

## אסתמה – קצרת הסמפונות

אסתמה היא ללא ספק המחלה המרכזית בין המחלות האלרגיות. עם זאת חולים רבים ואף רופאים לא תמיד מפנימים את הקשר בין האלרגיה (הגורם) לאסתמה (התוצאה). יש חולים שפונים לטיפול באלרגיות לרופא אחד ובאסתמה לרופא אחר. למה הדבר דומה, לפנייה לרופא אחד לטיפול בחיידק הסרטפטוקוקוס הגורם לדלקת בגרון ולרופא שני לטיפול בדלקת הגרון. הבנת קשר בין האלרגיה לאסתמה הנה מהותית לאבחון, זיהוי וסיווג החולים, לניתוב הטיפול ולחיזוי מהלך המחלה.

### אסתמה

או בשמותיה האחרים - קצרת הסמפונות – גנחת הסמפונות, הנה מחלה הפוגעת בכ 7-12% מהאוכלוסייה בעולם המערבי. בעשורים האחרונים של המאה העשרים נצפתה עליה ברורה בשכיחות המחלה, בחומרתה ובמספר מקרי המוות הנגרמים מאסתמה. דבר זה גרם שהתייחסות המסד הרפואי לאסתמה השתנתה, ממחלה קלה ולא משמעותית החלו דיבורים על אפידמיה "האפידמיה של אסתמה". כתוצאה הועמק המחקר בגורמי המחלה, מהלכה, והמתווכים המשפיעים. אולם מעל לכל הונפקו אין ספור הנחיות לטיפול באסתמה. כל מדינה המכבדת את עצמה יצרה לפחות מערך אחד של הנחיות, והמהדרין יצרו הנחיות נפרדות למבוגרים, ילדים, נשים בהריון ועוד. המסר המרכזי שהובא לידיעת כל העוסקים ברפואה כי אסתמה היא דלקת אלרגית, הטיפול צריך להיות מניעת דלקת וטיפול בה וכי האפידמיה של האסתמה היא חלק מהאפידמיה של האלרגיה הפוקדת את כל העולם המפותח. נקדים ונאמר כבר בשלב זה כי מבול ההנחיות שאף אחד לא טורח לקרא אותם בפרוטרוט, פרט לכותבים אותם ( ויריביהם, שקוראים ע"מ למצוא שגיאות כמו...!!! ), שינו את דפוס הטיפול במחלה והשפיע ועל מהלך האפידמיה ככל הנוגע לתמותה מאסתמה. הנטייה לעליה בתמותה נבלמה ונצפתה יציבות ואף הפחתה בשיעורי התמותה. והנקודה הישראלית, הנטייה לירידה בשיעורי התמותה מאסתמה והקשר לטיפול מונע דווח לראשונה מישראל בשנת 2000.

### מה זה אסתמה ?

תוצר לוואי של המחקר והעיסוק הרב בנושא הוא שהגדרת המחלה שבעבר כל רופא חשב שהוא מכיר הפכה להיות מסובכת ומסורבלת. אנסה להגדיר אסתמה בצורה הכי קרובה להגדרה של ארגון הבריאות העולמי – אולם בלא לבלבל את הקורא הנבון. לפני ההגדרה הסבר קל וקצר. כדי להעשיר את הגוף בחמצן אנו שואפים אויר דרך האף (לפעמים דרך הפה) לצנרת המובילה לריאות ומשם למחזור הדם. הצנרת מכונה סמפונות. **אסתמה הנה מחלה של סמפונות לא של ריאות.** מחלת ריאות מתרחשת רק במיעוט המקרים ובשלבם מאוחרים.

אסתמה הנה תסמונת המאופיינת בדלקת ובחסימה של דרכי אויר (סמפונות), החסימה משתנה באופן משמעותי בעקבות טיפול ואף ללא טיפול. הדלקת האלרגית הפוגעת בדופן הסמפונות גורמת ליתר תגובתיות של הסמפונות, יתר תגובתיות זו מתבטאת בנטייה של הסמפונות להתכווץ בעת חשיפה לגורמים שונים. כתוצאה, החלל בתוך הצינור- הסמפון- מוצר באופן משמעותי. ההצרות במרבית המקרים אינה נגרמת בגלל שינוי קבוע של מבנה הדופן ולכן הסמפון בד"כ יתרחב חזרה, אם בעקבות טיפול או גם ללא טיפול. כמוכן שע"י טיפול ההתרחבות תתרחש מהר יותר ובאופן שלם יותר מאשר באופן ספונטני. העיקרון המרכזי הוא, שהיצרות הסמפונות באסתמה הנה תופעה "רוורסיבילית" – ובעברית **הפיכות**, ז"א תופעת שיש ממנה דרך חזרה ולעיתים באופן די מיידי. תכונה זו- הרוורסיביליות (הפיכות) - מהווה את אחת מהיסודות לאבחנה של אסתמה. המחשבה שאסתמה הנה בסה"כ צינור המתכווץ ומתרחב חליפות, שלטה בעולם הרפואה עד לפני כ30 שנה. בעשורים האחרונים התברר כי אסתמה היא למעשה דלקת כרונית של הסמפונות אשר ביטוייה הנוספים הם בצקת הרירית של הסמפונות, והפרשת ריר אשר ביטויה הקליני הוא שיעול ליחתי. תובנה זו מסבירה את העובדה שרבים מהסובלים מאסתמה סובלים לעיתים מהתקפים

חריפים המתאפיינים בשיעור, ליחה וקושי נשימה. כאמור המחלה הפיכה אולם גם לאחר חלוף ההתקף ובין ההתקפים (התלקחויות) ניתן לזהות את סימני המחלה, אם בצורת קושי נשימה קל שהסובל התרגל אליו ולא מתלונן, או בבדיקה פשוטה של האזנה לריאות ע"י רופא או לכל הפחות בביצוע תפקוד ריאות.

## מה גורם לדלקת הסמפונות?

הדלקת של הסמפונות גורמת לתגובתיות יתר, בצקת והפרשת ריר. מה גורם לדלקת? באסתמה הדלקת במרבית המקרים נגרמת ע"י "אלרגן" חיצוני. האלרגן יכול להיות כל שנתי כמו קרדית אבק הבית, או עובש או אלרגן עונתי כמו פריחת עץ הברוש או דשא. המקרה האופייני ביותר הנו גירוי אלרגני קבוע הגורם לדלקת כרונית ומכשיר את הקרקע להתלקחות. הביטוי המעשי הוא של חולה עם מחלה יציבה מלווה בהתלקחויות. יש גם חולים שהגורם לדלקת אינו אלרגן אלא הוא תגובה לוירוסים או גורם תעסוקתי ויש גם מקרים בהם לא נמצא גורם. בתינוקות המעורר הוירלי הנו השכיח ביותר – ראה פרק 5 על אסתמה בתינוקות. בחולים בהם האסתמה החלה בגיל מבוגר – מעל גיל 40 בד"כ - הגורם יכול להיות תעסוקתי או גורם לא ידוע (intrinsic asthma) ראה להלן. אולם ברוב הגדול של חולי אסתמה הגורם הנו אלרגני. דיון נרחב יותר בנושא דלקת אלרגית ניתן בפרק 1.

## אבחנה של אסתמה:

אבחנה של אסתמה חשובה לניהול המחלה וצריכה להתבסס על 4 מרכיבים:

- א. הערכת התסמינים הקליניים,
- ב. הממצאים הגופניים,
- ג. הדגמת השינויים הפיזיולוגיים האופייניים
- ד. הדגמת הרקע הגנטי-האלרגי.

א. ב. הסימנים האופייניים הוזכרו למעלה וכל רופא מכירם היטב כמו גם את הממצאים הגופניים. אולם היות והמחלה הנה כרונית ודורשת טיפול ממושך ומושכל אין די בכך. על המשקל ש"לא כל הנוצץ זהב" כך גם "לא כל המצפצף אסתמה".

### ג. הדגמת השינויים הפיזיולוגיים האופייניים:

חשוב ביותר להדגים את השינויים הפיזיולוגיים המתאימים. רבים מאד החולים המסתובבים עם כותרת-שווא של אסתמה כאשר אינם חולים כלל, בעוד אחרים לא מאובחנים כיאות. פרק זה ראוי להרחבה מסוימת.

הכלי העיקרי לאבחנת אסתמה הינו מכשיר תפקודי ריאות – "סיפירומטר". מכשיר תפקודי הריאות היה פעם בגודל חדר ממוצע אולם עם התקדמות הטכנולוגיה היום זהו מכשיר קטן המאפשר שימוש בכל משרד רופא, בודק באופן ממוחשב את מהירות השאיפה ונשיפה של הנבדק. הבדיקה דורשת מיומנות של הבודק, שיחוף פעולה של הנבדק וכיול תקופתי. החיסרון העיקרי של בדיקה זו בילדים היא כי לא ניתן לבצע בגילאים הצעירים מ 5-6 שנים ולעיתים רק מעל גיל 8 שנים. לא כאן המקום להסביר את כל פרטי הבדיקה נזכיר כאן כי הפרמטר העיקרי שנבדק הנו נפח האוויר הנושף במהלך שניה אחת FEV<sub>1</sub>, ערכי ה FEV<sub>1</sub> הנורמליים לפי גיל, מין גובה (וגוע) ידועים, בחולה אסתמטי ה FEV<sub>1</sub> יהיה נמוך מהחזוי, בהתאם לחומרת מצבו. אולם המפתח העיקרי לאבחנה הנו השיפור מידי בערכי FEV<sub>1</sub> לאחר מתן מרחיבי סמפונות ( מעל 12% אבחנתי).

בגלל האופי ההפיך של המחלה, לעיתים קרובות החולה מגיע לבדיקה כאשר מצבו טוב ותפקודי הריאות יהיו תקינים אף הם. באלו נתן להיעזר במבחני התגר (פרובוקציה). מאמץ, מטכולין או אלרגן.

ד. הגורם הרביעי באבחנה, אולם בהחלט לא הכי פחות חשוב הנו הדגמת הרקע הגנטי-האלרגי.

כאמור כמעט כל החולים האסתמטיים הצעירים הנם אטופיים (רגישים לאלרגן אחד או יותר). לכן קביעה שלחולה יש אסתמה מבלי להוכיח שהוא אלרגי היא קביעה לא מספיק מבוססת ויכולה להיות מוטעית במקרים לא מעטים. אבחנה זו נעשית ע"י בדיקת תבחיני עור לאלרגיה (טסטים) או ע"י בדיקת דם של IgE סגולי (Rast) .

## טיפול באסתמה:

הטיפול בהתלקחות – התקף חריף- הנו חד משמעי וכולל מתן *מרחיבי סמפונות* – וגמולין או בריקלין ומתן סטרואידים. רצוי להדגיש כי אין כל מגבלה במתן מרחיבי סמפונות לפי הצורך. הדעה המושרשת כאילו יש להמתין 4 שעות בין מנה למנה אין לה על מה לסמוך. אם כי אם אין הטבה לאחר מספר מנות (מקובל 3 מנות) יש להגיע להשגחה רפואית. התקף חריף עלול להחמיר ואף לגרום למוות. ממש מבין למות כאשר ממתנים שיעברו 4 שעות מאז המנה הקודמת....מרחיבי הסמפונות מהוות רק קו עזרה ראשונה וחייבים להיות מלווים בטיפול נוסף. הטיפול הנוסף הנו בד"כ מתן סטרואידים במינון גבוהה למשך זמן קצר – 4-5 ימים. שוב נשתמש באנלוגיה של דלקת גרון חידקית – מרחיבי הסמפונות הם האקמול הורדת החום והסטרואידים מקבילים לאנטיביוטיקה. טוב, יש מעט הבדלים בין שני המצבים, אולם אני מניח כי בסה"כ הכוונה ברורה.

החשיבות הגדולה של אבחנה מבוססת של אסתמה נובעת מההכרה שהעמקה בשנים האחרונות שאסתמה היא מחלה דלקתית, הפעילה גם כאשר החולה לכאורה "בריא", יותר נכון אסימפטומתי. הדלקת הכרונית עלולה לגרום נזק בלתי הפיך בסמפונות. להכרה זו משמעות מעשית עצומה – יש לטפל בחולה גם בין ההתקפים.

## לטיפול המונע שלוש מטרות:

א. מניעת התקפים

ב. הקלה בחומרת ההתקפים

ג. מניעת נזק בלתי הפיך לסמפונות ע"י שינויים פיזיולוגיים – מניעת

remodeling

הטיפול המניעתי – טיפול מונע קבוע כולל שלוש אפשרויות.

1. טיפול מונע סביבתי

2. טיפול תרופתי

3. טיפול חיסוני

טיפול מונע סביבתי וטיפול חיסוני מפורטים בפרק 14. מן הראוי להדגיש כי 2 אמצעים טיפוליים אלו הנם טיפולים המבוססים על אבחנה אלרגית מדוקדקת וחייבים לכלול שיקול דעת של רופא מומחה בתחום האלרגיה שיקבע כיצד להתאימם לנבדק באופן מיטבי.

טיפול תרופתי מתחלק לשני סוגים טיפול נוגד דלקת וטיפול מקל [controller and reliever] . הטיפולים נוגדי דלקת כוללים מספר תכשירים כאשר הבולט בהם הנם משאפים המכילים תרכובות סטרואידליות :

• בודונוייד (בודיקורט) ,

• פליקסוטייד (פלוקימזון)

• ובקלומטזון.

• בדרך יש עוד מספר תכשירים : מומטזון וצילונזייד

ללא כל ספק פיתוח תכשירים אלו מהווה את פריצת הדרך הגדולה ביותר בטיפול באסתמה. תכשירים אלו – סטרואידים בשיאוף- הנם היעילים ביותר ובשימוש נכון הנם חסרי תופעות לוואי. השימוש הנכון בתרופות כולל בעיקר התאמת המינון לחומרת המחלה, מאמץ לחוות באופן אינדיבידואלי תקופות החמרה לפי עונות וגורמי אלרגיה לדוגמה חולים עם אסתמה עונתית רגישים לפריחת עץ הזית יש מקום לשקול התאמת מינון בעונה המתאימה.

בשנים האחרונות הוחדרו לשוק שילובים של סטרואידים בשיאוף יחד עם מרחיבי סמפונות ארוכי טווח; סרטייד וסימביקורט הנן הדוגמאות המובילות. לתכשירים אלו יתרון בחולים סימפטומטיים אולם הם מיותרים ויתכן אף מזיקים בחולים מאוזנים. הרחבה בנושא זה ראה בפרק 15

תכשירים אלו פועלים לדכא את הדלקת האלרגית. מאד היינו רוצים למנוע את הדלקת. למעלה הוזכרו שני אמצעים הראשון טיפול מונע סביבתי והשני חיסונים אנטי אלרגיים. עתה מתחילים להופיע גם תכשירים הפועלים ברמות "קדם דלקתיות"

תוספת לא סטרואידלית של תכשירים ממשפחת controller הנם התכשירים אנמילויקומטריאנים – המוכר מכולם הנו הסינגולייר. תכשיר זה בולם את אחד המתווכים של הדלקת האלרגית הלויקומטריאן. תכשירים אלו יעילים באסתמה קלה, ובמקרים יותר חמורים בשלוב עם סטרואידים בשיאוף. יש להבין עם זאת שתרופות אנמילויקומטריאניות אינן תרופת פלא לטיפול באסתמה ואינן מהוות את הויאגרה של האסתמטיים כפי שהתבטא אחד ממוטפלי.

בשנת 2006 התנהל ויכוח גדול על סך התרופות. בין התרופות שהצליחו לחדור לסל ב"תוספת זמן פציעות" היה ה"קסולייר Xolair. תכשיר זה הנו יצירה אנטי אלרגית המוכנת. היא ניתנת רק לחולים אם אסתמה אלרגית מוכחת ובאישור רופא מומחה באלרגיה. או באישור רופא ריאאות לאחר שהחולה עבר בירור אלרגי. בשלב זה התכשיר מאושר רק לחולים קשים במיוחד. אולם חולים התלויים בסטרואידים מראים הטבה ניכרת בתוספת תכשיר זה.

במאמר מוסגר, ברצוני להתייחס לנושא לא רפואי מהור אולם מאד רלוונטי. לעיתים מתעורר ויכוח האם לפני התחלת טיפול יש צורך בביצוע ספירומטריה ובירור אלרגי. ויכוח זה נובע במיוחד מהמגמה בקרב המבטחים (קרי – קופות החולים) אשר חוששים מההוצאה המיותרת הכרוכה באבחון. למעשה מדובר בגישה אבסורדית וחסרת כל היגיון רפואי וכלכלי. חולים אסתמטיים רבים זקוקים לטיפול קבוע וממושך ע"מ למנוע שינויים כרוניים בדרכי האוויר (remodeling). טיפול תרופתי ממושך מהווה את סעיף ההוצאה העיקרי בחולה האסתמטי, ולכן גם מובת החולה וגם החישוב הכלכלי מחייב בירור ואבחנה לפני התחלת טיפול קבוע.
הימנעות מאבחון מדוקדק והימנעות מהכוונת החולים מתי להפחית ומתי להגביר טיפול תורם לבעיית הבעיות בטיפול באסתמה – חוסר שיתוף פעולה של מטופלים. כאותו מטופל שזורק התרופה לפח מיד לאחר שקונה אותה בבית מרקחת ומסביר, אני הולך לרופא כי הרופא צריך לחיות, קונה התרופה כי הרוקח צריך לחיות וזורק לפח כי גם אני רוצה לחיות.....

## סיווג חולים אסתמטיים

כל רופא המטפל במספר גדול של חולים עם אסתמה "חש" שיש הבדלים משמעותיים בין החולים השונים. לא מדובר בחולים עם Intrinsic asthma עליהם נדבר בהמשך ואף לא על אסתמה של תינוקות נושא שלו נקדיש את הפרק הבא, אלא גם בין החולים עם אסתמה אלרגית קלאסית, חולים המהווים את המסה העיקרית של חולי האסתמה יש שונות ניכרת. שתי תכונות שונות בולטות במיוחד. האחת עונתיות. ברוב החולים יש החמרה בסתיו, אולם יש כאלו בהם יש עונות אחרות או נוספות. לרוב ניתן להבין את השונות עפ"י ה"מפה האלרגית" של החולה. דבר החשוב להכוונת הטיפול. השניה, מעבר האסתמה ממחלה רוורסיבילית למחלה כרונית עם נוק בלתי רוורסיבילי בתפקודי הריאות. יש קבוצה של חולים בה נתן לראות התדרדרות הדרגתית של תפקודי הריאות, התדרדרות איטית אמנם אך משמעותית. ההתדרדרות מיוחסת להתפתחות שינויים פיזיולוגיים – מעין צלקות- בדפנות הסמפונות, תהליך הקרוי Remodeling. טיפול מונע יעיל יכול למנוע או לפחות להאט ולעכב את תהליך הרימודלינג. זו אחת הסיבות המרכזיות להמלצה הגורפת למתן טיפול מונע קבוע. אולם מסתבר כי כנראה לא בכל החולים מתרחש תהליך הרימודלינג. תת קבוצה של חולים בהם כנראה לא קיים תהליך הרימודלינג הנם חולי אסתמה צעירים ללא בסיס אלרגי. זו תת קבוצה קטנה אשר סובלת מהתלקחויות בודדות בעת מחלה וירלית בלבד. הסיבה שכנראה לא קיים אצלם תהליך רמודלינג היא שאין גירוי אלרגי כרוני ולכן אין גם דלקת אלרגית כרונית. אולם גם בין חולי האסתמה האלרגית הקלאסית יש כנראה צורך בגן נוסף כדי שתהליך הרימודלינג יתרחש. כאן על הרופא לגלות יצירתיות וכונן אבחנתי ולהחליט מי להציע טיפול מונע קבוע ואצל מי להסתפק במעקב קפדני. היות וסטרואידים בשיאוף משמשים כתכשיר העיקרי בטיפול המונע ואשר הוכח כמונע remodeling, יש חשיבות עליונה להחלטה על טיפול מונע. חשיבות זאת מתגברת על רקע האינפורמציה הנאגרת והמוכיחה כי לסטרואידים בשיאוף השפעה מעכבת על הצמיחה לפחות בשנה הראשונה לשימוש. זאת ועוד, יש הוכחות גם בילדים וגם במבוגרים צעירים (למעשה צעירות) כי לסטרואידים בשיאוף השפעה שלילית על צפיפות העצם, השפעה הפרופורציונלית לכמות השימוש. בעוד שלגבי עיכוב הצמיחה יש הסובריים

שהעניכוב רוורסיבילי ז"א יש בהמשך השלמה של הפיגור catch-up , הרי לגבי צפיפות העצם אין מיעונים כאלו.

## סוגי אסתמה ראויים לאזכור מיוחד: אסתמה של מאמץ:

רוב חולי האסתמה האלרגית סובלים מאסתמה של מאמץ. ז"א מאמץ גופני גורם להופעת ההתקף בסיום המאמץ או תוך כדי המאמץ. חשוב להבדיל בין מצב זה לכושר גופני לקוי השכיח גם הוא בחולים אסתמטיים הנמועים ממאמץ. אסתמה של מאמץ אינה "פטור" ממאמץ, אדרבא כמה מבכירי הספורטאים סבלו מאסתמה. די להזכיר את השחיין הידוע מרק ספיץ אשר סבל מאסתמה ובל זאת דלה מספר שיא של מדליות מהבריכה. נכון, לפני כל מדליה שאף שאיפה של מרחיבי סמפונות. זהו אכן הפתרון – לפני מאמץ נשית מרחיבי סמפונות. התרופה השכיחה היא בר"כ ונטולין או בריקלין. אולם היום קיימים בשוק מרחיבי סמפונות אשר משך פעולתם כ 12 שעות, כך שמנה בבוקר מונעת הופעה של אסתמה לכל היום.

## **Intrinsic asthma:**

אסתמה ללא אלרגיה. זו אסתמה המופיע בד"כ לאחר גיל 40. ללא כל עדות לאלרגיה. אסתמה זו בד"כ חמורה ודורשת טיפול סטרואידלי קבוע לא כדי למנוע נוק עתידי אלא כדי לאפשר תפקוד. אסתמה אינרניסית מלווה לעיתים רגישות לאספירין, סינוסיטיס ופוליפיס בחלל האף.

## **Shurg-Straus Syndrome = Allergic angitis and granulomatosis**

זהו סיבוך נדיר של אסתמה. מחלה שמערבת גם כלי דם בדלקת. יש איזונופיליה ניכרת. יש לציין שהמחלה מגיבה בקושי לטיפול עי סטרואידים סיסטמיים. יש מספר מקרים בהם המחלה התפרצה כאשר הוסיפו נוגדי לוקוטריאנים והורידו סטרואידים. לא ברור אם הסיבה היא תוספת הלוקוטריאנים או מה שיותר סביר הסיבה היא לא ידועה אך ההתבטאות הופיעה כאשר החולה הפסיק נטילת סטרואידים.

## **Eosinophilic pneumonia = דלקת ראות איזונופילית**

זו מחלה המופיעה בעיקר בנשים בד"כ מעל גיל 30. רק למחציתן רקע של אסתמה אטופית. המחלה מופיעה כמו "שפעת" עם קושי נשימה וחולשה. יש איזונופילים רבים בספירת דם, שקיעת דם מוחשת וממצאים "מפחידים" בצילום חזה. מחלה זו מגיבה היטב ובאופן דרמטי למתן סטרואידים.

## **ABPA = Allergic Bronchopulmonary aspergillosis**

גם כן מצב נדיר למדי. חולים עם אסתמה קשה הפתחים רגישות אלרגית לפטריה בשם "אספרגילוס" ממצאי בדיקת דם אופיניים וחרגים. וכן הממצאים הCT הריאות. המצב כה נדיר עד כי קיים ספק אם אי פעם היה חולה ודאי כזה בישראל. בארה"ב באיזורים בעלי לחות מאד גדולה שם יותר שכיחים פטריות האספרגילוס יש מקרים.

## **אסתמה והריון:**

בחולות עם אסתמה הריון יכול לגרום להחמרה ניכרת של המחלה. החמרה שמלווה את כל ההריון. ההחמרה מתרחשת בכשליש מהחולות. שליש נוסף דווקא נהנות מהפוגה במהלך ההריון ואילו השליש השלישי אינן חשות כל שינוי. לא ניתן לחזות מה יקרה לכל אישה נתונה. הבשורה הטובה היא כמעט כל התרופות לטיפול באסתמה, פרט לאנטילוקוטריאנים מאושרות לשימוש בהריון. למרות האמור כאן יש להיוועץ ברופא בכל מקרה ומקרה לגופו של עניין.

**אסתמה של תינוקות וילדים קטנים מהווה בעיה ייחודית ומרתקת עליה נתן לקרא בפירוט בפרק הבא.**