

## טיפולם תרופתיים במחלות אלרגיות

הטיפולם התרופתיים מהווים עדיין את האמצעי הטיפולי העיקרי במחלות אלרגיות. יש חולים המאוכזבים לגלות עובדה זו, ומתלוננים. התלונה השכיחה ביותר היא "דוקטור, התרופה עזרה אבל ברגע שהפסקת התופעות חזרו" אכן התרופות לא משנות את מהלך המחלה. אולם הן מטפלות בסימפטומים, ובנוקים ולפעמים גם מונעים סיבוכים כמו נזק ריאתי קבוע באסתמה, והתפתחות סינוסיטיס ופוליפים בנזלת אלרגית. בחלק מהמחלות יש צורך בטיפול קבוע, בחלק רק לפי סימפטומים ויש גם מחלות שאופיין גלי, ז"א יש הפוגות והתלקחויות, כמו בחלק גדול מהתופעות האלרגיות אשר ניתן לטפל בהן עונתית-או תקופתית. את הטיפולים אפשר להתאים לפי מועד הופעת הסימפטומים או לנסות לחזות את הנולד ולהמליץ על שינוי הטיפול בהתאם לגורם האלרגי ועונת האלרגיות. האמנות של הרופא היא לא להיות אוטומט לטיפול תרופתי אלא לקחת את מכלול הגורמים בחשבון ו"לתפור" את הטיפול האישי למטופל. בקטעים הבאים נדיין כל קבוצת תרופות, פעילותן, לאיזה מקרים הן מתאימות, ותופעות הלוואי. כאשר יתבקש נדון בתרופות השונות כאשר אלו יאוזכרו לרוב בשמות הגנריים (לא מסחרי) שלהם. תרופות שרצוי להימנע מהן יאוזכרו בשמות המסחריים כדי למנוע נזק לקהל. לא נחזור כאן לדון במחלות השונות, אלו מופיעות בהרחבה בפרקים המתאימים. **ואזהרה! אין באמור כאן המלצה פרטנית לחולה מסוים לטיפול באיזו מהמחלות. המלצות כאלו נותן אך ורק רופא הבודק את המטופל.**

### אנטי-היסטמינים:

קבוצת התרופות הכי מזהה עם המונח "אלרגיה". היסטמין הוא אחד המתווכים החשובים של התגובה האלרגית. ההיסטמין מופרש מתאי פיטום (Mast cells) ובזופילים – ראה פרק 1. בלימת ההיסטמין וסתירת פעולתו מונע את ההשפעות והתופעות או חלק מהתופעות של התגובה אלרגית הנגרמים ע"י ההיסטמין. ההיסטמין פועל ע"י קשירה לקולטנים (רצפטורים) על פני איבר המטרה כגון כלי דם וגורם לזליגת נוזלים וחלבונים. התוצאה תלויה באיבר המטרה. למשל בעין החולה ירגיש גרד, עקצוץ ודמעת באף עיטוש בעור תפרחת וגרד וכך הלאה. להיסטמין לפחות 3 סוגי קולטנים H1, H2, H3 כאשר עיקר התגובה האלרגית מועברת ע"י קולטנים מסוג H1. תרופות המכונות הן בד"כ בולמי קשירה לקולטן H1. ההשפעות המתווכות ע"י קולטנים מסוג H2 הן קשורות בעיקר להפרשת חומצה במערכת העיכול. אולם התגובה האלרגית אינה מתמצת בהפרשת היסטמין בלבד. יש עוד מספר לא מבוטל של מתווכים (מדיאטורים) המשתתפים בתהליך האלרגי. האנטי היסטמין מכסה חלק נכבד אבל לא את כל התופעות האלרגיות. יש לזכור כי:

1. אנטיהיסטמין אינו זהה לאנטי-אלרגי
2. לא כל תופעה שמשפתרת עם אנטיהיסטמין היא בהכרח אלרגית
3. אם תופעה אינה נרפאת לגמרי עם אנטיהיסטמין – אין זה אומר שהתופעה לא אלרגית

תרופות אנטיהיסטמיניות קיימות בשתי צורות עיקריות: תרופות מערכתיות (סיסטמיות) ז"א משפיעות על כל הגוף – במקרה זה יינתנו ע"י כדורים או זריקות. תרופות מקומיות – משחות או טיפות לאף ועניים.

הצורה השכיחה ביותר היא מתן סיסטמי דרך הפה. האנטי היסטמינים שונים אחד מהשני בעיקר בשלושה פרמטרים: מהירות ההשפעה, משך ההשפעה ותופעות הלוואי. תופעות הלוואי מתבטאות בעיקר בהשפעה על מצב הערנות. הדור הראשון של אנטיהיסטמינים [אהיסטון, בנדריל, פיריבנזמין, פניסטיל, סידלין ואחרים] היו בעלי חדירות גדולה למוח וכתוצאה כולן גורמות להפרעה בערנות. היום בשלהי שנת 2003 כאשר

תרופות אנטיהיסטמיניות מדור שני זמינות ובטוחות אין כל הצדקה לרשום תרופות מהדור הראשון. פרט להסתייגות בהמשך. למעשה רופא שרושם תרופה כזו חייב להצדיק את המעשה ע"י רישום סיבה מיוחדת בתיק המטופל. זאת למקרה שמטופל יפגע בגלל חוסר ערנות (תאונת דרכים, למשל) ויתבע את הרופא או את המוסד הרפואי.

*הנימוק שלפי רישומי קופת החולים זו התרופה הזולה ביותר בקבוצתה אינו מספיק לדעתי....*

## אנטיהיסטמינים דור שני:

תרופות כמו Astemizole (Hismanal®) ו Terfenadine (Ternalin®, Seldane®) היו הסנוניות הראשונות באנטי היסטמינים דור שני. תרופות אלו אשר הופיעו במחצית השניה של שנות השמונים גרמו למהפכה בשימוש באנטיהיסטמינים, האצבע על ההדק נהייתה קלה. בהמשך הופיעו דיווחים על תופעות לוואי קארדיאליות (לבביות) עד כי תרופות אלו הורדו מפס היצור והוחלפו בתכשירים בטוחים יותר.

בישראל קיימים כיום 5 תכשירים אשר נחשבים כתכשירי דור שני.

Cetirizine, Loratadine, Fexofenadine, Mizolastine, Desloratadine

כולם פועלים על חסימת הקולטן מסוג H1 ובלימת האפקט של ההיסטמין. ההבדלים בין התכשירים הם יחסית קטנים ומסוכמים בטבלה מס 1.

הערות	פעילות נוספת	אינטראקציה עם תרופות ומחלות	קשר לארוחה	מינון יתר	משך פעולה שעות	מהירות פעולה	
					$\geq 24$	1	Cetirizine
בעצם דור 1.5	גורם להפרעה בערנות בחלק מהמטופלים	תרופות - לא משמעותי יש להתאים מינון בהפרעות כבד או כליות.	עיכוב קל בספיגה בנוכחות מזון. לכן מומלץ לקחת לפני הארוחה	נמנום			
בטוח בהריון	גורם הפרעה בערנות במינון יתר	תרופות - עליה ברמה בדם במתן עם תרופות המתפרקות בכבד - משמעות קלינית מוגבלת. יש להתאים מינון בהפרעות כבד או כליות	עיכוב קל בספיגה בנוכחות מזון. לכן מומלץ לקחת לפני הארוחה	גורם להפרעת ערנות	24	3-1	Loratadine
יש המתיחסים כאל דור 3		תרופות - עליה ברמה בדם במתן עם תרופות המתפרקות בכבד - משמעות קלינית מוגבלת. מומלץ להפחית מינון בחולי כליות	אין	ללא תופעות עד פי 6 מהמינון המרבי	24	1	Fexofenadine
לא מאושר בארה"ב - יחסית אינפורמציה מועטה	גורם הפרעה בערנות במינון יתר				24	1.5	Mizolastine
	גורם הפרעה בערנות במינון יתר		אין	גורם להפרעת ערנות	$\geq 24$	2-1	Desloratadine

## בטיחות השימוש של אנטיהיסטמינים בהריון

שאלה זו חשובה היות שמצבים בהם אנטיהיסטמינים יכולים להקל שכחים בהריון. מה א"כ המצב לאשורו. אף חברת תרופות לא יוזמת מחקר על בטיחות התרופה בהריון בבני אדם. לכן אנו נאלצים להסתמך על "תקלות", דהיינו על נטילה של תרופות אנטיהיסטמיניות ע"י נשים בהריון שלא לפי הוראת רופא או לפי הוראת רופא אשר לא היה מודע לקיום ההריון. כאשר אירוע כזה מדווח נעשה מעקב על תוצאות ההריון. המסקנה מחשיפות אקראיות אלו היא כי אין אף תרופה שהוכחה כבעייתית בהריון. מאידך גיסא רק לגבי Loratadine נאספה מספיק אינפורמציה להניח שהתרופה בטוחה לשימוש בהריון.

## פעולות נוספות של אנטיהיסטמינים

הגם שקבוצת תרופות זו נקראת כך על שם פעילותה העיקרית ישנן פעולות נוספות של אנטיהיסטמינים. היותר מוכרת היא ייצוב הממברנה של תאי הפיטום (mast cell stabilizer) דבר המקטין הפרשת היסטמין וחומרים נוספים המופרשים בתהליך אלרגי. נציג מובהק של קבוצה זו הנו Ketotifen. אולם גם אנטיהיסטמינים אחרים הדגימו תכונה זו. מובן כי לתרופה בעלת שילוב של חסימת קולטן H1 יחד עם ייצוב תאי פיטום יתרון יחסי.

ישנם מודלים המראים השפעות נוגדי-דלקת של אנטיהיסטמינים שונים אולם נכון לסוף 2003 אי אפשר ליחס השפעה נוגדת דלקת משמעותית לאנטיהיסטמינים.

**פיתוח סבילות לתרופה:** מתן ממושך של אנטי היסטמינים אינו גורם להתפתחות "סבילות" – דהיינו אין ירידה בתגובה ו"הגוף לא מתרגל".

**לסיכום** – רוב האנטי היסטמינים מהדור השני דומים בפעולתם ובטווח המינון הרגיל אין הבדלים משמעותיים בין תכשיר זה או אחר. הרוצה לדקדק ימצא שינויים קלים בין תכשיר למשנהו.

**ילדים:** ילדים נוטים לסבול פחות מהפרעה בערנות בתגובה לטיפול ע"י אנטיהיסטמינים. אדרבא, ישנם ילדים במיוחד הצעירים יותר המפגינים תגובה פאראדוקסלית ונוטים לערנות יתר. לכן השימוש בתכשירים ישנים וטובים כמו פניסטיל, אהיסטון, זדיטן (פרופיטן) ואטרקס שמקומם לא יכירם בטיפול שיגרת במבוגרים מהווים אופציה טיפולית טובה וזולה בילדים.

## אנטיהיסטמינים מקומיים:

בשנים האחרונות פותחו תכשירים אנטיהיסטמיניים לטיפול מקומי (topical antihistamines) לעניים ולאף מדובר בטיפות אף ועיניים – Levocabastine ו Azelastine כטיפות עיניים קיימת גם Ketotifen הנמכר בארץ גם כתכשיר פומי. אנטי היסטמינים מקומיים חופשיים מכל תגובה סיסטמית ופעולתם מהירה במיוחד לאיבר המטופל.

## שימושים:

אנטיהיסטמינים מהווים תכשיר טיפולי עיקרי בחרלת (אורטיקריה) ומהווים חלק חשוב מהטיפול בנזלת אלרגית, אטופיק דרמטיטיס ועוד.

**טיפות אף:** אנטי היסטמינים אינם מטפלים בגודש בעת נזלת אלרגית אלא בעיקר בעקצוץ, התעטשות ונזלת. לחולים עם נזלת ממושכת מוצעים מגוון ריב של טיפות אף מורידות גודש. טיפות אלו תועלתן מיידית אולם נזקיהן רבים לטווח ארוך הן הורסות את רירית האף עד כדי אי יכולת לשקם בין טיפות אלו נזכיר את "אוסריון", "רינוקליר", "נודריל", "סינף", "נזיון", "קלאף" "אלנז" "אפרינול" ועוד. השימוש בתכשירים אלו חייב להיות מוגבל למקרים קיצוניים לטווח של ימים בודדים. כל האמור לעיל מדובר בסובלים מנזלת אלרגית. תכשירים אלו בהחלט טובים וראויים להצטננות שהנה מטבעה מוגבלת בזמן.

## מפחיתי גודש:

לטובת חולים הסובלים מאד מהגודש ישנם טיפולים סיסטמיים בצורה פומית (נלקח דרך פה) של תרופות ממשפחת

הפסאודואפדרין. לעיתים מזומנות משתמשים בשילוב של מפחית גודש ואנטיהיסטמין בכדור אחד. זה טיפול די יעיל. אם כי לעיתים גורם לדפיקות לב והפרעה בשינה. בכל מקרה תופעות הלוואי קלות למדי ונסבלות ע"י הרוב המכריע של המטופלים.

## סטרואידים

אלו משפחת תרופות "נוגדי דלקת" בעלות העוצמה הגדולה ביותר. הסטרואידים הנם הורמונים. הורמונים כטיפול הפכו למושג גנאי כמעט ומפחיד. למעשה מדובר בחומרים שהגוף מפריש. הורמונים סטרואידליים מופרשים מיותרת הכליה בתגובה למצבי לחץ ודלקת. הפרשת יתר של סטרואידים מהווה תגובת הבחירה של הגוף להתגבר על מצבי דחק. מה א"כ מקור החרדות? הגוף עושה בתכשירים אלו שימוש מושכל במינון גבוהה ולפרק זמן קצר ומוגבל. הפרשת יתר לפרק זמן ארוך כמו מתן מינון גבוהה לפרק זמן ממושך, גורם לתופעות "קושינג" הכולל פגיעה במערכות רבות: האטה בגדילה עם פיגור בגובה סופי, אוסטיאופורוזיס (פגיעה בצפיפות העצם), השמנה מרכזית עם רזון בגפיים, עליית רמת הסוכר בדם, פגיעה בעיניים עם סכנה של גלאוקומה וקטרקטה (ירוד), פגיעה ברירית הקיבה, השפעה על ההתנהגות והנפש עד כדי פסיכוזה, ופגיעה במרקם העור עם פוטנציאל לניווון רקמת תת העור ותופעות אחרות.

במתן חיצוני ממושך מתלווה לתופעות אלו גם דיכוי בלוטת האדרנל המייצרת סטרואידים באופן טבעי כך שאם הגוף יזדקק לתגבור של סטרואידים לא יהיה אפשר לספק. למה הדבר דומה – ליבוא בגדים מהמזרח הרחוק במחירי היצף. יכולת היצור המקומית נפגעת כך שאם המקורות החיצוניים יסתמו באחת ונזדקק לכמויות ביגוד לא נוכל לספקם.

סטרואידים – מכונים גם קורטיקוסטרואידים, או קורטיזון מהווים כאמור תכשירים רבי עוצמה. הם יעילים להפליא כמעט בכל התופעות והמחלות האלרגיות עד כי ניתן לאמור שאם מתן סיסטמי של סטרואידים לא עוזר לא מדובר במחלה אלרגית. הבעיה היא שהשפעתם מוגבלת לפרק הזמן בו הם ניתנים. לכן כאשר יש צורך בטיפול ממושך יש לעשות הכל כדי להימנע משימוש בהם. כזה המצב במצבי דלקת אלרגית כרונית כמו למשל באסתמה ובאורטיקריה כרונית.

נקודה מרכזית בהבנת הפעולה של סטרואידים, ללא קשר לצורת המתן, היא כי פעולתם והשפעתם אינה מיידית הזמן להשפעה הוא לפחות מספר שעות ואפקט מרבי מושג רק כעבור ימים.

## סטרואידים בשיאוף (ICS=Inhaled Corticosteroids):

כאמור סטרואידים ככלל הנם התכשירים המוחלטים כנגד תופעות אלרגיות. הבעיה הנה המחיר, ז"א תופעות הלוואי. תכשירים סטרואידליים יעילים רק לתקופת השפעתן – אם התהליך האלרגי נמשך יש צורך לחזור על מתן התכשיר שוב ושוב ואזי נתקלים בתופעות הלוואי, ואלו יכולות להיות קשות. לכן ככלל, טיפול סיסטמי [ז"א – מתן דרך הפה או בהזרקה בצורה שהתכשיר מתפזר בכל הגוף ומשפיע באופן שווה על כל האיברים והמערכות] בתכשירים סטרואידליים אינו אופציה במחלות אלרגיות. לו רק ניתן היה ליהנות מתכשירים אלו ללא לשלם בתופעות לוואי היינו משיגים מהפכה בטיפול במחלות אלרגיות. המהפכה הגדולה אכן התרחשה בשנות השישים, כאשר פותחו תכשירים הניתנים בשיאוף – אשר יכוננו להלן ICS למען הנוחות והקיצור, (ICS = inhaled corticosteroids) - בתרסיס, אבקה או נוזל אינהלציה ומכונים רק למקום אליו הם מכוונים בד"כ למערכת הנשימה. יתרון נוסף לתכשירים אלו שספיגתם מועטה ובנוסף לפני ופיזור במערכת הסיסטמית הם עוברים פירוק בכבד לתוצרים לא פעילים. כאמור, תכשירים סטרואידליים לשימוש מקומי הופיעו בשנות השישים של המאה הקודמת. היום מצויים בשוק העולמי 7 תכשירים שונים:

- Beclomethasone dipropionate (BDP)
- Budesonide (BUD)
- Fluticasone dipropionate (FLU)

- Flunisonide (FLN)
- Triamconolone acetonide (TAC)
- Ciclesonide
- Mometasone

רק שלוש הראשונים מצויים בשימוש בארץ. שני תכשירים נוספים מצויים בשלבי אישור סופיים  
Mometasone furoate, Ciclesonide.

ה BDP היה הראשון להופיע, אולם השימוש בו עתה קטן. התכשירים ניתנים ב שלוש דרכים עיקריות:

- א. תרסיס – שזו הדרך היותר ותיקה והמוכרת [MDI]
- ב. אבקה – המשתחררת בכמות מדידה [DPI] – זו היום הדרך הפופולרית מגיל 5 ואילך
- ג. נוזל באינהלציה – שימושי בעקר בכחולים צעירים מאד ובמצבים שלא מסוגלים לקבל התכשיר בתרסיס או אבקה.

### אליה וקוץ בה – תופעות לוואי

לכאורה הכל טוב, הגענו אל המנוחה והנחלה וכמעט מצב של "איש תחת גפנו ותחת תאנתו".  
לסטרואידים בשיאוף תופעות לוואי מקומיות – דהיינו בחלל הפה והלוע – מדובר בעיקר בפטרת בחלל הפה וצרידות. לכן שטיפת הפה לאחר שיאוף מומלצת. אני אישית ממליץ להצמיד הטיפול לצחצוח השיניים כך שגם לא שוכחים לקחת התרופה וגם שוטפים את השאריות.  
אולם, השאלה העיקרית מה ההשפעה ארוכת הטווח של ICS. שנים חשבנו כי סטרואידים בשיאוף (ICS) הנם חסרי תופעות לוואי לחלוטין, **ולא היא**. אמנם חומרת ושכיחות תופעות הלוואי של ICS הנם ללא השוואה לעומת אלו שלאחר מתן סיסטמי אולם גם במתן בדרך של שאיפה יש תופעות לוואי. למען האמת יש להדגיש, שחלק מתופעות הלוואי הנן בעיקר מעבדיות, ז"א ניתן לראות סימני מעבדה של השפעת סטרואידים ללא קשר ברור להופעת תופעות בפועל. לדוגמה, ילדים המקבלים ICS נוטים להראות פיגור בקצב הגדילה בשנה הראשונה למתן התרופה. עם הזמן קצב הגידול חוזר לנורמה וקיימת סברה שאין פגיעה בגובה סופי. מתן ICS מלווה בהפחתת צפיפות עצם – שוב לא ברור אם יש לכך קשר להופעת שברים בעתיד. מכל מקום ברור כי יש לעשות מאמץ לתת טיפול זה רק למי שאכן זקוק לו ולהשתמש במינון הנמוך ביותר המספיק ולבחור את התכשיר המתאים ביותר.

### תופעות הלוואי תלויות במינון

ככל שניתנת מנה גדולה יותר של ICS, יש לצפות להופעה של יותר חומר במחזור הדם, ועמה השפעה מערכתית בהתאם. אמנם ICS ניתנים לכאורה בשאיפה לריאות, אולם חלק מהחומר מגיע בכ"ז למחזור הדם. וזאת משתי מקורות. האחד החלק שלא מגיע לריאות ונספג למערכת העיכול. מדובר בכ 60-80% מהחומר!!! למזלנו רוב החומר מתפרק בכבד לפני הגיעו למחזור הדם, הדבר בולט במיוחד ב FLUTICASONE שכמעט כל החומר הנספג דרך מערכת העיכול מתפרק בדרך. לגבי BUDESONIDE לפחות 20% מהחלק הנספג במערכת העיכול מופיע במחזור הדם. המקור השני הנו החלק שמגיע ליעדו בריאות ממשיך אח"כ למחזור הדם. כאן דווקא ל FLUTICASONE עם ההשפעה הממושכת חשיבות גדולה. ככלל, התכשירים המכילים אבקה יבשה (DPI) הנם יעילים יותר ומצליחים להגיע באחוזים גבוהים יותר לאיבר המטרה. אולם משום מה, עולם הרפואה לא השכיל להטמיע את השיפור שחל במערכת תמסורת האבקה והרופאים ממשיכים להמליץ על מינונים גבוהים, כמו אלו שהיו מקובלים במתן דרך תרסיס. לא מפליא אפוא שמופיעים פרסומים חדשות לבקרים על תופעות לוואי שונות.

כדי לסבר את האוזן אתן כללי אצבע, מלווים באזהרה כי האמור להלן אינו מהווה הוריה לחולה הבודד, אולם כדאי לבדוק עם הרופא המטפל. מתן Fluticasone במינון של 200-250 מיקרוגרם ליום מספיק כנראה למבוגר ממוצע – רוב המטופלים מקבלים להערכתתי בין פי 2 לפי ארבע מינון זה!!! תכשיר זה

נשאר בגוף לזמן ממושך יחסית. יעילותו של Fluticasone היא לעיתים בעוכריו, רוב הדיווחים על תופעות לוואי מדרגים תכשיר זה בצמרת. הדבר לא נובע ממגבלות התכשיר אלא ממינון יתר. לגבי Budesonide מינון של 200 מיקרוגרם לילד ו 400 למבוגר צריך להוות מנת שיא. המציאות היא כי במקרים רבים זו מנת פתיחה. משפטים אלו מתעלמים כמובן מהבדלים אינדיבידואליים בין בני אדם והמינון בפועל צריך להיות מותאם ע"י הרופא. ראה להלן.

### **מרחיבי סימפונות**

אלו תכשירים אשר מטרתם לתת מענה זמני מיידי – להקל על המצב ע"י הרחבת הסמפונות עד אשר תכשירים אחרים [כגון סטרואידים] יטפלו בבעיית הרקע – הדלקת האלרגית. מרחיבי הסימפונות שייכים למשפחת התכשירים  $\beta$ -adrenbergiac , (בטא-אדרנרגי) אשר פעילים באופן יחסית סלקטיבי על הרפיית שרירי הסמפונות. בשוק קיימים 4 תכשירים עיקריים

**מרחיבי סמפונות קצרי טווח – Short Acting Bronchodilator Agents = SABA**  
– פעילותם למשך כ 4 שעות. א. סלבוטלמול (Salbutamol (ונטולין), ב. טרבוטלין (Terbutalin (בריקלין). תכשירים אלו פועלים כמעט מיידי, החולה מרגיש לרוב הקלה תוך שניות והתחושה מלווה למספר שעות.

**מרחיבי סמפונות ארוכי טווח – Long Acting Bronchodilator Agents = LABA**  
פעילותם למשך כ 12 שעות.

א. סלמטרול (Serevent) Salmeterol  
ב. פורמטרול (Oxis, Foradil) . Formeterol

ההבדל העיקרי בין שני התכשירים ארוכי הטווח הוא בכך שהפורמטרול מתחיל להשפיע מיידי בעוד שהסלמטרול מתחיל להשפיע כעבור כ 15 דקות. מרחיבי הסמפונות מהווים כלי עזר בלבד ולא תכשיר טיפולי. בדומה לאקמול בדלקת גרון, נותן לחולה להרגיש טוב, ללא חום עד אשר האנטיביוטיקה פועלת. באסתמה ה ICS הם המקבילה של האנטיביוטיקה. מרחיבי סימפונות מהווים אמצעי טיפולי למקרים קלים של אסתמה לסירוגין ואסתמה של מאמץ. בחלק מהחולים, מרחיבי הסמפונות גורמים לתופעות של דפיקות לב ולפעמים לרעידות עדינות. אין אלו תופעות בעייתיות במיוחד פרט לאי הנוחות. אולם לא נוכל שלא להזכיר את הויכוח הגדול אשר ליווה את הופעת תכשירים אלו. הופעת מרחיבי סימפונות בתרסיס לווה בדיווחים על עליית מקרי מוות מאסתמה. היו שטענו כי יש קשר סיבתי, ז"א שתכשירים אלו גרמו למוות. עם הזמן התברר כי לא כן, הופעתם אירעה במקביל להתפרצות ה"אפידמיה של אסתמה" (ראה פרק 4 161) ובנוסף חולים רבים קבלו כלי טיפולי מאד יעיל ליד ולא הפנימו כי מדובר בעזרה ראשונה בלבד ומצבם מחייב התייחסות וטיפול של רופא. לאחרונה הופסק מחקר בארה"ב כאשר התברר כי בקבוצת חולים אשר קיבלו סלמטרול הייתה שכיחות גבוהה יותר של מוות מאסתמה. אולם מתוך אלפי חולים קשים אשר השתתפו במעקב רק מתי מעט נפגעו ואלו אשר סבלו מאסתמה קשה ולא לקחו טיפול נוסף. יתר על כן המספרים היו זעירים וה FDA בשנת 2002 (הגוף האחראי על התרופות בארה"ב) לא המליץ להוציא את התרופה מהשוק אלא רק הוסיף אזהרה כי יש לקחת סלמטרול רק יחד עם ICS. הוראה שממילא הייתה קיימת. הנחיה זו קבלה משנה תוקף בשנת 2006, ראה להלן.

### **תכשירים משולבים:**

בשנים האחרונות הופיעו בשוק תכשירים המכילים שלוב של ICS ומרחיבי סמפונות ארוכי טווח. קיימים שני תכשירים האחד מכיל Fluticasone + Salmeterol (SERETIDE) והשני Budesonide + Formeterol (SYMBICORT). תכשירים אלו זוכים לפופולריות הולכת וגוברת היות וזה משחרר את החולה והרופא מלדאוג לשתי תרופות. לדעתי רק בחולים קשים במיוחד או בחולים לא מאוזנים יש מקום לטיפול המשולב. עם הגיע החולה לאיזון יש להפסיק את מרחיב הסמפונות על בסיס קבוע ולהמשיך רק עם ה ICS. גישה זו חוסכת כסף וגם תורמת לבריאות – כל תרופה מיותרת הנה פוטנציאל לתופעות לוואי.

במרץ 2006 חברת gsk יצרנית ה Seretide הוסיפה הערת אזהרה חמורה על התכשיר הזהה המשווק בארה"ב Advir כי יש עליה במספר מקרי המוות של חולים אסתמטיים הצורכים תכשיר זה.

#### WARNING

Long-acting beta<sub>2</sub>-adrenergic agonists, such as salmeterol, one of the active ingredients in ADVAIR DISKUS, may increase the risk of asthma-related death. Therefore, when treating patients with asthma, physicians should only prescribe ADVAIR DISKUS for patients not adequately controlled on other asthma-controller medications (e.g., low- to medium-dose inhaled corticosteroids) or whose disease severity clearly warrants initiation of treatment with 2 maintenance therapies. Data from a large placebo-controlled US study that compared the safety of salmeterol (SEREVENT<sup>®</sup> Inhalation Aerosol) or placebo added to usual asthma therapy showed an increase in asthma-related deaths in patients receiving salmeterol (13 deaths out of 13,176 patients treated for 28 weeks on salmeterol versus 3 deaths out of 13,179 patients on placebo) (see WARNINGS).

זו האזהרה שמעטרת את המקבילה של Seretide בארה"ב. מדובר כנראה בהשפעה שלילית של מרחיבי סימפונות ארוכי טווח. האזהרה היא בין אם לוקחים את התכשיר המשולב – Seretide או את ה Serevent בנפרד. בימים אלו אושר לשימוש בארה"ב התכשיר Symbicort ואף הוא יזכה להערה דומה קרוב לוודאי. לפי דעתי הדרך שהצעתי להשתמש בתכשירים אלו רק בחולים לא מאוזנים היא דרך בטוחה להינות מהתכשירים ללא סיכון.

#### אנטילויקוטריאנים (Singulair = Montelukast)

התוספת האחרונה לטיפול באסתמה הנם תרופות ממשפחת נוגדי הלויקוטריאנים. לויקוטריאנים הנם מהמתווכים של הדלקת האלרגית ויש מקום להנחה כי בלימתם תפחית הדלקת. אכן מחקרים הוכיחו כי מתן נוגדי לויקוטריאנים יעילים בטיפול באסתמה. אם כי אינם יעילים כמו ICS. לתכשירים אלו שתי תכונות חשובות האחד הם כמעט חסרי תופעות לוואי והשני הם ניטלים דרך הפה בטבליה. יש חולים שקשה להם עם משאפים ונוח להם לבלוע כדור. מה גם שיש תכשיר המותאם לילדים בגילאים שונים ויש תכשירים למבוגרים. עם זאת, לרוב החולים יעלות התרופה פחותה לעומת זאת של תכשירים סטרואידליים, ואין אחידות דעים באשר למיקומה בשרשרת הטיפול. יש המייעדים את התכשירים הללו לטיפול יחיד ויש המשתמשים בהם כטיפול נוסף לסטרואידים. כיום מצויים בשוק שני תכשירים Montelukast הניתן פעם ביום ללא קשר עם אוכל. והשני Zafirlukast אשר צריך להינתן פעמיים ביום ולפני האוכל. עקב הרעש סביב התכשירים המשולבים יש הצעות כי לחולים אשר למרות טיפול עם ICS – יש עדיין ממצאים כדאי להוסיף אנטיאוקוטריאנים כמו Singulair. נראה לי שזו גישה בהחלט הגיונית ובטוחה.

#### טיאופילין

אי אפשר שלא להזכיר תכשירים אלו אשר היו פעם אבני היסוד בטיפול באסתמה. טיאופילנים למינהם היו ניתנים במינונים שונים, פעם ביום, פעמיים ביום. הבעיה העיקרית היתה תופעות טוקסיות של בעיות במערכת העיכול ומערכת העצבים. הרעלות קרו עד כדי מקרי מוות. הטיפול ע"י טיאופילין הצריך מומחיות ומיומנות רבה של הרופא המטפל. גם בתנאים אלו היו הפתעות לא נעימות. רמת התרופה בדם הייתה משתנה כאשר ניטלו יחד עם תרופות שונות או בעת מחלה. השימוש בתכשירים אלו ירד מאד בשנים האחרונות.



## כרומולין ונדקרומיל

לפני הופעת ה ICS אלו היו התכשירים השולטים ודורות של חולים טופלו בהם. תכשירים חסרי תופעות לוואי אולם גם בעלי יעילות מוגבלת. תרופות אל כמעט ונעלמו מהשוק.

## טיפולים למחלות עור אלרגיות

מחלות אלרגיות דורשות לעיתים טיפולים מקומיים בעור. קיימות מספר סוגי משחות :  
**משחות אנטיביוטיות** : חשובות לטיפול ב"אטופיק דרמטיטיס" פרק 8 - בחלק הזיהומי  
**משחות סטרואידים** : חשובות לטיפול ב"אטופיק דרמטיטיס" פרק 8 - בחלק הדלקתי. שימוש ממושך במשחות סטרואידליות עלול לגרום לנזקים מקומיים כגון קמטים – דבר שבעייתו מאד באיזורי גוף כמו פנים. שימוש נרחב במשחות אלו גורם לספיגה והשפעה סיסטמית. לכן הטיפול חייב להיות במינון המינימלי האפשרי ובמשחות וקרמים בעלי פוטנציאל טיפולי גבוהה עם פוטנציאל מינימלי של תופעות לוואי. למשל יש להמנע ככל האפשר למרוח חומרים אלו על הפנים.  
בשנים האחרונות פותחו תכשירים אנטי דלקתיים שלא על בסיס סטרואידלי היעילים מאד ב"אטופיק דרמטיטיס". מדובר ב Tacrolimus ו Pimecrolimus. תכשירים אלו הנון נגזרות של ציקלוסופורין, תכשיר רב עוצמה המדכא את המערכת החיסונית, אולם בהיקף יותר סלקטיבי מאשר סטרואידים. מתן מקומי ע"י משחה וקרם הוכח כחסר תופעות לוואי פרט לעקצוץ מקומי. לטקרולימוס זכות ראשונים אולם בעת כתיבת שורות אלו הנו מאושר לשימוש רק מעל גיל שנתיים. עם זאת כבר מתפרסמים מחקרים המראים שהנו גם יעיל וגם נעדר תופעות לוואי גם בגיל ינקות ממש. אין ספק שהמגבלה העיקרית לשימוש נרחב בתכשירים אלו הנו המחיר.  
**אנטי היסטמין מקומי** – למעשה קיים רק תכשיר אחד (fenistil gel) המשמש להרגעה מקומית ויעילותו מוגבלת לטיפול סימפטומתי.

## Epipen

אי אפשר לסיים פרק זה בלא להזכיר את ה Adrenaline המשמש מזור מידי בעת אירוע אלרגי קיצוני. מדובר בתכשיר הניתן בזריקה בעת אירוע מסכן חיים, עוזר באופן מידי לטווח קצר. טווח קצר זה יכול להיות מציל חיים. קיים מזרק אוטומטי המכיל אדרנלין Epipen אשר חולים בסיכון גבוהה – כגון אלרגיים לעקיצות או למיני מזון ראוי שישאו עימם. לאחר ההזרקה יש תחושת רעד ודופק מהיר, אלו תופעות צפויות וקצרות טווח.

## Xolair – anti IgE

ה תוספת האחרונה – מדובר בתכשיר אנטי אלרגי אמיתי. פועל על נוגדן ה IgE המתווך את כל התופעות האלרגיות. בעתיד יהיה מאושר כנראה לכל המחלות האלרגיות כרגע הוא מאושר במגבלות לחולי אסתמה קשה. תכשיר זה חולל פלאים בחלק מהחולים אשר קבלו סטרואידים ולא יכלו להיגמל. בשנת 2006 הוכנס לסל הבריאות.

ניסיתי לסקור בפרק זה בתמציתיות את רוב התרופות האנטי אלרגיות, אני יודע שאין כאן תשובות לכל השאלות. גם הרופא המטפל חייב לעשות משהו.... ובכלל כל דבר אשר יאמר ע"י הרופא המטפל המכיר את המקרה לפרטיו גובר על כל הנכתב כאן באופן כללי. בכל זאת נציין כי העיתוי של טיפול אנטי אלרגי חשוב. כמו בהצעת נישואין. טיפול שיעיל בשלב מוקדם יכול לא לעזור כאשר המחלה החליפה פאזה ולהפך....