

ציאנידים

רקע

ציאניד נחשב לרעל המוכר ביותר בהיסטוריה של האנושות. רעילותו ידועה עוד מהעת העתיקה בה נעשה שימוש בצמחים המכילים תרכובות שונות של ציאנידים. לדוגמא – הקיסר הרומי נירון נהג להרעיל את המים של אויביו באמצעות תמיסה מפרי הדפנה (המכיל ריכוז גבוה של ציאנוגנים).

תרכובת המימן הציאנידי (חומצה ציאנית = HCN) הורכבה לראשונה ע"י כימאי בשם שיל, שאף מצא את מותו כתוצאה מחשיפה לחומר שגילה. השם ציאניד ניתן לחומר עקב הגוון הכחול העז שלו (כחול פרוסי). כיום, ציאנידים משמשים כאבני יסוד בתהליכי יצור של מגוון תעשיות (מתכות, חומרי צבע, חומרי הדברה, דפוס, ועוד). בנוסף – ציאנוגנים (חומרים מהם ניתן ליצור תרכובות של ציאניד) מצויים בטבע בצמחים מזן ה- PRUNUS (הכוללים בין השאר – אפרסק, שקדים, דובדבנים, שזיפים, ועוד).

שימוש בציאנידים בשדה הקרב הוצע לראשונה ע"י נפוליאון במהלך המערכה בין צרפת לפרוסיה. הרעיון היה למרוח את קצות הכידונים (שהיו "מלבישים" על הרובים) בתמיסה המכילה ציאניד, וע"י כך להגדיל את הנזק הנגרם כתוצאה מדקירה של הכידון. בתרכובת גזית המכילה ציאניד (גז הנוצר כתוצאה מהתאדות של חומצה ציאנית = HCN) נעשה לראשונה שימוש במהלך מלחמת העולם ה- I (ע"י הצרפתים), אך שימוש זה נזנח משהתברר שהרעל מתנדף במהירות בשטחים פתוחים מבלי לגרום נזק משמעותי לכוחות האויב. כשנה מאוחר יותר חודשו הניסיונות תוך שימוש בתרכובת הכלורידית של ציאניד (CICN), אשר נוטה פחות להתנדף – ובנוסף גורמת לנזק מקומי לרירות (בעיקר עיניים, אף, פה, ודרכי נשימה עליונות). במלחמת העולם ה- II השתמשו הגרמנים בציאניד בתהליך הייצור של ה- ZYKLON B – אשר שימש כאמצעי העיקרי להשמדת מיליוני יהודים בתאי הגזים. בשנות ה- 80 של המאה הקודמת דווח על שימוש בציאניד בשדה הקרב במלחמת אירן-עירק.



תמונה מס' 1 : ZYKLON B

מקרי מוות רבים (חלקם מכוונים וחלקים תוצאה של תאונות) בספרות דווחו כתוצאה מחשיפה לציאניד שלא בשדה הקרב. בשנת 1984 גרמה דליפת גז (isocyanate) במפעל לייצור חומרי הדברה בעיר Bhopal שבהודו למותם של כ 5000 בני אדם, ולפציעתם של עוד כ 200,000 בני אדם. בשנת 1978 נעשה שימוש בתמיסה המכילה ציאנידים במהלך ההתאבדות ההמונית של מאמיני הכומר ג'ים ג'ונס. הרמן גרינג עצמו התאבד בתא הכלא שלו במהלך משפטי נירנברג.

בהתחשב ברקע ההיסטורי העשיר של ציאניד, אין זה מפתיע שבעידן המודרני נעשו מס' ניסיונות להשתמש בתרכובות של ציאנידים במסגרת פעולות טרור. במהלך פעולת הטרור במרכז הסחר העולמי בשנת 1993 נעשה ניסיון להשתמש בציאניד בכדי להגביר את מימדי הפגיעה. גם בפיגוע המפורסם ברכבת התחתית של טוקיו (שבו נעשה שימוש בגז SARIN) היה ניסיון לשלב תרכובות של ציאניד. ארגון אל-קעידה ניסה להוציא לפועל מס' פיגועים במטרות אמריקאיות תוך שימוש בתרכובות המכילות ציאניד – ניסיונות שלמרבה המזל סוכלו.

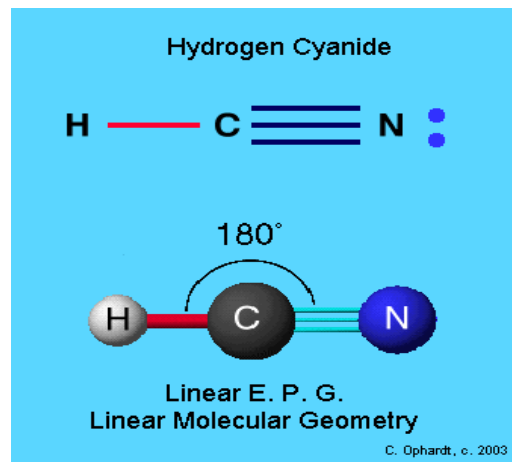


תמונה מס' 2 : הדליפה במפעל ההודי ב Bhopal

פיזיולוגיה ופתופיזיולוגיה

חשיפה לתרכובות המכילות ציאנידים יכולה להתקיים במגוון רחב של אופנים (שאיפה, בליעה, דרך העור והריריות), כאשר המנגנון הנפוץ ביותר הינו שאיפה של גזים רעילים המכילים תרכובות של ציאניד. שתי התרכובות הנפוצות ביותר הינן החומצה הציאנית (HCN) והכלוריד ציאנאט (CICN).

החומצה הציאנית הינה תרכובת מסיסה במים, שנקודת הרתיחה שלה בטמפרטורה של 25.7 מעלות צלזיוס, היא בעלת כושר נדיפות גבוה וכן ניחוח אופייני של שקדים מרים. נקודת הרתיחה של תרכובת הכלוריד ציאנאט הינה בטמפ' של 12.9 מעלות צלזיוס, וכושר ההתנדפות שלה נמוך מזה של החומצה הציאנית. בנוסף לתרכובות הנ"ל, ציאניד קיים גם במס' תרכובות כמלח (יחד עם נתרן, אשלגן, קלציום, ועוד). בעירה של תרכובות אלה גורמת לשחרור חומצה ציאנית בריכוז גבוה.

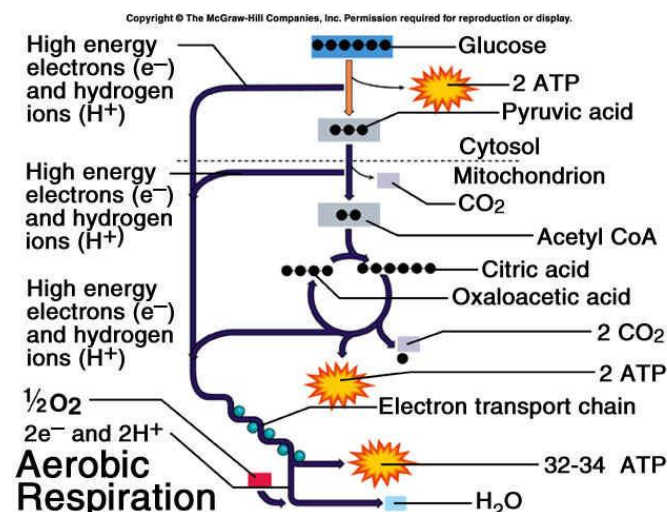


תמונה מס' 3 : HCN – מבנה מולקולארי

ללא קשר לאופן החשיפה ולתרכובת אליה נחשף החולה, בסופו של התהליך משוחרר ציאניד לדם – והוא הגורם לתופעות הרעילות הקשות.

מולקולת הציאניד גורמת לעיכוב פעילותם של מס' אנזימים, שהחשובים שבהם – קסנטין אוקסידאז, קרבוניק אנהידראז, וציטוכרום אוקסידאז. עיכוב פעילותו התוך תאית של הציטוכרום אוקסידאז הוא הגורם לתופעות הקליניות הנצפות כתוצאה מהרעלת ציאניד.

במהלך "נשימה תאית" וייצור אנרגיה תוך תאי נורמאלי גלוקוז מתפרק בציטופלזמה ליצירת פירובאט. הפירובט "נודד" למיטוכונדריה ושם משמש מרכיב אינטגראלי בשרשרת העברת האלקטרונים וייצור מולקולות ה-ATP (מעגל קרבס). תהליך זה מתווך באמצעות האנזים המיטוכונדריאלי ציטוכרום אוקסידאז, שביחד עם חמצן - מאפשר את ייצור האנרגיה הדרושה לפעילות התא.



תמונה מס' 4 : "נשימה" אירובית תאית

כתוצאה מעיכוב פעילות הציטוכרום אוקסידאז נפסק למעשה ייצור האנרגיה האירובי בתא, ולא נעשה שימוש תוך תאי בחמצן. בלית ברירה מופעל המנגנון החליפי של ייצור אנרגיה אנאירובי (ללא שימוש בחמצן) – מנגנון שלא מצליח לאורך זמן לייצר את כמויות האנרגיה הדרושות לפעילות התא, וכן שתוצר הלואי העיקרי שלו הינו החומצה הלקטית. מבחינה פתופיזיולוגית, התאים הראשונים שייפגעו כתוצאה מהמחסור שנוצר באנרגיה זמינה יהיו הנוירונים, ומיד לאחר מכן תאי המיוקרד. לפיכך, הסימנים הקליניים שנמצא בהרעלת ציאניד נובעים למעשה משילוב של פגיעה מוחית ופגיעה לבבית. בנוסף לנ"ל ציאניד גורם לפגיעה בנוירונים באמצעות שני מנגנונים נוספים : האחד משלב שפעול של נוירטרנסמיטורים אקסיטטורים ואקומולציה של קלציום תוך תאי (הנוירונים בגרעינים הבאזאליים רגישים במיוחד למנגנון פגיעה זה), והאחר משלב דיכוי פעילות האנזים גלוטאמאט דקרבוקסילאז, ומישנית לכך פגיעה ביכולת הייצור של GABA = הורדת הסף לפרכוסים.

קליניקה

ההסתמנות הקלינית של הרעלת ציאניד עשויה להיות מגוונת – כתלות בחומר אליו נחשף החולה, צורת החשיפה ומנת החשיפה. הסימנים הקליניים כוללים שילוב של פגיעה נוירוטוקסית (CNS) וקרדיוטוקסית. חשיפה לגז HCN במינון של 300 ppm תביא למוות בתוך מס' דקות, בעוד שחשיפה למינון של 100 ppm עלולה להיות פטאלית לאחר 30-60 דקות. בליעה של HCN 50 mg או KCN 200 mg גם כן תהיה פטאלית בתוך מס' דקות. מינונים פטאליים - בשלב הראשון שלאחר החשיפה (לרוב בתוך 15-30 שניות) תופיע היפרפניאה (נשימות מהירות ועמוקות) כתוצאה מגירוי ישיר של מרכז הנשימה בגזע המוח. בהמשך החולה יאבד את ההכרה, תופיע אפניאה (בתוך 5 דקות מהחשיפה) ולבסוף דום לב ומוות (בתוך 8 דקות מהחשיפה).

המהלך הקליני לאחר חשיפה למינונים קטנים יותר – מעט ארוך ומגוון יותר. החולה מפתח בשלב הראשון קוצר נשימה, כאבי ראש, חולשה, סחרחורת, בחילות והקאות, סומק ומצב בלבולי חריף. בהמשך עלולים להופיע פרנסיים, אובדן הכרה והיעדר תגובת אישונים. התגובה הלבבית מתבטאת בעליה ראשונית בלחץ הדם מלווה בטכיקרדיה, ובהמשך סימנים לירידה בפרפוזיה, ברדיקרדיה, חסם עלייתי-חדרי, הפרעות קצב חדריות, ולבסוף אסיסטולה.

בנוסף למימצאים הנ"ל (הנובעים מהשפעתו הטוקסית של ציאניד), חשיפה לכלוריד ציאנאט (CICN) תתבטא גם בפגיעה קשה בריריות (דמעת, נזלת, הפרשת ריר מדרכי הנשימה העליונות), שיעול ואף התפתחות אי ספיקה נשימתית משנית ל ARDS (כתוצאה מפגיעה ישירה באלוואולים). למלחי ציאניד אלקאליים יש אפקט קורוזיבי חזק, ולפיכך (בנוסף לאפקט הטוקסי הסיסטמי) עלולות להופיע כוויות כימיות בעור ובריריות מערכת העיכול. ממצא קליני שנהוג להזכירו רבות הינו הופעת ריח אופייני של שקדים מרים, אך לרוע המזל רק לכ 50% מהאנשים יש יכולת לחוש בריח אופייני זה. ממצא קליני לא ספציפי נוסף – עור סמוק בצבע דובדבן (עקב ריכוז גבוה יחסית של חמצן בדם הוריד). ממצא זה יכול שיופיע גם במצבים אחרים (כגון הרעלת פחמן חד-חמצני).

Symptoms	Signs
<ul style="list-style-type: none"> • Headache • Confusion • Dyspnea • Chest Tightness • Nausea 	<ul style="list-style-type: none"> • Altered Mental Status (e.g., confusion, disorientation) • Seizures or Coma • Mydriasis • Tachypnea/Hyperpnea (early) • Bradypnea/Apnea (late) • Hypertension (early)/ Hypotension (late) • Cardiovascular Collapse • Vomiting • Plasma Lactate Concentration ≥ 8 mmol/L

תמונה מס' 5 : סימנים וסימפטומים בהרעלת ציאניד

אבחנה מבדלת

חולה עם ממצאים קליניים המחשידים להרעלת ציאניד – מציג אתגר אבחנתי בפני המטפל. סימנים קליניים של הרעלה חמורה (שינוי במצב ההכרה, ירידה בפרפוזיה, פרכוסים, הפרעות קצב) עלולים להיגרם עקב חשיפה למספר רב של רעלים אחרים, ביניהם – סליצילאטים, נוגדי דכאון טריציקליים, איזוני אזיד, סטריכנין, ועוד. אנמנזה של חשיפה לגז/עשן מרחיבה את האבחנה המבדלת לטוקסינים נוספים, כגון – מימן סולפידי, פחמן חד-חמצני, מתיל הלידים, מתאן, ועוד. סימנים נירולוגיים בולטים (כגון פרכוסים) עלולים להעלות חשד כי מדובר בהרעלת זרחנים אורגניים, אולם יש לזכור שחשיפה כזו תהיה מלווה בתסמינים אופייניים ל"חולה הנוזל" (קרי – דמעת, ריור ניכר, הזעה מרובה, שלשולים, וכדו'). ההשפעה המקומית של כלורו-ציאניד דומה להשפעתם של חומרים איריטנטיים שונים, כגון – כלורידים, כלור אמינים, אמוניה, ועוד.

מעבדה

בדיקות מעבדה ספציפיות לאבחון הרעלת ציאניד אינן בנמצא בשגרה. בדיקות אלו עורכות זמן רב, הן יקרות לביצוע, יש לבצען מיידית על דם מלא ובתנאי מעבדה אופטימאליים, והן משמשות בעיקר לצרכי מחקר – ולא כאמצעי עזר אבחנתי במלר"ד. לעומת זאת, קיימים ממצאים מעבדתיים האופייניים להרעלת ציאניד (אם כי אינם ספציפיים להרעלה זו). הממצא המעבדתי הבולט ביותר הינו חמצת מטאבולית המלווה בערכים גבוהים של לקטט בדם (כתוצאה מהמעבר למטבוליזם אנאירובי). במחקר שנעשה על הרעלת ציאניד אצל נפגעים משאיפת עשן, נמצא כי לריכוז לקטט בדם בערך שמעל 8 mmol/l רגישות של 94% וסגוליות של 70% לאבחון הרעלת ציאניד (שהוגדרה כריכוז ציאניד בדם בערכים של למעלה מ 1 mg/l). ערך הניבוי השלילי עמד על 98% (כלומר – ערכים תקינים של לקטט בדם שוללים למעשה הרעלת ציאניד בעלת אפקט קליני משמעותי). יחד עם זאת חשוב לזכור שריכוז הלקטט בדם עולה במגוון רחב של מחלות ומצבים קליניים קשים, ולכן ערך הניבוי של הבדיקה חייב להיות מותאם לתרחיש החשיפה. עוד יצוין כי מעקב מעבדתי אחר רמות הלקטט בדם משמש ככלי עזר להערכת התגובה לטיפול אנטידוטאלי (ראה מטה). ממצאים מעבדתיים אופייניים נוספים כוללים – עליה בלחץ החלקי של חמצן בדם ורידי (כתוצאה מהעובדה שהתאים לא מסוגלים להשתמש בחמצן לצורך ייצור אנרגיה אירובי), עליה ברמת הגלוקוז בדם, וקיצור מקטע ה ST בתרשים האק"ג (תופעת R on T).

טיפול

הטיפול בנפגע הסובל מהרעלת ציאניד כולל מס' מרכיבים :

1. הרחקה וטיהור (מניעת חשיפה נוספת).
2. מתן אנטידוטים ספציפיים (מזעור ההשפעה הטוקסית של ציאניד).
3. טיפול תומך (סיוע נשימתי, תמיכה המודינמית, וכדו').

הרחקה וטיהור

נפגע שחולץ מאתר שריפה, וחשוד כסובל מהרעלת ציאניד עקב שאיפת HCN – יש להסיר את בגדיו ולשטוף את העור במים וסבון. יש לשטוף פצעים פתוחים וכוויות באמצעות סליין. במקרים של חשיפה לציאניד כתוצאה מבליעה – יש לבצע שטיפת קיבה (הכנסת זונדה וביצוע שטיפות באמצעות סליין) ולתת פחם פעיל (למרות שהפחם סופח רק כמויות קטנות מהציאניד במערכת העיכול). מטרת הפעולות הנ"ל – הפחתת המשך החשיפה לציאנידים.

אנטידוטים ספציפיים

קיימים מס' אנטידוטים ספציפיים לטיפול בהרעלת ציאניד. מנגנון הפעולה שלהם שונה, ולכל אחד מהם יתרונות וחסרונות (כפי שיפורט מטה). יודגש כי ההחלטה על מתן טיפול אנטידוטאלי הינה החלטה קלינית (בהתאם למצבו של המטופל), שכן "חלון הזמן הטיפולי" צר, וכאמור – לא קיימת בדיקת מעבדה מהירה וספציפית שניתן להסתמך עליה בהחלטה על טיפול. כמו כן, במקומות מסוימים בעולם (כגון בצרפת למשל) נהוג לתת את הטיפול האנטידוטאלי כבר בשלב הטיפול בשטח (טרום-בי"ח), מתוך מטרה להשיג אפקט מוקדם ככל האפשר (תזכורת – בהרעלות קשות התסמינים מופיעים בתוך דקות ספורות מרגע החשיפה).

ניטריטים

קיימות שתי תרופות מקבוצה זו, המקובלות כמרכיב בטיפול בהרעלת ציאניד = אמיל ניטריט וסודיום ניטריט. הראשונה ניתנת בשאיפה והשניה ניתנת IV. מנגנון הפעולה : הניטריטים גורמים להשריית מטהמוגלובינמיה (יצירת המוגלובין הקשור למולקולת ברזל בצורתה המחומצנת ferric +3). למטהמוגלובין שנוצר קיימת אפיניות חזקה לציאניד (יותר מהאפיניות של הציטוכרום התוך תאי) – ולפיכך "מתחרה" עם האנזים המיטוכונדריאלי על מולקולות הציאניד (ולמעשה מבצע "הסטה" של הציאניד

מהמיטוכונדריה). הציאנו-מטהמוגלובין שנוצר מקישור זה משמש כסובסטרט לאנזים חודנאז, אשר הופך את הציאניד לתיוציאנאט (הצורה הפחות טוקסית של ציאניד) שמופרש בשתן.

מנגנון נוסף שהוצע לפעילותם של הניטריטים = שיפור הפרפוזיה הכבדית באמצעות זודילטציה הנגרמת כתוצאה מיצירת NO, וע"י כך שיפור במטבוליזם הכבדי של ציאניד. מנגנון זה הוכח למעשה גם בשימוש בתרופות וזודילטטוריות אחרות (כגון – כלורפרומאזין) שאינן גורמות להשריית מטהמוגלובינימיה.

הבעיה : למטהמוגלובין אפיניות נמוכה מאוד לחמצן, ולכן – בהינתן הרעלת CO (שבמקרים רבים היא משולבת עם הרעלת ציאניד אצל נפגעי שאיפת עשן) עלולה מטהמוגלובינימיה משמעותית להחמיר את מצבו של המטופל (כאשר חלק מההמוגלובין מצוי בצורת מטהמוגלובין וחלק נוסף מצוי בצורת קרבוקסיהמוגלובין – ריכוז ההמוגלובין התקין שמסוגל לשאת חמצן נמוך מאוד = החמרת ההיפוקסיה התאית).

תופעות לוואי : שתי תופעות הלוואי העיקריות הן החמרת ההיפוסיה התאית (במנגנון שהוסבר מעלה) וירידה בלחץ הדם (כתוצאה מיצירת NO).

יתרונות : מתן מהיר (אמיל ניטריט בשאיפה – ע"י שבירת האמפולה סמוך לאפו ופיו של המטופל), מחיר זול יחסית.

חסרונות : בעייתי בשימוש במתאר טרום-בי"ח עקב קשיים בניטור הנפגע וחוסר יכולת לשלול הרעלת CO.



תמונה מס' 6 : אמיל ניטריט וסודיום ניטריט

סודיום תיאוסולפאט

אנטידוט נוסף הנמצא שנים רבות כאמצעי טיפולי בהרעלת ציאניד – בשילוב עם ניטריטים. מנגנון הפעולה : המסלול הטבעי בגוף האדם לביצוע דטוקסיפיקציה בעקבות הרעלת ציאניד הינו קישור לסולפור ויצירת תיאוציאנאט (SCN). התיאוציאנאט פחות רעיל לגוף האדם, ומופרש בשתן. מסלול מטבולי זה מתווך באמצעות פעולת האנזים המיטוכונדריאלי רודנאז. הסודיום תיאוסולפאט משמש כסובסטרט לתהליך (מקור לסולפור הדרוש לצורך קיום הריאקציה).

הבעיה : מבין האנטידוטים הקיימים כיום הסודיום תיאוסולפאט נחשב לפחות פוטנטי (כיון שפעילותו מתווכת ע"י ריאקציה אנזימית שאורכת זמן), ולפיכך – הוא ניתן בשילוב עם אנטידוטים נוספים (ניטריטים או הידרוקסיקובאלאמין).

תופעות לוואי : ירידת לחץ דם (בעיקר בעת מתן מהיר של התרופה, ולפיכך יש להזליפה בתוך 10 דקות), תופעות אלרגיות שונות עד כדי אנאפילקסיס (עקב שכיחות גבוהה יחסית של רגישות לסולפה באוכלוסיה).

יתרונות : תרופה זולה (בהשוואה לאנטידוטים האחרים), קיימת בשימוש כבר למעלה מ 30 שנה.

חסרונות : כמצוין מעלה.



תמונה מס' 7 : סודיום תיאוסולפאט

הידרוקסיקובאלאמין (ויטאמין B12)

אנטידוט הקיים בשימוש באירופה (בעיקר בצרפת) כבר למעלה מ 20 שנה. רק בשנים האחרונות "צבר תאוצה" עולמית – לאחר שאושר לשימוש בארה"ב (ע"י ה FDA) ליפני מס' שנים. בצרפת (ובעוד מס' מצומצם של מדינות באירופה) נעשה שימוש באנטידוט זה כבר במתאר טרום-בי"ח. יצוין כי התרופה נמצאת בשימוש יום-יומי כטיפול במצבים של חסר בויטאמין B12 (דוגמת אנמיה פרמיציזה) – אך לא במינונים המקובלים כטיפול בהרעלת ציאניד.

מנגנון הפעולה: ההידרוקסיקובאלאמין מכיל קובאלט, הנקשר באפיניות גבוהה לציאניד – ויוצר את המולקולה ציאנוקובאלאמין שאינה טוקסית לאדם, ומופרשת בשתן. בהרעלת ציאניד מקובל לתת שילוב של סודיום תיאוסולפאט והידרוקסיקובאלאמין – לאור מנגנוני הפעולה השונים והסינרגיזם בטיפול.

הבעיה: ההידרוקסיקובאלאמין הינו תרופה יקרה (עלות טיפול ממוצעת למטופל בודד נעה סביב 1500-2500 דולר), בעלת אורך חיי מדף קצרים (כשנתיים), ונזקקת לאחסון בתנאים מיוחדים (טמפ' של 25 מעלות והיעדר תאורה).

תופעות לוואי: עליה בלחץ הדם עם תחילת הטיפול (בעיקר בעת מתן מהיר של התרופה, ולפיכך יש להזליפה בתוך 15 דקות), תופעות אלרגיות שונות עד כדי אנאפילקסיס, דיסקולורציה של השתן (נצבע בצבע חום-אדמדם מישנית לריכוז הקובלט) שחולפת עצמונית תוך מס' ימים.

יתרונות: פעילות מהירה, נחשב כיום לאנטידוט היעיל ביותר כטיפול בהרעלת ציאניד, מיעוט תופעות לוואי.

חסרונות: עלות גבוהה, אורך חיי מדף קצרים.



תמונה מס' 8 : ערכת ציאנוקיט המכילה הידרוקסיקובאלאמין

דימתיל אמינופנול

אנטידוט הנפוץ בשימוש בגרמניה.

מנגנון הפעולה : בדומה לניטריטים – משרה מטהמוגלובינמיה.

הבעיה : תופעות לוואי קשות המרתיעות את מרבית המטפלים משימוש בתרופה זו.

תופעות לוואי : נמק באזור ההזרקה (במידה וניתן IM), חום גבוה.

יתרונות : ניתן לתת את התרופה IM, השריית המטהמוגלובינמיה מהירה יותר יחסית לניטריטים (בתוך 5 דקות).

חסרונות : עלול להשרות מטהמוגלובינמיה קשה וממושכת.

דיקובאלט אדטאט

אנטידוט הנפוץ בשימוש באנגליה.

מנגנון הפעולה : מכיל קובאלט הנקשר באפיניות גבוהה לציאניד בדומה למנגנון הפעולה של ההידרוקסיקובאלאמין.

תופעות לוואי : פגיעה בתפקוד הלב, אנגיואדמה.

יתרונות : פעילות מהירה יחסית (דומה להידרוקסיקובאלאמין).

חסרונות : תופעות לוואי קשות.

טיפול תומך

כאמור - טיפול תומך אגרסיבי, בשילוב עם מתן אנטידוטים, מהווים את עיקר מרכיבי הטיפול בהרעלת ציאניד. לטיפול התומך 3 מטרות עיקריות : שיפור החמצון ככל שניתן, שמירה על פרפוזיה רקמתית נאותה, טיפול בפרכוסים.

לפיכך, מרכיבי הטיפול התומך יכללו מתן חמצן בריכוז הגבוה ביותר האפשרי, סיוע נשימתי במידת הצורך, מתן נוזלים ואמינים ואזופרוסוריים לשמירה על לחץ דם סיסטולי מעל 100 מ"מ"כ, מתן בנזודיאזפינים כמקובל במקרה של הופעת פרכוסים, וניטור מדדים רציף.

מהלך קליני ומדדים פרוגנוסטיים

המהלך הקליני והפרוגנוזה במקרה של הרעלת ציאניד תלויים במגוון מרכיבים, ביניהם : החומר אליו נחשף המטופל, צורת החשיפה ומשכה, מחלות רקע ומצבים קליניים ניליים, מועד תחילת הטיפול האנטידוטאלי, ועוד.

נפגעי שאיפת עשן שהצליחו להיחלץ בכוחות עצמם מאתר השריפה (לאחר שנחשפו בין השאר ל HCN המשתחרר כאמור כתוצאה מבעירה של חומרים פלסטיים וחומרי צבע שונים) – יחלימו ברוב המקרים ללא צורך בהתערבות טיפולית נוספת.

לעומתם, נפגעים אשר נותרו לכודים בתוך בנין בוער ונחשפו לאורך זמן ל HCN בשאיפה, או לחילופין מטופלים שנפגעו כתוצאה מבליעת ציאניד – נחלקים לשתי תת קבוצות עיקריות : הרעלת ציאניד קטלנית – נפגעים אלה ימותו בתוך מס' דקות מרגע החשיפה, ולמעשה יימצאו ע"י צוותי ה EMS ללא רוח חיים.

הרעלת ציאניד מסכנת חיים – נפגעים אשר פתחו תופעות נוירולוגיות, קרדיאליות והמודינמיות קשות, אך עדיין לא מתו. טיפול אגרסיבי משולב בנפגעים אלה (הכולל ביצוע פעולות החייאה תוך כדי מתן אנטידוטים מוקדם ככל האפשר, ובהמשך טיפול תומך נרחב) – יכולים להתאושש בתוך מס' שעות מרגע החשיפה.

מבחינה פרוגנוסטית, מטופלים שנפגעו כתוצאה מהרעלת ציאניד ונשארו בחיים – עלולים לפתח בהמשך פגיעות נוירולוגיות ארוכות טווח, כגון : תסמינים פרקינסוניים, אטאקסיה, הפרעות בדיבור, ועוד.



מהספרות הרפואית

הידרוקסיקובאלאמין טרום-בי"ח לטיפול בנפגעי שאיפת עשן עם חשד להרעלת ציאניד :
8 שנות ניסיון מכבי האש בפריז

Clin Toxicol 2006

מבוא

שאיפת עשן בעקבות שריפה בחללים סגורים מהווה מקור שכיח ו"תת מאובחן" להרעלת ציאניד. מידי שנה מתים בארה"ב כ 4000 נפגעים משאיפת עשן בחללים סגורים – חלקם ככל הנראה משנית להרעלת ציאניד.

חומצה ציאנית (HCN) נוצרת כתוצאה מבעירה של חומרים סינטטיים המכילים חנקן ומימן, כגון – חומרי פלסטיק, ניילון, חומרי צבע, וכדו'. לעיתים קרובות ניתן למצוא רמות גבוהות של ציאניד בדם אצל נפגעים משאיפת עשן ששהו זמן ממושך בחלל סגור. ממצא זה משולב לרוב עם רמות גבוהות של פחמן חד חמצני (CO) בדם.

כיון שהרעלת ציאניד עלולה להיות פטאלית בתוך זמן קצר מהחשיפה, הצלחת הטיפול בנפגעי שאיפת עשן תלויה (בין השאר) במתן טיפול מוקדם ככל האפשר לנפגעים עם חשד להרעלת ציאניד – במידת האפשר עוד באתר הטיפול במקום האירוע.

מרבית האנטידוטים הקיימים כיום כאמצעי טיפולי בחשד להרעלת ציאניד עלולים לגרום לתופעות לוואי קשות (במיוחד כאשר מדובר במתאר טרום-בי"ח בו קיים קושי ניכר לנטר בצורה טובה את המטופל, ולתת טיפול נשימתי והמודינמי תומך), ומשום כך – מרבית ארגוני ה EMS בעולם נמנעים ממתן אנטידוטים טרום-בי"ח.

האנטידוט ה"אידיאלי" לשימוש במתאר זה הינו ההידרוקסיקובאלאמין, שנמצא בשימוש רוטיני בצרפת משנת 1996. מאמר זה מציג את הניסיון המצטבר של מכבי האש בפריז בשימוש באנטידוט זה בין השנים 1995-2003.

תיאור המחקר

מחקר רטרוספקטיבי אשר בחן את כל המקרים אשר טופלו בהידרוקסיקובאלאמין בין השנים 1995-2003, ע"י מכבי האש של פריז – בחשד להרעלת ציאניד כתוצאה משאיפת עשן.

שרות ה EMS

שרות ה EMS של מכבי האש של פריז הינו הראשון להגיב במקרים של שריפות ומצבי חרום נוספים. השרות כולל סה"כ 50 רופאים, 60 אחיות ו 36 נהגי אט"ן. בכל רגע נתון פועלות 7 ניידות טיפול נמרץ, המאויישות ע"י רופא, אחות ונהג אט"ן.

"אוכלוסיית המחקר"

נפגעי שאיפת עשן אשר טופלו באמצעות הידרוקסיקובאלאמין טרום-בי"ח בתקופת המחקר.

פרוטוקול הטיפול

כל הנפגעים טופלו באמצעות הידרוקסיקובאלאמין (ציאנוקיט) מיד לאחר חילוץם – עוד באתר השריפה. הטיפול ניתן ע"י אחות מיומנת, תחת השגחתו של הרופא, ובהתאם לפרוטוקול המקובל = מינון של 5 gr במבוגר ו 70 mg/kg בילדים, במתן IV תוך 15 דקות. בהתאם לפרוטוקול ניתנה אפשרות למנה נוספת – במידה והתגובה הקלינית למנה הראשונה לא הייתה מספקת.

תוצאות שנבדקו

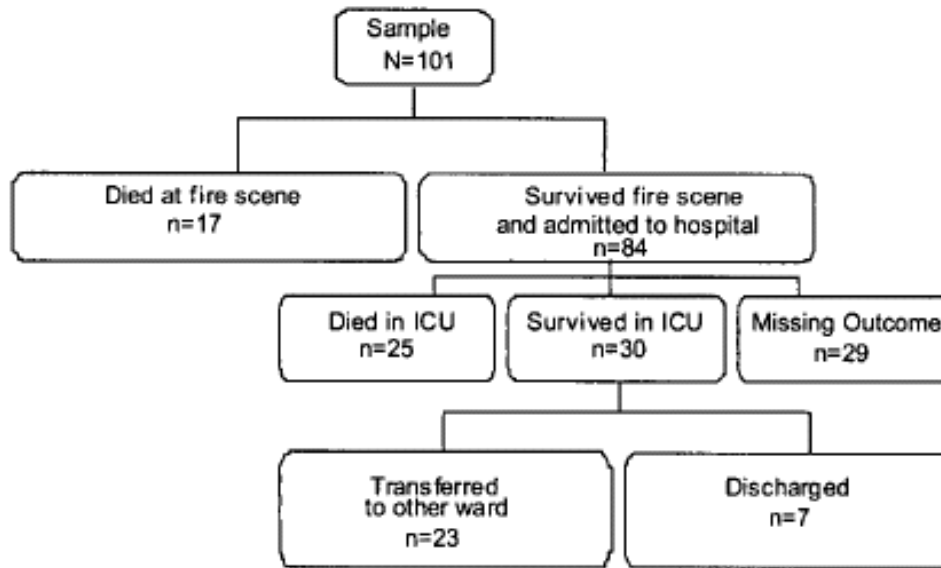
1. הישרדות הנפגעים בחלוקה ע"פ קבוצות = נפגעים שנמצאו בדם לב, נפגעים שנמצאו בשוק (ל"ד **סיסטולי** נמוך מ 90 mmhg), נפגעים עם ירידה במצב ההכרה (GCS < 15), נפגעים עם עדות לשאיפת עשן אך ללא אחת מהפגיעות שצוינו מעלה.
2. אחוז הנפגעים שנמצאו במצב של דום לב בזירת הארוע, והשיגו ROSC לאחר טיפול בהידרוקסיקובאלאמין.

3. התגובה ההמודינמית לאחר מתן הידרוקסיקובאלאמין לנפגעים שהיו בשוק.
4. השיפור במצב ההכרה לאחר מתן הידרוקסיקובאלאמין, אצל נפגעים שלא טופלו בתרופות סדטיביות.

ממצאי המחקר

1. בין השנים 1995-2003 טופלו סה"כ 101 נפגעי שאיפת עשן (כתוצאה משריפות במבני מגורים) ע"י צוותי ה EMS של מכבי האש בפר"ז. 38 נפגעים נמצאו במצב של דום לב, 5 נמצאו בשוק, ו 46 נמצאו עם פגיעה נוירולוגית/שינוי במצב ההכרה.
2. ממצאים נוספים : 52% מהנפגעים סבלו גם מכוויות, ב 71% מהנפגעים נמצאו סימני פיח בלוע ובדרכי הנשימה העליונות, וב 70% מהנפגעים הייתה גם עדות להרעלת CO.
3. זמן הגעה ממוצע לזירת האירוע היה 8.6 דקות (מ 2 דקות ועד 18 דקות) מרגע קבלת הקריאה. הזמן הממוצע שחלף מרגע תחילת הטיפול הרפואי ועד התחלת מתן הידרוקסיקובאלאמין = 14.1 דקות.
4. מתוך 101 הנפגעים שתיקיהם הרפואיים נבדקו – 30 שרדו, 42 נפטרו, ולגבי 29 הנתרים לא היה תיעוד.

	Sample (n = 101)	Subgroup with known survival status (n = 72)	Found in cardiac arrest (n = 38)	Found in shock (n = 5)	Neurologically impaired (n = 46)	No predominant sign of cyanide poisoning (n = 12)
Survived, n (%)	30 (29.7)	30 (41.7)	2 (5.3)	3 (60.0)	20 (43.5)	5 (41.7)
Died, n (%)	42 (41.6)	42 (58.3)	34 (89.5)	1 (20.0)	6 (13.0)	1 (8.3)
At fire scene	17 (16.8)	17 (23.6)	17 (44.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
At intensive care unit	25 (24.8)	25 (34.7)	17 (44.7)	1 (20.0)	6 (13.0)	1 (8.3)
Hospital data missing, n (%)	29 (28.7)	0 (0)	2 (5.3)	1 (20.0)	20 (43.5)	6 (50.0)
Time to death, days	n = 42	n = 42	n = 34	n = 1	n = 6	n = 1
Mean (SD)	4.0 (6.3)	4.0 (6.3)	1.9 (1.8)	3.0 (0)	14.8 (11.2)	9 (0)
Median (range)	1.0 (1–30)	1.0 (1–30)	1.0 (1–8)	3.0 (3–3)	17.0 (2–30)	9.0 (9–9)
Cause of death, n (%)	n = 42	n = 42	n = 34	n = 1	n = 6	n = 1
Cardiac arrest	18 (42.9)	18 (42.9)	18 (52.9)	–	–	–
Multiple organ failure	10 (23.8)	10 (23.8)	4 (11.8)	1 (100)	4 (66.7)	1 (100)
Cerebral anoxia	10 (23.8)	10 (23.8)	10 (29.4)	–	–	–
Other	4 (9.5)	4 (9.5)	2 (5.9)	–	2 (33.3)	–



תמונות מס' 9-10 : נתוני שרידות הנפגעים במחקר.

5. מתוך 38 נפגעים שנמצאו בדום לב בזירת האירוע – ב 21 נפגעים הושג ROSC.
19 מתוך 21 הנפגעים הללו נפטרו במהלך האשפוז.
6. 12 נפגעים נמצאו במצב של שוק (ל"ד סיסטולי נמוך מ 90 מ"מ"כ). 9 מהם התייצבו המודינמית בתוך 30 דקות מרגע תחילת מתן ההידרוקסיקובאלאמין.
7. נצפו רק 2 סוגים של תופעות לוואי בקרב המטופלים = דיסקולורציה של השתן (הפך להיות בצבע אדמדם) ופריחות עוריות אצל חלק מהמטופלים. לא נצפו תופעות לוואי קשות כלשהן.

דיון ומסקנות

- הידרוקסיקובאלאמין נמצא נוח לשימוש במתאר טרום-בי"ח, עם מיעוט תופעות לוואי בקרב המטופלים.
- יעילות הטיפול גדולה יותר במידה וניתן ליפני שהנפגע פיתח דום לב.
- למרות שמדובר באוסף של מקרים שנתח רטרוספקטיבית, יש לקחת בחשבון שלא יבוצעו מחקרים פרוספקטיביים אשר ישוו יעילות של הידרוקסיקובאלאמין אל מול פלצבו או אנטידוטים אחרים (מסיבות אתיות).
- לפיכך, יש לשקול שימוש אמפירי באמצעות מתן הידרוקסיקובאלאמין טרום-בי"ח לנפגעי שאיפת עשן עם סימנים קליניים לפגיעה המודינמית ו/או נוירולוגית.