאליים (REF-40). ד-נאורוטוקסיות של צפלוספורינים במבוגדים-(REF-41). העבודות הוצגו גם בכנסים.

**רמות נמוכות של LDL הינו גורם פרוגנוסטי שלילי באי ספיקת לב מתקדמת** -

תחום ייחודי נוסף שיש לנו מוניטין בו הוא אי ספיקת לב ורמות נמוכות של LDL כולסטרול. הראנו שרמות נמוכות של כולסטרול אצל חולים עם אי ספיקת לב אינם גורמים הגנטיים. גם טיפול בסטטינים קשור לפרוגנוזה פחות טובה (יחס הפוך). (רפרנסים 6-B3, -28,29,35,45). העבודות הוצגו בכנסים קרדיולוגיים בארץ ובחו"ל. האחרון ב-2014 בסנקט פטרסבורג.

**מנבאים קליניים לאי ספיקת לב OX LDL** -

נושא – אי ספיקת לב מרתק אותי שנים רבות הוא הפך למגפה בקרב חולים קרדיאליים וזאת היא התסמונת הכי נפוצה במחלות קרדיו-ווסקולריות. 62 מיליון איש בארה"ב סובלים מאי ספיקת לב. המטרה לאתר מנבאים קליניים חשובים להגדרת החומרה והפרוגנוזה של מחלת לב טרשתית ואי ספיקת לב. המטרה לאתר פרמטרים שיכולים לסייע בהערכת הפרוגנוזה של המחלות הללו ובהכוונה של האסטרטגיה הטיפולית. מצאנו שרמות oxidized LDL antibodies בנסיוב יכולים להיות פרדיקטור טוב יותר לתחלואה לטווח ארוך כי אורך החיים של הנוגדנים הינם עד 4 חודשים, ולכן לטווח ארוך הוא פקטור טוב יותר מ-Brain Nurtiuretic

Peptide, שהינו מנבא מוסכם לחומרת אי ספיקת לב וכמובן יותר טוב מ CRP. (רפרנסים 28, 32, 33, 38, (A-1, B3--4).

### - לחץ דם ושינויים עונתיים

תחום נוסף של מחקר הינו שינויים עונתיים בלחץ דם והשפעתן על תמותה ותחלואה (התחום עניין אותי במיוחד בגלל שאני מחזיק ברשיון טייס ונושא של מזג האוויר הוא מאוד אקטואלי). מצאנו כי בחורף לחץ דם גבוה יותר ולכן הסיבוכים מהמחלה שכיחים יותר. ובכ 30% של המקרים יש צורך להוריד את המינון או אפילו להפסיק את חלק מהתרופות. לעומת זאת בתקופת סוף אוקטובר – נובמבר לרוב החולים עם יתר לחץ דם נצפית עלייה משמעותית בערכי לחץ הדם ויש צורך להגביר את הטיפול. (רפרנס 22). פרט להשפעתם של עונות השנה וחום סביבתי, בדקנו את הלחץ אטמוספרי (אין הרבה עבודות בתחום הנ"ל) בתנאים של טמפרטורה קבועה ומצאנו שיש קשר ללחץ אטמוספרי ושינויים בל"ד. מצאנו כי ל"ד משמעותית נמוך יותר כשלחץ אטמוספרי נמוך ולעתים קרובות יש צורך לשנות את המינונים או אפילו להפסיק את האינטנסיביות של הטיפול. (רפרנס 42).

### תוכנית למחקר עתידי

התוכנית היא לקדם את נושאי המחקר הנוכחיים:

1. איתור מנבאים למהלך הקליני של טרשת העורקים ואי ספיקת לב. הכוונה לאפיין מדדים שיתמכו באימוץ קו טיפולי אגרסיבי או מתון הן בגורמי הסיכון והן בביטויים הקליניים של המחלות. בשלב הראשון נטפל ב- GENSINI SCORE. מדד זה מעריך בשיטה של ניקוד את חומרת המחלה הטרשתית (כמות הטרשת) בכלי הדם הכליליים על פי מעורבותם (במחלה) בעזרת צנתור כלילי. הכוונה לאפיין ולתקף את המדד הזה מבחינת הקורלציה עם מדדים אחרים המנבאים מחלת לב טרשתית (למשל, מדדים אנתרופומטרים, מדדי דלקת) וקורלציה עם מדדי חומרה של המחלה כמו אי ספיקת לב. לאחר שנבדוק את הערך המנבא של Gensini Score נשאף לבדוק אם ניתן להשתמש בו להתווית מדיניות טיפולית במחלת לב טרשתית. עוד מנבא קליני (AECA) anti endothelial cell antibody נמצא במחקר שלנו.
2. הערכת התרומה הרוטינית של INTERNAL THORACIC IMPEDANCE MONITORING ככלי עזר נגיש וזול לגילוי מוקדם (טרום קליני) של גודש ראתי בחולים עם אי ספיקת לב וחולים עם נוזל פלאורלי מכל האטיולוגיות, המתאשפזים במחלקה הפנימית במצב של אי יציבות נשימתית-לבבית. הכוונה כאן להרחיב את השימוש במכשיר לכל החולים במצבי סיכון (מה שיצריך הפעלת מספר מכשירים בעת ובעונה אחת והדרכה של הצוות הרפואי והסיעודי באופן השימוש ופיענוח הקריאות של המכשיר).
3. בהמשך לעבודותי שהראו הפחתה בהפרשה של מלחי מרה בצואה של חולים עם טרשת עורקים אני מתכנן לבדוק השפעה של הגברת הפרשת מלחי מרה בצואה באמצעים פרמקולוגיים על מניעה ונסירה של התהליך הטרשתית. מתוכנן מחקר ארוך טווח בקבוצת נבדקים גדולה שיקבלו טיפול עיי SEQUESTRANTS ACID BILE המגבירים את ההפרשה של מלחי מרה.
4. פרמקולוגיה קלינית- נמשיך לחקור אספקטים טיפוליים של תרופה METHYLPHENIDATE ששימוש בה הולך ומתרחב באופן ניכר השפעתה על הפרופיל הליפידים והתפתחות של טרשת עורקים.
5. תחום נוסף להמשך מחקר בתחום גרונטולוגיה- הזדקנות הרקמות(44)
6. רמה גבוהה של טריגליצרידים בדם הינה גורם סיכון בלתי תלוי למחלת לב כלילית. המנגנון לקשר הזה אינו ברור די הצורך. אחת האפשרויות הממקדת את תשומת הלב לאחרונה הינה הפרעה במטבוליזם של ליפופרוטאינים עתירי טריגליצרידים. הפרעה כזאת יכולה, למשל, להסביר את השכיחות המוגברת של מחלת כלי דם טרשתית בבני אדם עם ליפופרוטאינמיה III, הפרעה בתפקוד בלוטת המגן וסכרת. בכל המצבים האלה מצטברים בדם ליפופרוטאינים עתירי טריגליצרידים מסוג רמננטס (remnants) של VLDL ושל כילומיקרונים. גם התפתחות ספונטנית של טרשת עורקים בעכברים מסוג *apoe knockout*, אשר סובלים מהפרעה בפינוי ליפופרוטאינים עתירי טריגליצרידים מן הדם, תומכת בכך שטריגליצרידים גורמים לטרשת עורקים. תרומה מדעית: הוכחה של ההשערה המחקרית תבסס את ההבנה, שהמטבוליזם של ליפופרוטאינים עתירי טריגליצרידים, אשר מקורם מן המזון (ממערכת העיכול) מושפע ע"י גורמים גנטיים מרובים עם חשיבות לאינטראקציה הפוליגנית. מחקר כמו זה המוצע יוכל להוות בסיס טוב להבנה עתידית של התרומה הגנטית, ביחס לתרומה הסביבתית, על פינוי של ליפופרוטאינים