

אלרגיה ואנאפילקסיס

מבוא

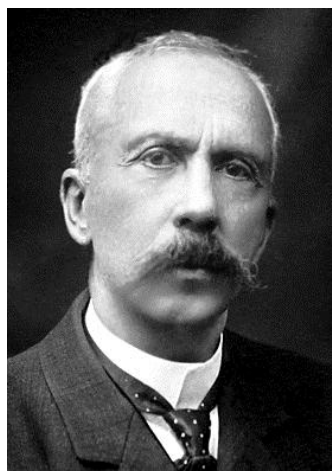
מערכת החיסון הינה מערכת מורכבת, אשר התפתחה הדרגתית במשך מיליוני שנים – במטרה להקנות לאדם הגנה מפני "גורמים זרים". הגורמים אשר מעוררים תגובה מצד מערכת החיסון נקראים "אנטיגנים".

התגובה החיסונית לאנטיגנים שונים בבני אדם מתווכת באמצעות 2 מערכות חיסון :

1. מערכת החיסון ה"מולדת", אותה ירש האדם מבע"ח פרימיטיביים יותר. נחשבת לקו ההגנה הראשון, וכוללת תאי מאסט, מאקרופאגים, תאים דנדריטים, ועוד.
2. מערכת החיסון ה"אדפטיבית", אשר התפתחה וקיימת בבני אדם בלבד. כוללת לימפוציטים מסוג T ו B, ונזקקת לתהליך של "לימוד והכנה" טרם שמקנה הגנה בפני אנטיגן ספציפי.

תגובה אלרגית הינה תגובה של מע' החיסון, המתווכת באמצעות נוגדנים מסוג IgE. אנטיגנים המעוררים תגובה אלרגית מכונים "אלרגנים".

תגובות אלרגיות מוכרות וידועות עוד משחר האנושות. התיעוד הנחשב לעתיק ביותר קשור במותו של מלך מצרים פרעה מנס בשנת 2641 לפנה"ס – יש הסוברים כי מת כתוצאה מתגובה אלרגית קיצונית (אנאפילקטית) לעקיצת דבורה. בשנת 1902 תיארו לראשונה החוקרים פורטייר וריכט ניסוי שערכו בכלבים. במסגרת הניסוי הוזרקה לכלבים תמצית מארס של צמח מים. הכלבים שרדו את ההזרקה הראשונה, אך מתו בתוך מס' דקות לאחר ההזרקה השנייה. החוקרים כינו תופעה זו בשם "אנאפילקסיס", שמשמעותו – נגד הגנה. על מחקריו בתחום האלרגיה והתגובה האנאפילקטית קיבל ריכט את פרס נובל לרפואה בשנת 1913.



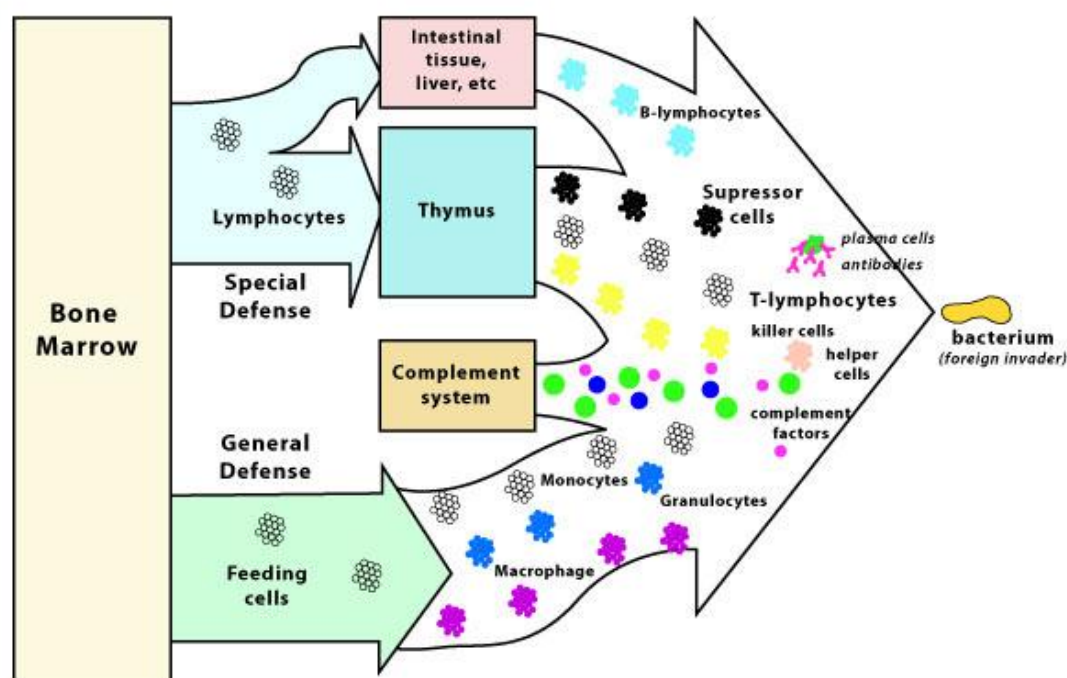
תמונה מס' 1 : צ'ארלס רוברט ריכט

מערכת החיסון - תזכורת

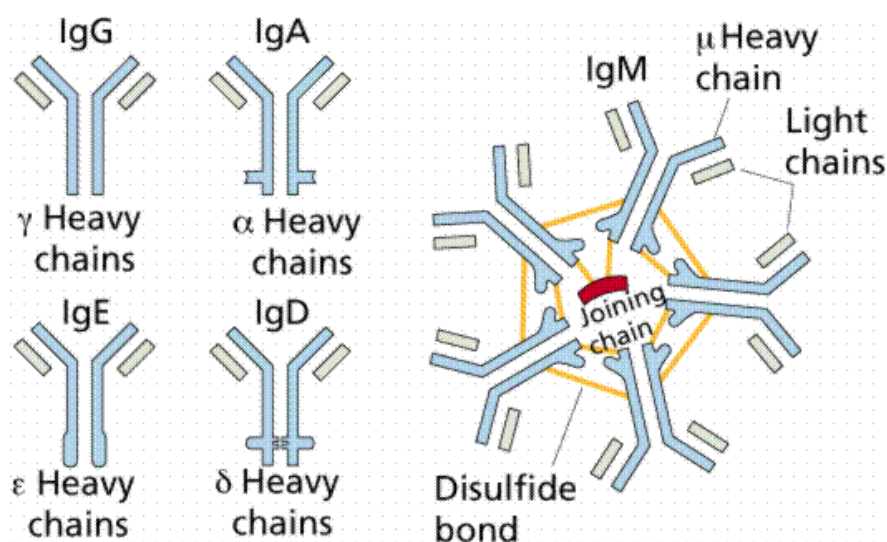
מרכיבי מערכת החיסון הינם תולדה של תאים פלוריפוטנטיים במח העצם. תאים אלה עוברים תהליך של חלוקה והתמיינות למרכיבים השונים של 2 מערכות החיסון שהוזכרו מעלה. שני מסלולי ההתפתחות כוללים יצירת לימפוציטים וגזרותיהם (תאי B, תאי T, ו NK), ויצירת מושבות של תאי אב גרנולוציטים (תאי מאסט, באזופילים, נוטרופילים, וכדו'). במהלך ההתפתחות נודדים תאי אב לימפוציטים ממח העצם לבלוטת הטימוס. שם עוברים התאים תהליך של התמיינות, במהלכו הם "רוכשים" תכונות גנטיות ספציפיות, וכן מבטאים ע"פ הממברנה שלהם סמנים ספציפיים.

מבחינת תאי ה T – קיימות 2 משפחות עיקריות = תאי T helper (המזוהים באמצעות האנטיגן הממברנלי CD4) ותאי T suppressor (המזוהים באמצעות האנטיגן הממברנלי CD8). תאי ה T המסייעים נחלקים ל 2 תת קבוצות נוספות, בעלות פעילות אימונית מוגדלת. תאי Th1 מדכאים ייצור של נוגדנים מסוג IgE, ואילו תאי Th2 מעודדים ייצור שלו. שיווי המשקל בין 2 קבוצות התאים הללו קובע למעשה את הנטייה של אדם מסוים לפתח תגובה אלרגית. אצל ילודים ותינוקות צעירים קיימת נטייה ברורה לטובת Th2 (זו הסיבה שתגובות אלרגיות מאוד נפוצות בגיל זה). במהלך שנות הילדות והנערות, ככל שאנו נחשפים יותר לגירויים חיצוניים – הדומיננטיות עוברת לטובת תאים מסוג Th1 (ושכיחות התופעות האלרגיות פוחתת). באנשים הסובלים מנטייה לאלרגיה ה Shift הנ"ל לא מתרחש, ונשמרת הדומיננטיות של תאים מסוג Th2.

תאי ה B עוברים תהליך הבשלה דו שלבי. בשלב הראשון מתרחש התהליך במח העצם, ובשלב השני – בבלוטות לימפה ובטחול. בסוף התהליך נוצרות 2 קבוצות תאים עיקריות = תאי "זיכרון" ותאי פלזמה בעלי יכולת לייצר את חלבוני מע' החיסון – האימונוגלובולינים. האימונוגלובולינים הינם מולקולות הבנויות מ 4 שרשראות חלבוניות. קיימים 5 סוגים עיקריים של אימונוגלובולינים (IgA-E), ותת חלוקה בתוך הקבוצות העיקריות. לרוב, בעת חשיפה ראשונה לאנטיגן לא מוכר מגיב גוף האדם בייצור של אימונוגלובולינים מסוג IgM. חשיפות חוזרות יובילו לרוב ליצירת נוגדנים מתתי קבוצות אחרים (IgA, IgE, IgG). לשינוי זה יש משמעות רבה בפתופיזיולוגיה של התגובה האלרגית.



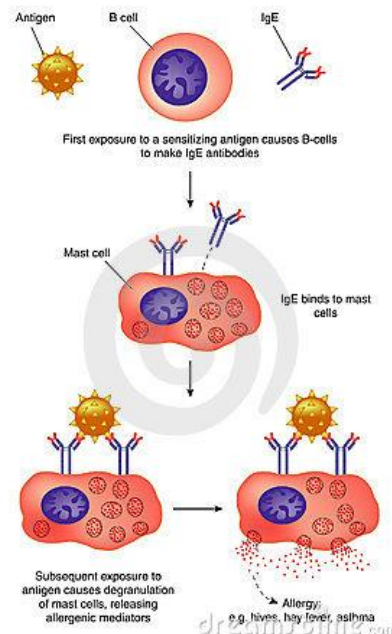
תמונה מס' 3 : מערכת החיסון – תרשים סכימטי.



תמונה מס' 4 : האימונוגלובולינים – חלבוני מע' החיסון.

פתופיזיולוגיה

תאי מאסט, באזופילים, והגרנולות שבפלזמה שלהם (המכילות מדיאטורים שונים) מהווים את המרכיב העיקרי בהתפתחות תגובה אלרגית ואנאפילקסיס. חשיפה ראשונה של מטופל (בעל נטייה גנטית) לאלרגן תוביל בסופו של תהליך ליצירת נוגדנים מסוג IgE, ושחרורם לדם. נוגדנים אלה נקשרים לאתרים ספציפיים ע"פ הממברנה של תאים דוגמת תאי מאסט – בתהליך המוגדר כ"סנסיטיזציה". תאים אלה מתיישבים ע"פ הרירות, ובעת חשיפה חוזרת לאותו אלרגן – ישופעלו, וישחררו את המדיאטורים המאוחסנים בתוך גרנולות בציטופלזמה. המדיאטורים הללו גורמים לשורה של אפקטים מקומיים וסיסטמיים, ביניהם – עליה בחדירות הנימיות, התכווצות שריר חלק, וזודיילטציה, ועוד.



תמונה מס' 5 : דגרנולציה של תא מאסט בעקבות חשיפה לאלרגן

המדיאטורים המשתחררים מתאי מאסט ובאזופילים נחלקים לשלושה סוגים עיקריים = preformed (קרי – חומרים המאוחסנים בתוך גרנולות בציטופלזמה. שחרורם גורם לאפקט מיידי), תוצרי חומצה אראכידונית (ה"מיוצרים" בתגובה לחשיפה לאלרגן) וציטוקינים. מבין המדיאטורים ה preformed, ההיסטאמין הינו בעל האפקט הקליני המשמעותי ביותר. ההיסטאמין נקשר לרצפטורים ייעודיים ב"רקמות המטרה" – וכך גורם לתופעות הקליניות. קישור לרצפטור H1 גורם לכיווץ שריר חלק בדפנות דרכי הנשימה, מע' העיכול והרחם, עליה בחדירות של כלי הדם, הגברת ייצור ריר בדרכי הנשימה העליונות, ספאזם קורונארי, וכימוטקסיס של נוטרופילים ואאוזינופילים. קישור לרצפטורים מסוג H2 מוביל להגברת התכווצות העליות והחדרים, והגברת הפרשת חומצה מרירית הקיבה.

מבין תוצרי הח' האראכידונית, הפרוסטגלנדין PGD₂ הינו בעל האפקט הקליני המשמעותי ביותר. בין השאר הוא גורם לירידת ל"ד, עיכוב אגרגציית טסיות, וברונכוספאזם. ללויקוטריאנים, שגם הם תוצרי מטאבוליזם של חומצה אראכידונית אפקט המופיע מאוחר יותר, ונמשך לאורך זמן רב יותר.

BOX 117-2

MEDIATORS OF ACTIVATED MAST CELLS
AND BASOPHILS

Preformed Mediators (Granule)

Histamine
Tryptase
Carboxypeptidases
Chymase
Cathepsin G
Heparin
Proteoglycans

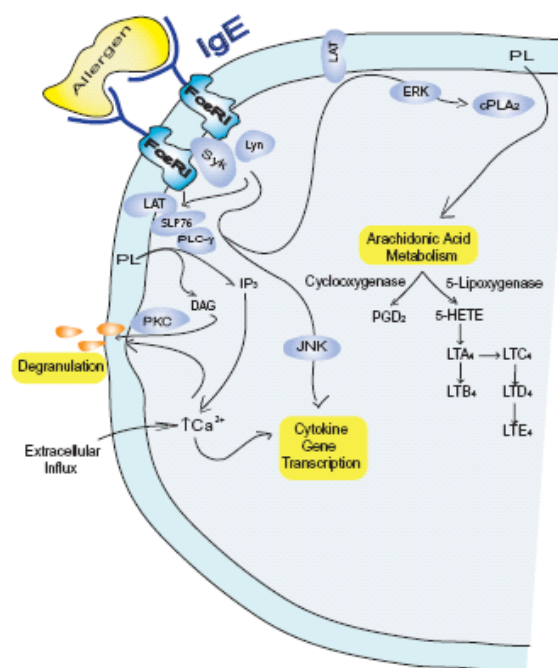
Arachidonic Acid Metabolism Products (Membrane)

LTB₄
LTC₄
PGD₂
Platelet-activating factor

Cytokines (Nucleus)

TNF
CCL2, CCL3, CCL5
GM-CSF
IL-3, -4, -5, -6, -8, -10, -13

טבלה מס' 1 : מדיאטורים המשחררים ע"י תאי מאסט ובאזופילים



תמונה מס' 6 : שחרור מדיאטורים בתגובה לגירוי

אפקט פיזיולוגי

המדיאטורים המשתחררים מתאי המאסט והבאזופילים משפיעים על "איברי המטרה", ולמעשה גורמים להופעת ההסתמנות הקלינית המוכרת כ"תגובה אלרגית" או "אנאפילקסיס":

- עליה בחדירות של כלי הדם מובילה להתפתחות אורטיקריה, אנגיואדמה, בצקת בלרינקס, גודש ברירת האף, וגודש ברירת מע' העיכול המלווה בכאבי בטן והקאות.
- ווזודילטציה סיסטמית גורמת ל flushing , כאבי ראש, ירידת ל"ד וסינקופה.
- התכווצות שריר חלק גורמת לברונכוספאזם, כאבי בטן עוויתיים, ושלשול.
- ווזוקונסטריקציה פולמונארית גורמת ליל"ד ריאתי, בצקת ריאות, וירידה ב C.O.
- ווזוקונסטריקציה מיוקרדיאלית עלולה לגרום לאיסכמיה, הפרעות קצב וירידה בתפקוד הלב.
- גירוי קצוות עצבים פריפריים גורמים לתחושת גרד ועקצוצים.
- כימוטקסיס = "גיוס" תאי דלקת לזירה, והגברת האפקט הדלקתי על כל מרכיביו.



תמונה מס' 7 : אורטיקריה



תמונה מס' 8 : אנגיואדמה

אטיולוגיה

חומרים רבים מוכרים כמעוררי תגובה אלרגית ואנאפילקסיס בבני אדם. ניתן לסווג את השפעתם ע"פ החלוקה הבאה:

- השפעה מתווכת באמצעות IgE (מוצרי מזון, תרופות ואנטיביוטיקה, לטקס, עקיצות חרקים שונים).
- השפעה מתווכת באמצעות יצירת קומפלקסים של אנטיגן-נוגדן (עירוי דם ומוצרים).
- השפעה ישירה הגורמת לשחרור היסטאמין (אופיאטים – בעיקר מורפין).
- השפעה ישירה על מטבוליזם של ח' אראכידונית ותוצריה (אספירין, NSAIDs).
- ללא השפעת אלרגן = Physically induced (חשיפה לטמפ' קיצונית, מאמץ גופני).

מוצרי מזון

מהווים את הגורם האטיולוגי הנפוץ ביותר להתפתחות תגובה אלרגית/אנאפילקסיס (כשליש מהמקרים), ובעיקר בילדים. הנפוצים ביותר – אגוזים, בוטנים, מאכלי ים, ביצים, חלב (לקטוז). כיון שהחשיפה לאלרגן נעשית בבליעה, התסמינים הראשונים יופיעו לרוב בדרכי הנשימה העליונות ובמע' העיכול. לעיתים, התגובה האלרגית אינה למוצר המזון עצמו אלא ל"תוספים תעשייתיים" (לדוגמא – שימוש נרחב באנטיביוטיקה בתעשיית מוצרי הבקר והעוף).

אנטיביוטיקה

הפניצילינים נחשבים לקבוצת התרופות הנפוצה ביותר הגורמת לתופעות אלרגיות ואנאפילקסיס. המקרה הראשון של מוות כתוצאה מתגובה אנאפילקטית לפניצילין דווח בספרות הרפואית כבר בשנת 1949. מטופלים רבים "מאובחנים" כרגישים לפניצילין ונגזרותיו, אך בפועל הוכח מחקרית כי שכיחות התופעות האלרגיות הינה בשיעור של 1-5% ל 10,000 מטופלים, ושכיחות תגובה אנאפילקטית הינה בשיעור של 1 ל 50,000 מטופלים (כמעט כל המקרים לאחר מתן פניצילין IV או IM). כיון שלצפלוספורינים (כגון – זינט, צפוויט, וכדו') מבנה טבעתי דומה לזה של פניצילינים, בכ 7% מהמטופלים ישנה "תגובתיות חופפת", קרי – אלרגיה הן לפניצילינים והן לצפלוספורינים. מסיבה זו, קיימת התווית נגד במתן צפלוספורינים למטופל שפיתח תגובה אלרגית קשה/אנאפילקסיס לפניצילין. יחד עם זאת, אין מניעה ממתן פומי של צפלוספורינים למטופל שפיתח תגובה אלרגית קלה לפניצילין.

עקיצות חרקים

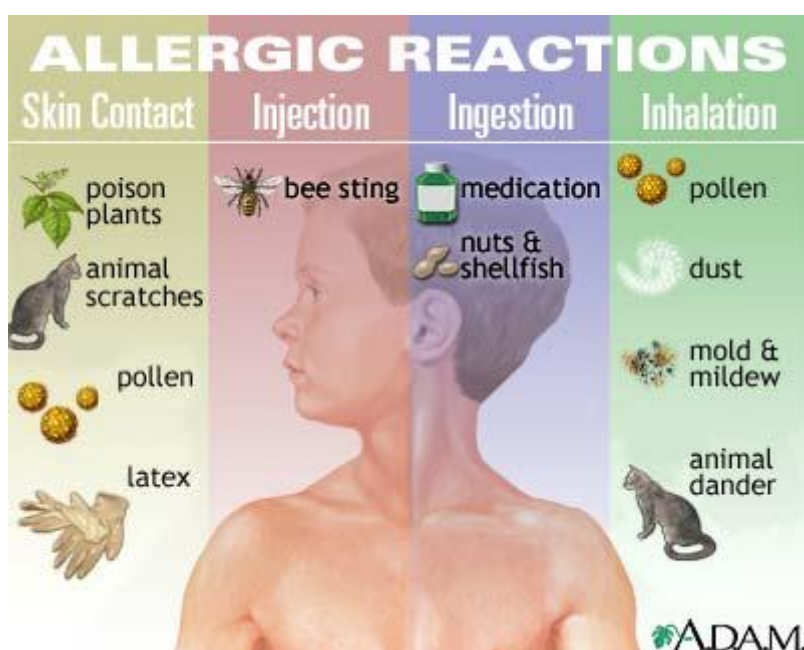
עקיצות חרקים מהוות את הסיבה העיקרית לתמותה כתוצאה מתגובות אלרגיות ואנאפילקסיס. מבין החרקים, הגורם הנפוץ ביותר הינו עקיצת דבורה. ההערכה היא שבארה"ב נפגעים מדי שנה כ 13 מיליון בני אדם מעקיצות דבורים, מתוכם מתים כ 50-100 משנית לתגובה אנאפילקטית. בנוסף, תגובות אלרגיות קשות מדווחות גם בעקבות עקיצת צרעה, דבור, ונמלים (בעיקר "נמלת האש").

קומפלקסים אנטיגן-נוגדן

תופעות אלרגיות (עד אנאפילקסיס) עלולות להתפתח כתוצאה מקישור של אנטיגן לנוגדן, והפעלה ישירה של מע' המשלים. ממנגנון זה נפוץ בעיקר לאחר עירוי דם ומוצריו – לרוב אצל מטופלים הנזקקים לעירוים חוזרים.

שפעול ישיר

תרופות אנלגטיות רבות מקבוצת האופיאטים עלולות לגרום לתגובות אלרגיות קשות ואנאפילקסיס – במנגנון של שחרור הסטאמין (ללא יצירת נוגדנים מסוג IgE). גם תגובות אלרגיות להזרקת חומר ניגוד במהלך ביצוע בדיקות הדמייה, נחשבות לכאלו הנגרמות שלא במנגנון אימוני (אלא ככל הנראה ע"י שחרור ישיר של היסטמין).



אנאפילקסיס – הגדרות ואפידמיולוגיה

תגובה אנאפילקטית הינה סנדרום (אוסף של סימפטומים וסימנים) קליני, ומשך – נדרשת אחידות בהגדרה. לאחר שנים רבות של אי בהירות ואי הסכמה בנושא, התווה המכון האמריקאי לאלרגיה ומחלות זיהומיות סט של קריטריונים קליניים לאבחנת אנאפילקסיס (או תגובה אנאפילקטית) :

BOX 117-1 CLINICAL CRITERIA FOR DIAGNOSING ANAPHYLAXIS

Anaphylaxis is highly likely when any one of the following three criteria is fulfilled:

1. Acute onset of an illness (minutes to several hours) with involvement of the skin, mucosal tissue, or both (e.g., generalized hives, pruritus or flushing, swollen lips-tongue-uvula)
AND AT LEAST ONE OF THE FOLLOWING:
 - a. Respiratory compromise (e.g., dyspnea, wheeze-bronchospasm, stridor, reduced PEF, hypoxemia)
 - b. Reduced BP or associated symptoms of end-organ dysfunction (e.g., hypotonia [collapse], syncope, incontinence)
2. Two or more of the following occurring rapidly (minutes to several hours) after exposure to a likely allergen for that patient:
 - a. Involvement of the skin-mucosal tissue (e.g., generalized hives, itch-flush, swollen lips-tongue-uvula)
 - b. Respiratory compromise (e.g., dyspnea, wheeze-bronchospasm, stridor, reduced PEF, hypoxemia)
 - c. Reduced BP or associated symptoms (e.g., hypotonia [collapse], syncope, incontinence)
 - d. Persistent gastrointestinal symptoms (e.g., crampy abdominal pain, vomiting)
3. Reduced BP after exposure to known allergen for that patient (minutes to several hours):
 - a. Infants and children: low systolic BP (age specific) or greater than 30% decrease in systolic BP*
 - b. Adults: systolic BP of less than 90 mm Hg or greater than 30% decrease from that person's baseline

*Low systolic blood pressure for children is defined as less than 70 mm Hg from 1 month to 1 year, less than $70 \text{ mm Hg} + 2 \times \text{age}$ from 1 to 10 years, and less than 90 mm Hg from 11 to 17 years.

שכיחות ההופעה של אנאפילקסיס אינה ידועה בוודאות. ההערכה הרווחת הינה שמדובר בסד"ג של כ 20 מקרים בשנה לכל 100,000 תושבים (כלומר, במדינת ישראל הצפי הוא לכ 1600 מקרים בשנה). התמותה המשוערת נעה בסביבות 0.6% (כלומר, במדינת ישראל הצפי הוא לכ 8 מקרי מוות בשנה).

הגורם האטיולוגי נשאר לא ידוע בכשליש מהמקרים. בין המקרים הידועים, הנפוצים ביותר הינם מוצרי מזון, עקיצות דבורים, ושימוש פראנטרלי באנטיביוטיקה (בעיקר ממשפחת הפניצילינים).

הסתמנות קלינית

תגובה אנאפילקטית מערבת לרוב איברים ומערכות "עשירים" בתאי מאסט ובאזופילים, קרי – עור וריריות, מע' הנשימה (עליונה ותחתונה), מע' קרדיווסקולרית, מע' העיכול, ומע' העצבים הפריפרית. ה"התקפים" שונים בעוצמתם ובמשכם, כתלות במידת החשיפה לאלרגן (צורת החשיפה, כמות החומר, ריכוזו, משך החשיפה, וכדו') וב"רגישות" האיבר/מערכת שנחשפו. מרכיב חשוב הינו מהירות הופעת התסמינים – לרוב בין 5-30 דקות מרגע החשיפה (בחשיפה פראנטרלית), ולעיתים עד שעתיים (בחשיפה אנטרלית). ככל שהתסמינים מופיעים מוקדם יותר – כך ה"התקף" והשפעותיו חמורים יותר. לעיתים, התסמינים חולפים לאחר מס' דקות (עם או ללא טיפול) וחוזרים כעבור שעתיים – תופעה המוגדרת כ"אנאפילקסיס ביפאזי". תמותה נגרמת לרוב כתוצאה מ collapse המודינמי או כשל נשימתי (משנית לחסימת דרכי אוויר עליונות, ברונכוספאזם קשה, או תמונה קלינית דמוית בצקת ריאות). ב 88% מהמקרים יופיעו גם אורטיקריה ו/או אנגיודמה, אך יש לזכור כי ב 10% מהמקרים ההסתמנות הקלינית תכלול רק בצקת לארינגיאלית ו/או התמוטטות המודינאמית.

תחילת ההסתמנות הקלינית ברוב המקרים הינה עורית. המטופל חווה תחושת חום סיסטמי, עקצוצים באזורים שונים בפלג הגוף העליון, וגרד. לעיתים קרובות מופיעה גם נפיחות רקמות רכות (עפעפיים, לשון, שפתיים, וכדו'). בהמשך מופיעים סימנים רספירטוריים (צרידות, שיעול, קוצר נשימה, צפצופים, וכדו'). ירידה בלחץ הדם תתבטא כחולשה, סחרחורת או סינקופה. במידה ויש מעורבות של מע' העיכול, יופיעו כאבי בטן עוויתיים, בחילות, הקאות, ושלשול.

בבדיקה הגופנית ניתן למצוא טכיפניאה, טכיקרדיה, לחצי דם נמוכים, עור סמוק וחם, נזלת, דמעת, ריור יתר, צרידות, צפצופים וחרחורים מפושטים ע"פ שתי הריאות, אורטיקריה וקונג'וקטיביטיס. המטופל עשוי להימצא בהכרה מעורפלת/מצב בלבולי בשל לחצי דם נמוכים ו/או היפוקסמיה.

Table 117-1 Clinical Manifestations of Anaphylaxis and Related Pathophysiology

ORGAN SYSTEM	REACTION	SYMPTOMS	SIGNS	PATHOPHYSIOLOGY
Respiratory tract Upper	Rhinitis	Nasal congestion Nasal itching Sneezing	Nasal mucosal edema Rhinorrhea	Increased vascular permeability Vasodilation Stimulation of nerve endings
	Laryngeal edema	Dyspnea Hoarseness Throat tightness Hypersalivation	Laryngeal stridor Supraglottic and glottic edema	As above, plus increased exocrine gland secretions
Lower	Bronchospasm	Cough Wheezing Retrosternal tightness Dyspnea	Cough Wheeze, rhonchi Tachypnea Respiratory distress Cyanosis	As above, plus bronchiole smooth muscle contraction
Cardiovascular system	Circulatory collapse	Light-headedness Generalized weakness Syncope Ischemic chest pain	Tachycardia Hypotension Shock	Increased vascular permeability Vasodilation Loss of vasomotor tone Increased venous capacitance
	Dysrhythmias	As above, plus palpitations	ECG changes: Tachycardia Nonspecific and ischemic ST-T wave changes Right ventricular strain Premature atrial and ventricular contractions Nodal rhythm Atrial fibrillation	Decreased cardiac output Decreased mediator-induced myocardial suppression Decreased effective plasma volume Decreased preload Decreased afterload Hypoxia and ischemia Dysrhythmias Iatrogenic effects of drugs used in treatment Preexisting heart disease
	Cardiac arrest		Pulseless ECG changes: Ventricular fibrillation Asystole	
Skin	Urticaria	Pruritus Tingling and warmth Flushing Hives	Urticaria Diffuse erythema	Increased vascular permeability Vasodilation
	Angioedema	Nonpruritic extremity, periorbital and perioral swelling	Nonpitting edema, frequently asymmetric	Increased vascular permeability
Eye	Conjunctivitis	Ocular itching Increased lacrimation Red eye	Conjunctival inflammation	Stimulation of nerve endings
Gastrointestinal tract		Dysphagia Cramping, abdominal pain Nausea and vomiting Diarrhea (rarely bloody) Tenesmus	Nonspecific	Increased mucus secretions Gastrointestinal smooth muscle contraction
Miscellaneous central nervous system		Apprehension Sense of impending doom Headache Confusion	Anxiety Seizures (rarely) Coma (late)	Secondary to cerebral hypoxia and hypoperfusion Vasodilation
Hematologic	Fibrinolysis and disseminated intravascular coagulation	Abnormal bleeding and bruising	Mucous membrane bleeding, disseminated intravascular coagulation Increased uterine tone Vaginal bleeding	Mediator recruitment and activation Uterine smooth muscle contraction Bladder smooth muscle contraction
Genitourinary		Pelvic pain Vaginal bleeding Urinary incontinence	Urinary incontinence	

טבלה מס' 3 : אנאפילקסיס – הסתמנות קלינית

טיפול

אנאפילקסיס הינה תסמונת המתפתחת במהירות, וכפי שצוין מעלה – עלולה להיות מסכנת חיים. מכיוון שכך, הטיפול הינו משולב (טיפול מונע + טיפול תומך + טיפול תרופתי), ומכוון לעכב את שחרור המדיאטורים ו/או את השפעתם על הרקמות השונות.

טיפול מונע/טיפול תומך

נהוג לתת טיפול מונע למטופלים עם נטיה לתגובות אלרגיות, כאשר הם עתידים להיחשף לחומר אליו קיים חשש שיפתחו תגובה אלרגית/אנאפילקסיס. הטיפול המונע כולל לרוב שילוב של אנטיהיסטמינים וסטרואידים – ע"פ פרוטוקולים מקובלים. גישה זו נפוצה בעיקר כ"הכנה" לקראת הדמיה המשלבת שימוש בחומר ניגוד.

כאשר מטופל נחשף לאלרגן ידוע, עוד טרם הופעת תסמינים, מומלץ ליטול פומית אנטיהיסטמין (כגון – אהיסטון, פנרגאן, זילרג'י, וכדו'). במידה ומופיע אחד מהתסמינים המחשידים לתגובה אנאפילקטית – מומלץ להשתמש במזרק אוטומטי של אדרנאלין (אפיפן). על השפעות האדרנלין יפורט בהמשך.

במידה והחשיפה הינה לעקיצת דבורה, מומלץ לנקוט באמצעים שונים לשם האטת פיזור הארס (הנחת הגפה בתנוחה דפנדנטית, קירור מקומי, הסרה עדינה של העוקץ תוך הימנעות מלחץ מקומי העלול לשחרר כמות נוספת של ארס).

במידה והמטופל מתלונן על חולשה/סחרחורת – יש להשכיבו פרקדן על מצע קשיח, ולהרים את רגליו.

טיפול תומך - צוות EMS

הגישה הכללית הינה ע"פ סדר קדימויות כמקובל (A-B-C), בדגש על :

- השגת שליטה מוקדמת על נתיב האוויר, אצל מטופלים הסובלים מצרודות או נפיחות גוברת בלשון.
- מתן חמצן במסיכה למטופלים הסובלים מתסמינים רספירטוריים.
- השגת גישה ורידית/IO, והזלפת נוזלים "נדיבה" תוך ניטור מדדים המודינאמיים.
- ניטור המטופל.

טיפול תרופתי

אדרנאלין

תרופת הבחירה לטיפול באנאפילקסיס בשל פעילותה האגוניסטית על רצפטורים אדרנרגיים מסוג אלפא וביתא. האפקט האלפא-אגוניסטי מגביר את התנגודת הפריפרית, מקטין את חדירות הממברנות בנימיות, ומעלה את לחץ הדם. האפקט הביתא-אגוניסטי גורם לברונכודילטציה, מגביר את האינטרופיות והכרונטרופיות של המיוקארד, ומעודד ייצור cAMP תוך תאי (מעכב שחרור מדיאטורים נוספים).

יחד עם זאת, יש לזכור כי לאדרנלין עלולה להיות השפעה שלילית – בעיקר אצל מטופלים מעל גיל 50, בכאלה הסובלים ממחלת לב קודמת, בעת שימוש במינונים גבוהים, ובמתן תוך ורידי. אדרנאלין עלול לגרום לעליה חדה בלחץ הדם, טאכיאריטמיות, ואיסכמיה לבבית. צורת המתן של אדרנאלין תלויה בחומרת ההסתמנות הקלינית, ובמידת המעורבות המערכתית. במצבים קלים ניתן להסתפק במתן אדרנאלין באינהלציה או בהזרקה תת-עורית. במצבים קשים יותר, כאשר יש אורטיקריה ממושטת וסימנים קליניים לירידה בפרפוזיה - התרופה ניתנת תוך שרירית. במקרים קיצוניים ובמצבי החיאה ניתן לתת אדרנאלין גם בהזלפה תוך ורידית.

המינון המקובל למתן באינהלציה הינו $0.25-0.5 \text{ mg/kg}$. מינון מקסימאלי (לאינהלציה בודדת) 5 mg . ניתן לחזור על המנה כעבור 10 דקות – במידה ואין שיפור בתסמינים. המינון המקובל למתן בהזרקה תת-עורית/תוך שרירית הינו 0.01 mg/kg . מינון מקסימאלי $0.4-0.5 \text{ mg}$ למנה בודדת. ניתן לחזור על המנה (עוד פעמיים נוספות) כעבור 10 דקות. המינון המקובל במתן תוך ורידי (במקרים בהם המטופל מצוי במצב של שוק ואינו משתפר למרות טיפול באדרנלין IM ונוזלים IV) הינו $1-10 \text{ mcg/min}$, ובתינוקות וילדים 0.1 mcg/kg/min .

אנטיהיסטמינים

נחשבים כ"תרופת קו שני" ביחד עם אדרנאלין – לטיפול באנאפילקסיס, או כ"תרופת קו ראשון" לטיפול במצבים קלים יותר של אלרגיה. האנטיהיסטמינים חוסמים (תחרותית) את הרצפטורים להיסטמין ב"אברי המטרה", וע"י כך מקטינים את ההשפעה הקלינית של ההיסטמין המופרש לדם.

כיום ישנם 7 סוגים של אנטיהיסטמינים המיועדים לפעול כנגד רצפטורים מסוג H1. הנפוץ ביותר בשימוש הינו הדיפנהידראמין, שיכול להינתן פומית, תוך שרירית או תוך ורידית (בהתאם לחומרת התסמינים).

קיימות עבודות התומכות במתן משולב של חוסמי H1 וחוסמי H2 – מתוך מטרה להגביר ככל הניתן את ההשפעה האנטיהיסטמינית. חוסמי H2 מעכבים את פעילות ההיסטמין בעיקר על שריר הלב וכלי הדם. הנפוץ ביותר בשימוש בקבוצה זו הינו הרניטידין (זנטק).

ביתא אגוניסטים ואנטיכולינרגים באינהלציה

ניתנים במקרים של ברונוכוספאזם משמעותי (כחלק מתסמיני האנאפילקסיס) שלא הגיבו לטיפול באדרנאלין ואנטיהיסטמינים. מינונים דומים לאלו המקובלים בהתקף אסטמה. השימוש באירובנט כחלק מהטיפול בברונוכוספאזם מישני לתגובה אלרגית/אנאפילקסיס שנוי במחלוקת. ההגיון הפיזיולוגי מאחורי שימוש בתרופות אלה = עיכוב יצירת cGMP תוך תאי המוביל לעיכוב בשחרור מדיאטורים נוספים. בפועל – אין עבודות קליניות פרוספקטיביות אשר הוכיחו את יעילות השימוש בתרופה זו כחלק מהארסנל הטיפולי באנאפילקסיס. המינון המקובל דומה לזה הניתן בהתקף אסטמה.

סטרואידים

האפקט של סטרואידים מתחיל להופיע לרוב כ 4-6 שעות מרגע המתן, ולפיכך – יעילותם בשלבים האקוטיים של ההתקף נמוכה. סטרואידים יעילים בעיקר כטיפול במרכיב של הברונוכוספאזם, וכן להפחתת האפקט הביפאזי של ההתקף. הטיפול המקובל כולל מנה ח.פ של סטרואידים IV, ובהמשך – טיפול פומי למשך 7-10 ימים.

עירוי נוזלים וואזופרסורים

כתוצאה מהאפקטים השונים של המדיאטורים המשתחררים במהלך התגובה האנאפילקטית (ואזודילטציה, עליה בחדירות כלי הדם, וכדו') – התמונה הקלינית השלטת הינה של warm shock. הטיפול משולב לכל אורכו במתן כמויות גדולות (0.5-1 lit/hour) של קריסטל ואידים, תוך מעקב אחר לחץ הדם, cvp ותפוקת השתן. אצל מטופלים שלא הגיבו לאדרנלין ונוזלים – ניתן לשקול תוספת של קולואידים (לדוגמא – אלבומין 5%).

במקרים בהם לחץ הדם נשאר נמוך למרות טיפול מאסיבי בנוזלים ($cvp > 12 \text{ mmHg}$), ניתן להתחיל עירוי דופאמין במינון של 5 mcg/kg/min ולטטר הדרגתית. במידה ואין תגובה מספקת לאחר הגעה למינון מקסימאלי – ניתן להוסיף עירוי של אלפאפרסורים (דוגמת נוראפינפרין).



תמונה מס' 10 : שימוש עצמי באפיפן לטיפול בתגובה אלרגית/אנאפילקסיס