

הטיפול בחולה שאובחן עם עצירות כרונית: המלצות קליניות לרופא הראשוני ולרופא המומחה

תקציר:

במאמר זה מסוכמת הגישה האבחונית והטיפולית ללוקים בעצירות כרונית, כפי שסוכמה על ידי חברי החוג הישראלי לנירוגסטראנטרולוגיה. במאמר מדווח על ההגדרות לעצירות, הגורמים לעצירות, הגישה הקלינית לאבחון עצירות והגישות השונות לטיפול בעצירות (בתרופות, בניתוח, ובשינוי התנהגות). המאמר מיועד הן לרופא הראשוני המבקש להבין את המנגנונים המרכזיים הגורמים לעצירות ואת הטיפול בלוקה בה, והן לרופא המומחה בגסטראנטרולוגיה המבקש לאבחן חולים עם עצירות עמידה לטיפול ולקבוע להם טיפול הולם.

דן קרטר^{5,2,1} ישי רון^{5,3,1} רם דיקמן^{5,4,1}

¹ החוג לנירוגסטראנטרולוגיה והפרעות תנועתיות, האיגוד הישראלי לגסטראנטרולוגיה ומחלות כבד
² המכון למחלות דרכי העיכול, מרכז רפואי שיבא, תל השומר, רמת גן
³ המכון למחלות דרכי העיכול, מרכז רפואי סוראסקי, תל אביב
⁴ המכון למחלות דרכי העיכול, מרכז רפואי רבין, בית חולים בילינסון, פתח תקווה
⁵ הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

עצירות כרונית; הפרעות התרוקנות; משלשלים.

מילות מפתח:

Chronic constipation; Normal transit constipation; Slow transit constipation; Defecatory disorders; Laxatives

KEY WORDS:

של מערכת העיכול כוללים שינוי פתאומי וחדש בהרגלי היציאה, הופעת דמם, אנמיה, ירידה במשקל, כאב משמעותי ואנמנזה משפחתית של סרטן הכרשת. ההערכה קלינית כוללת בנוסף תשאול לגבי צריכת סיבים יומית, שתייה ופעילות גופנית. בדיקה ידנית של פי הטבעת והחלחולת ובדיקת אזור החיץ הן חלק בלתי נפרד מהערכת הנבדק. בבדיקה ניתן להתרשם ממתח שרירי פי הטבעת במנוחה, בעת כיווץ ובלחיצה. בנבדקים עם הפרעה בהתרוקנות ניתן להתרשם מממצאים כלחץ גבוה במנוחה, הפרעה בהרפיה או כיווץ פרדוקסאלי של שרירי פי הטבעת בזמן

הקדמה

שיעור של 15% מהאוכלוסייה מתלוננים על עצירות [1-3]. ברובם חומרת העצירות קלה ואינה מדווחת לרופא המטפל [4]. הפרעה ראשונית בתפקוד מערכת העיכול היא הסיבה השכיחה ביותר לעצירות. במיעוט מהחולים עשויה העצירות להיגרם על ידי מחלות מבניות, השפעות לוואי של תרופות, הפרעות אנדוקריניות ומטבוליות או הפרעות נירולוגיות. בטבלה 1 מובאות הסיבות המשניות השכיחות לעצירות. המטרה במאמר זה היא לסכם את הגישה האבחונית והטיפולית לעצירות כרונית, כפי שנקבעה על ידי חברי החוג הישראלי לנירוגסטראנטרולוגיה והפרעות תנועתיות.

הגדרות

מקובל לאבחן עצירות בהתאם להגדרות ROME IV [5,6], הכוללות לפחות שניים מהקריטריונים הבאים, אם אלה מופיעים ברבע מהזמן לפחות במשך שלושה חודשים רצופים בחצי השנה שקדמה לפנייה לרופא: מאמץ ביציאה, יציאות קשות או גושיות, תחושה של התרוקנות לא שלמה, תחושה של חסימה או סתימה, שימוש באמצעים ידניים להתרוקנות ופחות משלוש יציאות לשבוע (לאורך כל הזמן). בנוסף, יש לשלול את תסמונת המעי הרגיש, עצירות משנית לטיפול באופי אטיס, וכן לשלול יציאות רכות ללא משלשלים. התלונות השכיחות בקרב האוכלוסייה הכללית כוללות מאמץ בזמן ההתרוקנות, תחושת התרוקנות לא מלאה וצואה במרקם קשה [7].

הערכה קלינית

בתחילה יש לשלול עצירות משנית לטיפול תרופתי או לגורם הפיך אחר; לפיכך, בכל מטופל עם עצירות מומלץ לבצע בדיקות דם כגון ספירת דם, בדיקה למדדי דלקת (רמת CRP), רמת הורמון המגרה של בלוטת התריס (TSH), רמת סוכר, תפקודי כליה ורמות סידן (טבלה 1). בנוסף, יש לשים לב למגוון התלונות הרחב המאפיין העצירות ולבדוק מהם התסמינים העיקריים הגורמים לסבל. סימני אזהרה המחייבים התייחסות הערכה אנדוסקופית

טבלה 1:

גורמים שכיחים לעצירות משנית

הפרעות מטבוליות ואנדוקריניות	גורמים מכאניים
- סוכרת - יתר תריסיות - יתר בלוטת יותרת התריס - אדיסון - פורפיריה - פאוכרומיציטומה - הרעלת מתכות כבדות (עופרת, ארסן) - היפרקלצמיה - היפוקלמיה	- שאת בחלחולת ובכרכשת - היצרות בפי הטבעת - לחץ חיכוני - היצרות בכרכשת - הפרעות חסימתיות ברצפת האגן: רקטוצלה, התפסלות החלחולת
מחלות נירולוגיות ומיופתיות	תרופות
- עמילואידוזיס - נירופתיה אוטונומית - דרמטומיוזיטיס - דיסאטונומיה משפחתית - טרשת נפוצה - פרקינסון - אירוע מוח - נזק לעמוד השדרה	- אופיאטים - חוסמי תעלות סידן - משנתים - ברזל - תרופות נוגדות דלקת שאינן סטרואידים (NSAID) - נוגדי חומצה - תרופות אנטיכולנרגיות (תרופות אנטיפרקינסוניות, אנטיפסכויטיים, נוגדי עווית, תלת ציקליים) - תרופות לפרקוס וקרבמזפין, פנוברביטל, פנטואין

אופייני. ברוב הלוקים בעצירות התפקודית נמצא זמן מעבר תקין. מקובל לייחס את הגורם לעצירות עם זמן מעבר תקין לכזאת שקשורה בהפרעה בתובנה של הנבדק לגבי מצבו ו/או המצב התקין ולתסמונת המעי הרגיש [9]. עצירות עם זמן מעבר מאורך משקפת כישלון של הפעילות התנועתית בכרכשת (המעי הגס) עם האטה מקטעית או כללית בפעילות הכרכשת. האטיטות נובעת ממיעוט או מהיעדר גלי נייע יחד עם חוסר בעלייה תדירות ועוצמת הנייע לאחר ארוחות. הפרעה זו עשויה להיות מלווה גם בהפרעות התרוקנות שמקורן ברצפת האגן [10].

הפרעה בתהליך ההתרוקנות עשויה לנבוע מהיעדר הגברה של הלחץ התוך בטני במאמץ להתרוקנות, ולכן מכישלון בדחיפת הצואה או כתוצאה מכיווץ או מחוסר הרפיה של שרירי פי הטבעת בזמן תהליך ההתרוקנות (אניזמוס או דיסנרגיה) [11]. גם הפרעות מבניות ברצפת האגן (כהתפלות, רקטוצלה ואנטרצלה) עשויות להביא להפרעה בתהליך ההתרוקנות. יחד עם זאת, ממצאים אלה מאובחנים בשכיחות גבוהה ולעיתים קרובות אינם קשורים בעצירות, אלא לנבוע מעלייה לא מבוקרת בלחץ בחלחולת עקב חוסר תיאום בפעילות השרירים [12].

גישה אבחונית וטיפולית

הגישה האבחונית והטיפולית לעצירות מובאת בתרשים 2, ובו האבחון או הבירור הראשוני שמבוצע והטיפול כנגד עצירות במסגרת הרפואה הראשונית. בתרשים 3 מובאים האבחון או הבירור הראשוני שמבצע והטיפול כנגד עצירות המיועד לרופאים מומחים בגסטרואנטרולוגיה. בתחילה יש לבחון קיומם של תסמינים ותוצאות מעבדה המחייבים בירור אנדוסקופי. בנוסף יש לשלול סיבות שכיחות והפיכות לעצירות משניות.

כמו כן, חשוב להסביר לחולים שאין צורך ביציאה יומיומית, וכי שלוש יציאות בשבוע הן בגדר התקין. למרות ששתייה מרובה ופעילות גופנית קבועה קשורות לבריאות כללית טובה יותר, לא נצפה שהקפדה יתרה על פעולות אלו הביאה לשיפור בעצירות. בחולים עם עצירות כרונית יש להתחיל בטיפול תרופתי. יש לשקול הפניית הנבדק למומחה לביצוע בדיקות תפקודיות אבחוניות רק לאחר כישלון טיפולי באמצעים אלה, או כאשר מומחה בגסטרואנטרולוגיה מעלה חשד קליני סביר להפרעת התרוקנות (תיאור בדיקות התפקוד מופיע באתר ההנחיות הקליניות באתר הר"י).

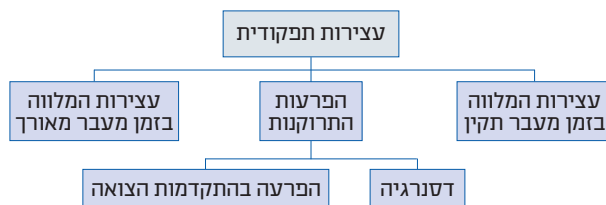
סיבים תזונתיים

סיבים תזונתיים מסיסי מים נמצאו מועילים עבור חולים הלוקים בעצירות כרונית עם זמן מעבר תקין [13]. המינון המומלץ עומד על 20–30 גרם ביום. אם המטופל צורך כמות טבעית מספקת של סיבים בתזונה, אין יתרון מוסף לתוספת סיבים. יש להתחיל בשתי מנות יומיות הניטלות עם שתייה או מזון ולהעלות את המינון לפי הצורך. ההשפעה המיטבית צפויה לאחר טיפול הנמשך שבועיים. השפעות לוואי שכיחות הן תפחות בבטן וריבוי גזים, אך הן חולפות לרוב כעבור מספר ימים.

משלשלים אוסמוטיים

קיימים ארבעה סוגים עיקריים של משלשלים אוסמוטיים: פוליאטילן גליקול, סוכרים לא נספגים, מוצרים המבוססים על מגנזיום-ציטרט ומוצרים המבוססים על נתרן-סולפטי

תרשים 1: תת סוגים השונים של עצירות ראשונית-תפקודית



תרשים 2: האבחון של חולה בעצירות כרונית והטיפול בו - הנחיות לרופא הראשוני



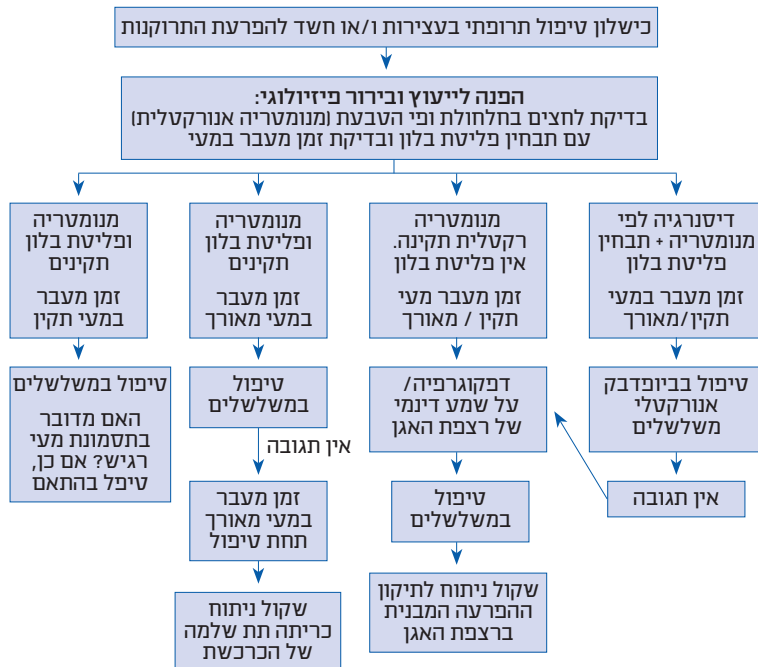
ניסיון להתפנות. ממצאים קליניים אחרים בעלי חשיבות יכולים להיות הימצאות צואה בחלחולת, סדק, רקטוצלה, רגישות מעל שרירי התעלה, טחורים או שרירי צואה באזור פי הטבעת עקב אי נקיטת צואה. לבדיקת החלחולת ופי הטבעת נמצאה רגישות של 75% וסגוליות של 87% לאבחון הפרעת התרוקנות בהשוואה למדידת לחצים בפי הטבעת שמבוצעת באמצעות בדיקת לחצים בפי הטבעת והחלחולת [8].

עצירות תפקודית: סיבות פיזיולוגיות וסוגים

ניתן לסווג את העצירות הראשונית לעצירות עם זמן מעבר תקין, לעצירות עם זמן מעבר מאורך ולעצירות הנובעת מהפרעה בתהליך ההתרוקנות (תרשים 1). לכל קבוצה מנגנון פתופיזיולוגי

תרשים 3:

האבחון של חולה עם עצירות עמידה וקביעת הטיפול בו - הנחיות לרופא המומחה בגסטרואנטרולוגיה



המקובל בעצירות הוא 24 מ"ג פעמיים ביום. תרופה זו יעילה גם לתסמונת המעי הרגיש במינון של 8 מ"ג פעמיים ביום. טרם

- **האבחון של חולה בעצירות כרונית ראשונית על ידי רופא ראשוני כולל בירור גורמי סיכון ובדיקת אורח חיים, והטיפול בחולה כולל מתן סיבים ומשלשלים. קיימים סוגים שונים של משלשלים, אוסמוטיים ומגרים, וכן תרופות חדשות הפועלות במנגנונים שונים.**

- **בעצירות כרונית עמידה לטיפול יש מקום לבירור התפקוד של מערכת העיכול. בירור זה מבוצע על ידי רופא מומחה וכולל צילום זמן מעבר מעי גס, בדיקת לחצים בחלחולת ופי הטבעת ובמקרים מסוימים גם הדמיית תהליך ההתרוקנות על ידי דפקוגרפיה או בדיקת אולטרסאונד דינמי.**

- **בהפרעות התרוקנות ניתן לטפל בהצלחה בהיזון חוזר (ביופידבק). במצבים נדירים בלבד נדרש ניתוח בעקבות עצירות.**

אוויר מהחלחולת. מקובל לטפל ב-5-10 טיפולים האורכים 30-60 דקות בתדירות של אחת לשבועיים. הטיפול, כשהוא מבוצע על ידי

(סודיום פוספט). רוב המחקרים המבוקרים בוצעו על תרכובות מבוססות פוליאיתילן גליקול ללא מלחים. תרכובות אלה נמצאו כיעילות בטיפול ארוך טווח בסובלים מעצירות כרונית [14]. טיפול בתרכובות אלה הביא לעלייה בתדירות היציאות ולשיפור במרקם הצואה, מבלי לגרום ליציאות מסוג שלשול. קבוצת הסוכרים שאינם נספגים כוללים את הלקטולוז והסורביטול. לשתי התרכובות יעילות דומה. השפעת לוואי שכיחה היא גזים עקב פירוק הסוכרים על ידי חיידקים בכרכשת. בהשוואה, נמצא כי פוליאיתילן גליקול יעיל יותר מלקטולוז בהעלאת תדירות היציאות ושיפור מרקם הצואה [15]. תרכובות מבוססות מגנזיום משפרות את תדירות ומרקם היציאה. עם זאת דווח בספרות על מספר פרשות חולים עם היפרמגנזמיה קשה בחולים הלוקים במחלת כליות. מומלץ להימנע מנטילת תרכובות המבוססות על נתרן-סולפטי (Picosulfate), שכן הן עלולות לגרום להפרעות אלקטרוליטיות (היפרפוספטמיה, היפוקלצמיה והיפוקלמיה) ולעיתים נדירות גם לנפרופתיה חדה [17,16].

משלשלים מעוררים (סטימולנטים)

קבוצה זו כוללת חומרים הגורמים להאצת הניע בכרכשת ולחלקם גם השפעות המחישות הפרשת מים. בישראל זמינים התכשירים בייסקודיל (Bisacodyl) ונורות גליצרין. כמו כן ניתן לרכוש תכשירים טבעיים המבוססים על סנה (Senna). במחקרים נמצא, כי טיפול בייסקודיל הביא להגברת מספר היציאות, לשיפור המרקם הצואה ולשיפור באיכות החיים [18,19]. הטיפול המומלץ בתכשירים אלה הוא במישלב עם משלשלים אוסמוטיים, באופן קבוע, בתדירות של עד שלוש פעמים בשבוע, או כטיפול חירום (כגון כשאינן יציאה לאחר יומיים-שלושה). בניגוד לדעה הרווחת בציבור, משלשלים מעוררים נמצאו בטוחים לטיפול גם לטווח ארוך [20].

תרופות חדשות

בשנים האחרונות משווקות בעולם מספר תרופות בעלות מנגנוני פעולה חדשניים לטיפול בעצירות. חלקן אושרו לשיווק בישראל וחלקן צפויות לקבל אישור לכך בעתיד. תרופות מזדוות ניע פרוקינטיטיות (5HT4 selective agonist) משפרות את הניע בכרכשת. בישראל משווקת התרופה פרוקלופריד (Prucalopride) (Resolor) בהוריה של עצירות כרונית בנשים שאינן מגיבות למשלשלים. נמצא, כי תרופה זו יעילה כנגד עצירות, כאב בטן, תפיחות ונפיחות הנלווים לעצירות [21,22]. לגברים ניתן לרשום את התרופה רק בטופס 29ג. המינון המקובל הוא 1-2 מ"ג ביום. לתרופה בירניות (סלקטיביות) בירניות גבוהה מאוד לקולטנים במערכת העיכול, והיא נמצאה בטוחה לטיפול גם בקשישים.

תרופות מעודדות הפרשה (Intestinal Secretagogues)

תרופות אלה פועלות על ידי הפרשת יוני כלור לחלל המעי. יוני נתרן עוברים בעקבות יוני הכלור, ובעקבותיהם עוברים מים לתוך חלל המעי. עקב כך מתקצר זמן המעבר במעי וחלה הקלה על תהליך ההתרוקנות. קיימות שתי קבוצות תרופות: פרוסטונים (Prostones) – חומצות שומניות דרציקליות, המזדוות הפרשת נוזל לחלל המעי על ידי שפעול משאבות כלור מסוג 2. התרופה הראשונה מקבוצה זו היא לוביפרוסטון (Lubiprostone) (Amitiza). תרופה זו יעילה בהקלת עצירות עם וללא תסמונת המעי הרגיש ובעצירות הנובעות מטיפול באופיאטים במחלות שאינן ממאירות [23,24]. המינון

ותרופות מעודדות הפרשה מהוות את הקו הטיפולי הבא. עלותן של תרופות אלה גבוהה משמעותית, ויעילותן לא השווהה עד כה לזו של טיפולים בתרופות זולות שתוארו קודם. יחד עם זאת, יעילותן של התרופות הללו הוכחה במחקרים מבוקרים והשימוש בהן מהווה חלופה במקרה של כישלון קווי טיפול קודמים. כישלון בטיפול מצריך הפניה למומחה למחלות דרכי העיכול ולהמשך בירור על ידי בדיקות עזר.

בדיקת לחצים בחלחולת ובפי הטבעת וצילום זמן מעבר מעי הן שיטות הבחירה להתחלת הבירור. שיטת אבחון המאפשרת אבחון של עצירות עם זמן מעבר מאורך, זמן מעבר תקין או חשד להפרעת התרוקנות, היא צילום זמן מעבר. מדידת לחצים בפי הטבעת והחלחולת עם תבחין פליטת בלון מאפשרת אבחון של הפרעות בתהליך ההתרוקנות. לפי הצורך, ניתן להמשיך את הבירור על ידי בדיקת דימות של תפקוד רצפת האגן (דפגוגרפיה או על שמע של רצפת האגן). בחלק ניכר מהמטופלים הבדיקות הפיזיולוגיות תקינות, ורובם עונים לקריטריונים של תסמונת המעי הרגיש המלווה בעצירות. הרגעה וטיפול במשלשלים מסייעים לחלק ניכר מהנבדקים. בטיפול רצפת אגן הוא טיפול הבחירה נגד עצירות עקב הפרעת התרוקנות. בחולים עם זמן מעבר מאורך, טיפול במשלשלים משפר לרוב את התסמינים, אך חלקם הקטן נזקקים בכל זאת לניתוח.

לסיכום

במאמר זה סוכמו עקרונות האבחון והטיפול בעצירות. האלגוריתמים המצורפים מפשטים את תהליך הבירור והטיפול בעצירות, ומיועדים לרופאים הראשוניים המטפלים בחולים הלוקים בעצירות, ולרופאים המומחים המאבחנים חולים עם עצירות עמידה וקובעים להם טיפול. ●

מחבר מכתב: דן קרטר

המכון למחלות דרכי העיכול

מרכז רפואי שיבא, תל השומר, רמת גן

טלפון: 03-5302197

פקס: 03-5303160

דוא"ל: dr.dancarter@gmail.com

מטפלים מנוסים, מביא להטבה ב-70% מהמטופלים [27].

ניתוח

ניתוח בעקבות עצירות הוא נדיר. ככלל, יש מקום לניתוח של חולה הלוקה בעצירות רק אם הטיפול התרופתי כשל. הסיבות העיקריות לניתוח הן עצירות המלווה בזמן מעבר מאורך וחולים עם הפרעות חסימתיות ברצפת האגן. בחולים הסובלים מעצירות המלווה בזמן מעבר מאורך, הניתוח המועדף הוא כריתה תת-שלמה של הכרכשת והשקה אילאורקטלית. שיעור של 80%-90% מהחולים שבעי רצון מתוצאות הניתוח [27]. לפני החלטה על ניתוח, יש לברר שהעצירות אינה חלק מהפרעות תנועתיות של כל מערכת העיכול. קיום הפרעת התרוקנות מהווה הורייט נגד חלקית לניתוח. הפרעות מבניות ברצפת האגן שעלולות להביא לעצירות כוללות רקטוצלה, צניחת החלחולת, התפשלות החלחולת ואנטרוצלה. מטרת הניתוחים בחולים אלה היא לתקן את ההפרעה המבנית ועל ידי כך לטפל בעצירות. מכיוון שהקשר התפקודי בין העצירות להפרעה המבנית ברצפת האגן אינו תמיד ברור, יש לברור בקפדנות את החולים המיועדים לניתוח.

מסקנות

במאמר זה, הוצגו אלגוריתמים לאבחון חולים עם עצירות כרונית ולקביעת טיפול בהם. האלגוריתמים מכוונים לרופא הראשוני ולמומחה בגסטרואנטרולוגיה. לאחר קבלת אנמנזה, ביצוע בדיקה גופנית וביצוע בדיקות דם בסיסיות, ניתן לרוב להחליט האם קיים חשד לעצירות משנית לבעיה רפואית. בחולים אלה יש להמשיך בבירור לפי האבחנה המכוונת, ובחולים עם סימני אזהרה יש להמשיך בבירור בבדיקת קולונוסקופיה. בחולים שהבירור הראשוני שלהם היה תקין, ניתן להמשיך ישירות לטיפול. תוספת סיבים היא השלב הראשון בטיפול בחולים עם חוסר מספקת של סיבים בתזונה. אך משלשלים אוסמוטיים – פוליאטילן גליקול או לקטולוז – הם תרופות הבחירה אם אין חוסר תזונתי בסיבים או כאשר לא מושגת תגובה מספקת לטיפול בסיבים.

קו שני לטיפול כולל משלשלים מעוררים כביסקודיל, במסגרת טיפול קבוע או כטיפול שניתן במקרה הצורך. תרופות פרוקינטיטיות

ביבליוגרפיה

1. Stewart WF, Liberman JN, Sandler RS & al, Epidemiology of constipation (EPOC) on: 1958 to 1986. Dig Dis Sci, 1989;34:606-11.
2. Pare P, Ferrazzi S, Thompson WG & al, An epidemiological survey of constipation in Canada: definitions, rates, demographics, and predictors of health care seeking. Am J Gastroenterol, 2001;96:3130-7.
3. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E & al, U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. Dig Dis Sci, 1993;38:1569-1580.
4. Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MA & al, Rome IV Diagnostic Questionnaires and Tables for Investigators and Clinicians. Gastroenterology, 2016;S0016-5085.
5. Mearin F, Lacy BE, Chang L & al, Bowel Disorders. Gastroenterology, 2016 Feb 18. pii: S0016-5085(16)00222-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
6. Sandler RS & Drossman DA, Bowel habits in young adults not seeking health care. Dig Dis Sci, 1987;32:841-845.
7. Tantiphlachiva K, Rao P, Attaluri A & al, Digital rectal examination is a useful tool for identifying patients with dyssynergia. Clin Gastroenterol Hepatol, 2010;8:955-960.
8. Ashraf W, Park F, Lof J & Quigley EM, An examination of the reliability of reported stool frequency in the diagnosis of idiopathic constipation. Am J Gastroenterol, 1996;91:26-32.
9. Ravi K, Bharucha AE, Camilleri M & al, Phenotypic variation of colonic motor functions in chronic constipation. Gastroenterology, 2010;138:89-97.
10. Rao SS, Welcher KD & Leistikow JS, Obstructive defecation: a failure of rectoanal coordination. Am J Gastroenterol, 1998;93:1042-1050.

11. Carter D & Beer Gabel MB, Rectocele - does the size matter? *Int J Colorectal Dis*, 2012;27:975-80.
12. Suares NC & Ford AC, Systematic review: the effects of fibre in the management of chronic idiopathic constipation. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011;33:895-901.
13. DiPalma JA, Cleveland MV, McGowan J & al, A randomized, multicenter, placebo-controlled trial of polyethylene glycol laxative for chronic constipation. *Am J Gastroenterol*, 2007;102:1436-1441.
14. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J & al, Lactulose versus polyethylene glycol for chronic constipation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010;7:CD007570.
15. Nyberg C, Hendel J & Nielsen OH, The safety of osmotically acting cathartics in colonic cleansing. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010;7:557-564.
16. Ainley EJ, Winwood PJ & Begley JP, Measurement of serum electrolytes and phosphate after sodium phosphate colonoscopybowel preparation: an evaluation. *Dig Dis Sci*, 2005;50:1319-1323.
17. Kamm M, Mueller-Lissner S, Wald A & al, Stimulant laxatives are effective in chronic constipation: multi-center, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of bisacodyl. *Gastroenterology*, 2010;138 (Suppl 1):S228.
18. Kienzle-Horn S, Vix JM, Schuijt C & al, Efficacy and safety of bisacodyl in the acute treatment of constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006;23:1479-1488.
19. Kiernan JA & Heinicke EA, Sennosides do not kill myenteric neurons in the colon of the rat or mouse. *Neuroscience*, 1989;30:837-842.
20. Camilleri M, Kerstens R, Rykx A & al, A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med*, 2008;358:2344-2354.
21. Tack J, Van Outryve M, Beyens G & al, Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. *Gut*, 2009;58:357-365.
22. Johanson JF, Morton D, Geenen J & al, Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of lubiprostone, a locally-acting type-2 chloride channel activator, in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol*, 2008;103:170-177.
23. Drossman DA, Chey WD, Johanson JF & al, Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome - results of two randomized, placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009;29:329-341.
24. Lembo AJ, Schneier HA, Shiff SJ & al, Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation. *N Engl J Med*, 2011;365:527-536.
25. Nelson AD, Camilleri M, Chirapongsathorn S & al, Comparison of efficacy of pharmacological treatments for chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2016 Jun 10. pii: gutjnl-2016-311835. doi: 10.1136/gutjnl-2016-311835.
26. Chiarioni G, Salandini L & Whitehead WE, Biofeedback benefits only patients with outlet dysfunction, not patients with isolated slow transit constipation. *Gastroenterology*, 2005;129:86-97.

כרוניקה

סידן בליזוזומים מפקח על נדידת תאים דנדריטיים



החוקרים מצאו, כי שחרור סידן מהליזוזומים קושר את שפעול התאים עם נדידה בכיוון מתאים. החסרה של תעלת הסידן בליזוזום פגמה בנדידה הכיוונית של התאים ובמשיכה הכימית לקישויות לימפה. החוקרים מסיקים כי ממציאים אלה מצביעים על שחרור סידן מהליזוזום כגירוי תחושתי לנדידת תאים דנדריטיים.

איתן ישראלי

שפעול תאים דנדריטיים מתבצע על ידי גירויים חיצוניים דוגמת חישת חיידיקים ומוביל להתבגרות התאים. התאים הבוגרים נודדים בכיוון מסוים ובהמשכיות בדרך כלל לקישויות לימפה, בעוד שתאים שלא נחשפו לגירוי נעים בכיוונים אקראיים. *ברטו וחב' (Sci Immunol 2017; 2, eaak9573)* בדקו את תפקיד הליזוזומים בבקרה על תאים דנדריטיים בוגרים.

כרוניקה

חוסמי ביתא וסרטן



המביאה לעמידות תאי הסרטן למעכבי EGFR, שאלה האחרונים משמשים כחומרי טיפול במחלה זו. מאידך, טיפול בחוסמי ביתא, השימושיים בין השאר כטיפול ביתר לחץ דם, חסמו את מנגנון יצירת העמידות. המחקרים מסיקים, כי טיפול בחוסמי ביתא עשוי להיות תוספת משמעותית לטיפולים הקיימים בסרטן ריאות וייתכן שגם בסוגי סרטן אחרים.

איתן ישראלי

מקובל לחשוב כי עקה אינה מיטיבה עם חולי סרטן. עם זאת, קשה להימנע מעקה, באשר גם האבחנה וגם הטיפולים מעמידים את הגוף והנפש בלחצים משמעותיים. *נילסון וחב' (Sci Transl Med 2017;9:eaak4307)* חקרו את ההשפעה הפוטנציאלית של הורמוני עקה בזמן טיפול בסרטן ריאה של תאים לא קטנים. נמצא כי הורמוני עקה שיפעלו קולטנים אדרנרגיים מסוג ביתא 2, על גבי תאי הסרטן, והחלו סדרת אותות