

A Publication of The MEDICAL Group

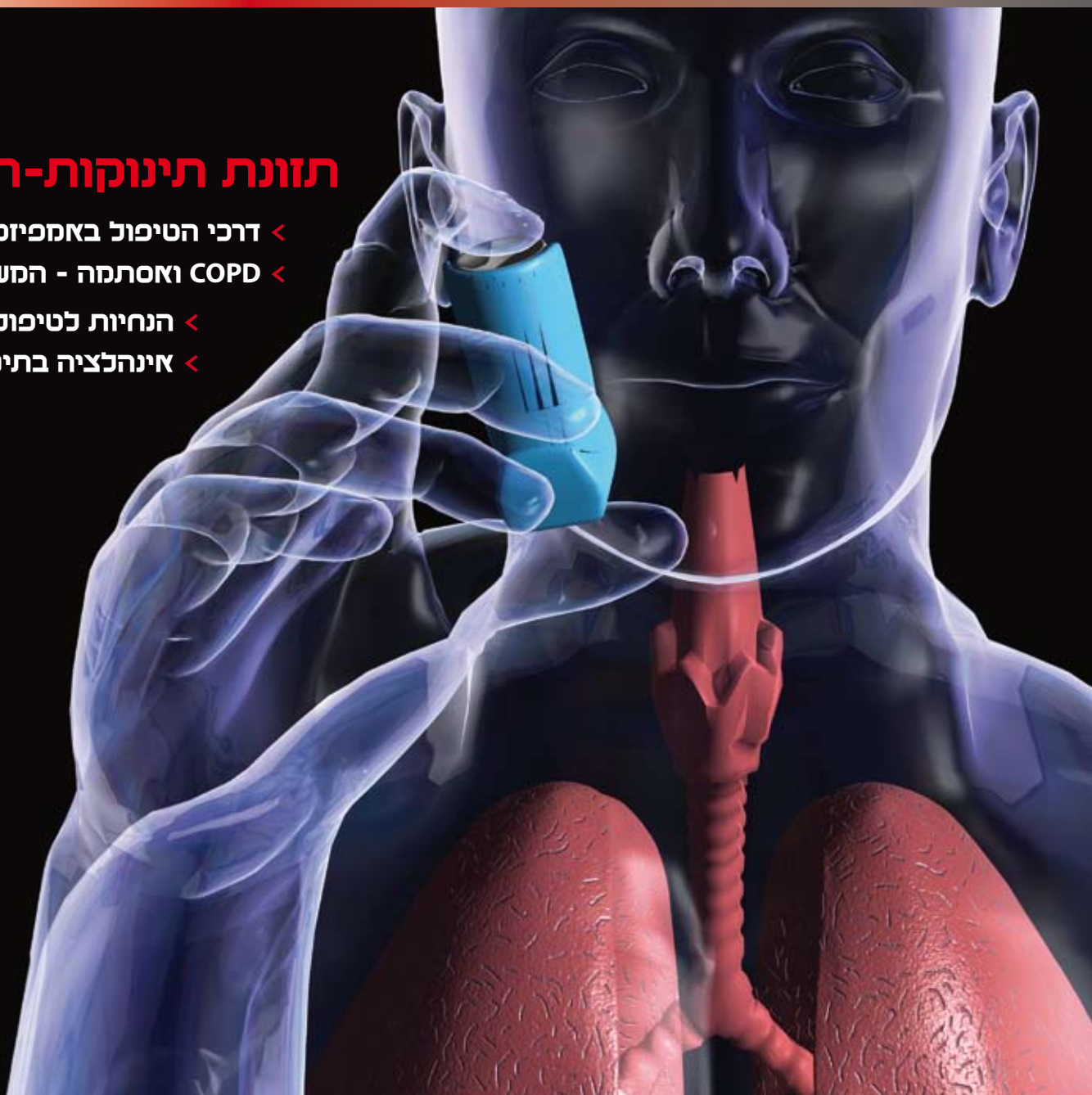
אסתמה, אלרגיה ומחלות דרכי הנשימה

MEDICINE

רבעון בנושא אלרגיה, אסתמה ומחלות דרכי הנשימה | גיליון מס' 2

תזונת תינוקות-המלצות

- < דרכי הטיפול באמפיזמה תורשתית
- < COPD ואסתמה - המשיק והשונה
- < הנחיות לטיפול באסתמה
- < אינהלציה בתינוקות



הוועידה ה-2 לעדכונים ברפואת ילדים

יום רביעי | 2 בינואר 2008 | מלון הילטון | ת"א

דבר העורך

קוראים יקרים,



כרופאים המתמחים בטיפול באסתמה ואלרגיה, אנו נדרשים לענות להורים של תינוקות עם אלרגיה לחלב, המבקשים המלצות לתזונה חלופית עבורו.

נייר העמדה אשר פורסם במאי 2006 על ידי ועדת המומחים שמונתה על ידי משרד הבריאות, בנושא מתן תרכובות מזון לתינוק הבריא בשנה הראשונה לחיים, מובאת כאן כלשונה ואליה צרפנו מאמר משלים בנושא עדכונים בתזונת תינוקות.

בגליון זה, התייחסנו למספר מחלות: מאפייני מחלת ריאות חסימתית כרונית (COPD) לעומת אסתמה; אמפיזמה תורשתית – חשיבות האבחון המוקדם ודרכי הטיפול הקיימות והחדשות במחלה; גישות חדשניות לטיפול באנגיואדמה תורשתית, כתוצאה מהבנת המנגנונים הביוכימיים הגורמים לבצקת אצל חולים עם חסר מעכב C1. את משבצת ה"אלרגיה ל..." תופסת הפעם אלרגיה לארס חרקים.

המאמר "שימוש בבדיקת כיח מגורה (Induced Sputum) לאבחון מחלות על רקע אלרגי" מפרט על יתרונות השיטה לאבחון מחלות בדרכי הנשימה באמצעות כיח.

מאמרים נוספים בגליון זה, שמים דגש על ההיבט הטיפולי: ההנחיות לטיפול באסתמה מצויות בשימוש שנים. במספר מאמרים ננסה להביט בדומה והשונה בהנחיות ה-GINA וה-NIH וההנחיות הלאומיות. נראה, כיצד משתקפות ההבנות ואי ההבנות העדכניות במחלה לשינויים בהמלצות הטיפוליות; מאמר על אינהלציה בילדים, המתייחס להיבטים הפיסיולוגיים ולצרכים הייחודיים של ילדים צעירים ומציע פתרונות אפשריים על מנת לשפר את דרך המתן והספיגה של הטיפול; מאמר על תפקידם של של אנטי לאוקוטריאנים בטיפול באסתמה.

ולסיום, מאמר על אסתמה מהיבט שונה, אישי: בילדותו ובנעוריו, סבל דניאל מורגנשטרן מאסתמה וחווה התקפים של קוצר נשימה. כאדם בוגר, הוא נהנה מאיכות חיים נטולת התקפים, ללא כל טיפול שהוא. ספורט, זה כל הקסם.

בגליון הבא, נרחיב על הטיפול החיסוני לאלרגיה.

אנו מקווים שתיהנו מגליון זה ותפיקו ממנו תועלת. במידה ויש לכם הצעות, תגובות והארות, אנא שילחו אותן למערכת, בכתובת: rinat@themedical.co.il

בברכה,

פרופ' יצחק כץ

עורך מדעי

מנהל המכון לאלרגיה, אסתמה ואימונולוגיה,

מרכז רפואי אסף הרופא, צריפין

מו"ל: פורום מדיה

סמנכ"ל: רונית בואנו

מנהלת שיווק ומכירות: דנית אור

מנהלת הפקה: מגי ליצי

פורום מדיה בע"מ

רחוב הברזל 34 תל אביב

טל' רב-קווי. 03-7650500

פקס. 03-6493667

כתובת למשלוח דואר:

ת.ד. 53378 תל אביב 61534

מנכ"ל: שלמה בואנו

עורכת: רינת אלון

עורך מדעי: פרופ' יצחק כץ

עיצוב גרפי: מאיה בן דוד, רונן סאס

משתתפים:

ד"ר ליזי פיירמן, דניאל מורגנשטרן,

ד"ר ארנון גולדברג, ד"ר אבנר רשף,

ד"ר רון שאול, ד"ר ישראל עמירב,

ד"ר דוד סתיו, פרופ' מרדכי קרמר,

פרופ' יצחק כץ

אין המערכת מתחייבת להחזיר כתבי יד

כל הכסית שמורות לפורום מדיה בע"מ

אין להעתיק, לשכפל, לצלם, לתרגם ולאחסן במאגר מידע או להפיץ מגזין זה או קטעים ממנו

בשום צורה ובשום אמצעי, אלקטרוני, אופטי או מכני ללא אישור בכתב מהמוציא לאור. כל

המידע, הנתונים והדעות הכלולים במגזין הנם לאינפורמציה בלבד ואין לראות בהם המלצה

או יעוץ לקורא, בין באופן כללי ובין באופן אישי לצורך מתן טיפול רפואי. הכתבות המוגשות

מטעם הרופאים מייצגות את דעתם בלבד והנם באחריות המלאה. בכל מקרה יש להוועץ

לפני מתן הטיפול. הפרסום במגזין הנו באחריות המפרסמים בלבד ואין המערכת אחראית על

תוכן המודעות ועיצובן.

אם ברצונך להסיר את שמך ממאגר ההפצה אנא שלח את פריטך, כולל

כתובת, לפקס: 03-6493667 ת.ל.ט

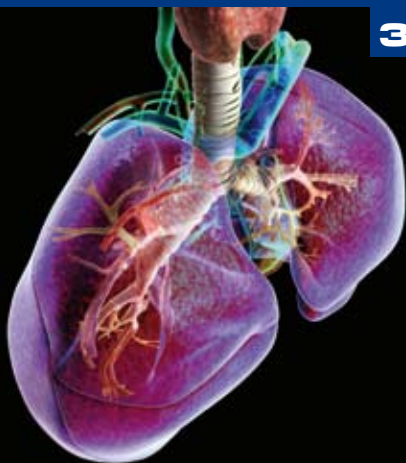
דרושים/ות מתרגמים רפואיים

לאתר The MEDICAL - פורטל הרופאים בישראל מבית מגזין MEDICAL ו-MEDICINE הנמצא בהקמה דרושים/ות סטודנטים לרפואה/סטאזרים/רופאים לתרגום מאמרים רפואיים מאנגלית לעברית

קו"ח ניתן לשלוח למייל: info@themedical.co.il



6	תזונת תינוקות - עדכונים סקירת המזונות המומלצים לתינוקות ומתן המלצות ד"ר רון שאול
12	נייר עמדה: מתן תרכובות מזון לתינוק הבריא בשנה הראשונה לחיים דו"ח הוועדה המיוחדת שהוקמה בעקבות ההמלצות להגביל תזונה על בסיס סויה
16	אבחון בעזרת כיח שימוש בבדיקת כיח מגורה לאבחון מחלות על רקע אלרגי ד"ר ליזי פיימן
20	אלרגיה לארס חרקים תגובות אפשריות לעקיצת חרקים, טיפול אפשרי והמלצות לבירור אלרגי ד"ר ארנון גולדברג
23	אנגיואדמה תורשתית- תקוות חדשות למחלה ישנה הבנת המנגנונים הביוכימיים הגורמים לבצקת בחולים עם חסר מעכב CI, הולידה גישות חדשניות לטיפול ד"ר אבנר רשף
28	המקום של אנטי לאוקוטריאנים בטיפול באסתמה סקירת המצבים בהם ראוי או ניתן לנסות טיפול זה, בהתאם לאינפורמציה הרפואית העדכנית פרופ' יצחק כץ
32	אינהלציה בתינוקות פתרונות אפשריים, בהווה ובעתיד, לשיפור דרך המתן וההיענות לטיפול באינהלציה בתינוקות ד"ר ישראל עמירב
38	COPD ואסתמה מאפייני מחלת ריאות חסימתית כרונית (COPD) לעומת אסתמה ד"ר דוד סתיו
42	הנחיות לטיפול באסתמה החידושים והשינויים בטיפול באסתמה בשנים האחרונות פרופ' יצחק כץ
44	מהתקפי האסתמה לקו הסיום במרתון סיפור אישי שתחילתו בקוצר נשימה ובגרותו נטולת התקפים דניאל מורגנשטרן
47	קונגרסים מסביב לעולם
48	אמפיזמה תורשתית חשיבות האבחון המוקדם ודרכי הטיפול הקיימות והחדשות במחלה פרופ' מרדכי קרמר



38



32



12



תזונת תינוקות -

עדכונים

סקירת המזונות המומלצים
לתינוקות, ומתן המלצות

ד"ר רון שאול



על יכולתו למנוע מחלות אוטואימוניות, צליאק, סוכרת נעורים ואף להוריד את שכיחות ההשמנה. למדנו בשנים האחרונות על כך, שהרכב התזונה בגיל הצעיר משפיע על התכנות המטבולי (METABOLIC PROGRAMMING) ועלול לגרום להופעת תחלואה עתידית כמו השמנה, בעיות קרדיווסקולריות, יתר לחץ דם וסוכרת.

תרכובות מזון לתינוקות

חברות מזון התינוקות מייצרות את תרכובות המזון לתינוקות (תמ"ל) על פי סטנדרטים המוכתבים לפי הנחיות האיגודים המקצועיים להתאמת צרכי התינוק והפעוט בשלבים השונים. מאמצים רבים נעשים על מנת לנסות לחקות את הרכב חלב האם

לתזונה ראויה יש חשיבות בריאותית משמעותית בכל שלב בחיים. תזונה לא נאותה הן בחוסר והן בעודף, או תזונה שמרכיביה לוקים בחסר, עלולה לגרום לתחלואה ואף לתחלואה קשה, כאשר ביום יום אנו נתקלים בעיקר בבעיות תת התזונה וההשמנה. להזנה נאותה בגיל הצעיר, שבו יש את קצב הגדילה המהיר ביותר והתפתחות המוח המהירה ביותר, יש חשיבות קריטית. אין מקום לטעויות בעניין זה. גם בשנת 2007, המזון המתאים ביותר לתינוקות הוא חלב אם והוא מומלץ על ידי כל האיגודים השונים בתזונת ילדים הן בארץ והן בעולם עד גיל שנה (כתזונה בלעדית עד גיל 6 חודשים). ליתרונות המוכרים של חלב אם נוסף בשנים האחרונות מידע



למרות שרק לתינוקות מעטים מאד יש אי סבילות ללקטוז. השימוש בכלכלות ללא לקטוז על בסיס חלבון חלב עלה מאד בשנים האחרונות. הורים רבים נותנים אותן מכיוון שהם מאמינים שאותם ילדים סובלים טוב יותר את הכלכלה ללא לקטוז

בשכיחות אלרגיות בחשיפה מוקדמת. בנוסף, רוב התינוקות בגיל זה מוכנים מבחינה נפשית וגופנית למזונות משלימים. בשנים האחרונות, כל הנושא נבחן מחדש במיוחד לאחר עבודה שהראתה שחשיפה לגלוטן בין 4-7 חודשים מפחיתה סיכון להתפתחות מחלת הצליאק לעומת אלו שנחשפו מוקדם יותר או מאוחר יותר. הנושא נבחן כעת בעבודה כלל אירופאית פרספקטיבית רחבה. מוצרי חלב ניגר וגבינות ניתן להוסיף בתום החודש התשיעי, חלב ניגר (3% שומן בשנתיים הראשונות), דגים, חלבון ביצה, מזונות המכילים בוטנים או דבש ניתן להוסיף אחרי גיל שנה. רצוי שהתינוק יאכל מגוון מזונות מכל קבוצה על פי פירמידת המזון הישראלית (המחלקה לתזונה, משרד הבריאות).

מזונות בעייתיים שעלולים לגרם לחנק ומומלץ לנקוט בהם באמצעי זהירות לפני גיל 4 שנים

תפוח עץ, גזר וכל פרי או ירק קשים מומלץ לבשל עד שיהיו רכים או לחתוך לחתיכות קטנות או לרסק. ענבים מומלץ לחצות לשניים ולהוציא חרצנים אם יש, נקניקיות ונתחי בשר יש לחתוך לאורך לחתיכות קטנות הניתנות ללעיסה. יש להימנע ממתן פיצוחים עד גיל 4 שנים לפחות, מומלץ להימנע מסוכריות מציצה עקב סכנת אספירציה או פציעה מהמקל בסוכריות על מקל. זהירות יש לנקוט בצימוקים, דגים עם עצמות וחמאת בוטנים. פרוט רחב יותר ניתן למצוא באתר משרד הבריאות.

חוסר בהירות ובלבול רב מאפיינים את השימוש בתרכובות מזון לתינוקות שאינן על בסיס חלב פרה ולכן, במקרים רבים ניתנות לתינוקות כלכלות שאינן על בסיס ההתוויות המומלצות בספרות. הדבר נכון הן בציבור הרחב והן בעובדי רפואה ומהווה בעיה כלל עולמית. בסקירה זו, ננסה "לעשות סדר" לגבי ההתוויות לשימוש בכלכלות השונות.

מזונות משלימים

ההמלצות לתוספת מזונות משלימים אינן אחידות. הן מומלצות בגיל 4-6 חודשים כאשר יש די קונצנזוס למתן אחרי 6 חודשים מאחר ולא הוכחה תועלת של חשיפה למזונות משלימים לפני גיל זה. אחת הסיבות העיקריות להמלצה זו, היא עליה בשכיחות של סיכון לזיהומים בחשיפה מוקדמת, דבר הרלבנטי יותר לארצות מתפתחות ורלבנטי פחות לארצות מפותחות. סיבה נוספת היא עלייה

כלכלות ללא לקטוז (סימילאק לקטוז פרי)

לקטוז הינו דיסכריד המצוי בחלב של כמעט כל היונקים. הוא מעוכל על ידי האנזים לקטז המצוי על ה-BRUSH BORDER של האנטרוציט במעי הדק. בזמן עיכול הלקטוז מפורק לגלוקוז וגלקטוז. אם אין פירוק של הלקטוז, הסוכר מגיע למעי הגס שם הוא עובר פרמנטציה ע"י חיידקי המעי. כתוצאה מכך נוצרים חומצות, פחמן דו חמצני, מתאן ומימן הגורמים לתחושת חוסר נוחות בטנית. בנוסף, הלקטוז הלא מפורק מעלה את הלחץ האוסמוטי בחלל המעי ואז נגרמים הסימפטומים המוכרים של אי סבילות ללקטוז (כאבי בטן, תפירות ושלושים מימיים). באופן כללי לא מתפתחת אי סבילות משמעותית ללקטוז לפני גיל 5-7 שנים למרות שהגיל עשוי להשתנות. אי סבילות יכולה להתפתח משנית בכל גיל על רקע מחלה שלשולית זיהומית, תרופות המשפיעות על גדילת או תפקוד האנטרוציט ובעיות גסטרואנטרולוגיות שונות כמו צליאק, קרוהן וכו'.

למרות שרק לתינוקות מעטים מאד יש אי סבילות ללקטוז, השימוש בכלכלות ללא לקטוז על בסיס חלבון חלב עלה מאד בשנים האחרונות. הורים רבים נותנים אותן מכיוון שהם מאמינים שאותם ילדים סובלים טוב יותר את הכלכלה ללא לקטוז. בנוסף, יש שימוש גבוה בכלכלות במחלות שלשוליות למרות שאין עדות מדעית מוכחת לכך². גדילת הילדים על כלכלות ללא לקטוז זהה לכלכלה עם לקטוז³. החשש הועלה לגבי ספיגת המינרלים ובעיקר הסיידן בכלכלות אלו. חלק מהבעייתיות הוא חוסר מעקב לאורך זמן על מינרליזציה העצם של ילדים שקבלו כלכלות אלו בילדותם. יש עבודות המראות שאם כמוות הסיידן בכלכלה ללא לקטוז זהה לכלכלה המכילה לקטוז, הדבר מספק את הצרכים של התינוק הבריא שאינו פג⁴.

מטאאנליזה על שימוש בכלכלות המכילות לקטוז בזמן שלשולים חריפים הסיקה שמעל ל-80% מהילדים יכולים לקבל תכשיר על בסיס חלב מלא בבטחה⁵. למרות הירידה הנצפית בכמות הלקטוז בזמן שלשולים, אין לירידה זו משמעות קלינית ברוב המקרים. בכל מקרה, תינוקות הניזונים מהנקה יכולים (וצריכים) להמשיך את ההנקה ללא חשש⁶. המלצה זו נתמכת על ידי כל האיגודים המובילים ברפואת ילדים⁷⁻⁹. מומלץ ניסיון בכלכלה ללא לקטוז במצבים של אנטרופטיה קשה או בילדים הנמצאים בתת תזונה או במצבים שכל חשיפה לחלב או תמ"ל על בסיס חלב מעוררת שלשולים. ניתן לתמוך בכך מעבדתית על ידי מדידת חומרים מחזרים בצואה (משמעותי מעל 1%). ההמלצה במקרים אלו היא מתן כלכלה ללא לקטוז לשבועיים ואז לעשות הערכה נוספת. הימנעות הסימפטומים ללא חומרים מחזרים

בצואה מחשידה לאי סבילות לחלבון ובמקרים אלו יש לנסות כלכלה מפורקת⁹. ככלל אין להגביל צריכת חלב בילדים אלא במצבים של שלשולים קשים או אי סבילות קשה! חשוב לציין, שכלכלות על בסיס חלב שהן ללא לקטוז אינן מומלצות לילדים עם גלקטוזמיה.

תמ"לים על בסיס סויה (מטרנה צמחית, איזומיל, אנפמיל סויה)

כלכלות אלו פותחו לתת מענה לילדים הרגישים לחלב פרה וילדים בעלי אי סבילות ללקטוז. הוצאת הלקטוז מהפורמולה היתה מתוך מחשבה שילדים האלרגיים לחלב עלולים להיות רגישים גם ללקטוז ממקור בקר, דבר שלא הוכח כנכון במחקר שפורסם לאחרונה¹⁰. כלכלות אלו מהוות מעל 25% משוק הפורמולות בארה"ב. הכלכלות עברו שינוי במהלך השנים והן מורכבות מחלבון סויה נקי, המועשר במתיון, אינו מכיל מעכבי טריפסין וכולל תוספות ויטמינים ומינרלים. עבודה מקיפה שסקרה את הספרות מצאה שתמ"לים מודרניים על בסיס סויה תורמים למצב תזונתי וגדילה נאותים בגיל שנה¹¹. אחד מהחששות בכלכלות על בסיס סויה הוא ריכוז הפיטואסטרונים הגבוה בכלכלות אלו (כמות הפיטואסטרונים בתמ"ל על בסיס סויה גבוהה פי 40 מהכמות המצויה בחלב אם) ובעקבותיהם בין השאר גדילה מואצת. אין כל הוכחה עד כה שתכשירים על בסיס סויה מאיצים גדילה והועלה אף חשש לעיכוב גדילה בעיקר בכנים יתכן על רקע חסר במתיון ומינרלים ולכן היא אינה מומלצת לכנים במשקל לידה של 1,800 גרם ומטה. אין עדיין מספיק מידע לגבי הפוריות, התפקוד החיסוני, איכות הראייה, התפתחות קוגניטיבית ותפקוד התירואיד. בעבודות עד כה אין הבדלים בהתנגדות, ההתפתחות המינית או הפוריות של מתבגרים ומבוגרים שצרכו תמ"לים על בסיס סויה בילדותם^{12,11}. מעקב שנערך במשך 30 שנה אחרי תינוקות שצרכו תמ"ל על בסיס סויה בילדותם, לא הדגים הבדלים משמעותיים בינם לבין קבוצה דומה שצרכה תרכובות חלב פרה, במדדי גדילה, בצפיפות עצם ובדמות ברזל ואלבומין בדם¹³. חשש עלה גם להשפעת תמ"ל על בסיס סויה על מינרליזציה של העצם. ההשפעה השלילית על צפיפות העצם עלולה לנבוע מהיעדר לקטוז בסויה ומרמות גבוהות של פיטטים המעכבים ספיגת סידן וזרחן. מחקרים בודדים מצאו ירידה בהתנגדות ובמינרליזציה של העצם, בהשוואה לילדים שניקו או שצרכו תרכובות חלב פרה. מאידך, מחקרים אחרים הדגינו כי לא

בהמלצות הוועדה המקצועית מטעם משרד הבריאות בראשות פרופ' צבי ויצמן, שסקרה את הנושא לעומקו, הומלץ לעודד הנקה או שימוש בתרכובות חלב פרה באוכלוסיות הצורכות תכשירי סויה מטעמי כשרות ולהגביר הסברה בנושא הנזקים האפשריים משימוש בתכשירי סויה הן לציבור והן לכלל עובדי הרפואה

היו הבדלים בין שלושת סוגי ההזנה¹³. תכשירי סויה עלולים להקטין את ריכוז הטירוקסין החופשי בדם. כאשר בלוטת התריס מתפקדת כהלכה יהיה פיצוי על המחסור אך תינוקות עם היפותירואידיזם לא יוכלו לפצות על המחסור ומצבם עלול להחמיר. ילדים אלו יצטרכו מנות גבוהות יותר של טירוקסין כטיפול¹³.

במטא-אנליזה שבוצעה לאחרונה לא נצפתה הוכחה לכך שמתן מניעתי של כלכלת סויה במקום כלכלה על בסיס חלב פרה מונעת התפתחות מצבים אלרגיים או אי סבילות למזון בתינוקות בעלי סיכון גבוה למצבים אלו¹⁴.

על פי ה-AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS כלכלות סויה נחשבות לבטוחות מבחינת גדילה והתפתחות אך אין להן כל יתרון על הנקה או כלכלה על בסיס חלב¹⁵. האינדיקציות לשימוש בהן כוללות:

✦ גלקטוזמיה וחסר לקטוז מולד (מאחר והסוכר בהן אינו לקטוז).

✦ כלכלה לתינוקות של הורים צמחוניים.

✦ כאשר יש עדות לאי סבילות ללקטוז בעקבות שלשולים (במצבים אלו ניתן גם לתת כלכלה ללא לקטוז). רגישות לחלב פרה שהיא IGE MEDIATED (רק אחוז קטן מהם יגיב לסויה)^{15,16}.

אין עדות שכלכלה על בסיס סויה עוזרת למנוע קוליק או התפתחות אלרגיה בתינוקות בריאים או באלו בעלי סיכון מוגבר למצבים אלרגיים. מכיוון שרוב התינוקות הסובלים מאנטרופטיה או אנטרוקוליטיס על רקע חלבון חלב פרה רגישים גם לסויה, לא מומלץ נסיון עם כלכלת סויה בחולים

אלו ומומלץ להם מתן של כלכלות מפורקות. עם זאת, יש לציין כי בעבודה חשובה שפורסמה לאחרונה על תינוקות עם אלרגיה מוכחת לחלב פרה שחלקם IGE וחלקם NON IGE MEDIATED, הודגם שתופעות לוואי במתן סויה נצפו ב-10% בלבד מהילדים באחוז שווה בין אלו שהיו IGE ו-NON IGE MEDIATED. התופעות היו שכיחות יותר לפני גיל 6 חודשים ומסקנות המחקר היו שבתינוקות מעל 6 חודשים עם אלרגיה לחלב פרה ניתן להשתמש בתכשיר על בסיס סויה כבחירה ראשונה, ללא קשר למנגנון האלרגיה¹⁷.

בהמלצות הוועדה המקצועית מטעם משרד הבריאות בראשות פרופ' צבי ויצמן, שסקרה את הנושא לעומקו, הומלץ לעודד הנקה או שימוש בתרכובות חלב פרה באוכלוסיות הצורכות תכשירי סויה מטעמי כשרות ולהגביר הסברה בנושא הנזקים האפשריים משימוש בתכשירי סויה הן לציבור והן לכלל עובדי הרפואה (בעיקר רופאי ילדים, רופאי משפחה, דיאטניות ואחיות בריאות הציבור). כמו כן הומלץ ביצוע מחקרים התערבותיים ארוכי טווח כדי לבחון את בטיחות השימוש בתכשירי סויה בתינוקות וביילדים והומלץ ניטור רמות הטירוקסין בדם בתינוקות ובפעוטות עם תת-פעילות של בלוטת התריס, הניזונים מתכשירים על בסיס סויה. ניתן לקרוא את המלצות הוועדה במלואן באתר:

<http://www.hipak.org.il/info.asp>

כלכלות לרפלקס [אנפמיל AR]

מדובר בכלכלות על בסיס חלבון חלב פרה, שמרכיב הפחמימות בהן על בסיס עמילן אורז שעוותי ההופך את מרקם הפורמולה למוצק יותר בחומציות הקיבה. אין ספק, שהכלכלה מפחיתה פליטות אך קיימת שאלה לגבי הפחתת ארועי הרפלקס. האינדיקציה למתן הוא רפלקס קבתי ושטי לא מסובך (GER).

כלכלות מפורקות (נוטרמיגן, פרגיסטמיל, נאוקייט)

כלכלות היפואלרגניות מיוצרות על ידי הידרוליזה אנזימטית של מקורות חלבון שונים כמו חלבון ה-CASEIN או חלבון ה-WHEY מחלב בקר. הכלכלות עוברות בהמשך טיפול ע"י חימום או אולטראפילטציה. בנוסף, הבסיס יכול להיות תערובת חומצות אמינו. בהתאם לדרגת ההידרוליזה הן מסווגות כבעלות פירוק חלקי או מלא. הכלכלות היחידות שמוגדרות כלא אלרגניות הן אלו על בסיס חומצות



בכלכלה על בסיס חומצות אמינו), מצבים לאחר שלשול ממושך (INTRACTABLE DIARRHEA) ומחלות כבד כרוניות (בעיקר כלכלות המועשרות ב-MCT כמו פרג'סטמיל). למניעת אלרגיה מומלץ מתן של כלכלות מפורקות לפחות ל-6 חודשים. ניתן לנסותם גם במצבים של קוליק קשה החשוד כאלרגיה לחלב פרה. חשוב לציין, שה-AAP מתנגד לשימוש בכלכלות מפורקות חלקית (שלא נמכרות בישראל)²⁰.

ד"ר רון שאול, מנהל יחידת אשפוז יום ילדים והשרות לגסטרואנטרולוגיה ילדים, מחלקת ילדים, מרכז רפואי בני ציון, הפקולטה לרפואה, הטכניון, חיפה

מטאאנליזה על שימוש בכלכלות המכילות לקטוז בזמן שלשולים חריפים הסיקה שמעל ל-80% מהילדים יכולים לקבל תכשיר על בסיס חלב מלא בבטחה. למרות הירידה הנצפית בכמות הלקטוז בזמן שלשולים, אין לירידה זו משמעות קלינית ברוב המקרים

פרה (בעיקר NON IGE MEDIATED) מצבים של מעי קצר (במצבים אלו יש צורך לעיתים בשימוש

אמינו. הדרישה מכלכלה כזו, היא שלא יותר מ-10% מהילדים עם רגישות מוכחת לחלב פרה יהיו רגישים אליה¹⁸.

אין עדות לכך שכלכלות מפורקות מונעות אלרגיה טוב יותר מהנקה, אך בתינוקות שהם בסיכון גבוה לאלרגיה ושאינם מקבלים הנקה מסיבות שונות, מתן ממושך של כלכלות מפורקות בהשוואה לכלכלות על בסיס חלב פרה מונע התפתחות אלרגיה לחלב פרה ומחלות אלרגיות בהמשך¹⁹. לא ברור, האם האפקט הנ"ל מושג בכלכלות מפורקות חלקית לעומת כלכלות מפורקות מלא ואם הוא נמשך מעבר לגיל 5 שנים. צריך לזכור, שקיימת בעייתיות של היענות, עקב הטעם של הכלכלות המפורקות ומחירן הגבוה.

האינדיקציות לשימוש בהן כלכלות אלרגיה לחלב

רשימת מקורות

1. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition: Practical significance of lactose intolerance in children: supplement. Pediatrics 1990; 86(4):643-644.
2. Tahir KI. Unethical promotion of lactose-free formula. Lancet 1999; 353(9171):2247-2248.
3. Heubi J, Karasov R, Reisinger K et al. Randomized multicenter trial documenting the efficacy and safety of a lactose-free and a lactose-containing formula for term infants. J Am Diet Assoc 2000; 100(2):212-217.
4. Abrams SA, Griffin IJ, Davila PM. Calcium and zinc absorption from lactose-containing and lactose-free infant formulas. Am J Clin Nutr 2002; 76(2):442-446.
5. Brown KH, Peerson JM, Fontaine O. Use of nonhuman milks in the dietary management of young children with acute diarrhea: a meta-analysis of clinical trials. Pediatrics 1994; 93(1):17-27.
6. Khin MU, Nyunt NW, Myo K, Mu MK, Tin U, Thane T. Effect on clinical outcome of breast feeding during acute diarrhoea. Br Med J (Clin Res Ed) 1985; 290(6468):587-589.
7. Practice parameter: the management of acute gastroenteritis in young children. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Acute Gastroenteritis. Pediatrics 1996; 97(3):424-435.
8. Sandhu BK. Rationale for early feeding in childhood gastroenteritis. J Pediatr Gastroen-

terol Nutr 2001; 33 Suppl 2:S13-6.:S13-S16.

9. Sandhu BK. Practical guidelines for the management of gastroenteritis in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001; 33 Suppl 2:S36-9.:S36-S39.

10. Fiocchi A, Restani P, Leo G et al. Clinical tolerance to lactose in children with cow's milk allergy. Pediatrics 2003; 112(2):359-362.

11. Mendez MA, Anthony MS, Arab L. Soy-based formulae and infant growth and development: a review. J Nutr 2002; 132(8):2127-2130.

12. Strom BL, Schinnar R, Ziegler EE et al. Exposure to soy-based formula in infancy and endocrinological and reproductive outcomes in young adulthood. JAMA 2001; 286(7):807-814.

13. Merritt RJ, Jenks BH. Safety of soy-based infant formulas containing isoflavones: the clinical evidence. J Nutr 2004; 134(5):1220S-1224S.

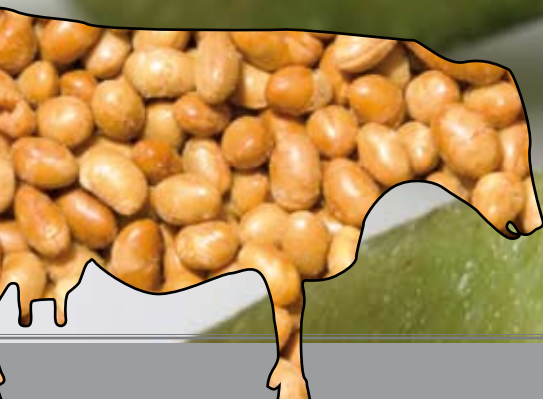
14. Osborn DA, Sinn J. Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants. Cochrane Database Syst Rev 2004;(3):CD003741.

15. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Soy protein-based formulas: recommendations for use in infant feeding. Pediatrics 1998; 101(1 Pt 1):148-153.

16. Zeiger RS, Sampson HA, Bock SA et al. Soy allergy in infants and children with IgE-associated cow's milk allergy. J Pediatr 1999; 134(5):

נייר עבודה: מתן תרכובות מזון לתינוק הבריא בשנה הראשונה לחיים

ד"ר ועת מומחים, מאי 2006



בשנת 2005 פורסם דו"ח ועדה מטעם משרד הבריאות בו נטען כי יש חשש במתן תרכובות מבוססות סויה והומלץ להגביל תזונה על בסיס סויה. בעקבות הבעיה שנושא זה עורר בקרב ילדים עם אלרגיה לחלב, להם משמשת סויה כתחליף עיקרי, הוקמה ועדה שכללה רופאים מומחים מתחום התזונה, אלרגיה, אנדוקרינולוגיה ורופאי ילדים עם עניין מיוחד בנושא. בראש הוועדה ישבה ד"ר יעל לוי. דו"ח הוועדה הוגש לוועדה המייעצת לשר הבריאות בנושא רפואת ילדים ואושר על ידה.

להלן דו"ח הוועדה במלואו – מאי 2006.

1. חלב אם הינו המזון האידיאלי לתינוקות. במידה והנקה אינה אפשרית ונדרש שינוי בהזנה, תרכובת מזון לתינוק (תמ"ל) על בסיס חלב פרה המועשרת בברזל הינה המזון המועדף לתינוקות בריאים.

2. בארץ ובעולם כולו, נצפה שימוש נרחב על ידי ההורים בתמ"ל על בסיס חלבון סויה מסיבות שונות וללא כל המלצה רפואית. מחקרים קודמים הדגימו גדילה והתפתחות תקינות של תינוקות שנולדו במועד והוזנו בתמ"ל על בסיס חלבון סויה. עם זאת, ערכה התזונתי של תמ"ל חלב פרה קרוב יותר לזה של חלב אם בהשוואה לתמ"ל סויה.

3. תמ"ל סויה מכילות ריכוזים גבוהים יותר של פיטאט, אלומיניום ופיטואסטרוגנים. החשש התיאורטי משימוש בתמ"ל סויה נובע מתוצאות מחקרים שבוצעו בחיות, אך בבני אדם אין עד היום הוכחה לתופעות לוואי לא רצויות. מצורפת סקירה תמציתית של הספרות העדכנית (ראה נספח א).

4. לאור הנתונים הקיימים בספרות הרפואית, ממליצה הוועדה כי תמ"ל סויה תינתן במצבים רפואיים מוגדרים:

1. מצבים רפואיים המחייבים הזנה עם פורמולה ללא לקטוז.
2. אלרגיה לחלבון חלב פרה כפי שמפורט להלן; לאלרגיה לחלבון חלב פרה יש מספר התבטאויות קליניות:

א. תגובה אלרגית מיידית מתווכת IgE. זוהי תגובה רב מערכתית המופיעה תוך מס' דקות מהחשיפה לחלב וכוללת פריחה, אנגיודמה, הקאות, מעורבות של דרכי האוויר כולל ברונקוספזם וירידת לחץ דם.

ב. תגובה אימונולוגית שאינה מתווכת IgE:

א. אנטרוקוליטיס: הקאות חוזרות תוך 2-4 שעות מהחשיפה לחלב, מלוות באפתייה ולעיתים שלשול דמי.
א. פרוקטוקוליטיס: יציאות עם דם טרי המופיעות בהדרגה

תחת חשיפה לחלב פרה בתינוק במצב כללי טוב. אנטרופתיה כרונית ופיגור בשגשוג.

מחלת דרכי עיכול איאוזינופילית: בה המנגנון יכול להיות מעורב – מתווכ IgE או מנגנון אימונולוגי אחר. במקרה של מעורבות הוושט – אזופגיטיס איאוזינופילית – התמונה הקלינית בתינוקות תהיה דומה לזו של רפלוקס קיבתי וושטי. במקרה של אלרגיה מיידית – מתווכת IgE לחלב פרה כפי שמתואר בסעיף 34¹, ניתן לתת לתינוק האלרגי לחלב פרה בצורה זו תמ"ל סויה כבחירה הראשונה, הואיל והסיכוי לתגובה אלרגית צולבת לחלבוני הסויה הוא נמוך.

במקרה של אלרגיה לחלב פרה שאינה מתווכת IgE כפי שמפורט בסעיף 34², הסיכוי לרגישות צולבת ותגובה דומה לסויה הוא גבוה יותר. לכן, במקרה זה התינוק יקבל בשלב הראשון פורמולה היפואלרגית (ראה נספח ב) עד אשר יעבור בירור מומלץ לתת בשלב הראשון פורמולה המבוססת על ההידרוליזאט של קזאין אשר עבר ההידרוליזה אקסטנסיבית. פורמולה המבוססת על חומצות אמינו תינתן במקרה ואין שיפור או יש חוסר היענות תחת ההזנה בפורמולה שהוזכרה לעיל. עם זאת, לאור עלותן של הפורמולות ההיפואלרגיות, הרופא המטפל ישקול מעבר לתמ"ל סויה לאחר הבירור ובהתאם לנסיבות הקליניות.

חשיפה חוזרת לתמ"ל חלב פרה תבוצע לאחר גיל שנה ובמקרה של אלרגיה מיידית מתווכת IgE – לאחר שנה לפחות של אלימינציה תמ"ל חלב או אם יש עדות קלינית או מעבדתית לכך שהאלרגיה חלפה (כגון חשיפה בטעות ללא תגובה אלרגית, היעלמות נוגדני IgE ספציפיים נגד חלבון החלב בהתאמה).

רצוי, שהחשיפה הראשונה לחלב פרה במצב זה תהיה לאחר שהרופא החליט שהאלרגיה חלפה בסבירות גבוהה, וכן במקרה של אנטרוקוליטיס, תתבצע בהשגחה רפואית.

5. אין לתת תמ"ל סויה לפגים עם משקל לידה נמוך מ-1,800 גרם לאור עבודות שהדגימו עלייה במשקל קטנה יותר ומינרליזציה לקויה של העצמות בפגים שהוזנו בתמ"ל סויה.

6. להלן רשימת מצבים בהם אין התוויה למתן תמ"ל סויה: א. לצורך מניעת התפתחות מחלות אלרגיות. ב. כטיפול ב-colic או אי שקט בתינוקות. ג. כטיפול בעצירות. ד. כטיפול במקרי פריחות/אקזמות בלתי ספציפיות. ה. צפופים חוזרים (שאינם חלק מהתגובה האלרגית המיידית הרב מערכתית) ו"ליחה".

7. אין מניעה למתן תמ"ל סויה מסיבות תרבותיות/דתיות.

חברי הוועדה:

ד"ר יעל לוי, אלרגיה/אימונולוגיה, ביה"ח שניידר

פרופ' יצחק כץ, אלרגיה/אימונולוגיה, ביה"ח אסף הרופא

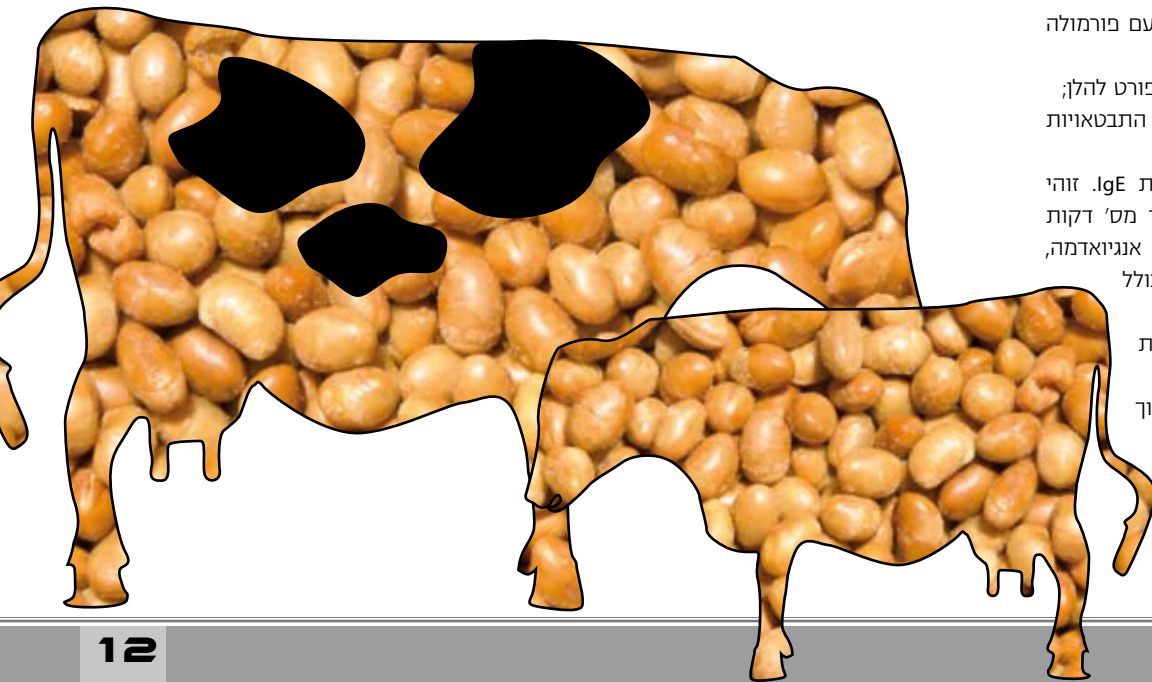
פרופ' רענן שמיר, גסטרואנטרולוגיה ותזונה, ביה"ח מאיר, רמב"ם

אירית פורז, דיאטה ותזונה, ביה"ח שניידר ושרותי בריאות כללית

פרופ' פרנסיס מימון, ניאוטולוגיה, ביה"ח ליס, יו"ר אגוד רופאי הילדים

ד"ר צחי גרשמן, רפואת ילדים, מכבי שרותי בריאות

פרופ' צבי צדיק, אנדוקרינולוגיה, ביה"ח קפלן



הזנת התינוק הבריא עם תמ"ל בשנה הראשונה לחיים

1. הנקה
2. אם/כאשר לא מתאפשר

חלב פרה

תגובה לא רצויה

IgE לא

Enterocolitis

מושהה, הקאות, אפטיה ולתימים שלשול

Proctocolitis

ציאות עם דם טרי המופיעות בהדרגה

Enteropathy

עם פיבור בשגשוג

Eosinophilic Enteritis

מעורבות וושט/קיבה/מע

היפואלרגי

ביור

סויה

היפואלרגי

* האלמנטים אינו מתייחס למחלות מטבוליות או מצבי תת ספיגה

על השפעת פיטואסטרונים על רירית הרוחם באישה¹². סקירה של הספרות העוסקת בגיל הילדות מעידה, שאין שוני בגדילה ובהתפתחות של ילדים הניזונים בתמ"ל על בסיס סויה מגדילתם של ילדים הניזונים בתמ"ל על בסיס חלב¹³. בסקר טלפוני בגברים ונשים לא נמצאו הבדלים בהתבגרות ופוריות בין אלה שניזונו מתמ"ל סויה לאלה שניזונו מתמ"ל על בסיס חלב בשנת החיים הראשונה¹⁴. כמו כן, לא נמצאה התבגרות מוקדמת בבנות או גניקומסטיה בבנים שניזונו במשך לפחות 6 חודשים בתמ"ל סויה¹⁵. מתוך סיכום הספרות נראה, שמקור החשש לפעילות אסטרוגנית משמעותית של תמ"ל סויה נובע מניסיונות רבים שבוצעו בחיות¹³. ניסיון שנודע לחקות האכלה של תמ"ל סויה בבני אדם, נערך בקופים זכרים שהוזנו בתמ"ל סויה בתקופת הינקות; לעומת המחקר בגיל הילוד שהדגים רמות טסטוסטרון נמוכות בניזוני תמ"ל סויה לעומת ניזוני חלב פרה¹⁶, לא נמצאו בטווח הארוך הבדלים בהתבגרות מינית ופוריות בין שתי הקבוצות¹⁷. מתן פיטואסטרונים בזריקה לעכברים גרם לאטרופיה של התימוס ושינויים בתת אוכלוסיות של לימפוציטים¹⁸. בעבודות מוקדמות בבני אדם נמצאו שינויים ברמות האימונוגלובולונים, לימפוציטים T ותגובות אימונולוגיות לחיסוני הילדות בתינוקות שניזונו עם תמ"ל על בסיס קמח סויה (לא קיימות היום)¹⁹, אך במחקרים שבוצעו לאחרונה הודגמו אוכלוסיות לימפוציטים נורמליות ותגובות אימונולוגיות תקינות לחיסונים בתינוקות שהוזנו עם תמ"ל סויה עם או בלי נוקליאוטידים^{20,21}.

נספח א: השפעות פיטאט, אלומיניום ופיטואסטרונים המצויים בתמ"ל סויה.

תמ"ל סויה מכילות:

- א. ריכוזים גבוהים של אלומיניום^{1,2}: 2400–500 מ"ק"ג/ליטר, ריכוז גבוה בהרבה מהריכוז בתמ"ל חלב פרה (15–400 מ"ק"ג/ליטר). למרות זאת, צריכת האלומיניום ע"י תינוקות שניזונים עם תמ"ל סויה בכמות המקסימלית נמצאה נמוכה מגבול הצריכה המותרת, שהוא 1 מ"ק"ג/ג'יום. לא הוכח שרמות אלה של אלומיניום גורמות נזק בילדים עם תפקוד כלייתי תקין.
- ב. ריכוזים גבוהים של פיטאט^{3,4} העלולים להקטין את הספיגה במעי של מינרלים ויסודות קורט, אך העשרת תמ"ל סויה בסידן זרחן, ברזל אבץ ויוד מונעת השלכות קליניות עקב ספיגה מופחתת. מרבית הטקסטים בספרות בדעה, שכאשר אספקת היוד תקינה, כפי שמכיל תמ"ל על בסיס סויה, אין פגיעה בתפקוד בלוטת התריס בתינוקות הניזונים מתמ"ל על בסיס סויה⁵, אם כי יש לציין קיום דיווחים בודדים על קושי באיזון ילדים הסובלים מתת פעילות מולדת של בלוטת התריס^{6,7}.
- ג. ריכוזים גבוהים של פיטואסטרונים (אסטרונים שאינם על בסיס סטרואיד, המשתייכים לקבוצת האיזופלבונוים). כמות הפיטואסטרונים הניתנת לתינוק הניזון בתמ"ל סויה 4.5–8 מ"ק"ג/ג'יום – היא שוות ערך לכמות המסוגלת לגרום להשפעה אסטרוגנית במבוגר⁸. גם אם אין מגיעים לרמה גבוהה של חומרים אלה בדם, הם נאגרים באברי המטרה^{9,10}. דווח בודד מפורט ריקו העלה חשד לקשר בין התפתחות מוקדמת של שדיים בבנות לפיטואסטרונים בתזונה¹¹ ודווח נוסף

רשימת מקורות

1. Simmer K, Fudge A, Teubner G. Aluminium concentrations in infants formulae. J Paediatr Child Health 1990;26:9-11.
2. Hawkins NM, Coffey S, Lawson MS, Delves HT: Potential aluminium toxicity in infants fed special infant formula. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1994 19:377-81.
3. Lonnerdal B: Nutritional aspects of soy formula. Acta Paediatr Suppl. 1994;402:105-8.
4. Davidsson L, Ziegler EE, Kastenmayer P, van Dael P, Barclay D: Dephosphorylation of soyabean protein isolate with low native phytic acid content has limited impact on mineral and trace element absorption in healthy infants. Br J Nutr. 2004; 91:287-94.
5. Messina M, Redmond G. Effects of soy protein and soybean isoflavones on thyroid function in healthy adults and hypothyroid patients: a review of the relevant literature. Thyroid 2006; 16:249-58.
6. Chorzay PA, HimelhochS, Hopwood NJ, Greger NG, Postellon DC. Persistent hypothyroidism in an infant receiving a soy formula; case report and review of the literature. Pediatrics 1995;96:148-50.
7. Conrad sc, Chiu H, Silverman BL. Soy formula complicates management of congenital hypothyroidism. Arch Dis Child 2004;89:37-40.
8. Setchell KDR, Zimmer-Nechemias L, Cai J, Heubi JE. Exposure of infants to phyto-oestrogens from soy-based infant formula. Lancet. 1997;350:23-27.
9. Hargreaves DF, Potten CS, Harding C, et al. Two-week dietary soy supplementation has an estrogenic effect on normal premenopausal breast. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84: 4017-4024.
10. Doerge DR. Metabolism and disposition of genistein, the principal soy isoflavone. In: Gilani GS, Anderson JJB, eds. Phytoestrogens and Health. Champaign IL: AOCS Press; 2002:196-208.
11. Freni-Titulaer LW, Cordero JF, Haddock L, Lebron G, Martinez R, Mills JL. Premature thelarche in Puerto Rico. A search for environmental factors. Am J Dis Child. 1986;140:1263-1267.
12. Unfer V, Casini ML, Costabile M, Mignosa M, Gerli S, Di Renzo GC. Endometrial

effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Fertil Steril. 2004;82:145-148.

13. Zung A, Reifem R, Kerem Z, Zadik Z. Phytoestrogens: the pediatric perspective. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001;33:112-118.
14. Strom BL, Schinnar R, Ziegler EE et al. Exposure to soy-based formula in infancy and endocrinological and reproductive outcomes in young adulthood. JAMA. 2001;286:807-814.
15. Giampietro PG, Bruno G, Furcolo G, Casati A, Brunetti E, Spadoni GL, Galli E: Soy protein formulas in children: no hormonal effects in long-term feeding. J Pediatr Endocrinol Metab. 2004;17:191-6.
16. Sharpe RM, Martin B, Morris K, Greig I, McKinnell C, McNeilly AS, Walker M. Infant feeding with soy formula milk: effects on the testis and on blood testosterone levels in marmoset monkeys during the period of neonatal testicular activity. Hum Reprod. 2002;17:1692-703.
17. Tan KA, Walker M, Morris K, Greig I, Mason JI, Sharpe RM. Infant feeding with soy formula milk: effects on puberty progression, reproductive function and testicular cell numbers in marmoset monkeys in adulthood. Hum Reprod. 2006;21:896-904.
18. Yellayi S, Afia N, Szczykowski MA, Sato T, Woods JA, Chang J et al. The phytoestrogen genistein induces thymic and immune changes: A human health concern? PNAS 2002;99:7616-21.
19. Zoppi G, Gerosa F, Pezzini A, Bassani N, Rizzotti P et al. Immunocompetence and dietary protein intake in early infancy. J Pediatr Gastro Nutr 1982;1:175-82.
20. Okstrom KM, Cordle CT, Schaller JP, Winship TR, Thomas DJ, Jacobs JR et al. Immune status of infants fed soy-based formulas with or without added nucleotides for 1 year: part 1: vaccine responses and morbidity. J Pediatr Gastro Nutr 2002; 34:137-44.
21. Cordle CT, Winship TR, Schaller JP, Thomas DJ, Buck RH, Ostrom KM et al. Immune status of infants fed soy-based formulas with or without added nucleotides for 1 year: part 2: immune cell populations. J Pediatr Gastro Nutr 2002;34:145-53.

שימוש בבדיקת כיח מגורה (Induced Sputum) לאבחון מחלות על רקע אלרגי

ד"ר ליזי פיירמן

לפני כחמש עשרה שנים, פותחה שיטה לאבחון מחלות בדרכי הנשימה – בדיקת כיח מגורה / Induced Sputum. בבדיקה זו, מגרים את דרכי הנשימה לשם קבלת דגימות כיח מאזורים עמוקים מעץ הסמפונות, לעומת כיח הניתן באופן עצמוני ומגיע בדרך כלל מאזורים עליונים של עץ הסמפונות ואין לו משמעות קלינית רבה. הוכחה לקבלת דגימה טובה הינה נוכחות של מקרופאגים. דגימה המכילה כמות גדולה של אפיתל קשקשי, היא דגימה שאינה נובעת מדרכי האוויר התחתונות או שהיא מזוהמת מאוד, כך שבדיקות שיתבצעו על דגימה שכזו יכולות לספק תשובות מטעות.

בדיקת כיח מגורה הינה שיטה בלתי פולשנית המשמשת לאיסוף חומר תאי וחומרים מסיסים מדרכי הנשימה. בהיותה שיטה לא חודרנית הניתנת לביצוע באופן קל יחסי, הכיח המגורה משמש בעיקר לצורכי מעקב אחרי מהלך המחלה כמו גם לניטור לאחר טיפול, זאת בנוסף על היות השיטה אמינה, זולה ומהירה ולפיכך בעלת יתרון על שיטה פולשנית. השיטות המקובלות לקבלת דגימות מדרכי הנשימה ומרקמת הריאה הינן שיטות המתבצעות דרך ברונקוסקופ פיברואופטי כגון שטיפה ברונקואלוארית וביופסיה טרנס ברונכיאלית¹.

שיטה זו, שימשה תחילה בחקר סרטן הריאה ומחלות זיהומיות, ובשנים האחרונות לאבחון וניטור חולי אסתמה במדדי תאיים ודלקת שונים. האסתמה הינה מחלה ריאתית כרונית חסימתית התקפית. התקפי האסתמה נגרמים לרוב על רקע אלרגי. יחד עם זאת, אסתמה הינה מחלה דלקתית² אך הטרוגנית מאד מבחינה פנוטיפית³, ע"פ התאים המאכלסים את דרכי הנשימה של חולים אסתמטיים ניתן לחלק את אוכלוסיית התאים לשתי תתי קבוצות: אסתמה אוזינופילית ואסתמה נאוטרופילית⁴. חלוקה זו מלווה בפנוטיפים שונים מבחינה קלינית ופיזיולוגית⁵. שני הסוגים של המחלה ניתנים לאבחון באופן בחר באמצעות ביצוע בדיקת כיח מגורה. הדגימה אשר מתקבלת לאחר שאיפת מי מלח מרוכזים עוברת עיבוד עם DTT (Dithiothritiol) לשם קיטוע קשרי ציסטיין אשר בתוך הריה לאחר קבלת תמיסה בעלת מרקם אחיד, מבצעים משטח צבוע בצביעת גימזה

אבחון בעזרת כיח

נאטרופילים ופחות מ-3% אאוזינופילים בבדיקת כיח מגורה⁷. תת קבוצה זו, מתאפיינת בנוסף בהיעדר תגובה לטיפולים המקובלים כגון מרחיבי סמפונות וטיפול בסטרואידים. בעבודה אשר פורסמה לאחרונה הראו שנוגדי TNF הינם יעילים לטיפול באסתמה קשה⁸. בבדיקת היעדר או נוכחות אאוזינופילים בכיח מגורה, הביאה לאחרונה לאפיון של תת קבוצה נוספת של חולים, אשר הוגדרו כסובלים מברונכיטיס אאוזינופילית.

ברונכיטיס אאוזינופילית

מחלה חסימתית אשר מתאפיינת בהעדר רגישות יתר של דרכי הנשימה והסננה אאוזינופילית ניכרת ברירות של נתיבי האוויר. חולים אלו, סובלים לרוב מקוצר נשימה ושיעול טורדני ממושך. בספירה דיפרנציאלית של תאים המתקבלים בכיח מגורה מחולים אלו, נראה אחוז גבוה מאד של אאוזינופילים (כ-20%-40%), כך שהמבחנים הנוחים לאבחון חולים אלו הינם בבדיקת כיח מגורה להוכחת אאוזינופילים בכיח ובדיקת מטכולין לשלילת רגישות יתר של דרכי הנשימה.

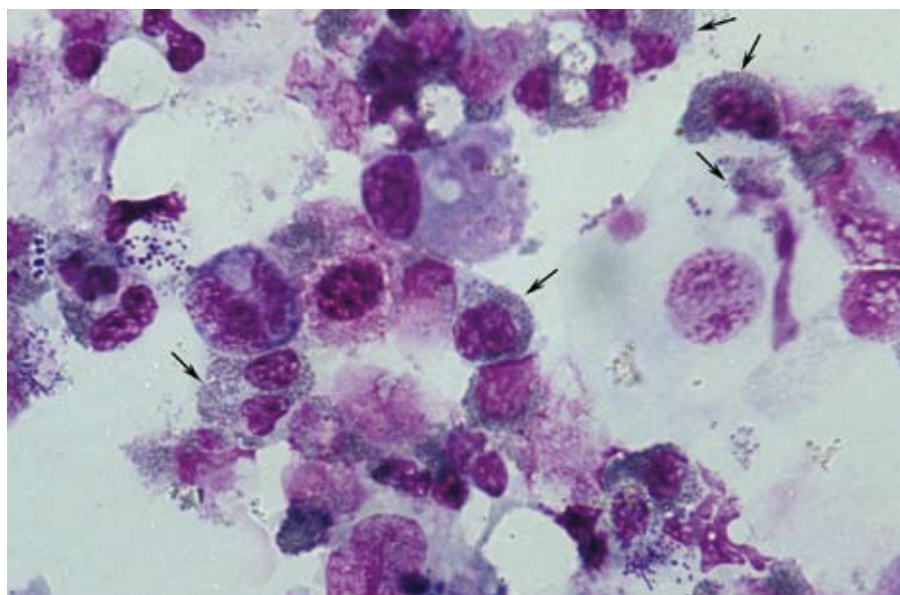
בנוסף, באמצעות בדיקת כיח מגורה ניתן לדגום מדדים דלקתיים נוספים כגון ציטוקינים דלקתיים ולאוקוטריאנים, בנוזל העליון שמתקבל בזמן עיבוד דגימת הכיח. אך נתונים אלו נמצאים עדיין בשלבים מחקרניים ולא ניתנים לשימוש קליני.

לסיכום: בבדיקת כיח מגורה הינה בדיקה מקובלת היום לשימוש קליני למטרות הבאות: אבחון בין אסתמה על בסיס דלקת נאטרופילית או דלקת אאוזינופילית.

ניטור טיפול אנטי דלקתי. אבחון של ברונכיטיס אאוזינופילית. **יתרונות הבדיקה** – היא אינה חודרנית, בעלת עלות נמוכה וללא תופעות לוואי.

חסרונות הבדיקה – הבדיקה מתבצעת במרכזים רפואיים מיומנים ואינה נפוצה די הצורך ברפואת הקהילה.

ד"ר ליזי פיירמן, מנהלת מעבדה למחלות ריאה ואלרגיה ומנהלת שרות מעבדתי ארצי למחלות אינטרסטיציאליות של הריאה, המרכז הרפואי תל אביב



דגימה מייצגת של כיח עם ריבוי אאוזינופילים (מסומנים בחיצים)

בדיקה בעלת חשיבות מרכזית לאבחון וטיפול נכון בתמונה דלקתית זו. מתן הטיפול המקובל היום הינו במרחיבי סמפונות וסטרואידים בשאיפה והוא ניתן ע"פ תוצאות בדיקות תפקודי ריאות וסימנים קליניים. אך בדיקות אלו לא תמיד מסוגלות לחזות מראש התקפים והחמרת המחלה. תוצאות מחקר אשר התפרסמו בעיתון The Lancet⁹, חילקו קבוצת חולי אסתמה לשתי קבוצות: האחת, אשר החלטות הטיפול בה נעשו באמצעים המקובלים של תפקודי ריאות ותסמינים קליניים והשנייה, אשר החלטות התבססו ע"פ אחוז אאוזינופילים בכיח מגורה. בעבודה זו הוכח, שבקבוצה אשר ההחלטות הטיפוליות בה התבססו על שמירת אחוז האאוזינופילים עד 3% בדגימות כיח, היו פחות התקפים, פחות פניות לחדר מיון ופחות שימוש במרחיבי סמפונות.

אסתמה נאטרופילית

תת קבוצה, המתאפיינת באסתמה קשה, באחוז גבוה של סיבוכים ואף מקרי מוות. בדרכי הנשימה של חולים אלו יש הסננה בעיקר של נאטרופילים. בעבודה מסכמת ע"י טובי המומחים באירופה, נקבעו קווים המאפיינים חולים. הממוצע של תאים דלקתיים בכיח של חולים אלו היה מעל ל-36%



לשם ספירה דיפרנציאלית של 300 תאים. ע"פ תוצאות הספירה ניתן לאבחן באופן ברור בין אסתמה אאוזינופילית ואסתמה נאטרופילית.

אסתמה אאוזינופילית

תת קבוצה זו מתאפיינת בנוכחות של אאוזינופילים בכיח. בדרך כלל, בדגימות של כיח מגורה אצל אנשים בריאים 75% מהתאים הינם מאקרופגים, 25% נאטרופילים ופחות מ-3% אאוזינופילים. כך נמצא, שב-70%-80% מחולי אסתמה לא מטופלים, אחוז האאוזינופילים בספירה דיפרנציאלית של תאים המתקבלים בכיח מגורה הינו מעל הנורמה⁴. בבדיקת כיח מגורה לנוכחות אאוזינופילים הינה

רשימת מקורות

1. Fireman E. Induced sputum as a diagnostic tactic in pulmonary diseases. IMAJ 2003; 5: 524-527.
2. Green RH, Brightling CE, Bradding P. The reclassification of asthma based on subphenotypes. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2007 Feb;7(1):43-50
3. Wenzel SE Asthma: defining of the persistent adult phenotypes 26 August 2006-1 September 2006, Pages 804-813
4. JL Simpson, RJ Scott, MJ Boyle and PG Gibson, Differential proteolytic enzyme activity in eosinophilic and neutrophilic asthma, Am J Respir Crit Care Med 172 (2005), pp. 559-565.
5. Miranda, A Busacker, S Balzar, J Trudeau and SE Wenzel, Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation, J Allergy

Clin Immunol 113 (2004), pp. 101-108.

6. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial Lancet. 2002 Nov 30;360(9347):1715-21.
7. The European Network For Understanding Mechanisms Of Severe Asthma The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma Eur Respir J 2003; 22:470-477.
8. Mike A. Berry, , Beverley Hargadon, , Maria Shelley, , Debbie Parker, B.Sc., Dominick E. Shaw, Ruth H. Green, Peter Bradding, D.M., Christopher E. Brightling, Ph., Andrew J. Wardlaw, and Ian D. Pavord, Evidence of a Role of Tumor Necrosis Factor in Refractory Asthma N Engl J Med. 2006 Feb 16;354(7):697-708.

אכרגיה לארס חרקים



תגובות אפשריות לעקיצת חרקים, טיפול אפשרי והמלצות לבירור אלרגי

ד"ר ארנון גולדברג

פרובית החרקים המסוגלים לגרום בעקיצתם לתגובות אנאפילקטיות משתייכים לקבוצת הדבורניים-Hymenoptera. התגובה האנאפילקטית נגרמת ע"י חלבונים אלרגנים המצויים בארסי חרקים אלה, כשהתגובה מתווכת ע"י נוגדני IgE ספציפיים לארסי החרקים. בישראל נמנות על קבוצה זו שתי משפחות עיקריות של חרקים: הדבורים והצרעות. על משפחות הדבורים נמנות דבורת הדבש המוכרת שצבעה חום - צהבהב ומזכיר דבש וכן דבורת הבומבוס, המשמשת בעיקר חקלאים לצורך האבקה יזומה ומזרחות של גידולים שונים. על משפחת הצרעות נמנות הצרעה הגרמנית בעלת צבע צהוב אוכייני (Yellow Jacket), צרעה מזרחית המכונה גם דבור (בשורוק) וכן צרעות הפלך (Paper Wasps). הדבורים ניזונות בעיקר מאיסוף צוף מהפרחים, בעוד שצרעות אוהבות להתכבד בשיירי מזון מבני האדם ונוטות להיות תוקפניות יותר. בנוסף למראה האופייני של כל חרק, יש אפשרות להבדיל ביניהם גם על פי המתרחש לאחר עקיצה: בדבורים נותר לרוב עוקץ באורך 2-3 מ"מ המחובר לעור הקורבן והדבורה נופלת במקום או עפה למרחק קצר ביותר, בעוד שלאחר עקיצת הצרעות לא נותר עוקץ בעור והחרק נמלט במהירות רבה ונעלם. הבדל זה מקורו במבנה העוקץ שהוא בעל שני משור בדבורה, שבשל כוונן אינו מאפשרות משיכת העוקץ חזרה לאחר העקיצה והוא נותר תקוע בעור כשהוא מחובר לחלק מאבריה הפנימיים של הדבורה. בצרעות,

לעומת זאת, העוקץ דומה למחט מזרק ולכן ניתן לשליפה מהירה מן העור לאחר העקיצה. מסיבה זו, עקיצת דבורה היא תמיד בודדת בעוד שצרעה יכולה לעקוץ מספר פעמים ברצף.

קיימים בספרות גם דוחים נדירים על תגובה אנאפילקטית לעקיצות יתושים ולאחרונה התפרסם דוח על תגובות אנאפילקטיות לעקיצת כיני יונים עם זיהוי נוגדני IgE ספציפיים כנגד הרוק של היתושים במקרה הראשון וחלבוני הגוף של הכינים, במקרה השני. כאמור, מקרים אלה נדירים מאד ולמעשה אין בנמצא תכשיר המאפשר תבחני עור או בדיקה אחרת שתזהה נוגדנים אלה ותאשר את האבחנה במקרה של חשד קליני.

חרקים אחרים יכולים לגרום לתגובות מקומיות גדולות (עקיצות יתושים בילדים), תגובות נקרוטיות ואף תגובות טוקסיות שונות (עכבישים) אך תגובות אלה אינן מתווכות ע"י נוגדני IgE, מתפתחות יחסית לאט והופעתן אינה מהווה כל עדות לגבי הסיכוי להתפתחות עתידית של תגובות אלרגיות לעקיצת דבורים או צרעות, המשתייכות למשפחה אנטמולוגית שונה ויחודית. התגובות החרגיות הרגילות של נפוחות, אודם, גרד או שלפוחיות שנמשכות מספר ימים בעקבות עקיצות יתושים - אין בהן כדי להצדיק ברור אלרגי בילדים אלה. כאמור לעיל, סיכוייהם לפתח תגובות סיסטמיות לעקיצת דבורה או צרעה אינו שונה מזה של שאר האוכלוסייה הבריאה והטיפול בהם יכול לקרו מקומי, משחה סטראואידלית ואנטי-היסטמיניקה למניעת גרד. במקרים יוצאי דופן, יהיה מקום לתוספת פומית של סטראואידים או טיפול אנטיביוטי סיסטמי, כאשר יש בכל זאת חשד להתפשטות זיהום משני (תופעה נדירה).

קבוצת ה-Hymenoptera מתוארת בצורה סכמטית בטבלה מס' 1. מבחינת השכיחות לתגובות אנאפילקטיות בארץ ניצבת במקום הראשון דבורת הדבש, בשני Yellow jackets ובשלישי צרעות הפלך. לא לכל החרקים הנמנים על קבוצה זו, יש יצוג בארצנו. דוגמה לכך הן הצרעות מסוג Hornets ונמלי האש (Fire ants). נמלים אלו מהוות בעיה אלרגית משמעותית בארה"ב בשל התפשטותן מכוון דרום

לצפון, כששיעור התגובות האלרגיות לעקיצתן הולך וגדל. בשנתיים האחרונות הופיעו דוחים על המצאות נמלים אלה באזור עמק הירדן, אך עד כה לא דווח על תגובות אנאפילקטיות לעקיצתן.

מאחר שהמקור האבולוציוני של החרקים מקבוצת ה-Hymenoptera הוא אחד, אין לתמוה על כך שמרכיבי הארס שלהם דומים ולכן גם שכיחה התגובה הצולבת (cross reactivity) בין ארסי חרקים אלה. ככל שהקרבה הגנטית גדולה יותר, למשל בין בני אותה משפחה, שכיחה יותר התגובותיות הצולבת. כך, למשל, התגובה הצולבת שכיחה יותר בין דבורת הבומבוס ודבורת הדבש או בין הסוגים השונים של הצרעות (Vespidae). יחד עם זאת, תגובותיות זו קיימת גם בין המשפחות השונות (דבורים וצרעות) ואדם שנעקץ אך ורק ע"י צרעה יכול לפתח נוגדני IgE ייחודיים כנגד הדבורה ובהמשך לסבול מתגובה סיסטמית לאחר עקיצת דבורה. המרכיבים החלבוניים בארס חרקים אלה הם רבים ושונים מבחינה פונקציונלית. כך, למשל, לאפאמין תפקיד ניר-טוקסי ואילו להיאלוהונידז תפקיד בפירוק רקמת חיבור החלבון, שהוא הגורם האלרגי במרבית בני האדם, הוא הפוספוליפאז A שמבחינת משקל יחסי מהווה רק כ-10% ממשקל הארס.

לא לכל סוגי החרקים יש מיצוי ארס מסחרי. כך, למשל, הצרעה המזרחית היא חרק שאינו קיים באירופה ובארה"ב ומסיבה זו אין לחברות התרופות ענין מסחרי לייצר ארס זה. בהיעדר ארס ייחודי של צרעה מזרחית, נעשה שימוש קליני בתכונה זו של התגובותיות הצולבת בכך שמשתמשים בארסים הזמינים, שקרובים מבחינה אנטיגנית לארס הצרעה המזרחית, הן לאבחון והן לטיפול, על אף שלא מדובר בארס הייחודי של החרק שגרם לתגובה האלרגית.

תגובות קליניות

מבחינה קלינית, נהוג לחלק את התגובות לעקיצות החרקים לשלושה סוגים. בתגובה השכיחה והפשטה, מספר דקות אחרי העקיצה, מתפתח נפוחות אדומה וכואבת סביב למקום העקיצה בהיקף של מספר ס"מ, שתגיע לשיא גודלה מספר

שעות אח"כ ובהמשך תיעלם בהדרגה תוך יום-יומיים. בסוג השני, המכונה תגובה מקומית גדולה (Large local reaction), מופיעה נפיחות אדומה שהולכת וגדלה, מגיעה לקוטר של 15 ס"מ לפחות ונוותרת במצב זה מספר ימים ובהמשך דועכת בהדרגה. פעמים רבות מתעורר בתגובה מעין זאת החשד שמדובר בזיהום משני. הסוג השלישי של התגובות הוא זה של תגובה סיסטמית מיידיית המופיעה תוך דקות עד שעה לאחר העקיצה ויכולה לערב מערכות שונות. בתגובה זו, ניתן למצוא את כל המגוון של סימפטומים אנאפילקטיים: פריחה ממושטת, גרד, נפיחויות בעור, צרידות, נזלת, דמעת, קשיי נשימה, קשיי בליעה, שיעול, כאבי בטן, חולשה, סחרחורת ואיבוד הכרה. במצב קיצוני התגובה עלולה להסתיים במוות. נהוג להבדיל בתגובה הסיסטמית בין תגובה המערבת את העור בלבד ונחשבת לקלה יותר, לבין התגובה הקשה יותר שבה, בנוסף למעורבות העורית או אפילו בלעדיה, יש גם מעורבות של מערכת אחת או יותר מהמערכות האחרות.

ההתייחסות הקלינית

הסיכוי לפתח תגובה סיסטמית בעקיצה חוזרת אצל אדם שסבל מהתגובה השכיחה הקלה לעקיצה הוא פחות מ-0.5%. לפיכך, אין מקום לבירור אלרגי במקרים אלה, אף לא במטרה לזהות מראש אפשרות עתידית לתגובה סיסטמית. זאת, בשל השיעור הגבוה של תבחיני עור, שהם הכלי האבחנתי למצבים אלה, שעלולים לתת תגובה מסוג False positive. כך, למשל, שיעור תבחיני העור החיוביים באוכלוסייה הכללית הוא 10%-20%, בעוד שהסיכוי לפתח תגובה סיסטמית הוא, כאמור, פחות בהרבה. גם במקרים בהם מדובר בתגובה מקומית גדולה שעלולה להיות מרשימה וממושכת, אין מקום לבצע תבחיני עור וגם זאת מהסיבה שסיכויי של אדם עם תגובה מסוג זה לפתח תגובה מסכנת חיים הם פחות מ-5%. רק במקרים בהם מדובר בתגובה סיסטמית מיידיית, יש מקום לבירור אלרגי וטיפול משום שכ-60% יפתחו גם בעקיצה הבאה תגובה סיסטמית העלולה לסכן חיים. לזמן החולף יש מרכיב "מרפא" בחלק מהמקרים, כך שכל שלחף יותר זמן מאז התגובה הסיסטמית, גדלים הסיכויים להיעלמות ספונטנית של הרגישות. יחד עם זאת, אין להניח בצורה גורפת שתגובה סיסטמית בעבר הרחוק, גם אם ארעה בילדות, לא תחזור בעקיצה חוזרת ויש לשקול כל מקרה לגופו. על כל פנים, בירור אלרגי אבחנתי יעשה רק במקרים שבהם יש דווח על תגובה סיסטמית מיידיית.

האבחנה תיעשה באמצעות תבחיני עור בהם נעשה שימוש בארסים השונים שהוזכרו לעיל ו/או בדיקת דם יחודית (RAST). מטרת שתי הבדיקות היא לזהות נוכחות IgE ספציפיים כנגד הארס הנבדק כשנגזר זה הוא למעשה המתווך בתגובה האלרגית.

במקרים יוצאי דופן, בהם קשה להגיע להחלטה טיפולית על סמך תבחיני העור או בדיקות הדם, ניתן לבצע במסגרת ב"ח עקיצת תגר עם החרק שהרגישות אליו עומדת בסימן שאלה. סיכום להתייחסות הקלינית ולגישה הטיפולית ניתן למצוא בטבלה מס' 2.

הגישה הטיפולית

רק כאשר מדובר בתגובה סיסטמית יש מקום לבירור אלרגי ולטיפול. בשאר סוגי התגובות, מן הראוי להסביר שאין בתגובות אלה כדי להעמיד את האדם בסיכון משמעותי לתגובה סיסטמית בעתיד ולכן אין צורך בתבחיני עור או בטיפול כלשהו. כל אדם שפיתח תגובה סיסטמית חייב לצאת מפגישתו הראשונה עם הרופא בה דווח על המקרה, כולל מחדר המיון, כשהוא מצויד במרשם למזרק אדרנלין אוטומטי (EpiPen) במינון של 0.3mg למבוגרים ו-0.15mg לצעירים מתחת ל-20 ק"ג. מלבד מתן המרשם, חשוב להדריך את האדם בשימוש הנכון במזרק ורצוי להשתמש במזרק הדמייה לצורך זה. בנוסף, יש להפנות כל אדם שפיתח תגובה סיסטמית להמשך בירור אצל אלרגולוג.

כאשר תבחיני העור או בדיקת ה-RAST חיוביים ומאשרים קיום IgE ספציפי לארס חרק כלשהו, יש מקום לשקול מתן אימונוטראפיה (דנסוטיזציה) עם הארס הספציפי. אין מקום לטיפול כזה כאשר תבחיני העור או בדיקת הדם שליליים. במקרים אלה, יש לחזור ולוודא שאכן מדובר בתגובה אלרגית לעקיצה ולא תגובה בעלת סימפטומים שמזכירים אלרגיה כמו היפוגליקמיה, הפרעות קצב לבביות, חרדה וכו'. אימונוטראפיה תנתן למטופלים בכל הגילאים אם התגובה הסיסטמית היתה מהסוג הקשה יותר, כלומר כאשר היתה מעורבות של מערכות אחרות מלבד העור. כאשר מדובר בתגובה סיסטמית קלה יחסית, בה היתה רק מעורבות עורית, תנתן האימונוטראפיה רק לאנשים המבוגרים מגיל 16 שנה. הסיבה לכך נעוצה בעבודות שהוכיחו שתגובות סיסטמיות עוריות בלבד בצעירים נוטות עם הזמן לדעוך בחומרתן או להשאר על אותה רמת חומרה, מבלי שתהפוכה בעקיצות חוזרות לתגובות מסכנות חיים. במקרים בהם האבחנה אינה חד-משמעית או במצבים בהם חלף זמן רב מאז התגובה הסיסטמית, יש לעיתים מקום לבצע עקיצת תגר עם החרק החשוד כדי להעריך אם אכן קיימת רגישות קלינית.

הטיפול החיסוני - אימונוטראפיה

האימונוטראפיה היא טיפול הבחירה במקרים של תגובה סיסטמית לעקיצות. יעילותה במניעת תגובה סיסטמית חוזרת נעה בעבודות שונות בין 90%-99%. בטיפול הקלאסי מזריקים תת-עורית, אחת לשבוע, מינון הולך ועולה של של הארס או

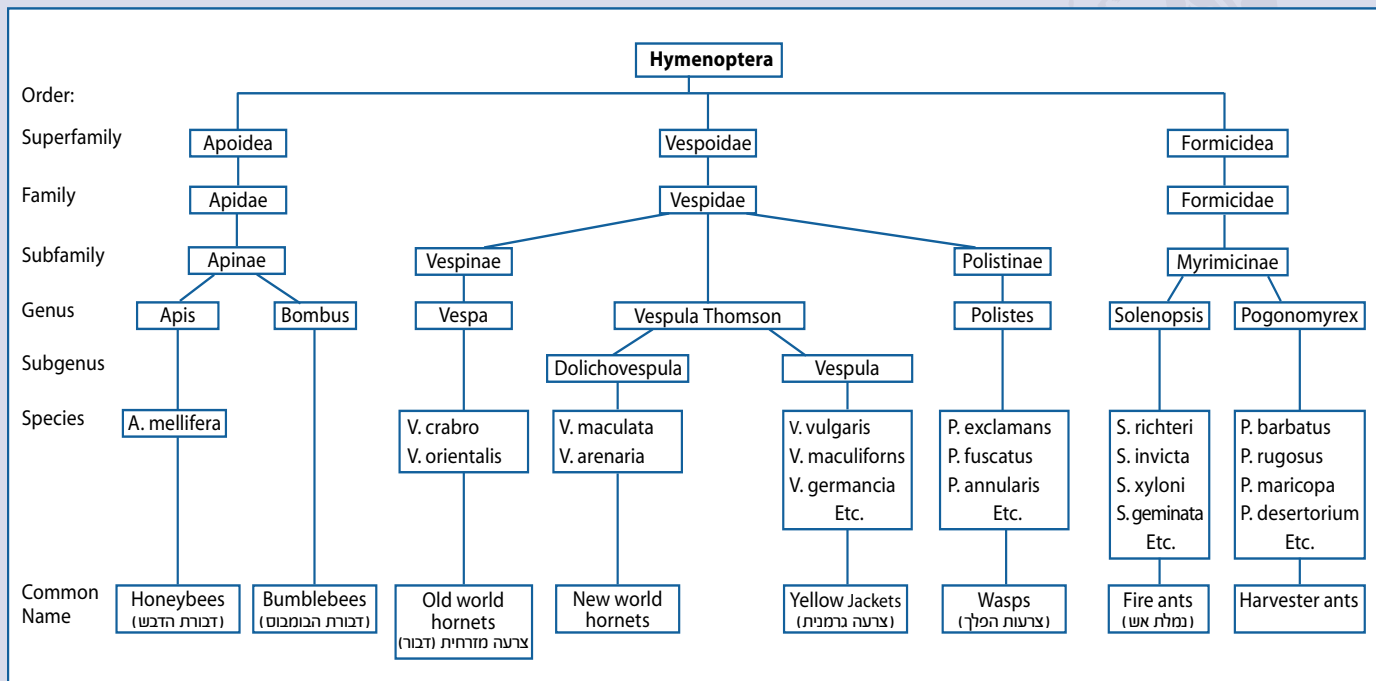
הארסים אליהם האדם אלרגי עד שמגיעים, בסופו של דבר, למנת האחזקה השווה בקרוב לכמות הארס הנמצאת בשתי עקיצות בו-זמנית. עם ההגעה למנת האחזקה נחשב האדם כמוגן מפני תגובה סיסטמית בעקיצה חוזרת והזמן הממוצע הנדרש לשם כך הוא 4-3 חודשים. ניתן גם לנקוט בשיטת חיסונים אינטנסיבית ומזורזת הנקראת Rush Immunotherapy. בשיטה זו, ניתנים החיסונים ברציפות בהפרישי זמן של 15 דקות וכך, במסגרת אשפוז יום, ניתן להגיע תוך 3 ימים למנת האחזקה. בצורה זו מגיעים להגנה מלאה מפני עקיצות נוספות תוך ימים בודדים בלבד וחוסכים את הביקורים המרובים במרפאה המלווים את שיטת האימונוטראפיה הקלאסית. לאחר ההגעה למנת האחזקה מגדילים בהדרגה את המרווחים בין חיסון לחיסון ובמרבית המרפאות האלרגיות מגיעים למרווחים קבועים של 4-6 שבועות. על סמך עבודה רחבת היקף שנעשתה בב"ח "מאיר" וכללה 160 מטופלים שקבלו את מנת האחזקה אחת ל-3 חודשים, ניתן לקבוע שמתן הטיפול במרווחים אלה הוא בטוח ויעיל. ישנם מטופלים שיקבלו חיסונים במספר ארסים בו זמנית- בהתאם לתמונה הקלינית ולתגובה בתבחיני העור או בבדיקת ה-RAST.

בעבר, מקובל היה להמשיך במתן האימונוטראפיה על מנת האחזקה למשך כל החיים. בשנים האחרונות, בהתחשב במחקרים פרוספקטיביים שבדקו נושא זה לאורך זמן, הסתבר שברוב המקרים די ב-3-5 שנים על מנת האחזקה, להוציא המקרים שבעקבות העקיצה פתחו תגובה אנאפילקטית קשה ומסכנת חיים או שבמהלך הטיפול סבלו מתגובות סיסטמיות לזריקות החיסון. במקרים אלה יוארכו החיסונים גם מעבר ל-5 שנים ולעיתים אף ימשכו ללא הגבלת זמן.

השימוש באדרנלין מיד לאחר העקיצה במקרה של התפתחות תגובה סיסטמית חוזרת, יש בו כדי להביא להקלה בסימפטומים אך אין הוא יכול להוות תחליף לטיפול הדפניטיבי שהוא האימונוטראפיה. כך, למשל, דווח על מספר מקרי מוות אצל אנשים שידעו על רגישות לעקיצה קודמת וסרבו להמלצה לטיפול החיסוני תוך הסתמכות על יכולתו של מזרק ה-EpiPen להושיעם בעת הצורך - הסתמכות, שבדיעבד, לא עמדה במבחן המציאות.

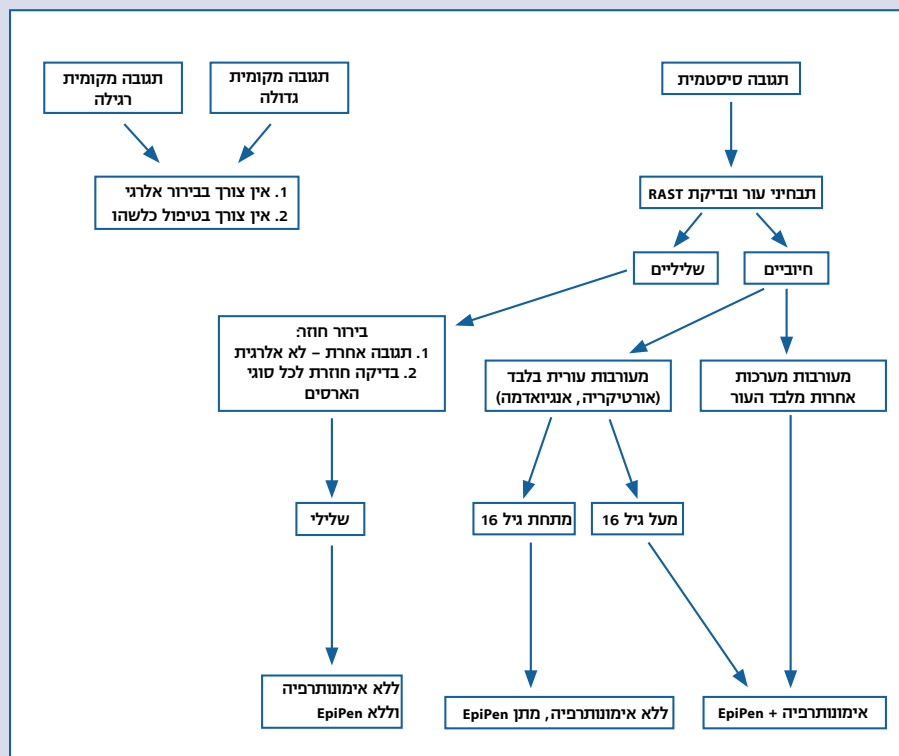
התנהגות לאחר עקיצה

הגישה הבטוחה היא כמובן המנעות מעקיצה. לבוש ארוך כולל נעליים, צבעי בגדים שאינם פסטל והמנעות משימוש בבשמים שריחים מושך חרקים - כל אלה יקטינו הסיכוי להיעקץ. חרקים נוטים להיות תוקפניים יותר בהיותם מאוימים ולכן, אם נקלעים בכל זאת לסביבה שורצת חרקים, תנועות איטיות ונינוחות עשויות לחסוך עקיצה מיותרת. הסיכוי לאדם שבעבר סבל מתגובה סיסטמית לעקיצה ונעקץ בשנית לפתח תגובה דומה חוזרת



טבלה 1. מבנה סכמטי של משפחת ה-Hymenoptera

טבלה 2. הגישה הקלינית - תרשים זרימה



הוא כ-60%, אם לא קבל אימונוטראפיה כנדרש. אם האדם מקבל אימונוטראפיה ונמצא כבר על מנות האחזקה, סיכוי זה יורד לכדי 1%-10%. לפיכך, ברובם של המקרים, עקיצה חוזרת לא תגרום לתופעות כלשהן ולכן לא יהיה כל צורך בטיפול. גם במקרים בהם מופיעה תגובה קלה המתבטאת, למשל, בפריחה עורית בלבד, עדיף להמתין להתפתחות נוספת. רק אם מופיע קוצר נשימה מתגבר או חולשה או סחרחורת של ממש, יש להשתמש במזרק ה-EpiPen ואז להתבונן לחדר מיון. חשוב להשאר בתנוחת שכיבה לאחר תגובה סיסטמית משום שמעבר חד למצב אופקי עלול לגרום לירידת לחץ דם או הפרעות קצב לבביות.

לסיכום: הרגישות לעקיצות דבורים וצרעות עלולה לגרום לתופעות קשות עד כדי סכנת חיים. בטיפול נכון, הסיכוי לריפוי מוחלט הוא מצוין. אין בנמצא תחליף סביר לטיפול החיסוני הספציפי ולכן הפניית חולים אלה לבירור אלרגי היא חיונית.

ד"ר ארנון גולדברג, היחידה לאלרגיה ואימונולוגיה קלינית, בי"ח "מאיר", כפר-סבא

Moffit JE, Golden DBK, Reisman RE, Lee R, Nicklas R. Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter update. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2004;114:269-86

אנגיואדמה תורשתית - תקוות חדשות למחלה ישנה

חולים הלוקים באנגיואדמה תורשתית, סובלים מהתקפי בצקת והתקפים בטניים תכופים. הבנת המנגנונים הביזכיים הגורמים לבצקת אצל חולים עם חסר מעכב C1, הולידה גישות חדשניות לטיפול

החל להתברר רק בשלהי המאה ה-20, כאשר דונאלדסון וחבריו (1963) הראו שבדמם של הלוקים במחלה חסר מרכיב חשוב של חלבון חלבוני הפלסמה, הנקרא: מעכב C1 (C1 esterase inhibitor).

המחלה מופיעה אצל ילדים ומבוגרים בכל הגילאים, ובאופן שווה בנשים ובגברים, ללא קשר אתני כלשהו. אבחנת המחלה נקבעת ברוב המקרים עד גיל 20-25, בעקבות סיפור משפחתי, או לאחר שכבר בגיל הילדות מופיעות בצקות באברים שונים והתקפים קשים של כאבי בטן, ללא סיבה אחרת. מרבית

אנגיואדמה תורשתית (א"ת) - Hereditary angioedema היא מחלה תורשתית נדירה המתבטאת בבצקות חוזרות ונשנות. הודעות בודדות על המחלה מופיעות לקראת סוף המאה ה-18, אך התיאור הראשון והמפורט שלה ניתן על ידי ד"ר היינריך קווינק (1882), אשר קרא לה Angioneurotic edema. על שמו מתוארים תסמיני בצקת בשם: Quincke's edema. קאודר וחבריו (1917) הראו שהמחלה היא תורשתית ומועברת בקרב בני המשפחה באורח אוטוסומלי-דומיננטי. מנגנון המחלה

החולים מסוגלים לייצר כ-25%-30% מהמעבכ בנטיב, אך כאשר רמות מעבכ C1 נמוכות מ-50%, קיים סיכון מוגבר להופעת בצקות קשות. בשנת 1970 תיאר אוסטן וחב' מספר חולים מבוגרים אצלם הופיעו בצקות חוזרות גם ללא רקע תורשתי או משפחתי. בחולים אלה נתגלה חסר במעבכ C1, אך תופעה זו אינה תורשתית, אלא מיוחסת למחלות לימפטיות ממאירות (כגון לימפומה מסוג B), גמופטיות מונוקלונליות, מחלות אוטואימוניות ועוד. תסמונת נדירה זו מכונה אנגיואדמה נרכשת (Acquired angioedema). יש להבדיל בין א"ת לבין בצקות המופיעות בעת תפוחות אלרגיות מסוג אורטיקריה (Urticaria), המופיעות באופן עצמוני או בהשפעת תרופות, מחלות נגיפיות וכו'. כמו כן מתוארות בצקות חוזרות שאינן על רקע תורשתי, אצל נשים הנוטלות תכשירים הורמונליים שונים ואצל אנשים המשתמשים באספירין, נוגדי דלקת לא סטרואידים (NSAIDs) ותכשירים להורדת לחץ דם מסוג מעכבי האנזים ACE.

ביטוי המחלה

א"ת מתבטאת בהתקפים חוזרים של בצקת-תפוחות של הרקמות הרכות באזורים שונים בגוף. ההתקפים מתרחשים בהדרגה ולרוב אינם מלווים בכאב או בגרד, אלא אם הבצקת גורמת ללחץ על איברים חיוניים או על עצבים. בניגוד לבצקות הקשורות באורטיקריה (חרלת) או תגובה אלרגית חריפה (אנפילקסיס), א"ת אינה מלווה בתפוחות עורית או בגרד. אצל מרבית החולים מתפתחים באופן ספונטני התקפים של נפיחות הדרגתית, הולכת וגוברת, באזור הפנים (שפתיים, לחיים, עפעפיים) או באזורי גוף אחרים, כגון כפות הידיים והרגליים, האצבעות, הזרועות והכתפיים. יש מקרים בהם מעורבים אברי המין: הפין ועור שק האשכים, שפתי הערייה וכו'. הבצקת עלולה להמשיך עד מספר ימים ולגרום לעיוותים והפרעות קשות בתפקוד.



בצקת של כף היד אצל חולה א"ת

במקרים רבים (מעל ל-50%), עלולה להופיע בצקת של הפנים, הלשון והלוע (הענבל, מיתרי הקול ואיזור הגלוטיס). תוארו מקרי מוות לא מעטים בעקבות התקפים של בצקת הדרגתית של הלוע, הגורמת לחנק. התקפים אלה מחייבים טיפול מידי הכולל

הנשמה ופתיחת קנה דחופה.

אצל חולים רבים (מעל 90%), מופיעים התקפים של כאבי בטן קשים המלווים בבחילות, הקאות ושלושים. כאבים אלה מיוחסים לבצקת של דופן המעי, העלולה לגרום לחסימה מכנית של (ileus) של המעיין והתפסלות (intussusceptions). תכיפות ועוצמת תסמיני המחלה שונים מחולה אחד לשני: יש הסובלים מהתקפים תכופים, כמעט יומיומיים ויש שאינם סובלים מכל תופעה, למרות שקיים אצלם חסר משמעותי של החלבון הפלסמטי. גורמים המעוררים להתקפים של אנגיואדמה, כוללים: חבלה (טראומה פיזית), זעזועים ורטט (לדוגמה: שימוש בכלי עבודה חשמלי רוטט), טיפולי שיניים ממושכים, דלקות לוע, מחלות חום שונות, פעולות הכרוכות בהרדמה עם פיום קנה (אינטובציה), מתן הורמונים, תחופות לשיכון כאבים ותחופות לטיפול ביתר לחץ-דם (בפרט מעכבי ACE).

תורשה

א"ת היא מחלה תורשתית נדירה, ששכיחותה 1:50,000 באוכלוסייה, והיא מועברת באורח אוטוזומלי-דומיננטי. מרבית האנשים הלוקים במחלה, מעבירים אותה בתורשה לצאצאיהם, לכן צפוי שכמחצית מבני המשפחה יסבלו מחסר במעבכ C1 ברמות שונות. עד לאחרונה לא תוארו חולים הומוציגוטיים למחלה (עם שני אללים פגועים). מעריכים שהאלל התקין מאפשר ייצור של 30%-35%, המספיק כדי לאפשר תפקוד תקין של מערכות המשלים וכלי הדם.

בשנת 1986 זוהה הגן המקודד לייצור המעכב C1Inhibitor. הגן נקרא: SERPING1, והרצף שלו הוגדר ואתר על הזרוע הארוכה של כרומוזום מס' 11 (q12-q13.1). בהמשך תואר גם המבנה המרחבי של החלבון ואתריו הפעילים.

המחלה נגרמת ברוב המקרים שתוארו עד כה (ב-85%) עקב חסר בייצור החלבון C1INH, בכבד או במונוציטים של הדם ההיקפי: סוג זה נקרא HAE Type 1. במיעוט מהמקרים (10%-15%) מתרחשות מוטאציות מבניות שונות, המביאות לכך שהחלבון פגום ולוקה בתפקוד, אך כמוותו בנטיב תקינה ואף גבוהה מהצפוי. סוג זה נדיר יותר ונקרא בשם: HAE Type 2. בקרב חולי א"ת תוארו עד כה יותר מ-100 מוטאציות כאלה, מסוגים שונים (השמטה, קידוד פגום, החלפת בסיסים וכו').

הבסיס הביוכימי

עיקר תפקידו של האנזים C1INH הוא עיכוב פעילותם של אנזימים פרוטאוליטיים מסוגים שונים. מבהו המיוחד של המעכב SERPIN- Serin (Protease Inhibitor) מאפשר לו לפעול לאחר שהאנזים המעוכב נקשר לאתר "רגיש" בתוך המבנה המסועף שלו, הקרוי "אתר פתיון". כתוצאה מכך, נוצר קשר קו-וולנטי חזק בין שני האנזימים והקומפלקס המכיל את שניהם מסולק מהמחזור

על ידי תאים המתמחים בכך. תפקידו הפיזיולוגי של C1INH הוא ככל הנראה בקרה של תקינות פעולתם של כלי הדם בעת מצבי דלקת. בזכות פעולתו על דפנות כלי הדם הקטנים נגרם עיכוב בהפעלת המאסיבית של מנגנוני קרישה ושל מערכת המשלים (Complement) על מסלוליו השונים. פעילות רגולטורית זו הכרחית, ככל הנראה, כדי למנוע את המשך פעולתם של חומרים ואזאקטיביים רבי עוצמה, המופרשים ברקמות בעת דלקת או חבלה.

בשנים האחרונות, פוענחו מסלולים ביוכימיים חשובים, המסבירים את יצירת הבצקת בעקבות חסר C1INH בחולי א"ת. חסר כמותי של פחות מ-50% מרמת C1INH גורם אצל החולים במחלה להפעלה חד כיוונית של מסלול המשלים (Complement). חסר המעכב מביא בעיקר להפעלה בלתי מבוקרת של מרכיב המשלים הראשון: C1 (המופעל בדרך כלל על ידי נזק רקמתי, תצמידי אנטיגן-נוגדן, מחלות חום וכו'). כתוצאה מכך, מתבצע פירוק בלתי מבוקר של מרכיבי משלים אחרים (בעיקר C4, C2) ונוצרים חומרים המשרים בצקת, עקב פעולתם המקומית על דפנות כלי הדם (אנפילוטוקסינים, חומרים דמויי קינינים).

בנוסף לכך, התברר בשנים האחרונות שהיעדר עיכוב עקב חסר של C1INH מביא להפעלתם של מרכיבי מערכת הקרישה והפיברינוליזיס (כגון: Factor Xla, Plasmin, Plaminogen activator). כתוצאה מכך, מצטבר בכלי הדם ברדיקינין (Bradykinin) המיוצר מחומר האב שלו: קינינוגן גבה-מולקולרי (HMW-Kininogen). לברדיקינין נודעת פעילות נמרצת, אך קצרת-טווח, על כלי הדם ברקמות. הוא גורם להרחבת העורקים ויצירת רווחים בדופן המביאה לחדירות יתר ו"בריחת" מים וחלבונים מתוך כלי הדם אל הרקמות.

לאחרונה התברר, שברדיקינין מפעיל את השפעתו על כלי הדם באמצעות קולטן (receptor) ייחודי. ניסויים בעכברים טרנסגניים החסרים קולטן זה, מראים שבהיעדר הקולטן נבלמים תהליכים רקמתיים המביאים בדרך כלל לבצקת. זיהוי קולטני הברדיקינין ותפקידם, על ידי דייויס וחב' (2002), מהווה אבן דרך חשובה ופותח את הדלת לאפשרויות טיפול חדשות בא"ת ואולי אף במצבים נוספים של בצקת.

הטיפול באנגיואדמה

כמו במחלות הנובעות מהיעדר מרכיב חיוני בנטיב, גם בא"ת יש הכרח למלא את החסר במעכב C1 בעת התקף או באופן מונע. במהלך השנים, הצליחו מספר חברות לייצר תרכיזים של מעכב C1: C1INH concentrate המופקים מפלסמה אנושית. תרכיזים אלה מופקים מתרומות דם, בתהליכים קפדניים של ריכוז, ניקוי וטיהור, במהלכם מסולקים חלבונים, נגיפים ומרכיבים אחרים שאינם רצויים. בשנים האחרונות השקיעו בנקי-הדם ויצרני התרכיזים,

הטיפול התרופתי באנגיואדמה תורשתית

Acute attack

- C1INH Concentrate 500-1500 Units
- TA 3-4g/d (75mg/kg)
- FP 1-2 Units
- I.V Fluids, pain relievers, anti-emetics, airway, tracheostomy, etc.

Long-term Prophylaxis

- Dz 200-600 mg/d
- TA 1-1.5 g/d (25mg/kg/d)

Before procedures

- C1INH Concentrate 500-1500 Units
- Dz 600 mg/d or: TA 3 g/d (75mg/kg) [5 days before and 2 days after procedure]
- FP 1-2 units, 24h before procedure

TA = Tranexamic Acid (Hexacapron)
Dz = Danazol (Danol)
FP = Fresh Plasma

סכומי עתק בהכנסת תהליכי ייצור משוכללים ויקרים, כדי להפחית את הסיכון מנגיפים וגורמים זיהומיים אחרים. התרכיזים עוברים פסטור ובקרת איכות קפדנית, המפחיתה את הסיכון מהידבקות או תגובות לזואי בלתי רצויות. התרכיז מסופק כאבקה העוברת שיחזור במקום



בצקת של הלוע והענבל העלולה לגרום לחנק

וניתנת בעירוי לווריד במרפאה או בחדר מיון בבית חולים. במרכזים מסוימים בעולם מפעילים כבר תכניות הדרכה לחולי א"ת ובני משפחותיהם, אשר מאפשרות מתן עצמי של תרכיזים בבית החולה. במקרה של התקף אנגיואדמה קשה, כגון כאבי בטן או בצקת של הלוע, כאשר אין בנמצא תרכיז של C1INH ממליצים על מתן פלסמה (רצוי טרייה). טיפול זה כרוך במעט סבוכים, אך יעילותו אינה גבוהה וקיימת סכנה של החמרת ההתקף עקב נוכחות גורמים המספקים "דלק" לתהליך הבצקת. גישה אחרת לטיפול בא"ת היא מתן הורמונים אנדרוגנים (כגון: דאנאזול) הפועלים על תאי הכבד להגברת ייצור C1INH והעלאת ריכוזו בדם. תכשירים אלה ניתנים באופן פומי בעת התקף אנגיואדמה, או כטיפול מונע לקראת פעולות העלולות לגרום להופעת בצקות (כגון: לפני טיפול שיניים). תכשירים אלה עלולים לגרום לתופעות לוואי זכריות, בעיקר שיעור-יתר בנשים, שינויים בקול ועלייה ברמות הכולסטרול ושומני הדם האחרים.

קבוצת תרופות נוספת המשמשת לטיפול בא"ת, גורמת לעיכוב אנזימטי של מסלולי קרישה. תרופות אלה מעכבות אנזימים של שרשרת הפיברינוליזה ומשמשות בדרך כלל לטיפול בדימומים ואנדומטריוזיס. חומצה טראנקסמית (בישראל: הקסאקפרון) נמצאה יעילה במבוגרים וילדים עם א"ת ומשמשת לטיפול בהתקפים חדים של המחלה, או כטיפול מונע לפני פעולות רפואיות העלולות להשרות בצקת. יש לנקוט זהירות בשימוש בתרופות אלה אצל אנשים הסובלים מקרישיות-יתר, כגון נשים עם רקע של פקקת ורידים עמוקה, תסחיפים ריאתיים וכד' או אנשים עם מחלת לב טרשתית פעילה.

באמצעים חדשניים של הנדסה גנטית. חברה גנרית הצליחה בשנים האחרונות ל"השתיל" בארבות גן אנושי המקודד ליצירת החלבון מעכב C1. בתהליך מתוחכם מתאפשרת קשירתו של החלבון לנשא ייחודי המופרש לתוך חלב הארבת. הפקת המעכב בדרך זו מאפשרת ייצור כמויות גדולות יחסית של המעכב בדרגת ניקיון גבוהה ביותר. גם תכשיר זה, הניתן בעירוי כמו בתרכיז המופק מפלסמה אנושית, עובר כעת ניסויים בשלבים מתקדמים ביותר. יש לקוות שלאחר שהתכשיר יעבור את כל שלבי הניסוי, ניתן יהיה לספקו לחולים באופן שוטף וזמין.

לסיכום: א"ת היא מחלה תורשתית נדירה המביאה להופעה חוזרת ובלתי מבוקרת של בצקות באברי גוף שונים. עשרות חולי הא"ת החיים בקרבנו, ובתוכם משפחות הכוללות מבוגרים וילדים, סובלים ממצוקה יומיומית של התקפי בצקת והתקפים בטניים, המשבשים את שגרת יומם ולא פעם מאיימים על חייהם. נקווה שפענוח מנגנון המחלה ופיתוח תרופות חדשות המשמשות למניעת התקפים, יאפשרו להם לחיות חיים תקינים ויטירו את אימת סיבוכי המחלה מעליהם.

ד"ר אבנר רשף, מנהל היחידה לאלרגיה ואימונולוגיה קלינית, המרכז הרפואי "שיבא", תל השומר

גישות חדשניות לטיפול בא"ת

הבנת המנגנונים הביוכימיים הגורמים לבצקת אצל חולים עם חסר מעכב C1, הולידה בעקבותיה גישות חדשניות לטיפול. כאמור, זיהוי תפקידו המרכזי של המתווך הכימי ברדיקינין והקולטנים הייחודיים שלו, מאפשר לפתח אסטרטגיות טיפוליות מקוריות. לאחרונה, נערך ניסוי רב מרכזים במספר רב של מדינות בעולם (ובכללן בישראל ובמרכז הרפואי "שיבא") בתכשיר המעכב קולטני ברדיקינין באופן ייחודי: **Bradykinine-beta-2 receptor antagonist**. מטרת הטיפול היא למנוע את השפעתו של הברדיקינין על חזירות כלי הדם והרחבתם בעת ההתקף. התכשיר החדש – **Icatibant** ניתן בהזרקה תת-עורית ומיועד לטיפול עצמוני על ידי החולה בביתו. מאחר ומרבית שלבי הניסוי הקליני בשלב 2-3 כבר הסתיימו, יש לקוות שתכשיר זה יהיה זמין בשנתיים הקרובות ללוקים במחלה.

תכשיר אחר, המיוצר בשיטות מתקדמות של הנדסה גנטית, הוא מעכב ייחודי של האנזים קאליקריין (**Kallikrein**). העדר מעכב C1 גורם להפעלת יתר של האנזים וזה מחיש את ייצור הברדיקינין מקינינוג'ן גבה-מולקולרי בפלסמה. קבוצתנו משתתפת עם קבוצות אחרות בניסוי רפואי בתכשיר זה (**Ecallantide**) בחולים הסובלים מהתקפים חוזרים של בצקת. גם תכשיר זה מתוכנן לשימוש בהזרקה תת עורית- על ידי החולה או בני משפחתו. גישה מעניינת נוספת היא ייצור של מעכב-C1 אנושי

רשימת מקורות

1. Cicardi M, Agostini A. Hereditary angioedema. New Engl J Med 1996; 334: 1666-7.
2. Han ED et al. Increased vascular permeability in C1 inhibitor deficient mice is mediated by the bradykinin type 2 receptor. J Clin Invest 2002; 109: 1057-63.
3. Gompels MM et al. A multi-center evaluation of the diagnostic efficiency of serological investigations of C1 inhibitor deficiency. J Clin Pathol 2002; 55: 145-7.
4. Davis AE. The pathogenesis of hereditary angioedema. Trasfusion Apheresis Sci

2003; 29: 195-203.

5. Gompels MM et al. C1 Inhibitor deficiency: Consensus document. Clin Exp Immunol 2005; 139: 379-94

6. Bork K et al. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms. Affected organs, and course. Am J Med 2006; 119 (3) 267-74

7. Weiler CR. Genetic test indications and interpretations in patients with hereditary angioedema 2006; 81: 958-72.



המקום של אנטי לאוקוטריאנים (Singulair®) בטיפול באסתמה

סקירת המצבים בהם ראוי או ניתן לנסות טיפול זה, בהתאם
לאינפורמציה הרפואית העדכנית

פרופ' יצחק כץ



תינוקות וילדים עם התקפי שיעול מרובים

לא מעט ילדים ואף מבוגרים מופיעים אצל הרופא הראשוני או הרופא המומחה עם שיעולים ממושכים. אלו חולים עם אטיולוגיה הטורגנית וקשים מאד לאבחון, גם בגלל היעדר ממצאים חד משמעיים בעת הביקור. בילדים צעירים, המהווים נתח נכבד מאוכלוסייה זו, נוספת המגבלה של הקושי הטכני לאושש אבחנה של אסתמה, בגלל אי יכולת לבצע תפקודי ריאות. בעבודות רבות נמצא, כי LTRA יעיל בטיפול בחולים אלו אולם הממצאים לא קבועים וקשים לאינטרפרטציה. זו גם המסקנה של סקירת ה-Cochrane³. סקירות ה-Cochrane הן סקירת מאגרי מידע יוקרתיים, הבדוקים נושאים מורכבים עפ"י עקרונות ה-Evidence based medicine. עם זאת, חלק נכבד מהעבודות מצא כי טיפול עם LTRA משפר את המצב. הואיל ואין תופעות לוואי לטיפול, נראה לי כי ניסוי טיפולי בהחלט לא מנוגד להגיון רפואי.

ילדים עם אסתמה אינטרמיטנטית ואסתמה במאמץ

ילדים עם אסתמה לסירוגין אינם מועמדים לטיפול קבוע ע"י תרופה שולטת וודאי לא עם ICS. אולם ילדים מטבעם חווים מדי יום אירועים רבים של מאמץ וכיוון שהרוב המוחלט של הילדים אשר סובלים מאסתמה סובלים גם מאסתמה של מאמץ, עומד הרופא בפני השיקול האם לתת טיפול מונע קבוע פעם ביום או להנחות את הילד לטיפול שאיפות ממשאף מרחיב סמפונות לפני כל מאמץ. הסיכוי שהילד לא יקפיד על ההנחיה של טיפול לפני מאמץ, גדול. התוצאה יכולה להיות סבל במאמץ או, סביר יותר להניח, קושי חברתי עקב המגבלה הגופנית שתיווצר. שוב, במקרה זה קיימת התוויה יחסית למתן טיפול ע"י LTRA.

ילדים עם התקפי קושי נשימה במאמץ ואסתמה קלה קבועה

מצב זה ברור עוד יותר. במצב זה, טיפול ע"י LTRA נראה במקום. למרות שבמחקרים רבים הוכח כי ל-ICS יתרון ע"פ LTRA בטיפול באסתמה, יש לזכור כי במקרים אלו היתרון של ICS אינו כה מוחץ, הואיל ומדובר במקרים קלים מלכתחילה ובנוסף קיימת תת קבוצה בה ל-LTRA יש יתרון. נושא זה נחקר במחקר רב מרכזי בחסות ה-NIH. נמצא, כי לרוב המוחלט של החולים לא היה יתרון בטיפול אחד על משנהו, בחלק אחר מהחולים היה יתרון ל-ICS אולם קבוצה שלישית קטנה יותר, הגיבה דווקא יותר טוב לסינגוליר⁴.

לכן, נראה לי כי רופא אשר ינסה תחילה טיפול עם LTRA יוכל להצדיק את עצמו, במיוחד אם נזכור כי אנו עשויים לפתור את הבעיה של קושי הנשימה במאמץ. יתר על כן, כל זמן שהתורה אמרה כי

ה-LTRA משויכות באופן קלאסי לקבוצה ב', ז"א תרופות "שולטות", אולם יש להן גם תכונות של תרופות "מקלות". למשל, סינגוליר הוכחה כיעילה למניעת התקפי אסתמה שממאמץ¹.

בהנחיות הבינלאומיות לטיפול באסתמה, המצבים מתחלקים לאסתמה לסירוגין (intermittent asthma) ואסתמה קבועה (persistent asthma). המצב האחרון, אסתמה קבועה, מסווגת לקלה, בינונית וקשה. בהנחיות ה-GINA משנת 2006, החלוקה לדרגות קושי פינתה את מקומה לחלוקה לדרגות שליטה. הגישה הכללית היא כי באסתמה לסירוגין (הנחיות ה"ו-NIH-1) או אסתמה בשליטה (GINA) – מסתפקים בטיפול ע"י תרופות מקלות לפי צורך ובדרגות גבוהות/חמורות יותר יש טיפול יומיומי ע"י תרופות שולטות.

אולם בחיים, הרופא נתקל במצבים אשר לא תמיד ברור כיצד לסווגם ועדיין עליו להחליט על טיפול. ננסה לבחון בקצרה מספר מצבים, חלקם מתאימים לחלוקה הקלאסית וחלקם לא ניתנים לסיווג פשוט, ונבחן אם יש מקום לשקול טיפול ע"י LTRA ומה מקומו בהיררכיית הטיפול.

תינוק מצפצף לאחר ברונכיאויליטיס

אחד המצבים היותר שכיחים ברפואת הילדים, הוא התינוק אשר חלה בברונכיאויליטיס, ז"א זיהום ויראלי עם RSV, ולאחר ההחלמה מתחיל בסדרת אירועים של צפצופים אשר לא חווה קודם האירוע. האם מדובר באסתמה? כנראה שלא, אולם אין כמעט ספק שיש מקום לטיפול כלשהו, לא על מנת למנוע נזק עתידי אלא כדי לאפשר איכות חיים טובה יותר ולמנוע אשפוזים. כבר בשנת 2003 דווח, כי בתינוקות לאחר ברונכיאויליטיס וללא היסטוריה של אסתמה קודמת, טיפול עם סינגוליר הטיב עם התינוקות באופן משמעותי². למרות הבעייתיות להגדיר בגיל זה אסתמה, סיווגו המחברים את התינוקות ככאלה שלא סבלו מאסתמה קודמת. המאמר נחשב למאמר ציר בנושא.

למעשה, ממצא זה לא מפתיע לאור פרסומים מוקדמים בנוגע לכך שזיהום ע"י RSV קשור לשחרור ליקוטריאנים להפרשות במערכת הנשימה³.

ילדים צעירים עם צפצופים בהקשר למחלות ויראליות

המדובר בקבוצה גדולה מאד של תינוקות, אשר סובלים מהתקפים של צפצופים בכל או בחלק גדול של זיהומי דרכי נשימה ויראליים. גם בקבוצת ילדים זו הודגמה השפעה מיטיבה של טיפול ע"י סינגוליר, בגילאים מבוגרים יותר מהקבוצה של מחלה לאחר ברונכיאויליטיס. כאן מדובר על ילדים בגילאי 2-5 שנים ובמחקר רב מרכזי⁴. שוב, כמו במקרה של RSV, כבר בעבר נמצאו הוכחות לשחרור לאוקוטריאנים במהלך מחלות ויראליות של מערכת הנשימה⁵.

תרופות הסותרות השפעת לאוקוטריאנים, הינן התוספת הייחודית לטיפול באסתמה. בעשרים השנים האחרונות, לאחר התפתחות שחלה בפיתוח משאפים המכילים סטרואידים (ICS), לא היו התפתחויות עקרוניות חדשות בתחום, פרט לאנטילוקוטריאנים. כל זאת, אם לא לוקחים בחשבון תרופות מרחיבי סמפונות ארוכי טווח LABA, שהן שכלול של מרחיבי סמפונות קצרי טווח, והשילוב של LABA עם ICS, שהם המשאפים המשולבים. כאמור, האנטי לוקוטריאנים הם קבוצה חדשה יחסית של תרופות, בעלת מנגנון פעולה מוגדר וייחודי אשר ניתן פומית ולא בשיאוף. היתרון הגלום בתרופות אלו, הוא שהן ניטלות דרך הפה ולא במשאף, ולכן אין צורך בכישורים טכניים מיוחדים או באימון בדרך הנטילה. בנוסף, לא קיימת החרדה מפני סטרואידים ולא ידוע על תופעות לוואי מיוחדות. אמנם, עם הופעת התכשירים היו דיווחים על הופעת תסמונות Churg-Strauss בחולים אשר נטלו תכשירים אלו אולם עם חלוף הזמן, הסתבר והוברר כי מדובר רק בהיחשפות מקרי Churg-Strauss אשר באו לביטוי עם הורדת או הפסקת נטילת הסטרואידים. התכשיר השולט בישראל הוא מסוג חוסם קולטני לאוקוטריאן (LTRA) בעל השם המסחרי סינגוליר (Singulair[®]). התכשיר נמצא בשימוש ברוב ארצות העולם וגם בישראל ואף נכלל בסל הבריאות. בשנה האחרונה, עם עדכון ההנחיות הקליניות לטיפול באסתמה ע"י ה-GINA וה-NIH ובדומה להנחיות ה"ו", התרופה קבלה "שדרוג" בדיוחה אלטרנטיבה לגטימית לסטרואידים במינון נמוך לחולים קלים וכן כתוספת לטיפול סטראואידלי ומרחיבי סמפונות ארוכי טווח למקרים קשים. עם זאת, קיים הרשם שציבור החפאים עדיין לא הפנים את המקום של תכשיר זה בטיפול באסתמה ויש שונות רבה בהתנהגות החפאים.

הכלים בהם משתמש או ראוי שישתמש הרופא לניהול מחלת האסתמה, מכילים אמצעים ממספר קטגוריות:

1. המנונות מגירויים לגורמי מחלה, החמרה או התלקחות – כגון טיפול סביבתי, מכוונים להימנעות מחשיפה לאלרגנים, וכן חיסונים לוירוסים.
2. טיפולים אימונודולטוריים סגוליים וכללים – חיסונים סגוליים לאלרגיה ואנטי IgE.
3. טיפולים תרופתיים כלליים – המהווים את המכשיר העיקרי.

הטיפוליים התרופתיים מתחלקים לשתי קבוצות עיקריות:

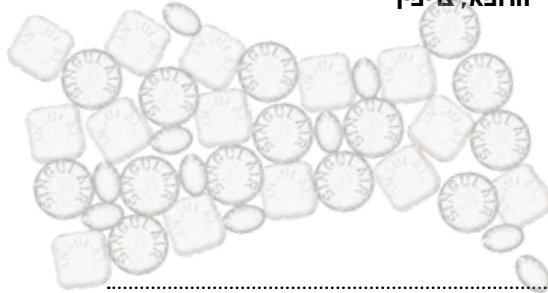
1. תרופות מקלות – reliever – מרחיבי סמפונות למיניהם, שמטרתם להקל על ההתקף.
2. תרופות שולטות – controller – תרופות המדכאות דלקת ושולטות במחלה, כדי שהחולה לא יזדקק לתרופות מהקבוצה הראשונה.



אטרקטיבית כתוספת ל-ICS במינון נמוך או בינוני. יש לציין, כי נקודת המפגש בדיון זה היא קיום ההטרוגניות בתגובה לטיפול באסתמה בכלל ובתגובה לטיפול על ידי LTRA בפרט. נושא זה נסקר בפרוט לאחרונה¹³.

הנה כי כן, קיימים מצבים רבים ביותר בהם רשאי הרופא – ואף רצוי שיעשה כן – להפעיל שיקול דעת איזה טיפול להציע למטופל שלו. יש מצבים שאין צורך ללכת לטיפול היעיל ביותר באופן סטטיסטי, כי בהחלט יתכן שהנך מטפל בחולה אשר יגיב לטיפול האחר עם פחות תופעות לוואי. ידוע לי, שלכל או לרוב העבודות שהובאו לעיל יש עבודות שכנגד וכי חברות תרופות טורחות לממן עבודות אשר העיצוב שלהן יתמוך בתרופה המקורבת לחברה (IMAJ) אולם לרוב, הדיווחים הם דיווחי אמת. שוב ברצוני להדגיש, כי האמור בסקירה זו לוקח בחשבון את הרוח הנושבת מההנחיות המעודכנות הבינלאומיות, שהמדד העיקרי בהן הינו הרגשת החולה ולא דיכוי הדלקת. במקרה זה, העיכוב בטיפול הפוטנטי ביותר, ז"א ICS, אינו תורם לגרימת זק בלתי הפיך. גישה זו מותנית גם בכך שהמטופל יהיה במעקב ובתנאי שהרופא המטפל ער לגישה שהוא נוקט.

פרופ' יצחק כץ, מנהל המכון לאלרגיה, אסתמה ואימונולוגיה, מרכז רפואי אסף הרופא, צריפין



יעבוד, כלומר, החולה יכנס לאותו מרווח שבין 52.5% ל-64.2%, נעבור ל-ICS עם המחר הגבוה⁸.

ילדים עם אסתמה ותופעות אלרגיות מלוות - כגון מחלות עור אטופיות

לא מעט מהילדים האסתמטיים סובלים גם מתופעות אלרגיות נוספות כגון זלת אלרגית ו-Atopic dermatitis. LTRA נמצאו יעילים גם במצבים אלו⁹, אם כי הדיווחים לגבי מחלות עור אינם אחידים^{10,11}.

מבוגרים עם אסתמה קלה-קבועה

כאמור, ההנחיות הבינלאומיות ממליצות על טיפול עם ICS ומציעות את ה-LTRA כאלטרנטיבה. עם זאת, אחד היתרונות של LTRA הינו נוחות השימוש והתמדה עדיפה של החולה. גם כאן יש לרופא שיקול דעת, בהכיר את אופי המטופל. חשוב גם לזכור, כי בקבוצת חולים זו היתרון של ICS אינו כה מכריע ויש תת קבוצה לא מבוטלת של חולים אשר לא יחוו בהבדל, ואף ייהנו יותר מטיפול עם LTRA. הכלים שבידנו היום אינם מאפשרים לחזות לאיזו קבוצה שייך המטופל.

כהדגמה של נקודה זו, יש לזכור את העבודה החלוצית בנושא אשר בהשוואת הטיפולים של ICS ו-סינגוליר הדגימו הטרוגניות בתגובה ל-LTRA ו-ICS. בקבוצת ה-LTRA ל-42% היה שיפור של לפחות 11% בערכי ה-1FEV ובקבוצת ה-ICS ב-50% מהמטופלים¹².

מבוגרים עם אסתמה קבועה בדרגה בינונית ומבוגרים עם אסתמה קשה

חומרת המחלה מחייבת לא לטפל ב-LTRA כתרופה בודדת אולם היא בהחלט מהווה אופציה

חולה אסתמה חייב להיות מטופל גם כדי למנוע נזקים עתידיים - Remodelling - הרי שהיתרון הסטטיסטי של ICS היה בעל משמעות. אולם אם נאמץ את הרוח הנושבת מההנחיות המעודכנות, הרי שאין זו המטרה בטיפול.

ילדים עם אסתמה קלה-קבועה

ילדים עם אסתמה קלה קבועה בהיעדר אלמנט של אסתמה של מאמץ, ייהנו יותר מטיפול עם ICS. אולם, רוב הילדים סובלים גם מאסתמה של מאמץ. בנוסף, יש כאמור תת קבוצה אשר תהנה יותר מ-LTRA וקבוצה גדולה אשר לא תחוש בהבדל⁷.

ילדים עם אסתמה בינונית-קבועה

במקרים אלו, קשה יהיה להצדיק טיפול ע"י LTRA כתרופה בודדת אבל ה-LTRA בהחלט מהווה מועמד לגיטימי כתוספת ל-ICS במינון נמוך.

ניסוי ה-PACT השווה יעילות טיפול במונטלוקסט 5 מ"ג ליום עם fluticasone, פליקסטייד 200 מיקרוגרם ביום ושילוב של פלוטזון 100+ סלמטרול 50 = סרטייד בבוקר וסלמטרול = סרבנט בערב. מסקנת המאמר הייתה כי הטיפולים מכילי הסטרואידים עדיפים. אולם עיון בנתונים מעלה כי הילדים אשר טופלו עם התכשירים הסטרואידליים חוו 64.2% ימים ללא סימפטומים לעומת הילדים שמקבלים מונטלוקסט, אשר חוו רק 52.5% ימים כאלו. מאידך, הילדים שקיבלו תכשירים סטרואידליים צמחו ב-5.3 ס"מ ב-48 שבועות המחקר לעומת הילדים שמקבלים סינגוליר, אשר צמחו ב-5.7 ס"מ. כאמור, מסקנת המחקרים הייתה כי העדיפות היא לסטרואידים אולם שוב, אם אנו מקבלים את ההנחה שבבסיס ההנחיות של ה-GINA, כי הגורם המכריע בטיפול הוא הרגשת החולה ולא איזון הדלקת, הרי שרופאים רבים ימליצו לשקול בעצמם האם כדאי לנסות קודם LTRA ורק אם לא

רשימת מקורות

- Philip et al. Single-dose montelukast or salmeterol as protection against exercise-induced bronchoconstriction. Chest 883-132:875 ;2007.
- Bisgaard HA. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. Am J Respir Crit Care Med ;2003 383-167:379.
- Volovitz et al. The release of leukotriens in the respiratory tract during infection with RSV: role in obstructive airway disease. Pediatr Res 7-24:504;1988.
- Bisgaard et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2 to 5 years old children with intermittent asthma. Am J Respir Crit Care Med 322-171:315 ;2005.
- Volovitz et al. Release of leukotriene C4 in respiratory tract during acute viral infection. J Pediatr 22-112:218 ;1988.
- Chang et al. Leukotriene receptor antagonist for prolonged non specific cough in children. Cochrane database Syst Rev 19;2006: CD005602.

- S zefler et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. J Allergy Clin Immunol. 42-115:233 ;2005.
- S orkness et al. Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: the Pediatric Asthma Control Trial. J Aller Clin Immunol 72-2007:119:64.
- Storms W. Update on montelukast and its role in the treatment of asthma, allergic rhinitis and exercise-induced bronchoconstriction. Expert Opin Pharmacother 14-8:1;2007
- Pei et al. Montelukast in the treatment of children with moderate-to severe atopic dermatitis: A pilot study 8-2001:3:154.
- Friedman et al. A double-blind, placebo-controlled trial of montelukast in adult atopic eczema Clin Exp Allergy 1540-37:1536;2007.
- Malmstorm et al. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. Ann Inter Med 495-130:487;1999.
- Tamesis & Krawiec Heterogeneity in responses to asthma medications. Curr opin Allergy Clin Immunol 9-185;7;2007.

אינהלציה בתינוקות



סקירה זו מתייחסת להיבטים הפיסיולוגיים ולצרכים הייחודיים של ילדים צעירים ומציעה פתרונות אפשריים, בהווה ובעתיד, על מנת לשפר את דרך המתן וההיענות לטיפול באינהלציה

ד"ר ישראל עמיר

בראשית כתבה זו, נסקור מהי אינהלציה. בהמשך, נעסוק בייחודיות של הטיפול באינהלציה בתינוקות.

כשמדובר על טיפול באינהלציה, הכוונה היא למתן טיפול במכשיר נבולייזר. בשונה ממכשירים היוצרים תרסיס על-ידי גז דחוס (משאפים ידניים) הרי שנבולייזר פועל על ידי חשמל, אוויר דחוס או חמצן והופך נוזל לתרסיס. לאחרונה, הוציאה החברה הישראלית לארסולים ברפואה של ה"י מסמך הנחיות לשימוש בנבולייזרים. סקירת הנבולייזרים להלן מבוססת על מסמך זה.

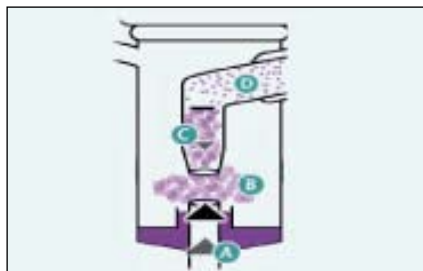
המרכיב המרכזי במערכת הנבולייזר הינו מיכל (כוסית) לתרופה. בכוסית נוצר התרסיס, אשר עובר אל החולה דרך מסיכה (או פיה), המובילה את התרסיס לדרכי הנשימה של המטופל.



כיצד נוצר התרסיס בנבולייזר?

האנרגיה המופעלת על תמיסה נוזלית בכוסית הנבולייזר מביאה לפרוק התמיסה לחלקיקי תרסיס. בהתאם למקור האנרגיה קיימים שני סוגי נבולייזרים: האחד מסוג סילון (ג'ט) שהוא השכיח יותר, והשני מסוג אולטראסוני.

בנבולייזר מסוג סילון (ג'ט) האנרגיה מגיעה ע"י אוויר דחוס או חמצן במקרים בהם יש צורך בכך. האוויר הדחוס או החמצן, מגיע ממדחס חשמלי או מצנרת האספקה הראשית בתוך קירות המתקן הרפואי או ממכל אוויר דחוס. האוויר העובר דרך פתח צר (ונטורי) בכוסית הנבולייזר (A), יוצר לחץ שלילי בקרבת הפתח הצר (B). לחץ שלילי זה יוצר ואקום שגורם לניקתה של התמיסה הנמצאת מתחתיו (C). התמיסה נשאבת מעלה, פוגעת במכסה הכוסית ומתפרקת לטיפות תרסיס בגדלים שונים. הטיפות הגדולות נופלות חזרה למיכל ואילו הטיפות



הקטנות יוצאות אל המטופל כתרסיס עדין (D). בנבולייזר אולטראסוני האנרגיה נוצרת מריטוט (ויברציה) תוך של גביש חשמלי.

הגביש הפיאצו חשמלי עובר ויברציה בתדירות גבוהה שיצרת תרסיס עדין של הנוזל שמעליו. נבולייזר אולטראסוני הרבה יותר נייד וניתן להפעלה ע"י סוללה או אף ברכב. המכשיר הינו שקט ביותר ומשך ההפעלה קצר, ניתן לסיים את הטיפול בכרבע מהזמן הנדרש בנבולייזר מסוג סילון. חסרונותיו של המכשיר האולטראסוני נובעים מכך שהחלקיקים הנוצרים גדולים יותר מאשר בנבולייזר סילון רגיל.

בנוסף, מכשירים אלו יקרים יותר ואינם מתאימים לתרופות בתרחיף מכיוון שהם ירסו רק את הנוזל ולא את התרופה. הם אינם יעילים באסתמה חריפה בילדים, ואינם מסוגלים לרסם תרופות צמיגות מדי. נבולייזר אולטראסוני אינו נמצא, לכן, בשימוש נרחב.

לאחרונה, פותחה טכנולוגיה חדשה של ריסוס אולטראסוני המבוססת על רטט של ממברנה עדינה (Vibrating Mesh Technology). נבולייזרים מדור חדש זה (למשל E-Flow של חברת Pari) שקטים ומאד יעילים, מרססים את התרופה בזמן מהיר וקצר מאד אך עלותם מאד יקרה.

יתרונות הנבולייזר

- קלות בשימוש. החולה נושם נשימה טבעית וינוחה ללא צורך בתאום הנשימה עם מתן התרסיס.
- יכולת לרסם כמויות גדולות – 15-20 סמ"ק לשעה.
- יכולת לרסם תרופות שלא ניתן לתת אותן במשאף ידני.
- אפשרות לספק באמצעותו גם חמצן.
- אפשרות לראות בעין את התרופה הנשאפת.

חסרונות הנבולייזר

- מחיר יחסית גבוה של המכשיר.
- זמן ריסוס יחסית ארוך (טיפול ממוצע נמשך 15-20 דקות).
- ילדים קטנים מתקשים לסבול את מגע המסיכה והרעש הנגרמים ע"י המדחס ולכן לעתים קרובות מתנגדים לטיפול.
- המדחסים בדרך כלל מסורבלים למדי, כבדים, לא ניידים בקלות ודורשים מקור מתח חשמלי.
- קיימת שונות ניכרת בין מכשירים שונים וגם בין הפעלות חוזרות של אותו המכשיר.
- יש צורך בטיפולים תחזוקתיים קבועים למניעת זיהומים.

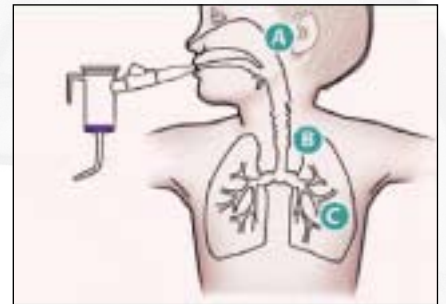
איכות הנבולייזרים

איכות הנבולייזרים נקבעת על-פי עומק החדירה ופיזורם של החלקיקים המרוססים בדרכי הנשימה והריאות וכן על-פי קצב יצירת התרסיס בנבולייזר.

הגעה ופיזור חלקיקי התרסיס בדרכי הנשימה והריאות

שלושה נתונים חשובים לקביעת מיקום ההגעה של התרסיס הנשאף לדרכי הנשימה:

1. גודל טיפות התרסיס.
 2. דפוס הנשימה.
 3. מבנה ומצב דרכי הנשימה.
- מכל השלושה, הנתון התלוי בנבולייזר הוא גודל הטיפות. נבולייזרים יוצרים גודלים שונים של חלקיקים. טיפות בעלות קוטר גדול (מעל 8 מיקרון) נעצרות באורו-פארינקס (A). טיפות בגודל 5-8 מיקרון ייעצרו בדרכי הנשימה הגדולים (ובאזורי פיצול דרכי הנשימה (B). לעומתן, טיפות מהקוטר הקטן מ-5 מיקרון מגיעות בדרך של דיפוזיה ושקיעה אל דרכי הנשימה - הסמפונות הקטנים (C).



מכשיר טוב יוגדר כמכשיר אשר יאפשר יצירת טיפות תרסיס בקוטר 0.5-5 מיקרון בזמן הקצר ביותר, בנוחות מכסימלית.

דפוס הנשימה

דפוס אופטימלי להגעה לדרכי נשימה מרוחקות יהיה קצב קבוע ומתון עם נשימות עמוקות ואיטיות. נשימות מהירות מגבירות תנועה בליסטית ושקיעה באורו-פארינקס או בברונכים מרכזיים יותר.

כאשר הטיפול ניתן במסיכה, הרי שזו חייבת להיות צמודה לפניים. מסיכה במרחק שני ס"מ מהפנים מפחיתה את הכמות הנשאפת לכדי מחצית.

הטיפול בתינוקות

תינוקות מהווים תת-אוכלוסייה ייחודית בהתייחס לטיפול באמצעות אינהלציה. קיימים גורמים אנטומיים, פיסיולוגיים ורגשיים שונים הייחודיים לתינוקות, המציבים קשיים ואתגרים משמעותיים בפני מתן טיפול באמצעות אינזוסול.

שיקולים אנטומיים ופיסיולוגיים

דרכי הנשימה העליונות בתינוקות נבדלות באופן ניכר מאלו של המבוגרים. הגרון של התינוק נמצא במיקום גבוה יותר יחסית בדרכי הנשימה העליונות, קרוב מאד לבסיס הלשון של התינוק. מעבר לכך, האפיגלוטיס, שהוא יחסית צר וגמיש, ממוקם קרוב יותר אל עצם החיך. הבדלים אנטומיים מסוג

זה ורוחב גדול יותר באופן יחסי של דרכי הנשימה העליונות, יכולים להסביר באופן חלקי את הנשימה ההכרחית דרך האף אצל התינוקות הצעירים ואת הקושי היחסי בו נתקלים המטפלים בניסיונותיהם לכוון אירוסול לדרכי הנשימה התחתונות של התינוקות². הלוע של התינוק ואזור הרקמה הסופראגלוטית מתאפיינים בדרגת קשיחות נמוכה יותר בהשוואה למבוגרים, ולכן התינוקות נוטים יותר לקריסה וחסימה של דרכי הנשימה העליונות, במיוחד במהלך שאיפה.

דרכי הנשימה הצרות יותר של התינוקות נוטות יותר לחסימה עקב כל מחלה דלקתית בהן, דבר המציב מחסום נוסף בפני חדירת האירוסול לדרכי הנשימה המרוחקות יותר.

קצב הנשימה של תינוקות הוא איטי יותר בהשוואה לזה של ילדים בוגרים יותר. לכן, בהתחשב בקצב הקבוע והגבוה יחסית של זרימת האירוסול (6-8 ליטר לדקה) היוצא מן הנבולייזר, הם שואפים כמות קטנה יותר של אוויר, אי לכך, עם כל שאיפה, מקבלים הילדים הצעירים מיון יחסי גבוה יותר של התרופה הפעילה (אירוסול מרוכז יותר) לעומת הילדים הבוגרים יותר. קצב הנשימה של תינוקות נורמליים בני 6 חודשים עד שנה קרוב לקצב זרימת התרופה מן הנבולייזר. על כן, במהלך גיל הילדות, כמות התרופה הנשאפת מן הנבולייזר הולכת וגדלה באופן ליניארי עם העלייה בקצב הנשימה, ההולך ומתקרב לקצב זרימת האירוסול היוצא מן הנבולייזר. בשלב מאוחר יותר, מעבר לילדות, הכמות הנשאפת מתייצבת על רמה קבועה, אך יחד עם התרופה נשאף גם אוויר בכמות גדולה יותר, וכתוצאה מכך חלה ירידה במינון התרופה הנשאפת ל"ק" משקל גוף³.

השלכותיה של נשימה דרך האף אצל תינוקות

נשימה דרך האף הודגמה כבעלת יעילות ירודה בהעברת אירוסול לריאות בהשוואה לנשימה דרך הפה. הדבר קשור, ללא ספק, בהתנגדות הגבוהה, קצב זרימה גבוה יחסית ומערבולות באף ובלוע העליון, אזורים של דרכי הנשימה המתאפיינים בעוצמות הגבוהות ביותר של התנגדות, זרימה ומערבולות. האף הוא מסנן אווירודינמי יעיל ביותר החוסם חלקיקים מזיקים באופן פוטנציאלי וחלקיקי תרופה כאחד. אין הפתעה בעובדה כי כאשר עוקפים את דרכי הנשימה העליונות באמצעות מתן אירוסול דרך הפה, כמות התרופה המגיעה לריאות גבוהה פי שתיים עד פי שלושה⁴. מחקרים הראו, כי שיעור הספיגה בריאות עולה ושיעור הספיגה בלוע התחתון יורד עם הגיל, ללא תלות במכשיר האינהלציה שבשימוש. במילים אחרות, ילדים צעירים מראים שיעור ספיגה אבסולוטי נמוך בריאות ושיעור ספיגה גבוה בלוע התחתון, זאת, למרות העובדה כי המסה השוקעת בריאות

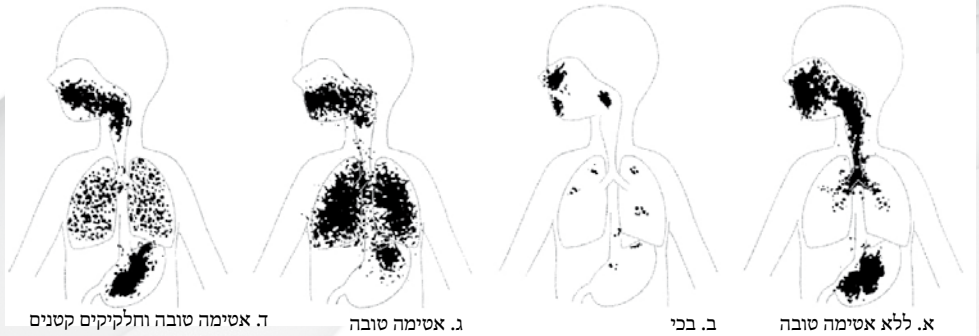
ליחידת נפח עשויה להיות דומה לזו של אדם מבוגר. מעבר לכך, הבדל זה בין הספיגה בריאות לבין הספיגה בלוע התחתון ניתן להסביר באמצעות אופיים של דפוסי הנשימה בילדים צעירים - בייחוד, ערכי Tidal volume נמוכים וקצב נשימה גבוה. הודגם, כי שיעור הספיגה בריאות יורד עם קצב נשימה גבוה ו/או קצב זרימת שאיפה גבוה⁵. מהירות גבוהה יחסית של זרימת השאיפה, במיוחד בנשימה דרך האף, עלולה להוביל להתנגשות מוגברת של חלקיקי האירוסול בדרכי הנשימה העליונות וכתוצאה מכך - לירידה בכמות התרופה המגיעה לריאות⁵.

המנגנונים העיקריים האחראיים לספיגת התרופה בתוך מערכת הנשימה הם התנגשות ושקיעה⁶. קצב זרימת שאיפה גבוה מגביר את התנגשות החלקיקים בדרכי הנשימה העליונות. הדבר נכון במיוחד עבור חלקיקים גדולים יותר (3-5 mic MMAD). ככל שהחלקיקים קטנים יותר ומהירות זרימת השאיפה היא נמוכה יותר, הסיכוי שלהם להימנע מהתנגשות ולעקוף את דרכי הנשימה העליונות על מנת להיפגש, בעיקר באמצעות שקיעה, בדרכי הנשימה התחתונות, הוא גדול יותר. בנוסף לכך, שקיעתם של חלקיקים קטנים יותר בדרכי הנשימה התחתונות עקב כוח הכובד מתרחשת בקצב איטי יותר ולכן משתפרת אצל המבוגרים בעקבות החזקת הנשימה. מאחר שהתינוקות אינם מסוגלים להחזיק את נשימתם, חלק גדול יותר של התרופה הנשאפת יינשף החוצה.

לסיכום, בהתבסס על הבדלים המשמעותיים בדפוסי הנשימה ובאנטומיה של דרכי הנשימה, ברור כי פרקציית האירוסול אשר ניתן לכוונה לריאות בעת טיפול בתינוקות ובילדים צעירים נמוכה מזו הניתנת להשגה בטיפול בילדים מבוגרים יותר, בבני נוער ובמבוגרים, למרות שהמינון ליחידת נפח עשוי להיות דומה.

ספיגה בריאות במחלות שונות בתינוקות

תוצאותיהם של מספר מחקרי ספיגה בתינוקות שפורסמו בספרות דומות להפליא. לדוגמא, Malol וחב' מצאו כי הספיגה בריאות ב-5 תינוקות חולי CF היתה $0.7\% \pm 2.0$ מן המינון אשר ניתן בנבולייזר⁷, Chua וחב' מצאו ספיגה בריאות בשיעור של 1.3% בקרב 12 תינוקות חולי CF ו-Fok וחב' מצאו ספיגה בריאות בשיעור של $0.21\% \pm 1.74$ בקרב 13 תינוקות עם BPD⁸. עם הגיל, שיעור הספיגה הכולל בריאות עולה ל- 5.4% בילדים בני 2-4 שנים, ול- 11.1% בילדים בני 5-7 שנים⁹, ערכים הדומים לאלה הנצפים בקרב המבוגרים¹⁰. תוצאותיו של מחקר שבוצע לאחרונה בתינוקות עם ברונכיוליטיס חריפה¹¹ היו דומות להפליא לאלו אשר נצפו בתינוקות הלוקים במחלות חסימתיות אחרות בדרכי הנשימה, למרות העובדה שהאחרונים היו



א. ללא אטימה טובה ב. בכי ג. אטימה טובה ד. אטימה טובה וחלקיקים קטנים

"מיוצבים" קלינית, ומחלתם היתה שונה במידה מסוימת. לא זו בלבד שבמחקר בחולי ברונכיטיס פרקציית הספיגה הכוללת היתה דומה, הפיזור באזורי הריאות השונים היה דומה אף הוא, עם העדפה ניכרת לספיגה במרכז דרכי הנשימה. תופעה זו היא בניגוד לתצפיות במבוגרים נורמליים, ובאופן בולט – בילדים, שבהם קיימת סטייה לספיגה היקפית מועדפת, כבר החל מגיל 2.5 שנים.⁹

התצפיות הנ"ל מעידות על כך כי הגורם העיקרי מבחינת התינוקות והקובע ו/או המגביל את ספיגת הארוסול בדרכי הנשימה התחתונות בקבוצת חולים זו אינו מסתכם במצב הקליני בלבד, אלא תלוי באנטומיה הבסיסית ובפתופיסיולוגיה הנגזרת ממנה. כלומר, עבור תגובה דלקתית נתונה, דרכי הנשימה הצרות יותר (מבחינה אנטומית) של התינוקות יפתחו חסימה גדולה יותר עקב בצקת, הפרשות והתכווצות סמפונות. מאחר שההתנגדות לזרימת האוויר והארוסול היא פרופורציונית לחזקה השלישית או אף הרביעית של הקוטר (הקטן בהרבה מלכתחילה) הרי שהשלכתם של הגורמים המגבילים את ספיגת הארוסול בדרכי הנשימה ההיקפיות בתינוקות עלולה להיות כפולה ומכופלת בהשוואה לזו הפועלת על ילדים בוגרים יותר ועל מבוגרים.

טיפול בארוסול "בעולם האמיתי" - היבטים התנהגותיים

בנוסף להבדלים הפיסיולוגיים והאנטומיים שנדונו לעיל, הגורמים העיקריים אשר קובעים, לדעתנו, את מיון הארוסול הנספג אצל תינוקות וילדים קטנים הם התנהגותם והיענותם/ דבקותם של המטופלים בהם בטיפול בארוסול. בעניין זה, התאמת המסכה לפנים, בכי והשלמה כללית עם הטיפול הם הגורמים הקריטיים שיש להתחשב בהם בתנאי החיים האמיתיים.

מסכות פנים

רק בגיל 3 שנים מפתחים הילדים כושר הבנה ראוי המאפשר שאיפה עקבית ויעילה דרך פיה.¹² עקב כך, עד לגיל זה יש להשתמש במסכה המותאמת היטב כממשק היעיל ביותר בין המכשיר המייצר ארוסול לבין החולה. לעיתים קרובות, מסכות

מהן השפעותיו של הבכי על יעילות הטיפול בארוסול?

במקור, הסברה הרווחת היתה כי הבכי אינו פוגם, או אף משפר את יעילות הטיפול עקב הגברת הנשימה המתרחשת, לרוב, לאחר הבכי. למעשה, הבכי הוא נשיפה ארוכה מאד, ולאחריה באה נשיפה קלה ומהירה ביותר. במהלך טיפול בנבולייזר, התרופה הניתנת כתרכיס אינה חודרת בעת נשיפה אלא רק בעת הנשיפה. בעת שאיפה מהירה מאד כמו זו המתרחשת מיד לאחר בכי, האינרציה של התרופה הנשאפת מגבירה את סיכוייה להיספג בדרכי הנשימה העליונות, ולא בדרכי הנשימה התחתונות. כמו כן, עצבנותו של החולה מקטינה את הסבירות לאטימה טובה של מסכת הפנים.

קיים מידע אנקדוטלי בלבד לגבי היחס בין התנהגותו של התינוק במהלך הטיפול בארוסול לבין ספיגת התרופה בדרכי הנשימה, מאחר שמחקר אקראי ומבוקר בנושא זה אינו אפשרי לביצוע. Tal וחב'¹⁶ דיווחו כי הספיגה בריאות במהלך בכי בשניים מתוך 15 תינוקות אשר טופלו בשאיפה היתה 0.35% בלבד, זאת בניגוד לספיגה בשיעור של 2% כאשר נשמו באופן רגוע. Murakami וחב'¹⁷ דיווחו אף הם על כך כי ספיגת התרופה בריאותיהם של תינוקות שבכו במהלך טיפול בנבולייזר עם מסכה היתה זניחה (נתונים סינטיגריפיים ניתנו עבור חולה אחד בלבד). Wildhaber וחב'⁹ תיארו לאחרונה את ניסיונם עם ילד בוכה אחד, שבו היתה ספיגת התרופה בריאות נמוכה בהרבה בהשוואה לזו שנצפתה בקרב 16 ילדים שלא בכו. יתרה מזו, הספיגה במערכת העיכול בחולה זה היתה גבוהה ב-50% בהשוואה לשאר חברי הקבוצה, עם עליה פי 7 ביחס שבין הספיגה במערכת העיכול (מתרופת ארוסול שנבלעה) לבין הספיגה בריאות. Illy וחב'¹⁸, שהשתמשו בבדיקות הפרשת התרופה בשתן, הראו אף הם ירידה פי 4 בשיעור הספיגה בריאות במהלך בכי.

אנו הראינו לאחרונה¹⁹, יחס ברור בין מצוקתו של התינוק לבין ספיגת הארוסול בדרכי הנשימה העליונות, אשר נבלע והתגלה לאחר מכן בדרכי העיכול. ככל שהתינוקות גילו מצוקה גדולה יותר, כך נספגה כמות ארוסול גדולה יותר מחוץ לבית החזה. Schuepp וחב'²⁰ שילבו לאחרונה כמה מגורמים אלה והדגינו בצורה סינטיגריפית כי ספיגת התרופה היתה גרועה כאשר האטימה היתה לקויה, או כאשר התינוקות בכו (צויה ספיגה בעיקר בדרכי הנשימה העליונות), לעומת שיפור בספיגה עם אטימה טובה, ואף שיפור גדול יותר עם שימוש בחלקיקים קטנים יותר (איור מס' 1).

בהתחשב בתוצאות המחקרים הנ"ל, ברור כי ספיגת הארוסול בריאותיהם של תינוקות בוכים אינה מוגברת בעקבות נשימה עמוקה כמו בכי. אי לכך, בניגוד להנחות הקודמות, הבכי ידוע היום כמכשול ויש לעשות כל מאמץ על מנת למנוע במהלך מתן ארוסול.

הזמינות לשימוש בתינוקות ובילדים הן לכל היותר גרסאות מוקטנות של המסכות המשמשות לטיפול במבוגרים, ללא התחשבות בצרכיהם המיוחדים של התינוקות.¹²

מספר מחקרים אשר בוצעו לאחרונה, הדגישו את חשיבותה של אטימה טובה בין הפנים לבין שוליה של המסכה. לפני יותר מעשור, הדגיש Everard כי בשימוש בנבולייזר, מרווח של 1 ס"מ בין המסכה לבין הפנים מוריד את כמות התרופה המגיעה לריאות ב-50%.¹³ בנבולייזרים מסוג סילון, אטימה גרועה בין המסכה לבין הפנים מובילה לדליפה רציפה של התרופה דרך מחזור הנשימה; במקביל, שאיפת אוויר מבחוץ מוהלת את ריכוז התרופה שבארוסול.

השפעתו של הבכי על אטימת המסכה היא מורכבת. מקובל לחשוב, כי התנגדותו של התינוק למסכה, הנובעת מן הפחד להיחנק, היא האחראית לבכיו ולהתפתחויותיו. הדבר מוביל למעגל קסמים המוגבר ע"י הכוח המופרז המופעל ע"י ההורה המתוסכל, המנסה להצמיד את המסכה לפניו של התינוק. אכן, הוצע בעבר כי הסיבה השכיחה ביותר לאטימה לקויה היא בכי ו/או מצוקה הכרוכים בטיפולם.² בכי בעת טיפול היוו תופעה שכיחה. Ritson וחב'² טענו כי הדרישות לאטימה גרמו למצוקה בקרב המטופלים שלהם וכמעט ביעילות הטיפול בארוסול.¹⁴ באופן דומה, Marguet הראתה כי הבכי נצפה באחוז משמעותי (38%!) מבין מטופליה הצעירים המטופלים בתכשירים הניתנים בשאיפה בעת שהם ערים.¹⁵

יחד עם זאת, בכי במהלך הצמדת המסכה איננו בלתי נמנע, אם הילד עובר הכנה טובה מראש באמצעות משחק רגוע שבו מונחת המסכה על פניו וגם על פניו/ה של המטפל/ת, כל זאת לפני שנתקן לטיפול האמיתי. יש להדריך את ההורים בנושא הדרכים השונות המסייעות לילדיהם להשלים עם הטיפול. מתן האפשרות לילד להחזיק ולשחק עם מכשיר האינהלציה בהזדמנויות שונות עשוי "להרגיל" אותו למסכה. לאחר מכן, יכול התינוק או הפעוט להצמיד את המסכה אל פניו של ההורה, בובה אהובה או פוחלץ, ולבסוף לשים את המסכה על פניו בעצמו. בתחילה, יכול המשחק להתבצע כאשר אין צורך במתן תרופה. במהלך טיפולי אינהלציה ארוכים, ניתן להעסיק את הילד בסרט וידאו.

לאן מועדות פנינו מכאן? - חלופות ופתרונות

ברור, כי קיים צורך בביתוחן של שיטות ידידותיות יותר לחולה לשיפור הטיפול באירוסול בתינוקות. נזכיר מספר פיתוחים מעניינים אשר ייחזקו, קרוב לוודאי, בעתיד הקרוב. אלה קשורים בטיפול *blow by*, שינה, טיפול בכיפת ראש ואירוסולים בעלי חלקיקים קטנים יותר.

"Blow by"

מתוך ייאוש, הורים רבים פונים לשיטות חלופיות על מנת להימנע ממאבקים עם ילדיהם במהלך טיפול באירוסול. הדבר הוביל לשיטה הנפוצה של מתן אירוסול ב-*blow by*, תוך שימוש במסכה המחוברת ליד פני התינוק או בריסוס מפיית הנבולייזר קרוב לפנים. כמות התרופה החדרת לריאות התינוק בדרך זו היא זניחה ויש לזנוח שיטה זו. מחקר *in-vitro* שנערך לאחרונה אישר את חוסר יעילותה.²¹

שינה

זהו כיוון נוסף למחקר עתידי מרתק. בהשוואה לעיתות, נקשרת השינה בנשימה סדירה יותר, קצב נשימה איטי יותר וזרימות שאיפה איטיות יותר.²² גורמים המשפרים את ספיגת האירוסול בדרכי הנשימה התחתונות. מתן תרופות בשאיפה לתינוקות בעת שינה עשויה להיות חלופה טובה עבור פעוטות שאינם משתפים פעולה. מאמצים מסוג זה נעשו במחקר *in vitro* אשר בוצע לאחרונה על ידי Janssens וחב'²³. Janssens הקליטה את דפסי הנשימה של תינוקות ישנים וערניים, הריצה אותם בסימולטור נשימה תוך בדיקה של כמות האירוסול הנקלט בפילטר והראתה כי טיפול בעת שינה שיפר באופן משמעותי את ספיגת האירוסול, והכפיל את כמות התרופה המגיעה לחולה בהשוואה לטיפול במצב ערני.

במחקר מוקדם יותר, הראה Murakami¹⁷ בשבעה תינוקות ישנים כי הספיגה הסינטיגריפית של אירוסול הניתן בנבולייזר היתה טובה יותר באופן משמעותי בהשוואה לתוצאות הטיפול במצב ערני. נראה, כי הספיגה הממוצעת בעת שינה היתה טובה כמו בילדים בוגרים יותר (3-14 שנים) אשר שיתפו פעולה. יחד עם זאת, יש לזכור כי השינה הושרתה תרופתית, והמחקר לא שיקף את החיים האמיתיים.

תוצאות מבטחות אלו נשללו במהלך ניסיון לתרגם את שיפורי ה-*in-vitro* למצבי החיים האמיתיים. Noble וחב'²⁴ הראו כי למרות שמתן אירוסול באמצעות VHC ומסכה בעת שינה היה מוצלח במרבית התינוקות והפעוטות, חולים בתת קבוצה (17% מן החולים) התעוררו במהלך הטיפול. במחקר מאוחר יותר, אשר העריך באופן ישיר את השפעותיה של השינה על הטיפול באירוסול, נמצא כי 70% מן התינוקות התעוררו במהלך הצמדת

המסכה, ורובם (75%) גילו מצוקה. כמות התרופה שנשפגה היתה כמחצית מזו שנשפגה במצב ערני.²⁵ ובכן, מתן טיפול באירוסול בעת שינה הוא טוב יותר - בתנאי שאינכם מעירים את התינוק!

כיפת ראש

מספר מחקרים שבוצעו לאחרונה הצביעו על פוטנציאל משמעותי למתן אירוסול לתינוקות באמצעות כיפת ראש, תוך הימנעות מן הצורך בהלבשת מסכת הפנים.



מחקר שנערך בישראל¹⁹, השווה את יעילות ספיגת התרופה הניתנת באירוסול באמצעות נבולייזר ומסכה לעומת אב טיפוס של כיפת ראש. תמיסת ונטולין 99m Tc ניתנה באופן אקראי באמצעות נבולייזר ומסכה או כיפת ראש ל-14 תינוקות עם "צפצופים" (גיל ממוצע 5 ± 8 חודשים). הכמות והפיזור של ונטולין הוערכו באמצעות סינטיגריפית גאמא. בנוסף, הושוו תגובה קלינית, סבילות ע"י התינוקות והעדפת ההורים. ספיגה כללית ממוצעת בריאות היתה 2.6% עם כיפת ראש, ו-2.4% עם המסכה ($P = 0.01$ לא מובהק). מידת השונות עם המסכה היתה גדולה יותר בהשוואה לכיפת ראש ($p=0.01$ vs. $CoV=54\%$). שני הטיפולים הובילו לתועלת קלינית ותוצאה פיסיולוגית דומות, כפי שהשתקפו בסטורציית חמצן טובה יותר, ירידה בתדירות הנשימות ועלייה בקצב הלב. התינוקות השלימו עם הטיפול דרך כיפת ראש בקלות רבה יותר בהשוואה למסכה. בעת הטיפול בכיפת ראש, מצוקת החולים היתה פחותה (אינדקס התנהגותי ממוצע של 1.3 במהלך טיפול בכיפת ראש לעומת 3.4 במהלך טיפול במסכה, $P=0.01$), והעדפת ההורים היתה לטובת כיפת הראש לעומת המסכה. [כיפת הראש הועדפה ע"י 12 הורים ($p<0.01$, 86%), מסכה ע"י הורה אחד, והורה אחד ללא העדפה]. נצפתה קורלציה חיובית בין אי השלמה עם הטיפול לבין הספיגה בדרכי הנשימה העליונות ובקיבה בשתי צורות הטיפול. מאחר שאין נגיעה בין המכשור לבין פניו של התינוק, הטיפול בכיפת ראש צפוי לגרום לדרגת חרדה נמוכה יותר, ולכן

- לפחות בכי. באופן שאינו מפתיע, כיפת הראש התגלתה כטיפול מועדף ע"י רוב משמעותי של המטפלים בתינוקות מאושפזים במחקר אחר מן התקופה האחרונה.²⁶ במחקר זה, כפול סמיות ומבוזק ע"י פלצבו, כיפת הראש היתה יעילה כמו מסכת פנים רגילה בטיפול בתמיסת סליין היפרטונית עם אדרנלין באמצעות נבולייזר בתינוקות אשר אושפזו עקב ברוניוליטיס RSV. מחקר *in vitro* אחר אשר בוצע לאחרונה השווה את רמות הספיגה המושגות באמצעות נבולייזרים וממשקים שונים; במחקר זה נמצא, כי השילוב הטוב ביותר הוא כיפת ראש המחוברת לנבולייזר מסוג Aeroneb Go (Aerogen Corporation, Mountain View, CA, USA) אשר מבוסס על טכנולוגיית מיקרו-משאבה עם דיסק רוטטט.²⁷ במחקר זה, נבולייזר Aeroneb + כיפת ראש הובילו לספיגה בריאות בשיעור של 3.6%, 50% יותר מאשר נבולייזר סילון מסוג Vixone + כיפת ראש או נבולייזר סילון מסוג Vixone + מסכה אטומה היטב.

חלקיקים קטנים יותר

כפי שצוין לעיל, כמות התרופה המגיעה לאזור הסמפונות אצל התינוקות עלולה להיות מוגבלת בעיקר ע"י הקוטר הקטן של דרכי הנשימה שלהם, כאשר משתמשים בחלקיקי אירוסול גדולים מבחינה אווירודינמית המיוצרים ע"י מרבית הנבולייזרים הנפוצים בשימוש קליני. בהתייחס לכך, יודגש כי גודל אווירודינמי הוא פרופורציוני לקוטר הטיפה בחזקת 3, כך שחלקיקי אירוסול המיוצרים ע"י נבולייזר - סילון טיפוסי בגודל של $3-4 \mu m$ MMAD יתנהגו מבחינה אווירודינמית כמו חלקיקים הגדולים פי 9-16 מחלקיקי אירוסול בגודל של $1 \mu m$ המיוצרים באופן זהה. נבולייזרים המייצרים מסה גדולה יותר, בעיקר בפרקציה של החלקיקים הקטנים (MMAD נמוך מ-3 מיקרון, כלומר בטווח של 1-2 מיקרון) מספקים ספיגה יעילה יותר בדרכי הנשימה התחתונות, בעיקר עקב שיעור נמוך יותר של לכידת אירוסול בסינוס אווירודינמי בתוך הנבולייזר, בצנרת ובדרכי הנשימה העליונות. בהתחשב בדרכי הנשימה הקטנות, המוצרות עוד יותר ע"י בצקת דלקתית והפרשות הכרוכות בדלקות בדרכי הנשימה, גודל החלקיקים הנדרש לצורך כיוון יעיל של תרופת האירוסול אל דרכי הנשימה התחתונות הקטנות של התינוקות חייב להיות קטן בהרבה בהשוואה לגודל החלקיקים הדרוש עבור ילדים בוגרים יותר ומבוגרים.

Mallol וחב' הדגימו כי הספיגה בריאות של תינוקות חולי CF היתה יותר מכפולה בשימוש בחלקיקי אירוסול קטנים ($3.6 \mu m$ MMAD) לעומת חלקיקים גדולים ($7.7 \mu m$). בשני מחקרי *in vitro* אשר בוצעו לאחרונה תוך שימוש במודל של דרכי נשימה עליונות של תינוקות, הראו Janssens וחב' כי השימוש בחלקיקים קטנים (< 2.1) משפר באופן

יכיר את הכמות המגיעה לריאות^{5,28}.

כפי שתואר לעיל, Schüep²⁰ הדגימה באופן סינטיגרפי שיפור משמעותי בספיגה בריאות בעקבות שימוש בחלקיקי אירוסול קטנים. ברור, כי קיים צורך בחלקיקי תרופות קטנים יותר לצורך חקר מעמיק יותר של התועלת הפוטנציאלית שבשיפור בהכוונת האירוסול לדרכי הנשימה ההיקפיות ולפרנכימה של הריאות אצל תינוקות.

לסיכום: בסקירה זו, תיארנו במה שונים התינוקות והפעוטות בהתייחס לטיפול באירוסול, וערכנו דיון בנושאים הפיסיולוגיים הייחודיים לילדים הצעירים מגיל 2-3 שנים. הדגשנו את החשיבות הקריטית שבהתנהגותם להשגת תוצאות טיפול טובות. לבסוף, הצענו פתרונות אפשריים וכיווני מחקר עתידיים שמטרתם לשפר את התוצאות הקליניות בקבוצת גיל זו.

ד"ר ישראל עמירב, רופא מומחה למחלות נשימה בילדים, מנהל המרפאה למחלות נשימה בילדים, מרכז רפואי זי, צפת

גילוי נאות: ד"ר ישראל עמירב שימש יועץ רפואי של חברת ביבית ברז, אשר אחד ממוצריה מחזר בכתבה.

רשימת מקורות

1. Sasaki CT, Levine PA, Laitman JT, Crelin ES Jr. Postnatal descent of the epiglottis in man. A preliminary report. Arch Otolaryngol. 1977 Mar;71-169:(3)103.
2. Everard ML. Trying to deliver aerosols to upset children is a thankless task. Arch Dis Child. 2000 May;428:(5)82.
3. Le Souef PN. Validity of methods used to test airway responsiveness in children. Lancet. 1992 May 4-1282:(8804)339;23.
4. Chua HL, Collis GG, Newbury AM, et al. The influence of age on aerosol deposition in children with cystic fibrosis. Eur Respir J ;1994 2191-2185 :7.
5. Janssens HM, Krijgsman A, Verbraak TF, Hop WC, de Jongste JC, Tiddens HA. Determining factors of aerosol deposition for four pMDI-spacer combinations in an infant upper airway model. J Aerosol Med. 2004 Spring;61-51:(1)17.
6. Everard ML, Le Souef PN. Aerosol therapy and delivery systems, in: L. Taussig, Landau L (Eds.), Textbook of pediatric Respiratory Medicine, Mosby, St. Louis, 1998.
7. Mallol J, Ratray S, Walker G, Cook D, Robertson CF. Aerosol deposition in infants with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol :21 ;1996 281-276.
8. Fok TF, Monkman S, Dolovich M et al. Efficiency of aerosol medication delivery from a metered dose inhaler versus jet nebulizer in infants with bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Pulmonol 309-301 :21 ;1996.
9. Wildhaber JH, Dore ND, Wilson JM, Devadason SG, LeSouef PN. Inhalation therapy in asthma; Nebulizer or pressurized metered-dose inhaler with holding chamber? In vivo comparison of lung deposition in children. J Pediatr 33-28 :135 ;1999.
10. Lewis RA, Fleming JS. Fractional deposition from a jet nebulizer: how it differs from a metered-dose inhaler. Br J Dis Chest 367-361 :79 ;1985.
11. Amirav I, Balanov I, Gorenberg M, Luder AS, Newhouse MT, Groshar D. Beta Agonist Aerosol Distribution in RSV Bronchiolitis in Infants. J Nucl Med, 491-487 :43 ;2002.
12. Everard ML. Inhalation therapy for infants. Adv Drug Deliv Rev. 2003 Jul 78-869:(7)55;18.
13. Everard ML, Clark AR, Milner AD. Drug delivery from jet nebulisers. Arch Dis Child 91-67:586;1992.
14. Ritson S, Denyer J, Everard ML. Aerosol delivery systems acceptable to young children improve drug delivery. Thorax 53;1998(suppl 4):A55.
15. Marguet C, Couderc L, Le Roux P, Jeannot E, Lefay V, Mallet E. Inhalation treatment: Errors in application and difficulties in acceptance of the devices are frequent in wheezy infants and young children. Pediatr Allergy Immunol. 2001 Aug;30-224:(4)12.
16. Tal A, Golan H, Grauer N, Aviram M, Albin D, Quastral MR. Deposition pattern of radiolabeled salbutamol inhaled from a metered-dose inhaler by means of a spacer with mask in young children with airway obstruction. J Pediatr 484-479 :128 ;1996.
17. Murakami G, Igarashi T, Adachi Y, Matsuno M, Adachi Y, Sawai M, Yoshizumi A, Okada T. Measurement of bronchial hyperreactivity in infants and preschool children using a new method. Ann Allergy 7-383 :64 ;1990.
18. Iles R, Lister P, Edmunds AT. Crying significantly reduces absorption of aerosolised drug in infants. Arch Dis Child 165-81:163;1999.
19. Amirav I, Balanov I, Gorenberg M, Groshar D, Luder AS. Nebulizer Hood Compared to Mask in Wheezy Infants: Aerosol Therapy Without Tears! , Arch Dis Child, 723-719 :88 ;2003.
20. Schüep KG, Devadason S, Roller C, Wildhaber JH. A complementary combination of delivery device and drug formulation for inhalation therapy in preschool children. Swiss Med Wkly 200-134:198;2004.
21. Geller DE, Kesser B. "Blowby vs. face mask for nebulized drugs in young children." 60th Annual Meeting Am Academy All Asthma & Immunol, San Francisco, CA, March 2004 (J Allergy Clin Immunol 2)113;2004): S32)
22. Morley, C.J., A.J. Thornton, M.A. Fowler, T.J. Cole and P.H. Hewson. 1990. Respiratory rate and severity of illness in babies under 6 months old. Arch Dis Child. 7-834 :65.
23. Janssens HM, van der Wiel EC, Verbraak AF, de Jongste JC, Merkus PJ, Tiddens HA. Aerosol therapy and the fighting toddler: is administration during sleep an alternative? J Aerosol Med. 2003 Winter;400-395:(4)16.
24. Noble V, Ruggins NR, Everard ML, Milner AD. Inhaled budesonide for chronic wheezing under 18 months of age. Arch Dis Child 288-285 :67 ;1992.
25. Eposito-Festen JE, Meijers-Ijsselstein H, Hop WCJ, van Vliet FJM, De Jongste JC, Tiddens HAWM. Aerosol therapy during sleep in young children: is it an option? Eur Res J 24 ;2004:suppl 48:s212.
26. Amirav I, Oron A, Tal G, Cesard K, Ballin A, Houry S, Naugolny L and Mandelberg A. Aerosol delivery in RSV bronchiolitis: hood or face-mask? J Ped 2005, in press.
27. Kesser B, Geller D, Amirav I, Fink J. Don't be a cry baby: In vitro comparison of "Baby's Breath" aerosol delivery hood vs face mask or blow-by using the "Saint" infant upper airway model and "Aeroneb Go" vs T-piece nebulizer. Dec 2003 AARC 2003 convention proceedings abstract book page 17.
28. Janssens HM, De Jongste JC, Hop WC, Tiddens HA. Extra-fine particles improve lung delivery of inhaled steroids in infants: a study in an upper airway model. Chest. 8-2083:(6)123;2003.

COPD ואסתמה

מאפייני מחלת ריאות חסימתית
כרונית (COPD) לעומת אסתמה

ד"ר דוד סתיו



גורמי סיכון

מה גורם למחלת ריאות חסימתית כרונית? בעולם כולו, עישון סיגריות הינו גורם הסיכון הנפוץ ביותר למחלת ריאות חסימתית כרונית. גורם הסיכון הגנטי המתועד ביותר הינו פגם תורשתי חמור של אלפא-1 אנטיטריפסין. הפגם מהווה מודל למנגנון בו גורמי סיכון גנטיים אחרים תורמים לכאורה למחלת ריאות חסימתית כרונית. הסיכון למחלת ריאות חסימתית כרונית קשור בנטל הכולל של חלקים נשאפים בהם נתקל הפרט במהלך חייו:

- עשן טבק, הכולל עישון סיגריות, מקטרות, סיגרים וסוגי טבק אחרים הנפוצים בארצות רבות וכן עשן טבק סביבתי.
- אבק וכימיקלים תעסוקתיים (אדים, חומרים מגרים ועשן) במקרים של חשיפה חזקה או ממושכת דיה.
- זיהום אוויר בתוך מבנים מדלק ביולוגי, המשמש לבישול וחימום בבתים שאינם מאווררים דיים. גורם סיכון זה פוגע בעיקר בנשים בארצות מתפתחות.

כחלת ריאות חסימתית כרונית הינה מחלה הניתנת למניעה ולטיפול. חלק מהשפעותיה פועלות מחוץ לריאות ועלולות לתרום לחומרת מצב החולה (מחלה ססטמית). המרכיב הריאתי של המחלה מאופיין בהגבלת זרימת אוויר שאינה הפיכה לחלוטין. הגבלת זרימת האוויר בדרך כלל מחמירה ומלווה בתגובה דלקתית לא-תקונה של הריאה בעקבות חשיפה לחלקיקים או גזים מזיקים. באסתמה, לעומת זאת, הגבלת זרימת אוויר היא הפיכה.

תסמינים

התסמינים של מחלת ריאות חסימתית כרונית כוללים:

- שיעול
- הפקת כיח
- קוצר נשימה במאמץ

לעיתים קרובות, מופיעים אירועים של החמרה חריפה של תסמינים אלה.

תרשים 1: האבחנה המבדלת של מחלת ריאות חסימתית כרונית

אבחנה	מאפיינים מרמזים*
מחלת ריאות חסימתית כרונית	התחלה בגיל אמצע החיים. תסמינים המחמירים בהדרגה. סיפור של עישון ממושך. קוצר נשימה במאמץ. הגבלת זרימת אוויר שהיא בלתי הפיכה ברובה.
אסתמה	התחלה בגיל צעיר (לעיתים קרובות בילדות). התסמינים משתנים מיום ליום. תסמינים בלילה / מוקדם בבוקר. הופעה של אלרגיה, נזלת ו/או אקזמה. סיפור משפחתי של אסתמה. הגבלת זרימת אוויר הפיכה ברובה.
אי ספיקת לב	פצפוצים עדינים בבסיסים בהאזנה. צילום חזה מראה לב מורחב, בצקת ריאות. בדיקות תפקוד ריאה מראות הגבלת נפח ולא הגבלת זרימת אוויר.
ברונכיאקטזיס	כמויות גדולות של כיח מוגלתי. מלווה לעיתים קרובות בזיהום חיידיקי. פצפוצים גסים / התאלות בהאזנה. צילום CT / חזה מראה הרחבת סמפונות, עיבוי דפנות הסמפונות.
שחפת	התחלה בכל גיל. צילום חזה מראה תסנין ריאתי או נגעים קשריים. אישור בבדיקות מיקרוביולוגיות. שכיחות מקומית גבוהה של שחפת.
דלקת סמפונות חוסמת Obliterative bronchiolitis	התחלה בגיל צעיר יותר, אצל לא מעשנים. ייתכן סיפור של דלקת פרקים שגרנית או חשיפה לאדים. CT בנשיפה מראה אזורי צפיפות נמוכה.
דלקת סמפונות מכושטת Diffuse panbronchiolitis	רוב החולים זכרים ולא מעשנים. כמעט כולם סובלים מסינוסיטיס. צילום CT-חזה מראה אזורי ערוכים, קשריים במרכז האוניות וניפוח יתר.

*מאפיינים אלה הינם לרוב סממנים של המחלות אך אינם מופיעים בכל מקרה. לדוגמה, אדם שמעולם לא עישן עלול לפתח מחלת ריאות חסימתית כרונית (במיוחד בעולם המתפתח, בו ייתכנו גורמי סיכון אחרים שהם חשוכים יותר מאשר עישון סיגריות); אסתמה עלולה להתפתח גם אצל חולים מבוגרים או קשישים.

תרשים 2: תכשירים תרופתיים נפוצים לטיפול במחלת ריאות חסימתית כרונית

תרופה	משאף (מיקרוגרם)	תמיסה לנבלייזר (מ"ג/מ"ל)	פומי	בקבוקונים להזרקה (מ"ג)	משך הפעולה (שעות)
בטא אגוניסטים קצרי טווח					
פנוטרול Fenoterol	100–200 (MDI)	1	0.05% (סירופ)		4–6
סלבוטאמול Salbutamol	200 , 100 (MDI, DPI)	5	5 מ"ג (טבליה) סירופ 0.024%	0.5 , 0.1	4–6
טרבוטלין Terbutaline	500 , 400 (DPI)	–	5 , 2.5 (טבליה)	0.25 , 0.2	4–6
בטא אגוניסטים-2 ארוכי טווח					
פורמוטרול Formoterol	4.5–12 (MDI, DPI)				+12
סלמטרול Salmeterol	25–50 (MDI, DPI)				+12
אנטיכולינרגים קצרי טווח					
איפרטרופיום ברומיד Ipratropium bromide	40 , 20 (MDI)	0.25–0.5			6–8
אוקסיטרופיום ברומיד Oxitropium bromide	100 (MDI)	1.5			7–9
אנטיכולינרגים ארוכי טווח					
טיוטרופיום Tiotropium	18 (DPI)				+24
שילוב של בטא-2 אגוניסטים קצרי טווח ותרופה אנטי-כולינרגית במשאף אחד					
פנוטרול/איפרטרופיום Fenoterol/ Ipratropium	200/80 (MDI)	1.25/0.5			6–8
סלבוטאמול/איפרטרופיום Salbutamol/ Ipratropium	75/15 (MDI)	0.75/4.5			6–8
מתיל-קסנתנים Methylxanthines					
אמינופילין Aminophylline			200–600 מ"ג (טבליה)	240 מ"ג	משתנה, עד 24
תיאופילין Theophylline			100–600 מ"ג (טבליה)		משתנה, עד 24
גלוקוקורטיקוסטרואידים בשאיפה					
בקלומתאזון Beclomethasone	50–400 (MDI, DPI)	0.2–0.4			
בודסוניד Budesonide	400 , 200 , 100 (DPI)	0.5 , 0.25 , 0.20			
פלטיקאזון Fluticasone	50–500 (MDI, DPI)				
טריאמקינולון Triamcinolone	100 (MDI)	40		40	
שילוב של בטא-2 אגוניסטים ארוכי טווח בתוספת גלוקוקורטיקוסטרואידים במשאף אחד					
פורמוטרול / בודסוניד Formoterol/ Budesonide	9/320 , 4.5/160 (DPI)				
סלמטרול / פלטיקאזון Salmeterol / Fluticasone	500 , 250 , 50/100 (DPI) 250 , 125 , 25/50 (MDI)				
גלוקוקורטיקוסטרואידים סיסטמיים					
פרדניזון Prednisone			5–60 מ"ג (טבליה)		
מתיל-פרדניזולון Methyl- prednisolone			16 , 8 , 4 מ"ג (טבליה)		

MDI = משאף מנות קצרות; DPI = משאף אבקה יבשה

ירידה הן ב- FEV_1 והן ב- FEV_1/FVC . דרגת הליקוי הספירומטרי משקפת באופן כללי את החומרה של מחלת ריאות חסימתית כרונית. אולם, יש להתחשב גם בתסמינים וגם בספירומטריה בעת פיתוח אסטרטגיה טיפולית המותאמת לכל מטופל.

בזמן ההיריון והילדות (משקל לידה נמוך, זיהומים בדרכי הנשימה וכו') עשוי להגדיל את הסיכון להתפתחות מחלת ריאות חסימתית כרונית אצל הפרט. בחולי מחלת ריאות חסימתית כרונית מגלים לרוב

• זיהום אוויר במקומות פתוחים תורם אף הוא לנטל הכללי של חלקיקים בריאות, על אף שכל הנראה השפעתו בגרימת מחלת ריאות חסימתית כרונית קטנה יחסית. בנוסף, כל גורם המשפיע על התפתחות הריאות

תרשים 3: טיפול בכל שלב של מחלת ריאות חסימתית כרונית*

1. קלה	2. בינונית	3. חמורה	4. חמורה מאוד
- FEV1/FVC < 0.70 - FEV1 ≥ 80% ביחס לצפוי	- FEV1/FVC < 0.70 50% FEV1 < 80% - ביחס לצפוי	- FEV1/FVC < 0.70 30% ≤ FEV1 < 50% - ביחס לצפוי	- FEV1/FVC < 0.70 30% FEV1 < 30% - לצפוי או FEV1 < 50% - וגם אי ספיקה נשימתית כרונית
הפחתה פעילה של גורם/מי הסיכון: חיסון שפעת-----< הוסף מרחיב סמפונות קצר טווח (לפי הצורך)-----<			
הוסף טיפול רגיל באמצעות מרחיב סמפונות ארוך טווח אחד או יותר (בתה אגוניסטים/טיטורביים): הוסף שיקום		הוסף גלוקוקורטיקוסטרואידים בשאיפה במקרה של החמרות חוזרות. מומלץ משאך משולב	
		הוסף חמצן לטווח ארוך במקרה של אי ספיקה נשימתית כרונית לשקול טיפולים כירורגיים	

ג.ב. קיימת המלצה, שעדיין אינה רשמית, להתחיל טיפול סטראואידלי בשאיפה, כאשר FEV1 הוא פחות מ-60% מהצפוי.

אבחנה מבדלת

אבחנה מבדלת חשובה היא אסתמה (שתיהן מחלות ריאה חסימתיות). אצל חלק מהחולים הסובלים מאסתמה כרונית, לא ניתן להגיע לאבחנה ברורה בין אסתמה למחלת ריאות חסימתית כרונית באמצעות שיטות הדמיה ובדיקות פיזיולוגיות קיימות. אצל חולים אלה, הטיפול הנהוג כיום דומה לטיפול באסתמה. בדרך כלל קל יותר להבחין בין אבחנות פוטנציאליות נוספות לבין מחלת ריאות חסימתית כרונית (ראה תרשים 1 בעמ' 39).

לרוב, מחלת ריאות חסימתית כרונית הינה מחלה ההולכת ומחמירה עם הזמן. ניתן לצפות להחמרה של תפקוד הריאות עם הזמן, אפילו כאשר קיים טיפול מיטבי. יש לנטר תסמינים ותפקוד הריאות על מנת לעקוב אחרי ההתפתחות של סיבוכים, להנחיית הטיפול ועל מנת לאפשר דיון באפשרויות הטיפול עם מטופלים. מחלות נלוות נפוצות במקרה של מחלת ריאות חסימתית כרונית ויש צורך לזהותן באופן פעיל. באסתמה, מאידך, התפתחות המחלה משתנה ובלתי צפויה.

טיפול במחלת ריאות חסימתית כרונית יציבה

העקרונות שלהלן מנחים את הטיפול במחלת ריאות חסימתית כרונית יציבה

- לקבוע את חומרת המחלה על בסיס פרטני בהתחשב בתסמינים, בהגבלת זרימת האוויר, בתדירות ובחומרה של החמרות, סיבוכים, אי ספיקה נשימתית, מחלות נלוות ומצב הבריאות הכללי של המטופל.
- לממש תוכנית טיפול בשלבים המשקפת את הערכת חומרת המחלה.
- לבחור טיפולים לפי העדפות לאומיות ותרבותיות, המיומנות וההעדפות של המטופל

סיכום של המאפיינים והטיפול המומלץ לכל שלב של מחלת ריאות חסימתית כרונית מוצג בתרשים 3.

גלוקוקורטיקוסטרואידים: טיפול שוטף באמצעות גלוקוקורטיקוסטרואידים מתאים אך ורק למטופלים שיש להם FEV1 < 50% ביחס לצפוי והחמרות חוזרות ונשנות (לדוגמה, 3 בשלוש השנים האחרונות).

טיפול זה, מוכח כדרך להפחתת ההחמרות ולשיפור מצב הבריאות של המטופל, אך אינו משנה את ההידרדרות ב-FEV1 לטווח ארוך. יחסי המינון-תגובה והבטיחות לטווח ארוך של גלוקוקורטיקוסטרואידים בשאיפה במחלת ריאות חסימתית כרונית אינם ידועים. לא מומלץ לבצע טיפול ארוך טווח באמצעות גלוקוקורטיקוסטרואידים.

תרכיבי חיסון: חיסוני שפעת מכחיתים את השיעור של מחלה קשה ומוות בחולי מחלת ריאות חסימתית כרונית ב-50%. מומלץ לחסן בתרכיבים המכילים נגיפים בלתי פעילים מומתים או חיים, פעם בשנה. תרכיב חיסון נגד הפוליסכריד של פנאומוקוקוס מומלץ לחולי מחלת ריאות חסימתית כרונית בני 65 שנים או מעלה. החיסון מוכח כמפחית את שיעור דלקת הריאות ממקור קהילתי אצל אנשים מתחת לגיל 65, שיש להם FEV1 < 40% ביחס לצפוי.

אנטיבייטיקה: לא מומלצת, למעט לטיפול בהחמרות זיהומיות וזיהומים חיידקיים אחרים. חומרים מוקולטיים (מוקוקינטיים, מוקוגולטוריים): חולים שיש להם כיח צמיג עשויים ליהנות מההשפעה של חומרים מוקולטיים, אך התועלת הכוללת מצומצמת. לא מומלצים לשימוש.

נוגדי שיעול: קיימת התוויה נגד שימוש שוטף במקרה של מחלת ריאות חסימתית כרונית יציבה.

טיפול לא תרופתי

טיפול לא תרופתי כולל שיקום, טיפול בחמצן והתערבויות כירורגיות.

יש ללכל בתוכניות שיקום לכל הפחות:

- אימון גופני
- ייעוץ תזונתי
- הדרכה

מטרת השיקום הריאתי הנה הפחתת התסמינים, שיפור איכות החיים והגברת ההשתתפות בפעילויות יומיומיות.

ד"ר דוד סתיו, מנהל המכון למחלות ריאה ותפקודי ריאה, מרכז רפואי אסף הרופא, צריפין

נציג GOLD (Global initiative obstructive lung disease) בישראל



החידושים והשינויים בטיפול באסתמה בשנים האחרונות

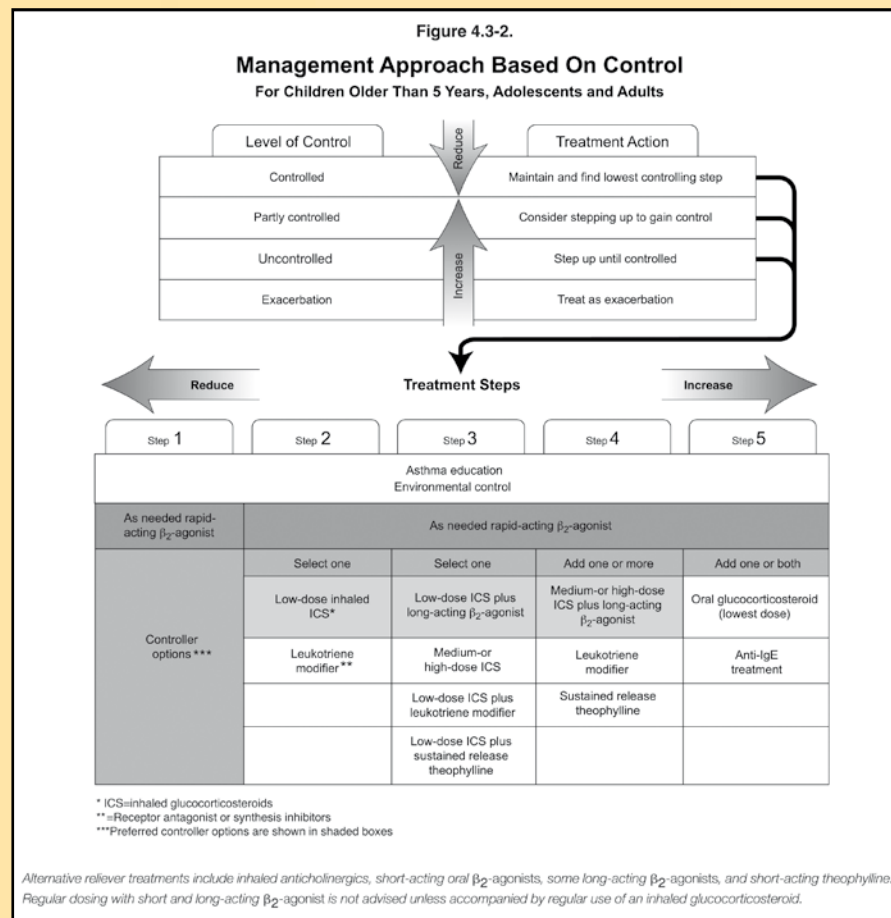
פרופ' יצחק כץ

הנחיות אשר עודכנו בשנים 1998–2000. עד לשנים האחרונות, התנהל הכל לפי מתווה ברוח. כאמור, אסתמה הינה מחלה דלקתית. טיפול מונע קבוע ע"י ICS הוא הציר המרכזי אשר מפחית סבל, תחלואה, תמונה ונזק עתידי. לכן, טיפול זה חייב להיות למעשה כמעט לכל חולה. החידושים והשינויים בא לידי ביטוי בעיקר בהכללת התרופות היותר חדשות בהנחיות. אם בשנים הראשונות,

תחת השם GINA= Global Initiative for Asthma, ומאז 1995 מפרסם ה-GINA מדי שנה הנחיות מעודכנות. ה-GINA הוא גוף עצמאי הנהנה מחסות של חברות התרופות הרלוונטיות, כפי שמפורט באתר www.ginasthma.com.

מלבד הנחיות אלו, פורסמו הנחיות רבות. כמעט כל מדינה המכבדת את עצמה פרסמה הנחיות לאומיות. גם ישראל. בשנת 1997 פרסם הר"י

טבלה מס' 1



בסוף שנות השבעים של המאה העשרים, התפרצה "אפידמיה" של תמונה מאסתמה. אפידמיה זו נצפתה במדינות מערביות בעלת רפואה מפותחת. המוכרת ביותר הינה האפידמיה של ניו-זילנד ואנגליה. עד היום, אין הסכמה מלאה בנוגע לגורמים לאפידמיה זו, אולם נהגו אז, ועדיין מקובל, להזכיר אפידמיה זו בנשימה אחת עם תרופות ממשפחת β -agonist שהם מרחיבי סמפונות קצרי טווח (SABA) ובמיוחד עם תרופה בשם Foterol, אשר הושקה בניו-זילנד. אפידמיה זו, הפנתה את אור הזרקורים למחלה ותיקה זו והחל מחקר אשר ממציא במישור האפידמיולוגי היו כדלהלן: יש עלייה בשכיחות המחלה, חומרתה ועלייה בתמונה. במקביל, התעצם המחקר גם במישור המנגנון והטיפול. גם בשטח זה היה יבול מבורך. למדנו, שהאסתמה היא מחלה דלקתית וכי בסמפונות יש דלקת אלרגית מתמדת אשר מוחמרת בהתפרצויות, עד כדי גרימת מוות. יתר על כן, נולדה התיאוריה כי דלקת קבועה זו גורמת לנזקים קבועים ובלתי הפיכים, תהליך המכונה Remodeling. המסקנה המתבקשת הייתה כי אם נמצא תרופה אנטי דלקתית חסרת תופעות לוואי, נוכל להפחית תמונה וגם למנוע נזקים בלתי הפיכים. חברות התרופות נרתמו למאמץ וחיש מהר ספקו את הסחורה – משאפים של סטרואידים עם פעילות מקומית גבוהה וספיגה סיסטמית נמוכה; Inhaled-Cortico-Steroids = ICS.

ובכן, בתוך זמן קצר אותרו הבעיה, היקפה, סיבותיה ואף פתרונה. עתה היה צורך לייצר תורה חדשה ולהטמיע אותה. זה הרקע להתפתחות ההנחיות לטיפול באסתמה. בשנת 1991 פרסם ה-NIH את ההנחיות הראשונות לטיפול באסתמה. הכותרת הייתה EPR = Expert Panel Report. דו"ח זה, המקוטלג עתה כ-EPR-1, עודכן בשנת 1997 ונקרא EPR-2 ובקיץ 2007 שוחרר לאוויר EPR-3. הפרסום המלא מוצג באתר www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma.

בשנת 1995, נפגשו מומחים מארצות שונות לנס

הפרסומים בנושא עשתה את שלה.
4. עקב האכזבה המוזכרת בסעיף 1, תופעות הלוואי של ICS קבלו משנה תוקף וחשיבות. לדעת, אנו נמצאים בשלב ביניים וצפויות התפתחויות נוספות. מחקרים רבים נמצאים בצורת חברות התרופות, שהן באופן טבעי הממנות העיקריות של המחקרים, מעוניינות מאד לקדם את המשאפים המשולבים, המהווים את הטיפול מבטיח ההכנסה העיקרי לשנים הבאות. נראה לי, שיש מחקרים רבים בצורת אשר ינסו ואולי גם יצליחו להפריך את החששות המלווים את ה-LABA.
עדכונים נוספים הנובעים מההנחיות – בגיליון הבא.

כרופ' יצחק כץ, מנהל המכון לאלרגיה, אסתמה ואימונולוגיה, מרכז רפואי אסף הרופא, צריפין

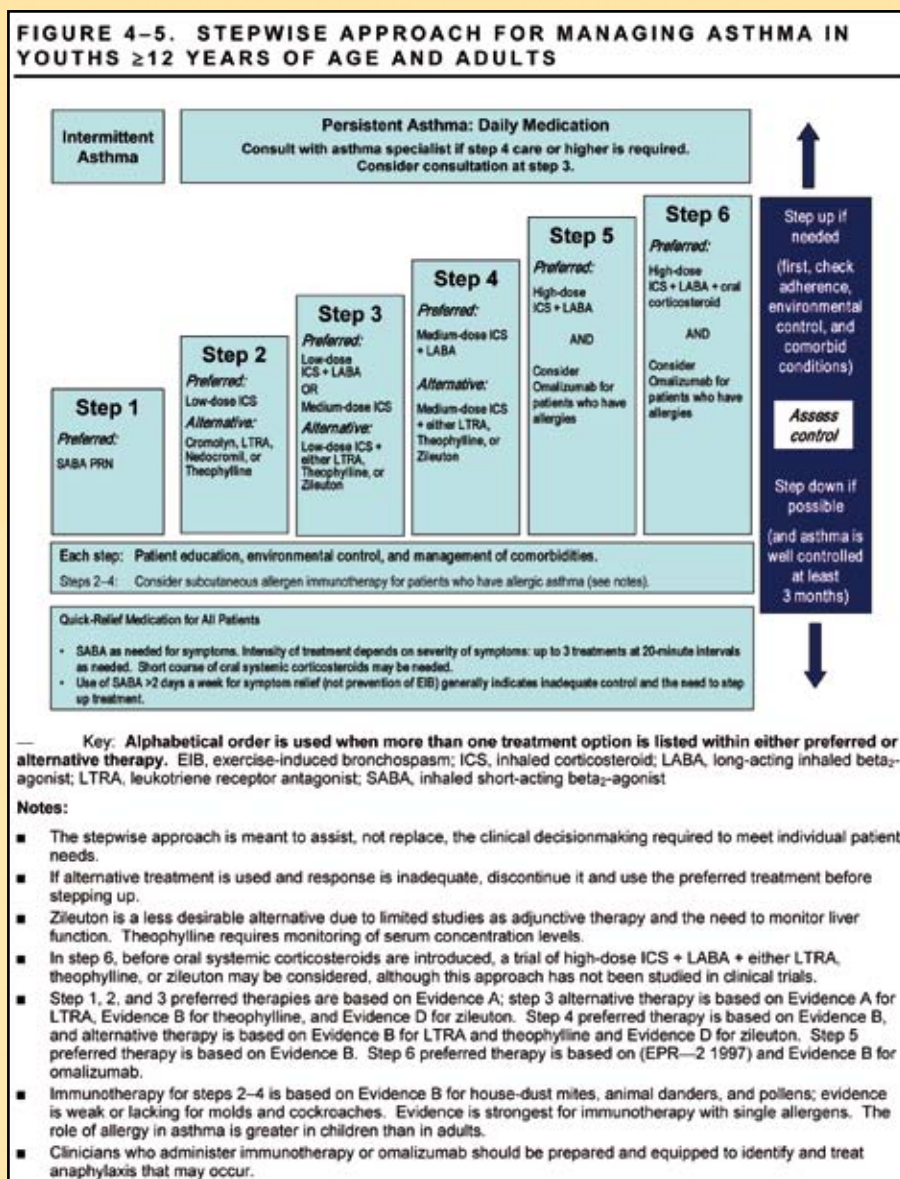
ההנחיות של הר"י משנת 2000

המלצות להוספת LABA רק לאחר טיפול במינון בינוני-גבוה של ICS. כל זאת, עוד לפני הפירסומים אודות הסיכונים שבשימוש קבוע ב-LABA.

ממה נובעים ההבדלים?

- ראשית, האכזבה בדבר השפעה מטיבה ארוכת טווח של טיפול מטיבי של ICS, גררה נסיגה קונספטואלית מהגישה כי טיפול באסתמה אינו סימפטומאטי. בהנחיות GINA בולטת במיוחד הגישה כי הסימפטומים הם מדריך טוב לניהול הטיפול ולכן החליפה בסיווג המחלה החלוקה לדרגות שליטה את החלוקה לדרגות חומרה.
- האזהרה בדבר עלייה במקרי המוות בחולי אסתמה הצורכים LABA באופן קבוע, לא התקבלה בכל הפורומים הרפואיים באותה דרגת חשיבות.
- נוחות הטיפול במשאפים משולבים וריבוי

טבלה מס' 2



ה-ICS העיקריים היו Beclomethasone ו-Triamcinolone, הרי שבשנים האחרונות ה-ICS העיקריים הם Fluticasone (Flixotide) ו-Budesonide (Budinort). כמו כן, נוספו התכשירים האנטיאקוטריאנים (בישראל Xolair antilgE. מאידך, הצטמק מקומם של תיאופילין וכרמונים (לומודל וטילד – עוד זכרים?).

מגמות בטיפול באסתמה

בשנים האחרונות, יש לציון שלוש מגמות בטיפול באסתמה, מגמות המשתקפות בהנחיות. **המגמה הראשונה:** אכזבה מתוצאות מחקרים אודות ההשפעה ארוכת הטווח של טיפול עם ICS למניעת נזק ריאתי. שורת דיווחים מאכזבים הראו, כי בניגוד לציפיות והתקוות, טיפול מונע ע"י סטרואידים בשיאוף (ICS) לחולים אסתמטיים כנראה לא משנה את מהלך המחלה, למרות שהוא כמובן מפחית תחלואה ותמותה. דיווחים אלו התקבלו ממחקרים ארוכי טווח מבוקרים היטב ובגילאים שונים.

המגמה השנייה: טיפול משולב עם ICS ו-LABA (Long Acting Bronchodilator) הפכו להיות פופולאריים יותר ויותר. כולנו מכירים את המשאפים המשולבים Symbicort ו-Seretide. **המגמה השלישית:** חשש, שהתערור בעקבות ממציאים כי טיפול ממושך וקבוע עם משאפי LABA גורם לעליה בתמותה בקרב חולי אסתמה. ממציאים אלו התקבלו ממחקרים בעיקר עם Salmeterol (Serevent) שהוא מרכיב ב-Seretide. חלק מהחולים קבלו את ה-LABA ללא ICS אולם אחרים קבלו במקביל גם ICS. אי לכך, הוסיף ה-FDA אזהרה כי יש להשתמש בתכשירי LABA על בסיס קבוע רק בחולים אשר לא מאוזנים עם מינונים נמוכים-בינוניים של ICS. מול שלוש המגמות האלו, היה מעניין לראות כיצד יתמודדו מנסחי ההנחיות.

הטבלה המרכזית מהנחיות ה-GINA

גישה זו גורסת, כי חולה אשר לא מאוזן על מיון נמוך של ICS יעבור למשאף משולב. זו האפשרות המועדפת. אלטרנטיבית ניתן לרשום מיון נמוך-בינוני של ICS וכן להוסיף על כך אנטיאקוטריאן או תיאופילין. (ראה טבלה מס' 1)

הטבלה המרכזית מהנחיות ה-NIH

הגישה כאן מעט אחרת. ועדת המומחים נותנת עדיפות זהה לטיפול בשלב 3 – ע"מ משאף משולב עם מיון נמוך של ICS או טיפול עם משאף ללא LABA כלל אבל מיון בינוני של ICS. הבדלים נוספים כוללים שימור ההמלצה לטיפול ע"י כרמונים בשלב 2. הבדלים נוספים מקורם בכך שה-EPR (NIH) הוציא המלצות מפורטות עם טבלאות גם לקבוצות גיל עד 5 שנים ולגילאים 5-12. (ראה טבלה מס' 2)

מהתקפי האסתמה

לקו הסיום במרתון



דניאל מורגנשטרן

באחד מימי ראשית חודש יולי, השתתפתי בסיור קציני ליווי (במילואים) של יחידת דובר צה"ל לאורך קו התפר, ממחסום אייל ועד לעוטף ירושלים. הייתי המבוגר בחבורה הנכבדה (65), המתנדב שבה (17 שנים בהתנדבות), ולמרות שלא בדקתי – כפי הנראה גם בעל הפרופיל הבריאותי הנמוך ביותר: 45 בלבד. זכורני רק שבמועד גיוסי לשירות חובה, הכריעני סעיף B ו-9 שחרץ את גורלי לשרת כאיש מחקר מודיעין במטכ"ל.

כחבר בשתי אגודות ספורט – איגוד הטריאתלון הישראלי ואגודת "איילות" של רצים, רוכבים וטריאתלטים – לפי חוקת הספורט אני חייב אחת לשנה בבדיקת ארגומטריה במאמץ, שאם לא כן איני יכול להתקרב לקו הזינוק בשום תחרות. בבדיקה שעברתי ב-13 לספטמבר 2006 הגעתי לריצה במהירות של 11 קמ"ש בשיפוע של 6%

בדופק מרבי של 163 (דופק במנוחה 67). לחץ הדם במאמץ היה 150/80, כאשר לחץ הדם המרבי במנוחה היה 110/80.

אסתמה מילדות

בילדותי ובנעורי במושב נירה של יוצאי צ'כיה, אשר לימים נבלע בבית יצחק שבשרון, סבלתי מברונכיט – אסתמה, ולעיתים גם זכיתי למנת התקפי קוצר נשימה. המדובר בעידן של טרום ונטולין, וויקרום ובריקלין, הגם שכינויי הגנאי "קצרת" ו"אלרגיה" היו בבחינת אות קין לנושאייה, וכל הסובל מהן השתדל לשאת את סבלו בדלת אמותיו מבלי לחשוף אותן לעין כל. עד לשירות הצבאי היו ההתקפים לעיתים רחוקות, ובמרוצת השירות הם הלכו ותכפו. רופא היחידה הפנה אותי למרפאת האלרגיה שבבית החולים תל השומר. שם התוודעתי למוסד ששמו ד"ר גלזר,

לסדרת הטסטים ולחיסונים. "אבק הבית, דגנים ופריחת הזית! – אלה האלרגנים להם הנך רגיש, וכנגדם יחוסן גופך בהדרגה". כאילו ניחש ד"ר גלזר שהציונים שתכננו את מושב הולדתו, לא ויתרו אפילו על פרי הזית – בנטעם את שדירת המושב בזיתים (המניבים פרי לאחר הפריחה) במקום סתם עצי נוי. מה שד"ר גלזר לא ידע, הוא שכנראה גם יין ומאמץ נפשי עודך, שמשו כארלגנים וכרזי התקף.

תוך כדי שירות צבאי לא קל מבחינת האחריות בתפקיד קשה ותובעני וסיוע בעבודות המשק כבן יחיד להורים מבוגרים – זכיתי פעמיים במרוצת השירות ל"חופשה חקלאית" בת חודש ימים, ולסיום שתי שנות לימוד בכלכלה בשלוחת האוניברסיטה העברית בתל אביב. לאחר השחרור מצה"ל עליתי לירושלים להשלמת לימודי הכלכלה, להמשך הלימודים האקדמיים, וכמובן לעבודה

בילדותו ובנעוריו, סבל דניאל חורגנשטרן מאסתמה וחווה התקפים של קוצר נשימה. כאדם בוגר, הוא נהנה מאיכות חיים נטולת התקפים, ללא כל טיפול שהוא. זה לא קסם, זה רק ספורט

עד 3 מטרים. פרט לשנות 1973, עת בוטל משחה החופים בשל מלחמת יום הכיפורים, השתתפתי בו ברציפות במשך 33 שנים! בשנים מאוחרות יותר הצטרפו אלי שלושה מילדי הבוגרים, ולבסוף – גם בני הרביעי.

עד לראשית המשחים הגדולים שלטתי רק בשחייה בסגנון חזה. איני זוכר מתי אמצתי לעצמי סגנון שחייה ייחודי של שחיית גב (עם תנועות ידיים ורגליים של שחיית חזה). בשל הגובה שלי, 184 ס"מ, ומוטתי יד, אני מסוגל לגרוף כמות מים ניכרת בכל פעולת דחיפה, ולהתקדם במהירות של שחיין השוחה בסגנון חתירה איטי. תנוחת השחייה על הגב מאפשרת לי גם מנוחות בין הפעולות ובאופן זה – להתמיד בשחייה מבלי להתעייף. זכורים לי מקרים, לא רבים אמנם, שהתחלתי השחייה בשעת בוקר מוקדמת גרמה לי להתכווצות הסמפונות ולצפצופים. נדרשו דקות ארוכות של סבל, תוך

סוכות ע"י האגודה לספורט ימי בחיפה – אשר היו"ר שלה היה רופא הספורט והכירופרקט החיפאי ד"ר הורוביץ – כמשחה לא תחרותי שנמשך 4 ימים. השתתפו בו כ-60–70 שחיינים מקטן ועד קשיש, שחולקו ל-3–4 קבוצות לפי מהירות השחייה, בלוי של 4 סירות דיג. המטרה הייתה שחייה לשמה בים התיכון למרחק של 9 עד 10 ק"מ ביום, במשך 4 עד 4½ שעות נטו עם הפסקה למנוחה, לאוכל קל ושתייה של 15–20 דקות על הסיפון. כך חצינו ביום הראשון את מפרץ חיפה, בשני את הקטע עכו – נהריה, בשלישי את הקטע נהריה – ראש הנקרה כולל כניסה בשחייה לנקרות. ביום הרביעי שחינו מהחוף השקט (בת גלים) לחוף הכרמל. השחייה התבצעה בעומק הים, לעיתים במרחק כמה מילין מהחוף. בדרך כלל השתדלנו לשחות עם הרוח והזרם, אך לעיתים נאלצנו להתגבר על גשם, רוחות עזות, וים סוער עד גלי בעומק של 2

ולהקמת משפחה וכבר נשארתי להתגורר בה עד היום. המעבר לירושלים זכור לי לטובה כהקלה ניכרת במחלת הקצרת.

ספורט ועוד ספורט

עוד בתקופת לימודי לתואר השני חזרתי לעסוק בפעילות גופנית תובענית: טיולים, צעדות ומסעות רגליים שהתמשכו על פני ימים מספר – בעיקר במדבר יהודה, בנגב ובסיני. בשנת 1967, עת מלאו לי 25 שנים, גיליתי את סודות השחייה ארוכת הטווח: ממשחים קצרים כמשחה חוף חפר, משחה חוף ים תל אביב (מחוף אנדרומדה לחוף גורדון), משחה נסיוני בים המלח: משפך זוהר לעין בוקק, קריעת מפרץ אילת, משחה חוף עכו וכמובן צליחת הכנרת העממית ועד "משחה החופים".

משחה החופים, אורגן אחת לשנה בחול המועד



בשנת 2002 יצאתי לראשונה למרתון הבינ"ל של ברלין עם בתי הבכורה אורנית (כיום בת 33). לה היה זה המרתון הראשון בחייה, עבורי הוא היה כבר מרתון הבר מצווה. בפעם הראשונה נחשפתי לתופעה של 35,000 רצים, כאשר רק הזינוק נמשך למעלה מרבע שעה (בטמפרטורה של 8 מעלות צלזיוס), ובכל זמן המרוץ אתה פשוט מוקף בעשרות ובמאות רצים ורצות. רק לשם השוואה: במרתון טבריה נהגו להשתתף עד לשנים האחרונות בין 300 ל-400 רצים בסה"כ, לאחר התבררות שובל המזנקים, פחות או יותר, כל רץ היה די בודד על המסלול. במרוצי הענק בחו"ל ממתינות תזמורות ובודדים עם שלטים, כלי נגינה וכלי הקשה לאורך המסלול כולו, אך – בעיקר קהל מעודד של ½ מיליון תושבים (בניו יורק 2½ מיליון!). הכרך שובת מלכת, ואיש לא חולם לצפור לשוטר או לקלל סדרן. מעבר לחוויית הריצה עצמה, יש בכל אלה כדי להסיח את הדעת ממרבית הקשיים הפיסיים והנפשיים הפוקדים כל אצן, לא כל שכן רץ מרתון. מאז הספקנו שנינו להשתתף גם במרתונים של ניו יורק (2003), אמסטרדם (2004), איסטנבול (2005) ושיקגו (2006), לבד מהמשך המסורות של השתתפות במרתון טבריה.

לפני כ-20 שנה שכנעתי אחד מחברי למשחה החופים לנסות ענף ספורט חדש: גם שחיה, גם ריצה, וכדי שלא ישעם – גם רכיבה על אופניים, הכל יחד וללא הפסקות, ועוד למרחקים מכובדים: השחייה בים למרחק 1½ ק"מ, הרכיבה למרחק 40 ק"מ ורכיב הריצה בסיום – רק ל-10 ק"מ, זהו המקצה האולימפי. כל זה יחד נקרא בשם טריאתלון ומתקיים אחת לשנה, בסוף השבוע הראשון של חודש דצמבר. העמסתי את אופני ה-Grand Pre של ראלי שהיו אז ברשותי וירדתי לאלילת. אודה, שכלל דבר חדש ובלתי ידוע הטריאתלון הוא בהחלט ספורט מפחיד: רק המעבר בין כל שני ענפים עלול להיות בעייתי: לצאת ממי ים קרירים (19 עד 20 מעלות), לעיתים בים גלי, להחליף פריטי לבוש, הנעלה, קסדות, לקחת תוספי אנרגיה למאמץ ממושך, לעבור לרכיבה בשמש אילת החמה, בעלויות צפונה עד לזאר אורה – נגד רוח צפונית של 10 עד 15 קשר – הוא עניין מתיש. ההנאה מגיעה לשיא לאחר הסיבוב, בירידות חזרה דרומה עם רוח גב. בכל מקרה, הירידה ממושך האופניים לאחר 1:20 שעה בממוצע (ולאחר 40 דקות שחיה), אינה מקלה כלל על הסתגלות הגוף למשטר של ריצה: חלק מהשרירים פשוט מסרבים פקודה. שוב הפעם החלפת לבוש, אך בעיקר נדרש הפעם שכנוע עצמי רב כדי להיכנס למשטר הריצה, ולסיימו בהצלחה. עד אמצע שנות ה-90 השתתפתי אחת לשנה רק בטריאתלון אילת. משנת 1995 אני חבר באיגוד הטריאתלון, בעלויות שכלל אינן זניחות, ומשתתף ב-12–15 טריאתלונים ודאטלונים בשנה. גם כאן, כנראה, השמיים הם הגבול.

לפני מספר שנים, ארגן עמיתנו העיתונאי יוסי מלמן

כבר שנים רבות אין בביתי שום משאף, כדורים או אביזר רפואי כל שהוא, מאלה המסייעים בדרך כלל להתגבר על מכשלות האסתמה. בריאותי טובה מאוד ועם רופא המשפחה אני מתראה בדרך כלל אחת לשנה, במעמד קבלת האישור לחיסון נגד שפעת ואז אנו משוחחים על חופשת הסקי הבאה

Zinal שבדרום שווייץ, ואשר התקיים במצוק שמעל למחצבת בנימינה, אך בעיקר במצוקי נחל אורן ובאזור מחצבות קדומים. בעת הטיפוס מתחלק משקל הגוף בין 3 נקודות (שתי רגליים ויד או רגל ושתי ידיים) כאשר הנקודה הרביעית, שלעיתים אינה יותר מזיז סלע בן ס"מ אחד, מסייעת בהרמת הגוף כלפי מעלה. בסיום הקורס הוסמכנו לדרגת קושי 2E הכוללת "טיפוס מלאכותי" על מצוקים בעלי שיפוע שלילי בעזרת עוגנים ופיטונים המוחזרים לסלע ולסדקיו – אליהם מחוברים סולמות אלומיניום קטנים המנוידים מעמדה לעמדה.

טיפוס המצוקים דורש כוח רב וגמישות ומתבצע בצמדים של שניים לפחות, כאשר מספר שתיים מאבטח את המוביל. מגיעים עם כל הציוד לרגלי המצוק: בנחל קטלב, בהר הארבל, בעין סמיה לרגלי הר בעל חצור בשומרון, הר הארבל, או גיא בן הנום בירושלים – ומבלים את כל היום בטיפוס ובגלישה בחזרה לעמק. את חווית השיא חוויתי בדצמבר 1974, בעת ביקור משפחתי בקייפטאון, דרום אפריקה. עתה צורפתי כמטפס לכמה ממסעות המועדון האלפיני הדרום אפריקאי לכיבוש "הר השולחן" (Table Mountain) הידוע.

ב-1984, עת מלאו לי 42, שכנע אותי אחד מידידי לנסות לרוץ מרתון מלא בן 42 ק"מ, ליתר דיוק 42,195 מטרים. היה זה מרתון תל אביב, אשר לקראתו התאמנתי בהרי יהודה במסלול הררי קשה ותובעני 3 פעמים במשך 3 שבועות למרחקים של: 20 ק"מ, 25 ק"מ ו-33 ק"מ. סיימתי בזמן של 3:48 שעות. בשנה שלאחר מכן, עם פחות אימון, כבר סיימתי את מרתון תל אביב בזמן של 3:40:24, וזה נותר זמני הטוב ביותר עד שנת 2002 השתתפתי ב-12 ריצות מרתון בלבד בישראל: בתל אביב ובטבריה. מזה שנים לא מעטות נעלם מרתון תל אביב, וכל שאר ה"מרתונים": ירושלים, עין גדי ובית שאן הם רק חצאי מרתון (21,100 מ'), לבד ממרתון טבריה שחגג השנה את שנת ה-30 לקיומו.

כדי שחייה כמובן, כדי להשתחרר ממועקה זו מבלי לעכב את הקבוצה – לעיתים בעזרת סוכריית מנטה חריפה, אך לרוב אפילו ללא שום אמצעי עזר. בקיץ שנת 1969 השתתפתי בצליחת הכנרת לרוחב מעין גב לטבריה, בסה"כ 10.5 ק"מ (מים מתוקים!) עם הפסקה אחת בת 10 דקות בלבד, כשהגוף במים ומחזיקים ביד אחת בסירה. סיימנו את המשחה בזמן של 5:25 שעות.

במקביל למשחים התחלתי להשתתף גם במרוצי שדה תחרותיים: מרוץ מגנס באוניברסיטה העברית בירושלים למרחק של 7 ½ ק"מ, מרוץ הקפת התבור למרחק 12 ק"מ ואחרים. בשנת 1970 הרהבתי עוז ורצתי כרץ יחיד את מרוץ השליחים (תחרות בין קבוצות נוער) לציון פריצת הדרך לגת – מקיבוץ נגבה לקבוץ גת, מהלך 18.5 ק"מ. איני זוכר כמה זמן ארך המרוץ, רק את העובדה שהתגברתי בכבוד על המרחק ושוקראתי לבמה בטקס הסיום והוענק לי מגן מיוחד.

בשנים שלאחר מכן המשכתי לשחות רק במשחים ללא שום אימון, שכן איני סובל לשחות בבריכה – בשל הכלור המהול במים ה"מתוקים", ועוד פחות בשל היעדר המרחב האין סופי הפתוח, ומה לעשות? הים טרם הגיע לירושלים. לפיכך, הייתי מנוצל כל משחה כשחיית-אימון, תוך ידיעה שיכולתי אינה מגיעה למלוא המצוי. לא הרביתי גם באימוני ריצה: לעיתים רחוקות הייתי מתאמן בהקפת יער ירושלים (12 ק"מ) במסלול תובעני הכולל ירידות ועלויות תלולות. בשנים שלאחר המעבר למבשרת ציון הייתי רץ מהבית לסוף, לצובא ועד לאיתנים, רמת ריזאל וכסלון ושב הביתה לאחר שגמעתי בדרכי עשרות קילומטרים. בחודשי הקיץ הייתי מנוצל את ירידת המשפחה לאחד החופים ורץ יחף בקו המים מחוף אשדוד לאשקלון ובחזרה, או מבית ינאי לחופי נתניה ובחזרה.

בדרך כלל הייתי נעזר בשאיפה אחת של מרחיב סמפונות מסוג ונטולין כדי למנוע התכווצות הסימפונות כבר בק"מ הראשון של הריצה. במרוצת הזמן לימדתי את גופי לייצר את האדרנלין באופן טבעי: הייתי מתעורר מוקדם יותר ויוצא לריצת ספרינטים מהירה של כמה מאות מטרים, עובר להליכה של 150 – 200 מ' ושוב חוזר לריצה מהירה של כמה מאות מטרים, כך פעמיים שלוש. לעיתים הייתי זוכה לצפצופים ולעיתים לא. בכל מקרה, הייתי מגיע לזינוק עצמו כעבור שעה – שעתיים או אף יותר, עם מנה דרושה של אדרנלין ואת המרוץ הייתי עובר ללא תקלה או קושי נשימתי.

בין המשחים והמרוצים השונים זומנה לי אפיזודה נוספת של ספורט אתגרי מפרך: טיפוס מצוקים אלפיני. באחד מסירי החברה להגנת הטבע שהדרכתי בירושלים בשנת 1971 השתתף מוסה חבצלת, מייסד ונשיא המועדון האלפיני הישראלי. הוא הזמין אותי לקורס אינטנסיבי בן שבוע ימים בהדרכת מרדכי טיפוס שהובא במיוחד מהעירייה

קונגרסים חסביב לעולם

6-2 בדצמבר, בנגוקוק, תאילנד
World Allergy Organization 2007 Congress
info@worldallergy.org

8-7 בדצמבר, בריסל, בלגיה
Annual Congress of the Belgium Society of Internal Medicine
isabel.vandorpe@ugent.be

14-13 בדצמבר, בוסטון, מסצ'וסטס, ארה"ב
The Management of Pleural Diseases Including
Medical Thoracoscopy and Other Procedures
hms-cme@hms.harvard.edu

14-13 בדצמבר, קייב, אוקראינה
Problems of Chronic Obstructive Pulmonary Diseases
dr@nbscience.com

28-24 בדצמבר, סרסוטה, פלורידה, ארה"ב
Infectious Diseases in the Adult Patient: A Primary Care Update
mail@ams4cme.com

31-24 בדצמבר, מאווי, הוואי, ארה"ב
Respirology CME Cruise
cruises@seacourses.com

31-24 בדצמבר, הונוולו, הוואי, ארה"ב
6th Annual Pulmonary, Infectious Disease
and Sleep Disorders Conference
sandra@continuingeducation.net
mail@ams4cme.com



תחרות חצי איש ברזל לזכר אביו. כאן נפתחים המרחקים למימדים מפחידים ממש: אחרי 2 ק"מ שחייה בכנרת, הרכיבה היא למרחק של 90 ק"מ - 4 פעמים הגדה המזרחית של הכנרת, מחוץ צמח עד לסיבוב העלייה לרמת הגולן, ולאחר מכן ריצה למרחק של חצי מרתון, 21.1 ק"מ. מאז אני משתתף בקביעות אחת לשנה בתחרות המפרכת של חצי איש הברזל באילת או בכנרת. כאשר היא מתקיימת באילת, כוללת רכיבת האופניים גם את "מעלה אילת" בן 13 הק"מ, מהחוף לעין נטפים בגובה 833 מ'.

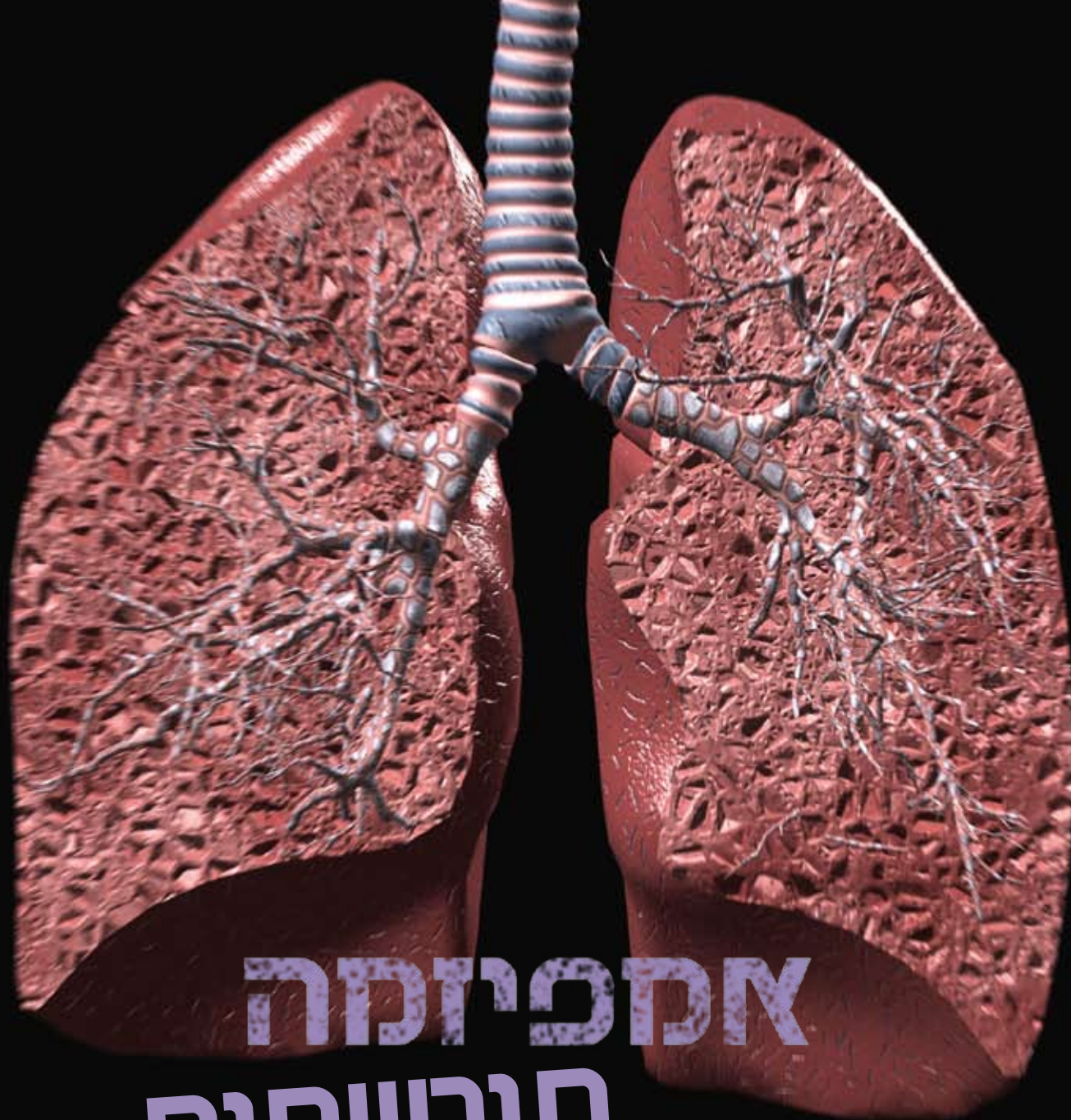
עוד בטרם החלפתי את אופני הגרוטאה באופני כביש משוכללים ונוחים מעט יותר, נסחפתי בגיל 55 לרכיבת הכביש האתגרית לאורכה של ישראל. המפעל נקרא בשם "רוכב ישראל", ואף הוא מתבצע בחול המועד סוכות מרגלי החרמון לאילת במשך 3 ימים ובסה"כ 600 ק"מ: 200 ק"מ ביום עם הפרשי גובה של כ-1,000 מטרים. דומה בדרגות הקושי ל"טור דה פראנס" הצרפתי, רק שה"טור דה ישראל" אינו תחרות, ואם קשה לך, הרוכב, או שחלילה קרתה תקלה באופניך - אתה נאסף ע"י אחד מרכבי הליווי או ע"י האוטובוס המאסף. במפעל משתתפים 350 רוכבות ורוכבים, כאשר משך הרכיבה היומי הכולל נע בין 9 ל-11 שעות. אשתקד ציינתי עשור להשתתפותי במפעל זה.

אחרית דבר

אין ספק בלבי, שקיומם של רצון ונחישות מעלים מעלה מעלה את רף היכולת האישית של בן אנוש. יש בכוחם להתגבר אף על מחלות ומגבלות פיסיות קשות. דרושה גם מידה לא קטנה של אימונים והתמדה כדי לשפר את היכולות הפיסיות, אך עובדה: כבר שנים רבות אין בביתי שום משאף, כדורים או אביזר רפואי כל שהוא, מאלה המסייעים בדרך כלל להתגבר על מכשלות האסתמה. בריאותי טובה מאוד ועם רופא המשפחה אני מתראה בדרך כלל אחת לשנה, במעמד קבלת האישור לחיסון נגד שפעת, ואז אנו משוחחים על חופשת הסקי הבאה.

למותר לציין שגם איכות חיי נסקה במקביל: כשאני רץ או רוכב - אני רוקד ריקודי עם, עוקף בעלייה בגרם מדרגות חדרי מעליות של בניינים (לפני שנתיים אף עליתי במסגרת "מרוץ המגדל" את כל 56 הקומות של מרכז עזריאלי ב-13:28 דקות) ומשתמש באופניים יום יום, ככלי תחבורה עירוני למטלות מטרופוליטניות. אוכל לסכם את סוד ניסיוני האיש, מילד אסתמטי למבוגר בריא, ב-3 מילים: פעילות, פעילות ו... פעילות.

**דניאל מורגנשטרן, יועץ כלכלי וסביבתי
וספורטאי חובב**



אמפיזמה תורשתית

במכוני הריאות מטופלים חולים רבים עם אמפיזמה קשה העוברים הקטנת ריאות והשתלת ריאות וחלקם אף מקבלים טיפול בתכשיר AAT. פרופ' קרמר, מנהל מכון הריאות במרכז הרפואי רבין, סוקר את חשיבות האבחון המוקדם ודרכי הטיפול הקיימות והחדשות במחלה

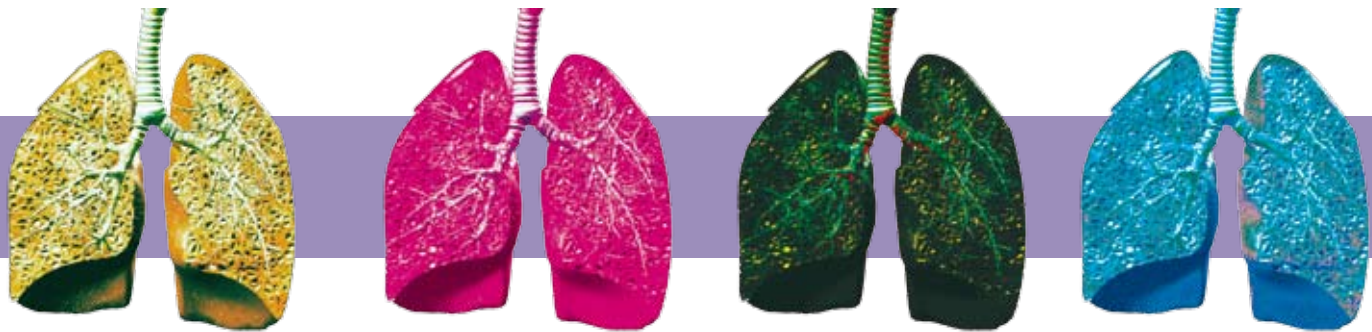
פרופ' מרדכי קרמר

מהי אמפיזמה תורשתית?

אמפיזמה תורשתית (AAT – Alpha 1 Antitrypsin deficiency / Congenital Emphysema) הינה מחלה תורשתית, יחסית נדירה, הגורמת להרס בלתי הפיך של רקמות מבני הריאה השונים.

המוקדם בחולים אלה, הנה קריטית ונובעת מהפגתו-פיסילוגיה של המחלה, בה נגרם הרס מתמיד של מבני הריאה כתוצאה מחוסר איזון בין החלבון אלפא אחד אנטיטריפסין החסר לבין אנזים האלסטז שפעולתו אינה מבוקרת כראוי.

חוז החולים, המאובחנים כיום כחולי אמפיזמה תורשתית ונמצאים במעקב וטיפול רפואי, הינו נמוך ביותר. ההערכות הן כי כ-95% מהחולים במחלה טרם זוהו ומטופלים תחת אבחנות שגויות. חשיבות הטיפול



מאוד מוצר ללא משמרים או מייצבים למיניהם. המוצר משמש כבר היום לטיפול בחולים בארץ ובמדינות נוספות בעולם.

הדור הבא של התרופה של קמהדע לטיפול במחלת האמפיזמה התורשתית, ואולי גם מחלות ריאה אחרות, כגון ה-CF, הינה ה-AAT בצורת המתן באינהלציה. הודות לרמת הניקיון הגבוהה וכן לאור העובדה שהתמיסה נמצאת במצב נוזלי מוכן לשימוש, מוצר ה-AAT יכול לעבור את מסכת הלחצים הנדרשים במכשיר אינהלציה, להישאר פעיל ויחד עם זאת, להפוך לתרסיס (ארוסול) בגודל טיפות אידיאלי כדי להיכנס לעומק הריאה.

לטיפול באינהלציה מספר יתרונות לעומת טיפול בעירוי. היתרון המיידי והמשמעותי ביותר הוא נוחות השימוש. לעומת עירוי שבועי ממושך, הדורש הגעה למרפאה או הגעת איש מקצוע לבית החולה, המוצר באינהלציה מאפשר לחולה לטפל בעצמו, בביתו, בזמן קצר וללא תלות בשירותי הבריאות. זמן יקר של עירוי שבועי ייחסך והחולה יכול לחזור לשגרה תקינה ככל האפשר.

יתרון נוסף מהווה העלות, שצפויה לרדת משמעותית הודות לכמה אספקטים. האחד, שימוש בכמות קטנה יותר באופן משמעותי של חומר באינהלציה לעומת העירוי, והשני, שימוש פחות תכוף (משמעותית) בשירותי הבריאות (אשפוז, אשפוז יום, שירותי אחות וכו') וניצול משאבים יקרים של מערכת הבריאות.

המוצר באינהלציה קיבל לאחרונה אישור לתכנית הקלינית, כולל תכנית לניסוי קליני Phase II-III, על ידי הרשויות הרגולטוריות באירופה (EMA) ובשנת 2004 הוכר כתרופת יתום הן בארה"ב והן באירופה, הן לטיפול במחלת האמפיזמה התורשתית והן לטיפול במחלת הסיסטיק פיברוזיס (CF).

בכפוף להצלחת הניסויים הקליניים וקבלת האישורים הנדרשים לתרופה ה-AAT באינהלציה של קמהדע, מספר החולים המטופלים שיעשו שימוש בתרופה זו יהיה גדול בהרבה מזה שמתאפשר באמצעות צורת המתן בעירוי. עלות המוצר, כאמור, תהיה נמוכה בהרבה וסביר להניח שתהא זו בשורה למאות אלפי חולים ברחבי העולם.

פרופ' מרדכי קרמר, מנהל המכון למחלות ריאה, המרכז הרפואי רבין, פתח תקוה

אבחון המחלה

היום קיימות בדיקות היכולות לקבוע אם המחלה תורשתית. אם אחד מבני המשפחה סובל מהמחלה או ידוע כחולה במחלת ה-AAT, או אם החולה לוקה במחלת ריאות כרונית אשר איננה מגיבה לטיפולים מקובלים, יש להפנות את החולה לבדיקות דם פשוטה על-מנת לאתר חשד למחלה. אם תוצאות בדיקת הדם מורות על רמות נמוכות של AAT, יפנה רופא המשפחה את המטופל לבדיקות גנטיות לשם קביעת נשאות המחלה.

הטיפול במחלה

במחלת האמפיזמה התורשתית יש להבחין בין שני מצבים: מחלה ללא סימפטומים ומחלה פעילה.

אם החולה אובחן כסובל מחסר ב-AAT ואינו מראה סימפטומים של מחלת ריאות כרונית, חשוב לנקוט במספר פעולות על מנת למנוע או להאריך ככל שניתן את הזמן עד להתפרצות המחלה:

- הימנעות מעישון.
- הימנעות מסביבת עבודה או מגורים בעלי זיהום אוויר גבוה.
- הקפדה על פעילות גופנית.
- הקפדה על אכילת מזון עשיר בחלבונים וויטמינים.

• הימנעות מזיהומים בדרכי הנשימה ע"י קבלת חיסונים נגד שפעת ודלקת ריאות.

אם החולה אובחן כסובל מחסר ב-AAT ומראה סימפטומים של מחלת ריאות כרונית, חשוב לנקוט במספר פעולות שיאטו את התקדמות המחלה ויקלו על הסימפטומים. פעולות אלו כוללות את המוזכר לעיל ובנוסף:

- הקפדה על פעילות גופנית המשפרת את תפקוד הריאות.
- הקפדה על תזונה עשירה בחלבון וויטמינים.
- הימנעות מהתקררויות ושפעות על ידי הימנעות משהייה במקומות הומי אדם.

הטיפול היחיד המאושר כיום הוא תוספת בעירוי של חלבון ה-AAT. צורת טיפול זו נקראת "טיפול חלופי" (Replacement therapy) או "טיפול תוספתי" (Augmentation Therapy).

חברת קמהדע (Kamada Ltd.) הישראלית, המתמקדת בפיתוח תרופות למצבי חירום רפואיים, פיתחה מוצר AAT ייחודי המתאפיין במכונות לשימוש כאשר המוצר, המגיע כבר במצב נוזלי, אינו דורש הרחפה והמסה ומוכן להזרקה מיידית. יתרונות נוספים של המוצר הם רמת ניקיון גבוהה

וההערכה היא כי היא פוגעת באחד מתוך 2,500 אנשים בעולם. הסטטיסטיקה אומרת כי עד לאבחון מלא של המחלה עוברות בממוצע שבע שנים. כיום, רק אחוז מצומצם של אנשים אובחנו כחולים באמפיזמה תורשתית ונמצאים במעקב וטיפול רפואי מתאימים ואילו כ-95% מהחולים במחלה טרם זוהו ומטופלים תחת אבחנות שגויות.

הסיבות לאבחון השגוי נעוצות בדמיון הסימפטומטי בין האמפיזמה התורשתית ובין מחלות ריאה שכיחות יותר כגון אמפיזמה כתוצאה מעישון, ברונכיט כרונית, אסתמה ועוד. אחד מהסימפטומים המופיעים בחולי אמפיזמה (על כל סוגיה) הוא קוצר נשימה, הנגרם כתוצאה מפגיעה ברקמת הריאות ופגיעה באספקת החמצן הדרוש לגוף על ידי נאדיות הריאות. ישנם גורמים רבים לקוצר נשימה ועל כן יש לבצע בדיקה יסודית בכל מטופל בגיל צעיר יחסית (פחות מ-55) שיתלונן על קוצר נשימה. הבדיקה תבוצע על-ידי רופא ריאות ותכלול צילומי חזה, תפקודי ריאות, מבחני מאמץ ואקו לב. אם יתגלה חשד לאמפיזמה, אזי יש לבצע בדיקת רמת אלפא אחד אנטיטריפסין בדם (בדיקת מעבדה פשוטה) ואם זאת תצא ריגה (תוצאה נמוכה), בדיקה גנטית לאיתור נשאות.

גורמים ותסמינים

המחלה נגרמת כתוצאה מחסר תורשתי (פגם גנטי) של חלבון בשם Alpha 1 Antitrypsin (בקיזור AAT), שנוצר בכבד.

תפקידו העיקרי של ה-AAT הוא להגן על רקמת הריאות מפעילות יתר של חלבון אחר בשם אלסטאז - אנזים המעכל, מפנה ומוציא מכלל פעולה גורמים מזיקים כגון: בקטריה, תאים מזדקנים, תאים סרטניים ועוד גורמים זיהומיים שונים. אולם, אם פעילותו של האלסטאז לא תווסת כראוי ע"י ה-AAT, האנזים ימשיך לעכל גם את רקמת הריאות התקינה, מצב שלאורך זמן יוביל למחלה הנקראת "אמפיזמה" (בעברית - "נפחת"). במצב של אמפיזמה נוצרים חללים ברקמת הריאה המתמלאים באופן לא טבעי באוויר וכתוצאה מכך תפקוד הריאות מתדרדר בצורה משמעותית.

בעוד הסימפטומים העיקריים של המחלה קשורים למחלות ריאה, ישנם תסמינים אחרים כגון מחלת עור דלקתית ו/או מחלת כבד, אשר עלולים להתפתח אצל חלק מן החולים. מחלת כבד לרוב מתפתחת כבר בשלב הילדות לעומת תסמינים אחרים המתפתחים לרוב באמצע החיים.