

4 **אחד על אחד** ראיון עם פרופ' שרייבר _____

8 **תהליכי מחלה וטיפול תרופתי** לוקמיה לימפוציטית כרונית _____

12 **ללא מרשם רופא** _____

13 **פיתוח ישראלי** נשא חדשני לתרופות דרמטולוגיות _____

15 **בחן את עצמך** _____

16 **דכונים מרשויות הבריאות** _____

18 **רפואה משלימה** פטריות רפואיות _____

20 **עלו לאוויר** _____

24 **אגף הרוקחות/משרד הבריאות** _____

25 **רוקחות קהילתית** _____

28 **תזונה** בעיות הזנה בקרב קשישים _____

32 **ללא מרשם רופא** הרוקחים בצרפת מחזקים תפקידם כמייעצים _____

34 **דיני רוקחות** _____

35 **חשוב לזכור** כמה עובדות על Orlistat _____

36 **כלכלה** ביטוח הבריאות בישראל - הרובד השלישי _____

37 **חדש במדע** פורמולציה חדשה לטיפול בלוקמיה לימפוציטית _____

40 **סקירת ספרות** _____

42 **נרשם עכשיו** _____

נספח לגיליון זה: דף תלייה "תרופות והפרעות שריר - שלד" (Musculoskeletal Disorders) - חלק ב"



תופעות הלוואי של התרופה כוללות: סחרחורת, חוסר ריכוז, חולשה בברכיים, שיפוט לקוי, דפיקות לב מואצות וירידה בתפקוד השכלי

רוקחות ורוקחים יקרים,

חלפו שלושה חודשים מהיום שבו השקנו אתר אינטרנט ובו-בזמן הוצאנו newsletter שבועי. בעקבות זאת, אני רוצה לשתף אתכם בחוויה יוצאת דופן שאין לה אח ורע בעיתונות הכתובה.

אף על פי שמגזין PharmaLine כבר יוצא שש שנים, וקיבלנו, ואנחנו ממשיכים לקבל, תגובות מחזקות - הרי החוויה האינטרנטית הינה בעלת עוצמות הרבה יותר מוחשיות. כאן, בכל נקודת זמן ניתן להיכנס "מאחורי המסך" ולדעת כמה אנשים נכנסו, מה הם קראו, אילו ידיעות עניינו אותם יותר, כמה שוטטו במדור דרושים וכמה נכנסו למדורים אחרים. ההתנהלות של רובנו היא כזו שגם אם אנחנו נהנים מעיתון, וגם אם דברים מרגיזים אותנו - כמה מאיתנו יטרחו לכתוב על כך למערכת? אני יודעת את התשובה, אני חושבת שכל אחד מכם גם כן יודע - כמעט אף אחד! לא כך באינטרנט. גם אם אתם לא כותבים, אתם שם! אני לא יודעת מי אתם, אבל אני רואה אתכם נכנסים בכל שבוע, במספרים מרשימים, לאתר ול-newsletter. זו אולי הפעם הראשונה שבה אני לא צריכה לדמיין את הקוראים, המספרים הם העדות לכך.

למה כל "ההשתפכות" הזו? כי, חברים יקרים, הכנת ה-newsletter היא עבודה קשה ואחראית לכל אחד מהכותבים ששולחים ידיעות. לוח הזמנים הקצר שמולו אנחנו עומדים, אינו פוטר אותנו מכתובה אחראית. ולכן, בסופו של יום, אנחנו רוצים לדעת שאם התאמצנו להביא את הידיעות - הקהל שלנו קרא אותן.

ההחלטה שלי לכתוב את דברי דווקא כאן, במגזין, היא מפני שאנחנו עדיין לא הגענו לכולכם. יש לנו חברים שעדיין "לא מחוברים" לאינטרנט, אבל "מחוברים" למגזין. ובכן, חבריי "הלא מחוברים", אין ברירה. אינטרנט איננו עולם העתיד, הוא עולם ההווה כבר לא מעט שנים. ואם רוצים באמת להיות מחוברים מקצועית, אין ברירה חייבים להפנים את כלי העבודה הזה. הרשו לי לספר לכם מה אתם באמת מפסידים. בחודש האחרון, למשל, דיווחנו ב-newsletter על גל צונמי עולמי שהתחולל בעקבות פרסום מאמר על התרופה אוונדיה, בעיתון היוקרתי New England Journal of Medicine. המאמר עורר תגובות תוך שעות מרגע פרסומו, לא רק בקהילה המדעית אלא גם ברשויות הבריאות, בקונגרס האמריקני ואף בבורסה. בעבר הלא רחוק כל כך, זה היה בלתי אפשרי. התהודה של מאמר כזה הייתה מגיעה באיחור של חודשים! היה עובר למעלה מחודש עד שהיינו מקבלים את העיתון, וכמה זמן היה לוקח עד שהיינו רואים תגובה מודפסת? ובכן, את זה אתם מפסידים! אבל האמינו לי, ברגע שתפנימו את כלי העבודה הזה, רבים מכם יתמכרו לו, מפני שבבת אחת תהיו "עם היד על הדופק". ואנחנו כאן נרוויח, שכן נראה אתכם מצטרפים לקהל הקוראים שלנו. ועד אז, נביא לכם כאן, בעיתון, קצת מהידיעות שפרסמנו ב-newsletter.

בברכת קריאה מהנה
חנה מרכוס, עורכת מדעית

PharmaLine רבעון מקצועי לרוקחים

עורכת מדעית: חנה מרכוס

E-mail: pharmaso@zahav.net.il

hanna.marcus@pharmaline.co.il

www.pharmaline.co.il

עורכת לשונית: זמירה בקר

עיצוב גרפי ואיור השער: סטודיו אוסו באיו 03-6319833

מערכת: רח הבריכה 3 רעננה 43301

טל': 09-7742936 נייד: 054-4780580 פקס: 09-7742941

חברי המערכת (לפי סדר א"ב):

● מגר' ברכה שטהל - MSc Pharm

● מגר' הילה זוהר-קונטנטה - MSc Pharm

● מגר' שרון אלון - MSc Pharm MBA

● דר' שגב שני - PhD

כל הזכויות שמורות © • משיקולי מקום, נשמטה לעתים רשימת המקורות בחלק מהמאמרים. לקבלת הרשימות המלאות, ניתן לפנות למערכת, בציון שם המאמר, לפקס: 09-7742941 • אין להעתיק, לשכפל, או להוציא מידע מהמגזין ללא אישור בכתב מהמערכת • כל המודעות המתפרסמות במגזין הן על דעת המפרסמים ובאחריותם • אין לראות במידע המופיע במגזין משום המלצה רפואית, טיפולית או אחרת



פרופ' שרייבר, מנהלת בית הספר לרוקחות באוניברסיטת בן-גוריון: "אנחנו מחפשים את 'רוח באר-שבע', שהיא בהגדרתה קודם פנייה לקהילה ואחר כך התמחות"



בסוף חודש אפריל השנה סיימו בוגרי המחזור הראשון של בית הספר לרוקחות באוניברסיטת בן-גוריון את לימודיהם. פרופ' צופיה שרייבר, מנהלת בית הספר, החליפה את פרופ' צבי בן-צבי, מנהלו הראשון של בית הספר והאיש שלקח על כתפיו את הקמת בית הספר השני לרוקחות בישראל.

אף ששורשיה האקדמיים של פרופ' שרייבר נעוצים בעולם הביולוגיה (תואר ראשון בביולוגיה ותואר שני דוקטורט בביוכימיה), היא קרובה לתחום הפרמקולוגיה מזה שנים רבות. מחקריו עוסקים בתחום הפסיכו-פרמקולוגיה - פענוח מנגנונים לפעילות תרופוטית במצבים כמו דיכאון, מחלה ביפולארית ועוד. בנוסף, היא מרכזת את הקורס לפרמקולוגיה בבית הספר לרפואה.

מערכת PharmaLine ביקשה לשמוע מפרופ' שרייבר על בית הספר לרוקחות שהיא מנהלת, ומה מייחד אותו.

פרופ' שרייבר, מה הביא אותך לניהול ביה"ס?
כשפרופ' בן-צבי החליט לפרוש, החלטתי להיכנס לתפקיד מתוך הכרה שלביה"ס ולבוגריו יש תרומה חשובה ומשמעותית לקהילה, וכי הוא זקוק לאדם שאכפת לו, שידחוף ויקדם את בית הספר. כדי להבין את המצב, נזכיר, לשם השוואה, כי בית הספר לרפואה בבאר-שבע קיים כבר שלושים שנה, ואילו אנחנו מכניסים רק עכשיו את הקורס האחרון בתכנית הלימודים, קורס שעוסק בפרמקואפידמיולוגיה. לצורך כך, אגב, נשלחה דר' עמליה לוי להשתלמות בקנדה אצל פרופ' גידי קורן.

מה, לדעתך, מייחד את בית הספר?
מבחינת תוכנית הלימודים, אנחנו אימצנו את הגישה שרואה את הרוקח כחלק מהצוות הרפואי, ולכן חלק מהקורסים עוסקים בהכשרת הרוקח לעבודה עם הקהילה. בשנה השלישית לומדים הסטודנטים היבטים התנהגותיים בבריאות ובחולי, ומקבלים הכשרה לתקשורת בינאישית, בקורס של דר' רבקה ברגר. בקורס המשך אשר ניתן בשנה ד', דר' ברגר לוקחת כמודל חולי סוכרת. הפרויקט מתבצע בשיתוף פעולה עם מגר' סוקי גנזלר - הרוקח המחזי של שירותי בריאות כללית באזור הדרום.

במחלקה, משתתפים בישיבות עם הרופאים, ומקבלים תיק של חולה שאמורים לעקוב אחריו ואחרי הטיפולים התרופתיים שלו. אחר כך עליהם להגיש סיכום ולהכין פרזנטציה. יש לנו גם סבבים בבית המרקחת של בית החולים, שם חווים הסטודנטים עבודה ליד הדלפק, TPN, הזמנות, סידור ועוד.

ומה באשר לרישום תרופות?

בשנה ד' יש לנו קורס ברגולציה, שמועבר ע"י דר' רחל קרפל.

האם יש אצלכם גם התמחות בתעשייה?

יש לנו קורס שבו אנחנו נעזרים במפעלי התעשייה של חברות טבע ואגיס. בנוסף, דר' רון תומר מחברת יוניפארם מעביר לסטודנטים, בהתנדבות, נושאים כמו פטנטים וקניין רוחני. ויש לנו גם קורס אותו מעביר דר' שגב שני, העוסק במדיניות וכלכלת תרופות.

האם אתם מתואמים לגבי הקורסים עם בית הספר לרוקחות בירושלים?

לא, אבל לאחרונה עם כניסתו של פרופ' ישראל רינגל לתפקיד מנהל ביה"ס לרוקחות בירושלים, מתקיים דיאלוג חיובי בין בתי הספר ואני מקווה שנשכיל לשתף פעולה לטובת המקצוע.

האם, לדעתך, אתם מכשירים רוקח שיוכל לתת ייעוץ מקצועי?

הסטודנטים מקבלים יסודות טובים. אין לי ספק שכדי לתת ייעוץ מקצועי צריך לרכוש מטען של ניסיון אישי. הסטודנטים אינם יכולים להיות עצמאיים מיד כשהם מסיימים את לימודיהם, אבל אנחנו מכוונים את הלימודים לתכלית זו.

אין לנו עדיין אישור ללימודי תואר שני ברוקחות קלינית. המועצה המדעית דורשת השלמת חמישה מחזורים של תואר ראשון לפני שהיא מעניקה את האפשרות להסמכה לתואר שני. בעוד שלוש שנים נוכל לעמוד בקריטריונים.

מה הם הקריטריונים שלכם לקבלת סטודנטים?

אנחנו דורשים נתוני סכם (ערך המשקלל את ממוצע הבגרות ואת הציון הפסיכומטרי) זהו מדד המודד את איכויות הלמידה ומנבא

לפני תחילת הפרויקט, משתתפים הסטודנטים בשבוע לימודים מרוכז על המחלה ועל הטיפול התרופתי שלה, שניתן ע"י רופאים מומחים לסוכרת. אחר כך הם משתתפים בקורס של דר' ברגר, בו מוענקים להם כלים לתקשורת בינאישית. בסיומו מקבל כל סטודנט לאחריותו חולה סוכרתי לא מאוזן מאחת המרפאות. הסטודנט, מלווה ברופא, ברוקח ובדיאטנית, אמור לעבוד עם הכלים שרכש, כדי לשנות את התנהלות החולה בכל הקשור בלקיחה מסודרת של התרופות, בהרגלי תזונה חדשים ובפעילות גופנית. באופן כללי, אמור הסטודנט לנסות לעזור לחולה להתגבר על המשבר שכרוך בשינוי אורח חייו. בסיום הפרויקט כותב הסטודנט דוח ומציג בפני הכיתה את ההתלבטויות שהיו לו במהלך המפגש עם החולה.

המאמץ עבור הסטודנטים אינו פשוט. הם מוצאים את עצמם במצבים שדורשים מהם הרבה אמפטיה, התמודדות עם חולים מתוסכלים ועם הבדלים תרבותיים. הם גם מבקרים בביתו של החולה, כדי להכיר את המשפחה שהיא חלק הכרחי בתמיכה בחולה. הם נחשפים לעוד אספקטים שדורשים לא רק ידע מקצועי, אלא גם התמודדות שלא מופיעה בשום ספר לימוד, אבל היא הכרחית להצלחה בפרויקט ובמקצוע (באחד הגיליונות הקרובים נספר על הפרויקט דרך חוויותיה של אחת הסטודנטיות - ח.מ.).

קורסים נוספים שמקדמים את הסטודנטים במקצוע הוא קורס ייעוץ ותשאול לתכשירי OTC באחריותו של מר אייל שוורצברג, וקורס ברוקחות קהילתית זהו קורס התנסותי בשיתוף פעולה עם שירותי בריאות כללית וסופר-פארם. מגר' גנזלר ודר' קוניבסקי מעבירים בהתנדבות הרצאות עם הכוונה מעשית לעבודה מאחורי הדלפק. בכל פעם מגיעים שני סטודנטים לבית מרקחת להסתכלות בעבודה הקהילתית. בנוסף, מלמד הקורס איך מתנהל בית מרקחת - רישום מלאי ועוד נושאים מעשיים שנותנים לרוקח כלים בצאתו לראשונה לעבודה.

אילו עוד התנסויות קליניות יש לסטודנטים?

יש לנו סבבים קליניים במחלקות בית החולים. לפני הכניסה למחלקות אנחנו מכינים את הסטודנטים. הסטודנטים מתחלקים לקבוצות של שישה, כשבכל שבוע נמצאת כל קבוצה במחלקה אחרת. הם נצמדים לרוקחים הקליניים



מכשיר משעל (Insufflation-Exsufflation)



מאת מורדי רבינוביץ' וולריה קריץ

מכשיר המשעל (שם מסחרי בישראל: CoughAssist) משמש לסילוק הפרשות במערכת הנשימה בחולים במחלות ניווניות של מערכת העצבים והשלד המתקשים בשיעול יעיל. מדובר במחלות הגורמות לפגיעה ביכולת התפקוד של שרירי הנשימה, כגון: Spinal muscular atrophy (SMA) type I and II; Duchenne's Muscular Dystrophy, Myopathies, Myasthenia, Spinal paralysis, Cerebral palsy with weakened cough, ALS (amyotrophic lateral sclerosis).

בחולים בהם הצטברות הפרשות במערכת הנשימה פגמה ברווית החמצן בדם, יכול מכשיר המשעל לשפר מדד זה באופן ניכר.

מסמך הסכמה של American Thoracic Society משנת 2004 המגדיר הנחיות טיפול בחולי דושן, מחלת ניוון שרירים גנטית, מצוין את חשיבות סילוק הפרשות מדרכי הנשימה למניעה של תמט ריאה ודלקות ריאה, אשר יכולים לגרום לכשל נשימתי ומוות. הנחיית האיגוד היא להשתמש בטכניקות עזר לשיעול בחולי דושן הסובלים משיעול בלתי יעיל.

השימוש במשעל אינו חודרני ואינו פוצע את דרכי הנשימה. הלחץ השלילי מופעל על כלל שטח הפנים של דרכי הנשימה, בניגוד לפרוצדורת הסקשן (שאיבה) הפועלת נקודתית לטיפול בליחה המצטברת בקרקעית הריאות ולא בזו הדבוקה לדפנות מערכת הנשימה. השימוש במכשיר המשעל הינו פשוט יחסית. ישנם חולים המסוגלים להפעיל את המכשיר בעצמם, אחרים מסתמכים על הפעלת המכשיר על ידי המטפל.

פיזיותרפיה נשימתית, המהווה חלופה טיפולית בחלק מהחולים, דורשת הפעלת כוח רב על שרירי המטופל, ונחשבת לפחות יעילה בסילוק הפרשות.

מכשיר המשעל בגרסתו הנוכחית מצוי בשימוש בעולם מזה 10-12 שנים. גרסאות קודמות של המכשיר קיימות מעל לשלושים שנה. למכשיר אישור CE MARK ו-FDA (510 [K]), מאוקטובר 2000.

המכשיר רשום בישראל בפקס אמ"ר (אביזרים ומכשירים רפואיים), ואינו כולל בסל שירותי הבריאות הממלכתי. ■

הכותבת: מגר' ולריה קריץ, המחלקה למדיניות טכנולוגיות רפואיות, מכבי שירותי בריאות

מחלות אלה מתאפיינות בהתדרדרות תפקוד מערכת הנשימה כתוצאה מירידה בתפקוד הסרעפת ושרירים נוספים, הגורמת להצטברות הפרשות במערכת הנשימה. נוצר מעגל קסמים בו הפרשות המצטברות מכבידות על הנשימה ומהוות קרקע פורייה לזיהומים חוזרים העלולים לסבך את מצבו הבריאותי של החולה ואף לסכן אותו בחנק. חולים אלה מרבים להתאשפז בעקבות זיהומים במערכת הנשימה, ובזמן מחלה נאלצים לעיתים לעבור פיום קנה (טרכיאוסטומיה) למרות שחולשת שרירי השאיפה עדיין אינה מצדיקה הנשמה. אחד התפקידים החשובים של השיעול הוא סילוק של גופים זרים מדרכי הנשימה, תפקיד חשוב במיוחד בחולים עם פגיעה בשרירי הנשימה והבליעה, בשל סכנת אספירציה של מזון הנובעת מהפגיעה במנגנון הבליעה.

מכשיר המשעל מאפשר שיעול יעיל בחולים עם חולשת שרירים, ובכך מונע מצבי חנק, תמט של אונות ודלקות ריאה. המכשיר פועל באמצעות מסיכה דמוית מסיכת הנשמה, המונחת על פניו של המטופל, חיבור לפה החולה, או חיבור לטרכיאוסטומיה.

עקרון הפעולה של המכשיר מושתת על מעבר מהיר בין לחץ חיובי (עד לחץ מקסימלי של 60 מ"מ כספית) ללחץ שלילי (עד למינימום של 60 מ"מ כספית). הפעולה גורמת לחיקוי של שיעול ולסילוק של הליחה המצטברת על דפנות מערכת הנשימה. מחזור טיפול אחד מבוסס על חמישה מעגלים של מעבר מלחץ גבוה ללחץ נמוך. את הפעולה מבצעים פעמיים או יותר ביום, בהתאם למצבו הרפואי של החולה. היות והמכשיר אינו גורם לעייפות של שרירי הנשימה, אין מניעה לחזור על הטיפול מספר רב של פעמים ביום, לפי הצורך.

הצלחה בלימודים. כן אנחנו דורשים אנגלית ברמה מסוימת. מי שעומד בקריטריונים של הסכם, צריך עוד לעבור ראיון אישי.

למה גם ראיון אישי?

כי אנחנו מכשירים רוקחים שצריכים להיות אמנים, אמפטיים, חדורי אחריות, ואת אלה הסכם איננו יכול למדוד.

אילו כלים יש לכם כדי לאתר את הסטודנט המתאים?

אין כלים אבסולוטיים. אנחנו משוחחים עם המועמד. בדרך כלל משתתף בראיונות גם רוקח וגם מי שאיננו רוקח. אנחנו מנסים לבחון את היכולת של המועמד להתמודד עם דילמות, לתקשר אמפטיה.

אני יכולה להעיד שהכיתות שלנו הן הטרוגניות, כך שאין כאן "דגם" אחד, אלא מגוון אנשים שאנחנו מזהים אותם ככאלה שיהיו קשובים ואכפתיים. הייתי אומרת שאנחנו מחפשים את "רוח באר-שבע", שהיא בהגדרתה קודם פנייה לקהילה ואחר כך התמחות.

האם את סבורה שיש צורך במבחני רישוי לרוקחים?

אין לי שום התנגדות למבחני רישוי, כפי שיש לרופאים מבחנים בסיום לימודיהם.

כמה מהבוגרים, לדעתך, יישארו במקצוע? לפני מספר שנים העריך פרופ' גולומב, שכ-40% מהבוגרים אינם עובדים במקצוע.

הסטודנטים לרוקחות הם בעלי חתך אינטלקטואלי גבוה, זוהי קבוצת איכות. אם הם לא יקבלו עבודה איכותית, הם יברחו מהמקצוע. אם לא תהיה להם אפשרות לבטא את ההכשרה שהם מקבלים, אני חוששת שהם יעזבו את המקצוע. לעומת זאת, אם תהיה לבוגרים האפשרות להתמחות בכיוון הקליני, יש להערכתנו סיכוי רב שרבים יישארו בתחום. אגב, אסור לשכוח שכ-15%-20% מהבוגרים מתקדמים לתארים גבוהים.

איך את רואה את רוקח העתיד?

המודל של "ועדת בניטה" הוא המודל הנכון בעיני. חשוב להכשיר רוקח שיענה על ההגדרה הזו. רוקח אינו זבן! אנחנו בבית הספר כבר פועלים בכיוון זה. הרוקח הוא חלק מהצוות המטפל בחולה, הוא מומחה לתרופות, ובעניין זה הידע שלו יכול לתרום גם לרופא. ■



לוקמיה לימפוציטית כרונית

ביטוי של CD38 במערכת של Flow Cytometry (שיטה לזיהוי והערכה כמותית של חלבונים תאיים הקשורים לשלבים שונים של הבטלת התא ע"י שימוש בנוגדנים מונוקלונליים מסומנים בסימון פלואורוסנטי. חלבונים אלו בד"כ ממוינים עפ"י ה-cluster determinant- שלהם) הוכח כנמצא בקורלציה עם התת-סוג

ישנה הטרוגניות במהלך המחלה בין חולים שונים באותה דרגה. כמו כן, הדרגה אינה מנבאת את קצב התקדמות המחלה באדם עם דרגה נמוכה או את התגובה לטיפול.

ביולוגיה מולקולרית

עד לאחרונה סברו שמקורה של מחלת ל"כ

לוקמיה לימפוציטית כרונית (להלן: ל"כ) הינה מחלה לימפופרוליפרטיבית, המתאפיינת בעיקר בהצטברות של לימפוציטים בשלים מונוקלונליים מסוג B, אשר מבטאים אנטיגנים CD19, CD20, CD23, CD5 (בד"כ אנטיגן של T) ורמות נמוכות של IgM ו-IgD. המחלה זהה ל-Small Lymphocytic Lymphoma, כאשר ההבדל הקליני ביניהם הוא אם המרכיב הלוקמי או הקשרי בולט.

אפידמיולוגיה

בעולם המערבי זו הלוקמיה הנפוצה ביותר (כ-30%), ואילו באסיה ובמזרח הרחוק המחלה נדירה (כ-5% מכלל הלוקמיות). ל"כ נפוצה יותר בזכרים עם יחס זכר-נקבה של 1:2. הגיל הממוצע באבחנה הינו 60-65, והשכיחות עולה עם הגיל. במרבית המקרים האתילולוגיה אינה ידועה. ל"כ היא הלוקמיה היחידה שאינה קשורה עם חשיפה לקרינה, אך יש נטייה להופעת המחלה באגרסיה משפחתית, אם כי הדבר נדיר. יש לציין כי אצל חולים הסובלים ממחלת ל"כ קיימת שכיחות-יתר לגידולים ממאירים נוספים, בעיקר בריאות ובמערכת העיכול.

קליניקה

40% מהחולים עם ל"כ מאובחנים בשלב א-תסמיני ע"י בדיקת דם שגרתית. מחלה תסמינית מתבטאת ע"י חום, ירידה במשקל, הגדלת קשרי לימפה, הגדלת כבד וטחול או זיהומים חידקיים חוזרים. בספירת דם פריפרי נמצא לימפוציטוזיס המאפיין את המחלה. ניתן להתייחס ללימפוציטוזיס אבסולוטי מעל 5,000 תאים למיקרוליטר, כאשר הגבול העליון אינו מוגבל. בשלבים מוקדמים של המחלה רמות ההמוגלובין והטסיות תקינות, ואילו בשלבים מאוחרים מופיעים אנמיה וטרומבוציטופניה. בבדיקת מח עצם דרגת ההסננה ע"י לימפוציטים נעה בין 30% ל-100%, כאשר לדפוס ההסננה יש משמעות פרוגנוסטית (דפוס דיפוזי נושא פרוגנוזה רעה לעומת דפוס לא-דיפוזי). לכמחצית מהחולים יש היפוגמאגלובולינמיה עם סיכון מוגבר לזיהומים, אפילו בשלבים מוקדמים של המחלה.

הערכת התפשטות המחלה

ניתן לדרג קלינית מחלת ל"כ בהתאם לפיזור, לפי מיון ע"ש RAI (טבלה מס' 1) וע"ש BINET (טבלה מס' 2). מיונים אלו מבוססים עפ"י בדיקה גופנית וספירת דם בלבד.

טבלה מס' 1 - מיון ע"ש RAI

דרגה	מאפיינים קליניים ומעבדתיים	תוחלת חיים ממוצעת (בשנים)
0	לימפוציטוזיס	>10
1	לימפוציטוזיס והגדלת קשרי לימפה	9
2	לימפוציטוזיס והגדלת טחול/כבד עם/ללא הגדלת קשרי לימפה	7
3	לימפוציטוזיס עם אנמיה (Hb < 11)	5
4	לימפוציטוזיס עם טרומבוציטופניה (PLT < 100,000)	5

טבלה מס' 2 - מיון ע"ש BINET

דרגה	מאפיינים קליניים ומעבדתיים	תוחלת חיים ממוצעת (בשנים)
A	לימפוציטוזיס ופחות מ-3 אזורים של הגדלת קשרי לימפה	>10
B	לימפוציטוזיס ויותר מ-3 אזורים של הגדלת קשרי לימפה	7
C	כנ"ל ואנמיה או טרומבוציטופניה	5

ה-unmutated בעל הפרוגנוזה הרעה. כמו כן, ביטוי של חלבון הנקרא ZAP70 - נמצא גם הוא קשור למצב המוטציה של ה-IgVH. שהינו אנזים קינאזה המבוטא באופן נורמלי ע"י תאי T ותאי NK (Natural Killer), נמצא בקורלציה עם התת-סוג ה-unmutated. אך גם עבור CD38 ו-ZAP70, מחקרים נוספים העלו תהיות לגבי האמינות של סמנים אלו למצב המוטציה. ב-30%-10% מהמקרים יש חוסר התאמה בין ביטוי CD38 או ZAP70 למצב המוטציה של ה-IgVH בסדרות שונות.

שינויים ציטוגנטיים

שינויים ציטוגנטיים מתגלים בכ-80% מהמקרים ע"י בדיקת קריוטיפ (Karyotype) (fluorescence in situ hybridization) FISH-1.

הוא ב-pregerminal center, אשר בתאי B שלהם האימונוגלובולין הבלתי יציב (IgVH) לא עבר שינויים סומטיים. אך כיום ידוע שיש שני סוגים של מחלת ל"כ: בראשון שבהם ה-IgVH לא עבר מוטציה סומטית (unmutated), והשני (כמחצית ממקרי ל"כ) מקורו ב-postgerminal center שבתאי B שלהם ה-IgVH עבר מוטציה סומטית. לאחרונה התברר שקיום המוטציה (mutated) מגדיר קבוצת חולים עם פרוגנוזה טובה, ואילו היעדרה (unmutated) מגדיר חולים עם פרוגנוזה רעה. חלוקה זו נכונה אפילו בחולים עם מחלה בדרגה נמוכה.

כמו כן, באי תלודת בקיום/היעדר מוטציה, השימוש בגנים ספציפיים של ה-VH, כגון V3-21, גם קשור עם פרוגנוזה רעה.



עלייה קלה בפעילות. עם טיפול זה אחוז ההפוגה המלאה מגיע עד 10%, כאשר אחוז התגובה הכללית הינו 50%-60%.

2. **משלבים כימותרפיים** על בסיס חומר אלקילנטי, אשר משתמשים בו בטיפול במחלת הלימפומה, כגון COP, הכולל: Cyclophosphamide (=Cytophosphan, Endoxan, Vincristine, Prednisonה), או CHOP שמכיל בנוסף Doxorubicin (Adriblastina).

בעבודות השוואתיות לא היו הבדלים בין פרוטוקולים אלו לکلורמבוציל (Chlorambucil) מבחינת אחוזי הפוגה מלאה, סה"כ תגובה ותוחלת חיים ממוצעת.

3. **Fludarabine (Fludara)** - הינו אנלוג של פורינים שהראה פעילות יעילה ביותר במחלת ל"כ. התרופה ניתנת דרך הווריד במשך 5 ימים, פעם בחודש, בחולים עם או ללא טיפול קודם, והיא הראתה אחוזי תגובה גבוהים בהשוואה למשלבים המבוססים על חומר אלקילנטי, אך ללא שינוי משמעותי סטטיסטית בתוחלת החיים.

כיוון שיש סינרגים בין פלודרבין Fludarabine לחומרים אלקילנטיים, נעשו לאחרונה מחקרים עם שימוש במשלב כימותרפי FC, הכולל Fludarabine ו-Cyclophosphamide, עם אחוזי תגובה גבוהים יותר בהשוואה ל-Fludarabine לבדו, עם עלייה בשכיחות של דיכוי מח עצם אך ללא עלייה בשכיחות זיהומים. סוגים אחרים של פורין-אנלוג כוללים cladribine (Leustatin, Litak) ו-pentostatin, שגם נמצאו יעילים בטיפול אך פחות בשימוש.

4. **נוגדנים חד-שבטיים:**

■ **alemtuzumab (Mabcampath)** - נוגדן חד-שבטי שפועל כנגד אנטיגן CD52 שמבוטא בתאי ל"כ. נוגדן זה נמצא יעיל בכ-30% מחולי ל"כ העמידים ל-Fludarabine. תוצאות מרשימות יותר נצפו במתן נוגדן זה בשלבים מוקדמים. עם זאת, אנטיגן CD52 מבוטא גם על תאי B ו-T נורמליים, ולכן טיפול עם נוגדן זה מדכא מערכת חיסון עם הופעת זיהומים אופורטוניסטיים, בעיקר במתן דרך הווריד.

■ **Rituximab** - נוגדן חד-שבטי שפועל כנגד אנטיגן CD20, בעל יעילות מסוימת בחולי ל"כ, אם כי כתרופה יחידה פחות מאשר במחלת הלימפומה, ככל הנראה בשל צפיפות נמוכה יותר של אנטיגן זה על תאי ל"כ. בשל השוני במנגנוני הפעולה עם תופעות לוואי לא חופפות, הוכנס נוגדן זה למשלבים הכוללים Fludarabine, FCR (המשלב Fludarabine, Cyclophosphamide, Rituximab), שהוצע ע"י Keating וחבריו, הראה אחוזי הפוגה מלאה של 70%, אחוזי תגובה כללית של 95%, עם היעדר מחלה שארתית ביותר מ-40%.

המשך בעמוד 33

בשכיחות זיהומים הובילה לשימוש חודשי במתן אימונוגלובולינים דרך הווריד.

ההפרעות האוטואימוניות כוללות אנמיה המוליטית אוטואימונית עם נוגדנים חמים מסוג IgG נגד מערכת ה-Rhesus, טרומבוציטופניה אימונית, נויטרופניה או דיכוי של המערכת האריתרואידית (pure red cell aplasia). חולים עם המוליה או טרומבוציטופניה אימונית לעתים קרובות מגיבים לטיפול בסטרואידים. בחולים עמידים לטיפול זה האלטרנטיבות כוללת: מתן אימונוגלובולים דרך הווריד (IVIg), כריתת טחול, ריטוקסימאב - Rituximab (Mabthera) או טיפול כימי.

אינדיקציות לטיפול

כיוון שמחלת ל"כ היא למעשה מחלה כרונית ללא אפשרויות של ריפוי מלא ולכל טיפול יש תופעות לוואי, ההחלטה מתי להתחיל בטיפול היא חשובה. מחקרים הראו שטיפול מידי לא מאריך תוחלת חיים בחולים עם מחלה בדרגה נמוכה אשר טופלו ב-Chlorambucil (Leukeran). לכשליש מהחולים בדרגה נמוכה יש מהלך אינדולנטי והם לא יצטרכו טיפול לעולם. זיהוי של פקטורים פרוגנוסטיים להתקדמות המחלה, כגון מוטציה של IgVH וביטוי ZAP70, יכולים לשמש בעתיד לצורך הקביעה אילו חולים בדרגה נמוכה צריכים טיפול. מרבית החוקרים מסכימים כי יש לטפל בחולים בדרגת מחלה מתקדמת (RAI III, IV/ BINET B,C) ולעקוב אחר חולים א-תסמיניים בדרגה נמוכה (RAI 0,1/BINET A). הקריטריונים לטיפול בחולים בדרגה נמוכה כוללים: הופעת תסמיני B (הזעות יתר, חום סיסטמי ממושך, ירידה במשקל < 10% בחצי שנה), עדות לכישלון מתקדם של מח העצם, ובעיקר החמרת אנמיה ו/או טרומבוציטופניה, תופעות אוטואימוניות אשר אינן מגיבות היטב לטיפול סטרואידלי, הגדלת טחול מסיבית (< 6 ס"מ) או לימפאדנופתיה פרוגרסיבית (< 10 ס"מ), זמן הכפלת לימפוציטים קצר, או היפוגמאגלובולינמיה והופעת זיהומים חוזרים. יש לציין כי אין רמה של ספירת לימפוציטים שמהווה אינדיקציה לטיפול. תסמונת של לויקוסטזיס נדירה ביותר אפילו כשספירת לימפוציטים אבסולוטית < 300,000.

טיפול

הטיפול במחלת ל"כ כולל מונו-כימותרפיה (Chlorambucil) עם או ללא סטרואידים, אנלוג של פורינים) או משלבי כימותרפיה ואימונוכימותרפיה שונים.

1. **Chlorambucil** - הינו חומר אלקילנטי ותיק שניתן דרך הפה במינונים ובקורסי טיפול שונים. בתוספת של סטרואידים, ניתן לראות

FISH היא שיטה המבוססת על היברידיזציה של מקטעי דנ"א המכילים את הגנים בעלי העניין, מסומנים בחומר פלואורוסנטי לכרומוזומי התא. בדיקת FISH הינה בעלת רגישות של איתור תא נגוע בין 10^2 - 10^3 תאים בריאים. השינויים הכי נפוצים, בסדר יורד של שכיחות, כוללים: דליציה-deletion (מחיקה של קטעי כרומוזומים) 13q14 (40-50%) טריזומיה 12 (20%), דליציה 11q22-23 (20%), דליציה 6q/17p (5-10%). השינויים הציטוגנטיים אינם קשורים לגיל החולה (נטייה להופיע בגיל מבוגר לעומת צעיר). חלק מהשינויים הציטוגנטיים קשורים למאפייני מחלה כגון: לימפאדנופתיה בולטת (דליציה 11q) ועמידות לטיפול (דליציה 17p). לשינויים הציטוגנטיים יש משמעות פרוגנוסטית: דליציה 13q מבודדת נמצאת בקורלציה עם עלייה בתוחלת החיים, בעוד שדליציות 11q ו-17p (p53) קשורים עם פרונוזה רעה ומהלך אגרסיבי יותר. השינויים הציטוגנטיים בעלי הפרוגנוזה הרעה (דליציה 11q ו-17p) מופיעים בשכיחות גבוהה יותר בתת-סוג המחלה שבה ה-IgVH לא עבר מוטציה (unmutated), בעוד שהשינויים הציטוגנטיים בעלי הפרוגנוזה הטובה (13q) מופיעים בשכיחות גבוהה יותר בתת-סוג המחלה שבה ה-IgVH עבר מוטציה (mutated). אך יש לציין כי בשני שלישים מהמקרים תת-סוג ה-unmutated אינו מכיל שינויים ציטוגנטיים רעים.

למעשה ניתן לחלק את מחלת ל"כ ל-4 תת-סוגים לפי הפרוגנוזה ותוחלת החיים החציונית: 17p (30 חודשים), 11q (70 חודשים), unmutated (89 חודשים) ו-mutated (54% שרדו ב-152 חודשים).

פרמטרים פרוגנוסטיים נוספים

בנוסף למערכות המיון הקליניות של RAI ו-BINET, ניתן להכניס את החולים לסיכון גבוה אם זמן הכפלת הלימפוציטים > 12 חודשים ו/או דפוס תסנין במח עצם (דיפוזי) ו/או רמות אנזימי טימידין קינאזה מססי (STK Soluble Thymidine Kinase) מוגברות (< 7 יחידות לליטר) ו/או רמות מוגברות של ביתא-2 מיקרוגלובולין (< 3.5 מ"ג לליטר).

הפרעות אימונולוגיות

הפגמים האימונולוגיים במחלת ל"כ נעים מדיכוי חיסוני ועלייה בשכיחות זיהומים וירליים וחיידקיים לאוטואימוניות. שינוי במערכת החיסון התאית, היפוגמאגלובולינמיה וחוסר איזון בין תאי T4 (helper) לתאי T8 (suppressor) שכיחים בעיקר במחלה מתקדמת. הסיבה להיפוגמאגלובולינמיה אינה ידועה, אך כנראה קשורה לדומיננטיות היחסית של תאי T8. התרומה של היפוגמאגלובולינמיה לעלייה



כאמור, ה-FDA בודק מחדש אם ניתן יהיה ליצור קבוצת ביניים או קבוצה שלישית של תרופות. בהרצאתו במהלך המפגש השנתי של ה-Consumer Healthcare Products Association, תמך Andrew von Eschenbach, העומד בראש ה-FDA, ביצירת קבוצה שלישית של תרופות. הוא אמר שקבוצה כזו יכולה להרחיב גישה לתרופות מסוימות, שכרגע זמינות רק עם מרשם רופא. קבוצה שלישית זו, הנקראת כאמור גם "מאחורי הדלפק" (BTC - "behind the counter"), תהיה נגישה למטופלים רק לאחר התייעצות עם רוקח, ובמקרים מסוימים גם עם הוכחת זהות, כמו שנדרש עבור Plan B ממטופלים מעל גיל 18, וכמו עבור מוצרים המכילים פסאודואפדרין.

איגוד הרוקחים האמריקני (American Pharmacists Association (APhA)) הריע להחלטה, כאשר הדיקטור של הרוקחות ב-FDA, דר' ברנשטיין, הודיעה עליה במפגש השנתי של ה-APhA ואמרה כי הקבוצה החדשה תוביל לנגישות גדולה יותר של מטופלים לתרופות מסוימות. ראשי ה-APhA מקווים שהקמת קבוצת ה-BTC תאפשר לרוקחים למלא תפקיד יותר חיוני בטיפול בלקוח, ע"י קידום אינטראקציה ודיון בנוגע לטיפול התרופתי.

ה-FDA מצפה להתחיל לעבוד במהרה עם גורמים משפיעים, כדי להעריך האם הרגולציות הקיימות כיום יאפשרו פיתוח של קבוצת BTC, או האם נחוצה תחיקה חדשה. דר' ברנשטיין אמרה שה-FDA בוחן כיצד מדינות אחרות מתמודדות עם הקבוצה השלישית של התרופות, ומנסה להעריך כיצד תפעל בארה"ב. לדבריה, הנגישות לתרופות היא העניין המשמעותי. על כן הם בוחנים את זמינות התרופות בהתערבות רוקח.

האיגוד האמריקני של רוקחי מערכת הבריאות (The American Society of Health-System Pharmacists) הביע גם הוא תמיכה בכינון קבוצה שלישית של תרופות. האיגוד קרא להקמת קבוצה כזאת מאז 1985, על מנת לספק גישה למטופלים לתרופות, יחד עם קבלת ייעוץ מתאים ע"י רוקח (2).

מקורות:

1. Bodine W. K., Pharmacy Times, January, 2007
2. Bodine W. K., Pharmacy Times, April 5, 2007

והנקראות: "pharmacy (P)" או "pharmacist" "only" או "Schedule 3". בבריטניה, מחצית מהתרופות הזמינות ללא מרשם נמצאות בקטגוריה זו (1).

על מנת ליצור קבוצה חדשה של תרופות, צריך הקונגרס בארה"ב להגיש בקשה רשמית. הוא שקל לעשות זאת בתחילת שנות התשעים. המסקנה אז הייתה שניסיון של מדינות אחרות אינו תומך בשינוי יסודי במערכת בארה"ב (1).

נראה שחברות התרופות ידרשו הקמת קבוצת תרופות BTC, שכן זה יכול להוות פתרון לשינוי סטטוס לתרופות מרשם ה-FDA דחה את הפיתוח ל-OTC. כמה מיצרני מותגים מקווים שסיווג BTC יוכל לעזור להם להאריך את חיי התרופות שהפנטט שלהן עומד לפוג. כיום, סטטוס OTC נותן לתרופות מותג עוד כ-3 שנות בלעדיות. אבל יצרני התרופות נתקלים בדרך כלל באופוזיציה, כאשר דנים בתרופות המיועדות למצבים כרוניים שאינם בעלי סימפטומים הנראים לעין, כדוגמת כולסטרול גבוה.

בינואר 2005, Merck & Co Inc הפסידו בפנייתם ל-FDA לשנות את התרופה מבקור (לובסטטין) להורדת כולסטרול, לסטטוס OTC. חברים בפאנל המייעץ של ה-FDA אמרו שהם יכולים לתמוך בהצעת התרופה למטופלים מאחורי דלפק הרוקח, ללא מרשם. נראה כי רבים מהוועדה מאמינים שמטופלים יכולים לקבוע במדויק את הצורך שלהם בתרופות להורדת כולסטרול, ללא היועצות ברופאים שלהם. יש לציין, כי זוקור (סימבסטטין) נמצא בבריטניה בסטטוס BTC (1).

יש מי שחשים שהקמת קבוצה שלישית של תרופות תספק עידוד חשוב מאוד לרוקחים - לא רק לתקציב שלהם אלא גם למורל שלהם. כפי שמציינת Janet Engle, associate dean of the University of Illinois at Chicago College of Pharmacy, רוקחים רוצים להיות יותר מעורבים בטיפול בבריאות הלקוחות שלהם, ותרופות BTC יעודדו את האינטראקציה בין רוקח למטופל.

אחרים סבורים שקבוצה שלישית של תרופות אינה נחוצה. Consumer Healthcare Products Association, מביעה היסוס ממהלך כזה, מחשש שמא זה יגביל את נגישות הצרכן למוצרים. חשש אחר הוא שרוקחים לא ממש ייעצו ויתשאלו את הצרכן עקב העומס עליהם, או שלא יהיה פיקוח על זהות הקונים והתרופות יגיעו לידיים הלא נכונות (1).

קבוצה שלישית של תרופות בארה"ב

למדינות אחדות יש "קבוצה שלישית" של תרופות, שמיקומן הוא בין OTC לתרופת מרשם. כמה גורמים רשמיים בארה"ב סבורים שהגיעה השעה שקבוצה כזו תגיע גם לארה"ב (2). בשנה שעברה התעוררו חילוקי דעות בנוגע לשאלה: לאילו מטופלים תהיה נגישות לגלולה למניעת הריון במצבי חירום Plan B (levonorgestrel), ולמפחית הגודש פסאודואפדרין (PSE). בעקבות הלבטים נשלחו תרופות אלו לליבו הפרמצבטי הידוע בשם "מאחורי הדלפק" - (BTC) behind the counter, המצוי בתווך בין תרופות OTC לתרופות מרשם. תרופות אלה נגישות למטופלים רק לאחר דיון עם הרוקח והצגת תעודת זהות. המטרה בכך היא להגביל את השימוש בתרופות אלה למי שעלולים להשתמש בהן שלא כשורה, ויחד עם זאת לאפשר גישה היגוינית לנזקקים לתרופות, ללא צורך במרשם (1).

פסאודואפדרין (PSE)

PSE הוא מפחית גודש יעיל ופופולרי, שהומלץ ע"י רופאים ורוקחים במשך שנים רבות. כאשר ה-Drug Enforcement Administration מצא ש-PSE משמש להכנת methamphetamine לא חוקי, הוא הועבר אל מאחורי הדלפק כדי לא לעודד מכירות וגניבות שלו. כיום, מטופלים המחפשים PSE להפחתת גודש, חייבים לחתום בספר ייעודי וכן להציג תעודת זהות על מנת שתינתן להם גישה לתרופה. רוקחים קיוו שצעד זה יעודד יותר דו שיח בין המטופלים לרוקחים אודות התרופה, אך הם גילו שחוסר הנוחות גורם למטופלים פשוט לוותר על התרופה. חברת שרינג פלאו גילתה בדוח הרבעון השלישי שלה, שהמכירות של קלרטיין OTC עלו ב-4%, ל-95 מיליון דולר, הודות לפרורמולציה עם פנילאפרין במקום PSE. המכירות של קלרטיין-D, שעדיין מכיל PSE - ירדו (1).

Plan B

באוגוסט 2006, הסכים ה-FDA לאשר את Plan B כתרופת OTC עבור נשים מגיל 18 ומעלה. לצורך אכיפת החוק יצטרכו הרוקחים לשים את המוצר מאחורי הדלפק. מטופלים שירצו לרכוש את התרופה יהיו חייבים להציג הוכחה לגילם (1).

לכמה ארצות, ביניהן בריטניה, קנדה ואוסטרליה, יש קבוצה רשמית של תרופות הזמינות כ-BTC,



הקצף - נשא חדשני לתרופות דרמטולוגיות וגינקולוגיות

מאת דב תמרקין

מבוא

טיפול טופיקלי הינו אחד הכלים הבסיסיים של רופאי העור לטיפול, הקלה בסמפטומים וריפוי של מחלות. הנשאים בהם משתמשים בתוך הפורמולציה בתכשירים כדי להוליך את החומר הפעיל עשויים להשפיע על אופי הביצוע של התרופה: הם יכולים להשפיע על אופן ההולכה של החומר הפעיל, על הופעתו הפיסיקלית ועל תכונותיו הסנסוריות. למרות שתרכובות חצי-מוצקות כגון קרמים, תחליבים, גלים ומשחות הם השכיחים בשימוש על ידי הצרכנים, ישנה כמיהה לתכשירים טופיקליים מסוג שונה, זאת כדי להשיג שליטה טובה יותר באפליקציה, שיפור הספיגה על גבי העור וכמובן שיפור התועלת הטיפולית של התכשיר.

קצף הופך בשנים האחרונות לאפליקציה חשובה בתחום הולכת תרופות טופיקליות. פלטפורמה זו הינה חדשנית ומספקת יתרונות מרכזיים לעומת התכשירים האלטרנטיביים כמו המשחות והקרמים: בקלות המריחה, ובעיקר כשמדובר במריחה על שטחי עור גדולים; באופן הספיגה; ובהבדל מהתחושה השומנית והדביקה שנתרת על העור לאחר מריחת משחה.

השימוש בקצף בתחום הדרמטולוגיה דווח לראשונה בשנת 1977 ע"י חוקרים בריטים, שבחנו את יתרונו הטיפולי של קצף הידרו-אלכוהולי המכיל בטאמטזון בנוזאט (Betamethasone benzoate), ומצאו שיש לו יתרון משמעותי על פני הקרם [1] במחקרים מאוחרים יותר נבדק הפרופיל האנגלטי והאנטי-דלקתי של קצף שמכיל קטופרופן ליסין (ketoprofen lysine salt) [2, 3] בשנת 2006 פורסמו שני מאמרים הסוקרים את

ממצאים אלו מאשרים שמרכיבים מסוימים בתוך פורמולציית הקצף (כנראה האלכוהול) משמשים כמגבירי חדירות. הם משנים את תכונות החיך של הסטרטום קורנאום (stratum corneum) ובכך מאפשרים את חדירת התרופות דרך העור. אלכוהול בפורמולציית מסוימות יכול לגרום לגירויים בעור דבר שצריך לקחת בחשבון בטיפול במחלות עור המתאפיינות בעור יבש ופגוע, כגון פסוריאזיס ואטופיק דרמטיטיס (מחלת עור בילדים המאופיינת ביובש, גירוי ופריחה בשטחי גוף שונים).

בנוסף על הנאמר לעיל, קצפים הידרו-אלכוהוליים הם רגישי טמפרטורה, ועל כן השימוש בהם אינו יכול להתבצע ישירות על גבי היד או על שטח העור המטופל, היות שהקצף נמס ונעלם במגע עם העור החם.

קצף אמוליאנט (Emollient)

משמעותו של המושג "קצף אמוליאנט" (Emollient) הוא קצף על בסיס תחליב. תחליב הוא תרכובת של שמן ומים. תרכובת זו אינה ייחודית לאפליקציית הקצף והיא בעצם זהה בתכונותיה לכל נשא משמש את הקרמים המסורתיים. התחליב מתפקד כגורם שמשמן את העור, יוצר שכבת מגן ומקטין את איבוד המים מהסטרטום קורנאום. כמו כן, עם השמת התחליב על גבי העור מתקבל אפקט "הומקטנטי" בסטרטום קורנאום, שתורם להעלאת כמות המים בתוך שכבות העור הרלוונטיות.

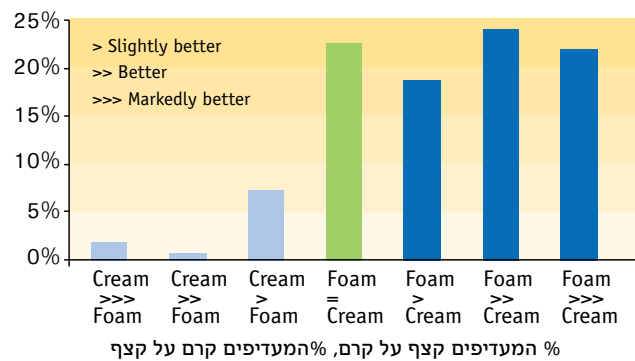
תחליבים מסוגים שונים שמישים במסגרת אינדיקציות טיפול מגוונות, כגון: עור יבש, עור סדוק, קשקשת וקמטים, וכן להקלה

שימושו של הקצף בתחום הדרמטולוגיה והקוסמטיקה, בכתב העת Expert Opinion [4] in Drug Delivery & Toiletries [5].

סקירת שוק: טכנולוגיות קצף עכשוויות

מספר קטן של תכשירי קצף דרמטולוגיים במרשם אכן נמצאים היום בשוק. 0Lux Foam ו-Luxiq Foam® (של חברת Connetics), שמכילים 0.05% קלובטאזול פרופיונאט ו-0.12% בטאמטזון ולראט, הינם קצפים על בסיס סטרואידים, והפורמולציה שלהם מכילה כ-60%

השוואה של קצף מול קרם בקבוצת מיקוד



איור 1

אתאנול. קצף נוסף של אותה חברה הוא Evoclin® לטיפול באקנה, המכיל 1% קלינמיצין. לחברה זו יש גם קצפים אמוליאנטיים, אולם קצפים אלה מכילים ריכוז גבוה של ואזלין (petrolatum).

הטענה על פי הספרות ועל פי מספר ניסויי מעבדה היא שהשימוש באלכוהול כנשא גורם לשיפור החדירה של התרופות אל תוך העור, בהשוואה לשימוש בנשאים אחרים.



אלא מרשם רוקסט

רוקסט

בסימפטומים המלווים מחלות עור כגון: פסוריאזיס, איכטיוסיס, אטופיק דרמטיטיס וכו'. קצפים בכלל וקצפי אמוליאנט בפרט אינם מערכות פשוטות, ולא בהכרח מתקבלות תחת כל אותם תנאי פיתוח. שינוי קטן בהרכב פורמולציית תחליב הקצף, כמו הוספת חומרים פעילים, עלול להשפיע על תכונותיו הפיסיקליות של הקצף ואף לגרוע מיציבותו. כמו כן, הרבה מן התחליבים אינם יוצרים קצף בעל נפח מלא, ולעתים הקצף "נשבר" תחת לחץ או שינוי טמפרטורה (אותן תכונות שרצויות ביותר בהרכבי קצפים טופיקליים).

ההרכב חייב לקיים אורך חיי מדף הן מבחינת יציבות כימית והן מבחינת יציבות פיסיקלית. איכות הקצף נמדדת על פי מספר פרמטרים פיסיקליים, ביניהם מרקם הקצף ויציבותו לאחר השחרור ממכל הארוסול והשמתו על גבי היד. ניתן לדרג את הופעת הקצף מאיכות "מצוינת", שבה הקצף נראה עשיר וקרמי, אינו בועתי ונותר בצורתו השלמה לאורך זמן ואינו קורס - ועד לקצף בעל איכויות נמוכות יותר: קצף בעל מבנה בועתי נרחב, קצף יבש וקשה לשחרור והשמה. על בסיס דירוג זה נבנית סקאלת ערכים שלפיה ניתן לקבוע את איכות הקצף. פרמטרים אלו מתוארים במאמר בכתב העת: Expert Opinion in Drug Delivery [4].

מבחי שביעות רצון מהשימוש בקצף

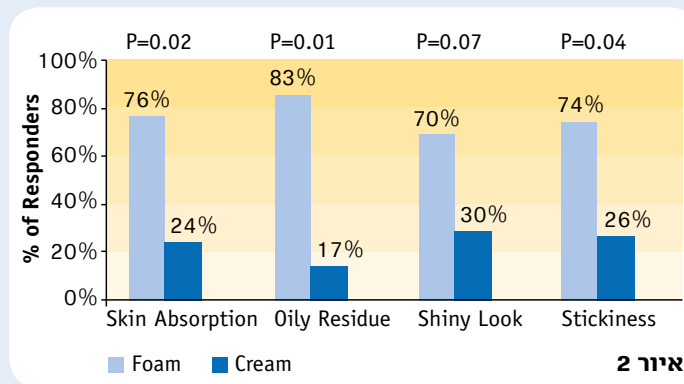
קבוצות מיקוד רבות שמתקיימות בחברת פואמיקס מוכיחות שהקצף מועדף והוא בעל יתרון מובהק על פני הקרם או המשחה מבחינת השימוש על ידי המטופל. יתרונות אלה באים לידי ביטוי כשמדובר בפרמטרים כגון: מהירות הספיגה, קלות המריחה, דביקות, הרגשה שומנית ומראה מבריק לאחר הטיפול - כפי שניתן לראות באיור מס' 1. פרמטרים אלו מקבלים יתרון משמעותי בייחוד כשמדובר במחלות עור קשות, בנגעים כואבים ובשטחי מחלה נרחבים.

בטאפואם (BetaFoam)

בטאפואם הינו קצף אמוליאנט סטרואידי המכיל 0.12% בטאמטזון ולראט, והוא פותח במיוחד לטיפול בחולי פסוריאזיס ואטופיק דרמטיטיס. בניסוי קליני שכלל 30 חולי פסוריאזיס, נבדק בטאפואם מול קרם בטנובאט (Betnovate GSK) המכיל אותו חומר פעיל במשך שישה שבועות של טיפול. כל חולה קיבל בטאפואם בצד אחד של הגוף ובטנובאט בצד השני, כך שבכל חולה ניתן לראות את ההשוואה בין שני הטיפולים. כבר אחרי שלושה שבועות חל שיפור משמעותי בכל הפרמטרים המאפיינים את המחלה בשני צידי הגוף עקב טיפול בתכשיר הניסוי ובתכשיר הביקורת: צמצום שטחי הנגעים, שיפור במצב הקשקשת על גבי העור, ירידה באודם ובגירוי של העור.

איור מס' 2 מציג תוצאות משאל נוחות השימוש, בו התבקשו משתתפי הניסוי הקליני להשוות את נוחות השימוש בקצף לעומת הקרם. ניתן לראות כי במספר מדדים זכה הקצף להעדפה מובהקת על פני הקרם: במדד הספיגה (Skin

ethers, carboxyvinyl polymer ועוד. לבסוף, מרכיב הכרחי ליצירת קצף הינו הפרופלנט, הגז היוצר את הלחץ במכל האירוסול. הפרופלנט הנפוץ בשימוש בתכשירי אירוסול רפואיים כולל תערובות גז המכילות הידרוקרבון, בוטאן, איזובוטאן, פרופאן ופלורוקרבון. חברת פואמיקס (Foamix), שמושבה בפארק המדע ברחובות, עוסקת בפיתוח תכשירי קצף רפואיים לשימוש ברפואת העור ובגינקולוגיה. הקצפים שפואמיקס מפתחת יכולים כמובן להכיל תרופה בודדת או שילוב של תרופות המומסות בפאזה המימית, או לחלופין בפאזה



הרכב קצף אמוליאנט

כאמור לעיל, המרכיבים העיקריים של קצף אמוליאנט הינם שמן ומים. תוצאת הרכב זה הינה תחליב. הבחירה במרכיבים השונים מבוססת על מערכת שיקולים: מהו אתר הטיפול, האם המרכיב עלול לגרות את העור, וכמובן האם המרכיבים תורמים ליצירת קצף יציב מבחינה פיסיקלית וכימית.

מרכיב השמן יכול להיבחר ממבחר שמנים פארמצבטיים מקובלים, כגון: mineral oil, triglycerides, fatty acids ואחרים. בחלק מהמקרים, מרכיב השמן יכול להיות גם בעל יתרונות טיפוליים, כמו שמן אומגה-3 ואומגה-6, שמדווחים כבעלי אפקט רפואי בעור דלקתי. הבחירה בחומרים פעילי שטח על מנת לייצב את התחליב נעשית גם היא על בסיס שיקולים שכוללים בעיקר את הפרמטר HLB, כאשר הפורמולציה היא אמולסיה של שמן ומים, נבחרים חומרים פעילי שטח הנותנים HLB בתחומים 8 - 16, ולעומת זאת, לצורך יצירת קצף שהאמולסיה בו היא אמולסיה של מים בתוך שמן ה-HLB הרצוי בתחומים 4 - 6. השימוש בחומרים פעילי שטח יוניים אינו מומלץ, בשל היותם בעלי פוטנציאל לגרות את העור.

מרכיבים מצמיגים הכרחיים ליצירת קצף רצוי מבחינת המרקם ומבחינת תכונות הפיזור וההשמה. בחלק מהמקרים הם תורמים לחדירות החומרים הפעילים אל תוך העור ודרך העור, בכך שהם יוצרים שכבה אוקלוסיבית באזור הטיפול. יתר על כן, לחומרים המצמיגים יש אפקט מייצב לאמולסיה - גורם חשוב בעיקר כשמדובר באמולסיה בעלת צמיגות נמוכה. מרכיבים מצמיגים, לדוגמה, הם פולימרים טבעיים וסינתטיים, כגון: xanthan gum, cellulose

השומנית של התכשיר. במקרים מסוימים, כאשר התרופה אינה מומסת באופן מלא לא בפאזה המימית ולא בשומנית, יש אפשרות להוסיף אותה אל האמולסיה הסופית עצמה - כסוספנסיה. דוגמאות לתרופות ששולבו בהצלחה בפורמולציות קצף על בסיס אמולסיה הן: אנטיביוטיקות, חומרים נוגדי פטריות, תרופות סטרואידיות, חומרים מאלחשים, חומרים אנטי-ויראליים ועוד רבים אחרים.

קצף אמוליאנט - תכשירים לדוגמה ותכונותיהם

שם המשחק בעולם הדרמטולוגיה הוא נוחות השימוש. הרפואה מציעה תכשירים טובים לטיפול ולהקלת הסימפטומים של מחלות עור, בדרך כלל בצורת קרם או משחה. אך עדיין שיעור גבוה של החולים אינם מטופלים. לדוגמה, כ-40% מחולי הפסוריאזיס (moderate-severe) אינם מטופלים [6] וכ-75% מהחולים אינם מרוצים מן הטיפול [7]. תכשירי הקצף מתוכננים בראש ובראשונה לשפר את נוחות השימוש, בד בבד עם תכונות טיפוליות נוספות, כפי שיתואר להלן. כאשר הקצף משוחרר מתוך מכל האירוסול, עליו להיות יציב ללא זליגה, וכאשר הוא מונח על גבי העור - עליו להימרח בקלות, להתפזר באופן חופשי על פני השטח ולהיספג במהירות.



בחן את עצמן

מאת הילה זוהר-קונטנטה



1. איזו מהתרופות הבאות יוצאת דופן?

- א. Megestrol
- ב. Sibutramine
- ג. Orlistat
- ד. Phentermin

2. איזו מהתרופות הבאות נספגת מצוין ממערכת העיכול?

- א. Orlistat
- ב. Metronidazole
- ג. Vancomycin
- ד. Acarbose

3. מה חשוב לומר לחולה מטופל

Orlistat (Xenical)?

- א. יש ליטול את התרופה עם ארוחה שעד 30% מהקלוריות שבה הם ממקור שומני. כאשר מוותרים על ארוחה, ובארוחות שאינן מכילות שומן - ניתן לוותר על התרופה.
- ב. בשימוש בתרופה צפויות תופעות של צואה רכה ונוזלית, הגברת היציאות, צואה שומנית וגזים, הכתמה שומנית של הבגדים, דחיפות וחוסר שליטה במתן צואה. הסימפטומים הגסטרו-אינטסטינליים גוברים לפי כמות השומן באוכל, ופוחתים כשהתזונה עשירה בסיבים.
- ג. מומלץ ליטול תוספת של מולטי-ויטמין, לפחות שעתיים לפני או אחרי נטילת ה-Orlistat.
- ד. כל הנ"ל

תשובות בעמוד 38

שונים), מפותחים גם הם בחברה, ויהוו תחליף למשחות השומניות הקיימות היום בשוק. כך יוכל הרופא לבחור את התרופה הנכונה, בנשא הנכון ביותר לטיפול בחולים, על פי מצב המחלה שלהם. ■

הכותב: דר' דב תמרקין - מנכ"ל פואמיקס, פארק המדע וייצמן, נס-ציונה www.Foamix.co.il

מקורות:

1. Woodward R and Barry BW: Bioavailability and activity of topical corticosteroids from a novel drug delivery system, the aerosol quick-break foam. J Pharm Sci; 66(1):99-103, 1977
2. Parrini M, Cabitza P, Arrigo A and Vanasia M: Efficacy and tolerability of ketoprofen lysine salt foam for topical use in the treatment of traumatic pathologies of the locomotor apparatus. Clin Ter; 141(9):199-204, 1992
3. Daffonchio L, Bestetti A, Clavenna G, Fedele G, Ferrari MP and Omini C: Effects of a new foam formulation of ketoprofen lysine salt in experimental models of inflammation and hyperalgesia. Arzneimittelforschung; 45(5): 590-4, 1995
4. Tamarkin D, Friedman D and Shemer A: Emollient Foam in Topical Drug Delivery. Expert Opinion in Drug Delivery; 3(6):799-807, 2006
5. Dov Tamarkin, Meir Eini, Doron Friedman: Foam: The future of effective cosmeceuticals. Cosmetics & Toiletries magazine; 121(11):75-84, 2006
6. HL Richards, DG Fortune, CEM Griffiths: Adherence to treatment in patients with psoriasis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology; 29: 370-379, 2006
7. S Fouere, L Adjadj, H Pawin: How patients experience psoriasis: results from a European survey. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 19 (s3), 2-6, 2005

76% (Absorption), מהמשתתפים חשבו שקצף נספג מהר יותר בעור בהשוואה לקרם. במדד השומניות על גבי העור (Oily Residue), 83% מהמשתתפים חשבו שהקצף הותיר פחות שאריות שומניות. במדד המראה המבריק שנתר על העור (Shiny Look), 70% מהנבדקים חשבו שהקצף הותיר פחות מראה מבריק מהקרם, ובמדד הדביקות (Stickiness), 74% מהנבדקים חשבו שקצף אינו משאיר תחושה דביקה לעומת הקרם.

פרפואם (PerFoam™ 1%)

פרפואם הוא קצף ללא אלכוהול, המכיל 1% פרמתרין לטיפול בכינים. על מנת לשפר את יעילות הפרמתרין, הוספו שני מרכיבים מיוחדים לפורמולציה, שמשפיעים על ספיגת החומר הפעיל אל תוך הכינה ומשפרים את חדירות החומרים אל תוך ביצי הכינים. בניסוי קליני הוכחה אפקטיביות הטיפול ב-96.4% כבר בטיפול הראשון.

יש לציין כי אפליקציית הקצף לטיפול בכינים נמצאה נוחה ביותר לשימוש על פני התכשירים המקובלים בשוק, היות שניתן לכוון את האפליקטור בצורה מדויקת בין שבילי השיער, הקצף אינו נחל, ובכך נמנע מגע עם העיניים.

סיכום

הקצף הופך לנשא חשוב בתחום רפואת העור. בחברת פואמיקס שוקדים בימים אלה על פיתוחם של תכשירי קצף דרמטולוגיים וגינקולוגיים רבים, בשיתוף עם חברות תרופות בינלאומיות וישראליות. תכשירים ראשונים המפותחים בפואמיקס יגיעו לשוק האמריקני בשנה הבאה (2008).

במאמר זה סקרנו בקצרה את תכונות קצף האמוליאנט ותיארנו מספר דוגמאות של מוצרים המצויים בתהליכי פיתוח על בסיס נשא זה. אולם זו רק התחלת המסלול. נשאי קצף ייחודיים ומתקדמים נוספים, המבוססים על ממסים פרמצבטיים ללא מים וחומרים שומניים (פטרולטום ושמינים





ל-guideline:

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/2836707en.pdf>

ה-FDA דורש שינוי Label לכל התכשירים המיועדים לטיפול בהפרעות שינה

ה-FDA דורש מכל יצרני sedative-hypnotic drug products להדגיש בעלון למשתמש את הסיכונים האפשריים הכרוכים בשימוש בתכשיר. סיכונים אלה כוללים, בין היתר, תגובות אלרגיות וכן התנהגויות מורכבות הקשורות לשינה, כמו נהיגה אגב שינה, ביצוע שיחות טלפון והכנה ואכילה של מזון. נהיגת שינה מוגדרת כנהיגה במצב ערות חלקית, לאחר מתן sedative-hypnotic product, מבלי יכולת לזכור את האירוע. ה-FDA דרש, בנוסף, לידע בכתב את הצרכנים והמטפלים לגבי האזהרות החדשות. כמו כן, המליץ ה-FDA ליצרני התכשירים לבצע ניסויים קליניים, על מנת לבדוק את תדירות הופעת ההתנהגויות הקשורות לשינה בכל מוצר באופן פרטני. דגש מיוחד הושם על 13 תכשירים המשווקים בארה"ב:

תכשיר בארה"ב	יצרן	תכשיר בישראל *
Ambien/Ambien CR	Sanofi Aventis	Stilnox Zodom
Butisol Sodium	Medpointe Pharm HLC	---
Carbrital	Parke-Davis	---
Dalmane	Valeant Pharm	---
Doral	Questcor Pharms	---
Halcion	Pharmacia & Upjohn	Halcion
Lunesta	Sepracor	---
Placidyl	Abbott	---
Prosom	Abbott	---
Restoril	Tyco Healthcare	---
Rozerem	Takeda	---
Seconal	Lilly	---
Sonata	King Pharmaceuticals	---

* תכשיר מקביל או המכיל את אותו חומר פעיל.

לידיעה: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01587.html>

ה-SFDA מגביר את הפיקוח על יצרני התרופות בסין

ה-State Food and Drug Administration (SFDA) מגביר את הפיקוח על חברות פארמצבטיות ויבצע ביקורות באתרי הייצור. הביקורות יקיפו את תהליך הייצור בכללותו, מחומרי הגלם ועד הייצור הסופי. מטרת הביקורת היא לצמצם את כמות התרופות המזויפות או בעלות איכות נמוכה, המופיעות בשוק הסיני ואף מחוצה לו. יש לציין, כי לאחרונה התגברו קולות הביקורת נגד ה-SFDA הסיני, הטוענים שהוא נכשל בכל הנוגע לפיקוח על חברות פארמצבטיות סיניות. לדברי Wu Zhen (SFDA deputy director), יישלל האישור הממשלתי מתרופות שייכשלו בביקורת. לדבריו, לאחר קבלת האישור הראשוני, חלק מיצרני התרופות אינם מקפידים על תהליכי ייצור נאותים, מתוך רצון להגדיל את רווחיהן. במסגרת המדיניות החדשה, בין החודשים אוגוסט 2006 לפברואר 2007 נשללו האישורים מ-353 תרופות, ו-3,049 בקשות לתרופות חדשות נדחו.

לידיעה: <http://english.cri.cn/2946/2007/04/21/272@218640.htm>

EMEA - הנחיות חדשות לניסויים קליניים בסיכון גבוה

לאחרונה פורסמה טיוטת הנחיות חדשה ע"י ה-CHMP בנוגע לביצוע ניסויים קליניים (First-in-man), כחלק ממאמץ לצמצם תופעות לוואי חמורות בניסויים מסוג זה (בדומה לניסוי קליני שבו נוסה לראשונה בבני-אדם monoclonal-antibody TGN1412 של חברת TeGenero AG ובו שישה מתוך שמונה נבדקים סבלו מתופעות לוואי חמורות ומסכנות חיים). הדגש ניתן לתרופות בעלות פוטנציאל לתופעות לוואי חמורות בניסויים ראשוניים בבני-אדם. באיתור תרופות בעלות סיכון לתופעות לוואי חמורות, יש להתייחס למנגנון הפעילות, לאתר המטרה בגוף וכן למידת הרלוונטיות של המודל האנימלי. על פי ההנחיות המוצעות, תרופות חדשות בסיכון גבוה יינתנו לכל נבדק בנפרד, ולא במקביל, ובמרווחי זמן המספיקים לזיהוי תגובות מסוכנות. המודלים האנימליים הקונוונציונליים נבחנים אף הם, ובעיקר לגבי תרופות שמשפיעות על מערכת החיסון או כאלו שפועלות למשך זמן רב. שכן, בתרופות אלו התגובה יכולה להיות שונה בין מינים שונים, וכן מפני שפעולתן קשה לביטול לאחר שכבר ניתנו, במקרה של תופעות לוואי חמורות.

קנדה - עלייה בשכיחות שברים בקרב נשים הסובלות מסוכרת type 2, ומטופלות ב-Pioglitazone hydrochloride (ACTOS) באופן ממושך

ממצאים מ-19 ניסויים קליניים שונים מראים כי נשים אשר טופלו ב-ACTOS חוו לפחות אירוע אחד של שבר (bone fracture), בהשוואה לנשים שטופלו בתרופות אחרות לסוכרת כגון מטפורמין, גליבוריד (non-TZD) או פלצבו. לא נמצאה עלייה בסיכון לשברים בקרב גברים המטופלים ב-ACTOS. יש לבחון את הסיכון ליצירת שברים בחולים המטופלים זה מכבר ב-ACTOS ובמי שמתחילים טיפול לראשונה, בהתאם למקובל בהערכת בריאות העצם. רוב השברים שאובחנו בנשים שטופלו ב-ACTOS נמצאו באזורים הדיסטליים של הגפות העליונות והתחתונות (זרוע, פרק כף יד ויד, וכף רגל, קרסול ועצמות השוק, בהתאמה). משך הניסויים השונים נע בין 16 שבועות ל-3.5 שנים (אין התייחסות בידיעה להשפעות משכי הטיפול השונים).

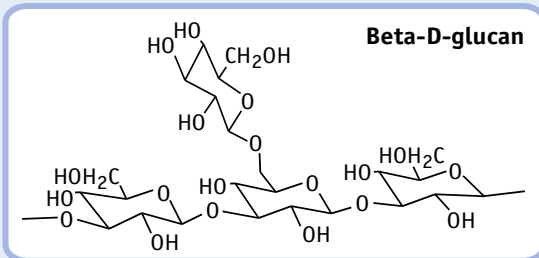
לידיעה: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/altformats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/actoshpc-cps2e.pdf>

EudraGMP - מאגר מידע של הקהילה האירופית ל-GMP

EMEA (The European Medicines Evaluation Agency) השיקה מאגר מידע חדש (EudraGMP), שישפר את העברת המידע בין המדינות החברות (כולל איסלנד, ליכטנשטיין ונורווגיה) בכל הנוגע למילוי דרישות כללי ה-GMP ע"י יצרנים וספקי תרופות. מאגר המידע יכיל אישורי ייצור וייבוא וכן אישורי GMP שהופקו ע"י המדינות החברות השונות, במסגרת תהליכי הפיקוח והבקרה. מאגר המידע יגביר את יכולת המדינות החברות לפקח על איכות התרופות המיוצרות או מיובאות לתחומן. שיתוף המידע ייעל את תהליכי האישור בין המדינות השונות וכן יאפשר שיתוף פעולה עם רשויות רגולטוריות מחוץ ל-EU. על פי הצפי, כ-7,000 אישורי GMP יתווספו למאגר המידע מדי שנה, במסגרת פיקוח על כ-15,000 יבואנים ויצרנים במדינות החברות. צפוי גידול מהיר בתכולת מאגר המידע בשנים הקרובות, שתכלול, בנוסף, גם אינפורמציה מפיקוח על יצרנים מחוץ ל-EU.

לידיעה: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/19364007en.pdf>

פטירות רפואיות



בשנים האחרונות מוכיחים את חשיבותן הרפואית.

נסקור כמה מהפטירות שנחקרו ונכנסו לשימוש ברפואה המשלימה.



Ganoderma lucidum - Reishi

השם הסיני: Ling qi או Ling Zhi

משפחה: Polyporaceae

חלקי צמח בשימוש: גוף הרבייה, תפטיר הריישי היא פטריה רב-שנתית הגדלה על עצים, בעיקר על עצי אלון. הכובע עגול ומבריק, בצורת כליה.

שם המין *lucidum* מתייחס לברק של הכובע, בדומה ללכה, בצבע חום-שחור. שם הסוג, *Ganoderma*, מתייחס גם הוא לברק של הפטריה. Gan- מבריק, Derm- עור.

משמעות השם הסיני - 'הפטריה של הרוח'. הפטריה מזכרת בשם זה לראשונה במאה ה-11 לספירה. שמות סיניים נוספים הם: פטריית האלמוות, והפטריה של עשרת אלפים שנה. על הכובע מופיעות טבעות גידול שנתיות. הרגל והכובע מעוצים. הנבגים לבנים ונעשים

חומים עם הגיל. ביפן גדלה הפטריה על עצי שזוף, אבל היא נדירה מאוד.

מינים נוספים: *G. oregonense*, *G. tsugae* G., *G. japonicum*, *G. capens*, *G. sinense*

הפטריה היתה בשימוש בסין וביפן כבר לפני 4,000 שנה. השתמשו בה לטיפול בהפטיטיס כרוני, נפריטיס, יתר לחץ דם, ארטריטיס, נוירולגיה, נדודי שינה, ברוניטי, אסתמה וכיב קיבה. שימוש ממושך הומלץ כדי להאריך את תוחלת החיים. טעמה של הפטריה תפל. היא נחשבת למחממת ולאחד מה-*tonics* הטובים ביותר. ביפן נהגו לעגוד את הריישי כקמע.

הפטירות נחשבות לסדרה מיוחדת בתוך ממלכת החי. הן חסרות כלורופיל ואינן מטמיעות. הפטריות זקוקות למזון אורגני, ונימנות עם היצורים ההטרוטרופיים. על פי דרך הזנתן, ניתן לחלק אותן לשתי קבוצות עיקריות:

פטירות רקב או פטריות ספרופיטיות (saprophyte)

אלה הן פטריות הניזונות מרקבובית, שמקורה בשיירי צמחים ובעלי חיים נרקבים. חשיבותן רבה במחזור החיים בטבע. בשיתוף עם חיידקים הן מפרקות חומרים אורגניים המצויים בשרידים של בעלי חיים וצמחים. בכך הן מעשירות את הקרקע בתרכובות אורגניות פשוטות ובמינרלים הקשורים אליהן. מצויות גם פטריות רקב הגורמות למחלות צמחים ונזק לחקלאות.

פטירות טפיליות

אלה הן פטריות המתרבות על בעלי חיים או צמחים. הן שולחות קורים לתאים של המאכסן, ויונקות ממנו את החומרים הדרושים להן. פטריות טפיליות שכיחות אצל האדם על העור, מתחת לצפורניים, בגרון, בווגינה, במערכת העיכול ובכל מקום. מינים אחרים הם טפילים בחלקים שונים של הצמחים וגורמים נזק רב לחקלאות.

חזיות - פטריות החיות בסימביזה עם אצות. הפטריות מקבלות מהאצות מזון אורגני, ואילו האצות מקבלות מהפטריה תוספת מים ומלחים. ישנן פטריות החיות בסימביזה עם שורשי צמחים עילאיים. האורניה המצויה, לדוגמה, חיה בסימביזה עם שורשי אורן ירושלים.

מבנה הפטריות פשוט ופרימיטיבי. אין בהן דיפרנציאציה לשורש, גבעול ועלה. אין להן צינורות הובלה למים ומזון, ואין להן פרחים, פירות וזרעים. הן מתרבות על ידי נבגים הנוצרים ככמת גדולה מאוד, ומופצים בדרך כלל על ידי הרוח.

הפטירות נפוצות על פני כל כדור הארץ. רבות ידועות כפטירות מאכל, לחלק מהן יש שימוש רב בתעשייה וברפואה. בתרבויות שונות במזרח אסיה מרבים להשתמש בהן שימוש רפואי. סגולותיהן הרפואיות היו ידועות ברפואה הסינית, היפנית, וכן בארצות אסיאתיות אחרות מזה אלפי שנים. המחקרים הנערכים

היא היתה נדירה ומחירה היה יקר. היום מרבים לגדל אותה.

מרכיבים: פוליסכרידים, חומצות אמיניות, סטרואידים טריטרפנים, קומרינים, *ergosterol*, שמן נדיף, רזין, חומצה אסקורבית, ריבופלווין.

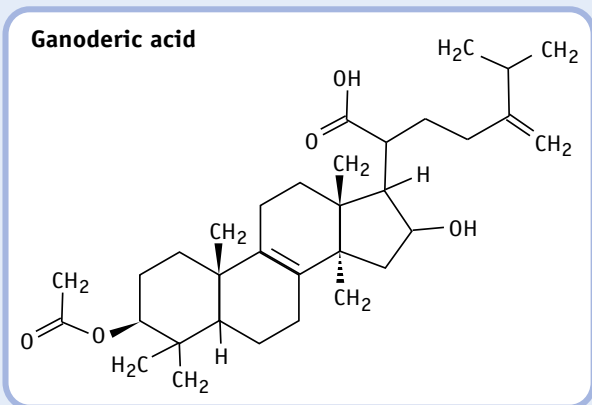
מינרלים: Mg, Ca, Zn, Mn, Fe, Cu, Ge.

הנבגים מכילים: כולין, betain, חומצות שומניות, ארגוסטרול.

בחלקים השונים של הפטריה מצויים כ-100 טריטרפנים שונים, הכוללים: ganoderic acids, Ganoderenic acids, ganolucidic acids, Lucidone C-1 Lucidenic acids

פעילות: אימונוסטימולנט- הודות לפוליסכרידים.

הם ממריצים מקרופאגים לייצר TNF-alpha



Tumor Necrosis Factor וכן אינטרלוקינים. כמו כן ממריצים פעילות של תאי הרג טבעיים. הריישי היא אנטי-סרטנית כתוצאה מהפעילות האימונוסטימולנטית שלה. מרכיבים נוספים בעלי פעילות אנטי-סרטנית הן החומצות הטריטרפניות T-Z. מחקרים הראו עיכוב של סרטן הכבד.

בתרבויות רקמה מגבירים הפוליסכרידים סינתזה של DNA ע"י תאי הטחול. אצל עכברים הם מגבירים ייצור של DNA ו-RNA במוח העצם. הטריטרפנים מקנים לפטריה תכונות של אדפטוגן, אנטי-אלרגי ומוריד לחץ דם.



אלכוהול בריכוז של 80% למים. למשקע שנוצר מוסיפים חומצת חומץ ואלקלי. פרקציה D מכילה פוליסכרידים, בעיקר בעלי קשר ביתא 1-3 וביתא 1-6, ופפטידים בעלי משקל מולקולרי של כ-1,000kD.

המחקרים הוכיחו מניעה של היווצרות תאי גידול ברקמת הריאה, מניעת התפתחות גרורות, והקטנת מהירות הצמיחה או הפסקת הצמיחה של גידול קיים. כמו כן הראו עידוד של אפופטוזיס בתאים סרטניים.

בדומה לאצות ים, גם הפטריות מונעות את תופעות הלוואי הקשות הקשורות בטיפולים כימותרפיים. כנראה שהמנגנון הוא הגנה על ריריות הקיבה הודות לפוליסכרידים.

השפעה על יתר לחץ דם: מיצוי מהפטרית Grifon™ ניתן במינון של 1 ג' ליום. לחץ הדם הסיסטולי והדיאסטולי ירד אצל רוב הנבדקים.

השפעה על הכבד: הפטרית מסייעת לשיקום הכבד במקרים של הפטיטיס כרוני.

התוויות: לחיזוק של מערכת החיסון, למניעת סרטן, כסיוע לחולי סרטן המקבלים טיפול כמותירפי, כסיוע לחולי איידס.

הכנות ומינון: כמזון או כמירתח - 3-7 ג' ליום. יש גם קפסולות.

רעילות: אין.

Lentinula edodes - Shitake

השיטקי היא פטריה הגדלה על עצים. צבעה חום בהיר, דומה לענבר. מוצאה ביפן, סין וארצות ממוזגות אחרות באסיה. מין נוסף גדל בקוסטה ריקה.

השיטקי היא פטריית מאכל בעלת טעם נעים. בארצות מוצאה, סין ויפן, היא שימשה למזון ולרפואה כבר לפני אלפי שנים.

כיום מרבים לגדל אותה בארצות שונות. **מרכיבים:** לשיטקי ערך תזונתי רב. היא מכילה: חלבונים 25.9%, פחמימנים 67%, שומנים -



בעיקר חומצה לינולאית, סיבים מסיסים ובלתי מסיסים, מינרלים, בעיקר סידן, ויטמינים B2 ו-C, וכן ריכוזים גבוהים של ergosterol, שהופך בהשפעת קרני השמש לויטמין D. חשיפת הפטרית לאור שמש במשך שלוש



החיים, מאט תהליכי הזדקנות, מוסיף חיוניות, מונע עייפות, מונע סרטן ויתר לחץ דם.

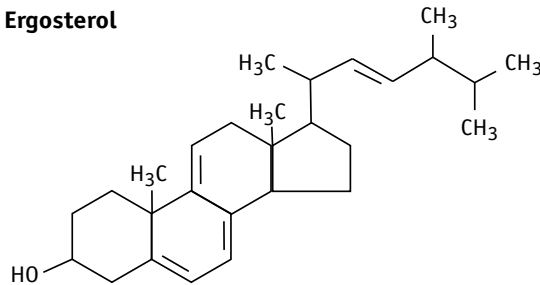
גידול מסחרי של הפטרית החל ביפן רק לפני כ-20 שנה, והוא נעשה נפוץ בעוד ארצות. כיום מעריכים אותו ב-40,000 טון.

מרכיבים: פוליסכרידים, alpha-D-glucans, beta D-glucans, grifolan, grifolin-LE, חלבונים הקשורים למתכות, לקטין, ליפידים - 3.4% הכוללים פוספוליפידים שונים. Ergosterol (vitamin D2) הוא הסטרול העיקרי. הריכוז שלו בצמח 50-150IU ב-100 גר'.

5-nucleotides מצויים בריכוז 106-366 מ"ג ב-100 ג' של חומר טרי.

פעילות: אימונוסטימולנט. ההשפעה על מערכת החיסון מיוחסת לפוליסכרידים

Ergosterol



בעלי שרשראות ביתא - beta-D-glucans. אלה הן שרשראות המורכבות ממולקולות של גלוקוז הקשורות בקשר ביתא. ככל שהשרשרת מסועפת יותר, עולה הפעילות האימונוסטימולנטית שלה.

פעילות ממריצה של הפטרית הוכחה על מקרופאגים, על תאי T-לימפוציטים ועל תאי הרג טבעיים. עלייה נמצאה ברמת הציטוקינים בדם.

פעילות אנטי-סרטנית הוכחה במקרים של סרטן השד, המעי הגס, הריאות, הקיבה, הכבד ולויקמיה. מיצוי מהפטרית ניתן בצורת קפסולות: 4 קפסולות 3 פעמים ביום במשך 1-3 חודשים.

רוב המחקרים העוסקים בפעילות האנטי-סרטנית נעשו עם פרקציה שבודדה מהפטרית והיא מכונה פרקציה D. היא מתקבלת ע"י השרייה של הפטרית במים חמים והוספת

המרכיב הפעיל ביותר כאנטי-אלרגי הוא ganoderic acid C, וכן החומצות A ו-D המעכבות שחרור היסטמין.

טריטרפנים נוספים מסייעים להורדת לחץ דם ע"י עיכוב האנזים המהפך Angiotensin - ACE Converting Enzyme.

מחקרים קליניים נערכו עם מיצויים מימיים או מיצויים באלכוהול. הם הוכיחו את הפעילויות הבאות: אנטי-אלרגיים, נוגדי דלקת, משככי כאב, אנטי-בקטריאליים, מעכבי התרבות של סטפילוקוקים, סטרפטוקוקים ובצילוס פנומוניה, אנטי-אוקסידנטיים, אנטי-סרטניים, אימונוסטימולנט, ממריצי פעילות של תאי הרג טבעיים, אנטי-ויראליים - ממריצי ייצור של אינטרפרון, מורידי לחץ דם, מורידי רמת כולסטרול, מרגיעים, מגנים על הכבד, משפרים דה-טוקסיפיקציה, מחישים רגנרציה של תאי אפיתל של הסימפונות - ולכן מסייעים לטיפול בברונכיט.

התוויות: לטיפול בברונכיט, מחלות לב, יתר לחץ דם, סרטן, לחיזוק כללי, לשיפור הבריאות, לשיפור איכות השינה, להגברת עמידות למחלות זיהומיות, לטיפול במצבי אלרגיה, למקרים של הפטיטיס, נפריטיס, כיב פפטי, לויקופניה, סחרחורת, עצבנות מרובה. ביפן מומלץ הרישי כסיוע לטיפול בסרטן.

הפטרית מומלצת לנשאים של וירוס האיידס - HIV, וכן לאנשים הסובלים מ-Epstein Barr Virus - EBV, וירוס נפוץ מאוד שעלול לגרום למונונוקלאוזיס.

בשימוש חיצוני - כמשחה או lotion, להגנה על העור בפני קרינה אולטרה סגולית. **הכנות ומינון:** ניתן להשתמש בפטרית בצורות שונות: סירופ, מרק, חליטה, דריקות, כדורים, טינקטורות, אבקה מעורבת עם דבש.

מינון מומלץ: 3 כדורים של 1 ג' שלוש פעמים ביום. טינקטורה בריכוז 1:5, 10 מ"ל שלוש פעמים ביום. סירופ 4-6 מ"ל ליום. הרישי היא פטריית מאכל ולא נמצאה בה רעילות כלל.

Grifola frondosa - Maitaki

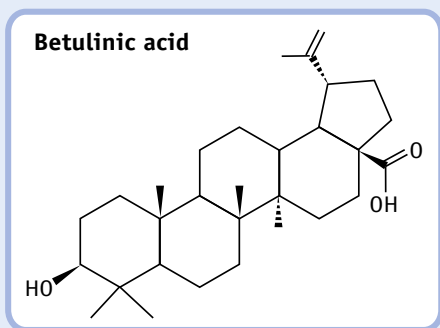
Basidiomycotina

חלקי צמח בשימוש: גופי רבייה מוצא: מזרח ארה"ב, אירופה ואסיה משמעות השם היפני Maitaki היא: 'הפטרית הרוקדת' (mai - ריקוד, taki - פטריה).

זוהי פטריה רב-שנתית הגדלה על שורשים של צמחים. לכובע של הפטרית צורת מניפה, עם גופי רבייה המכסים זה את זה כמו שמלה של רקדנית. נראה שזה המקור לשמה היפני. כיום מרבים לגדל אותה ביפן, והיא ידועה שם



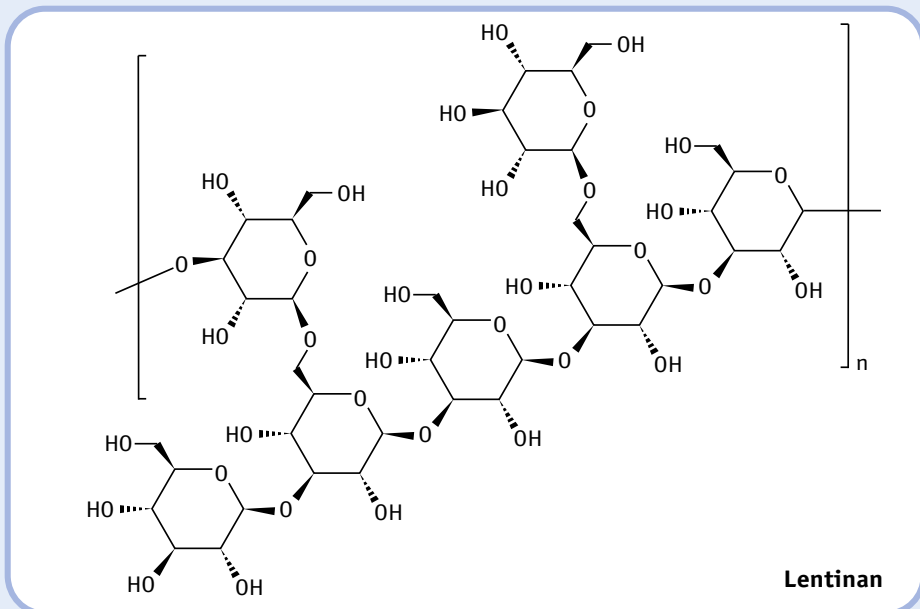
אמריקה. ידועה ברפואה המסורתית ברוסיה כיעילה לטיפול בסרטן, במיוחד בסרטן הקיבה, הוושט והריאות. השימוש בפטרייה כאנטי-סרטנית מוכר גם בפולין ובפינלנד. ברוסיה יש יחס של הערצה ל-Chaga, וממליצים עליה לחיזוק, לניקוי, לטיפול באולקוס וגסטרטיטיס, למחלות כבד ולשיכון כאבים. נוהגים להכין מהפטרייה סבון. קולים אותה עד שהיא נעשית אדומה, מכניסים אותה למים חמים ומערבבים עד שהיא נשברת והמים נעשים שחורים.



מרכיבים: betulinic acid, פוליסכרידים, טריטרפנים, בעיקר: inotodiol, lanosterol, vanillic acid, syringic acid, trametenolic acid, hydroxybenzoic acid.

פעילות: אנטי-סרטנית, אימונוסטימולנט. **פרמקולוגיה:** הפעילות האנטי-סרטנית של הפטרייה נבדקה in vitro ו-in vivo. נמצאו כמה מרכיבים שניתן ליחס להם פעילות אנטי-סרטנית. הפוליסכרידים הם אימונוסטימולנטים ואנטי-סרטיניים. סולז'ניצין מתאר שימוש חיצוני ב-Chaga שגרם לריפוי של סרטן עור. חומצה בטולינית המצויה בשדר הלבן עליו גדלה הפטרייה, היא בעלת פעילות אנטי-סרטנית. ריכוזים גבוהים של חומצה בטולינית מצויים בפטרייה, ומחקרים הראו שהיא מעודדת apoptosis.

הטריטרפנים הראו גם הם פעילות אנטי-סרטנית. מחקרים בבני אדם נערכו על נשים חולות בסרטן הרחם והשד, ועל חולים בסרטן



האנטי-סרטנית נעשו כולם ע"י הזרקה של lentinan לעכברים, לפריטונאום או לווריד. פעילות אנטי-ויראלית: הוכיחו שגם ל-LEM וגם ל-lentinan יש פעילות המעכבת התרבות של וירוסים. מחקרים אחדים הראו עיכוב ע"י lentinan של HIV, Vesicular stomatitis virus, adenovirus type 12. וירוסים של שפעת עוכבו בעכברים ע"י טיפות אף שהוכנו מ-lentinan. אצל בני אדם הוכיחו השפעה חיובית של lentinan על חולים ב-CFS - עייפות כרונית. LEM מעכב HIV. הוכיחו עיכוב של הווירוס בתרביות של T-לימפוציטים מבני אדם. LEM משפיע מקרופאגים וממריץ ייצור של אינטרלוקין 1.

התוויות: בכל מקרה של תפקוד לקוי של מערכת החיסון, כולל סרטן, איידס ואלרגיות. במקרים של שפעת והצטננות החוזרות לעתים קרובות, זיהומים עם קנדידה, וכן להורדת רמת הכולסטרול.

הכנות ומינון: הפעילות האנטי-סרטנית של lentinan תלויה במינון. כאשר משתמשים בה כמזון, המינון המומלץ הוא 6-16 ג' ליום. במקרים של איידס או הפטיטיס כרוני, מומלץ השימוש ב-LEM 2-6 ג' ליום. Lentinan ניתן בהזרקה 1-5 מ"ג פעמיים בשבוע. השימוש בפטרייה כמזון מומלץ לחיזוק הגוף ולמניעת מחלות. במקרה של מחלה מומלץ להשתמש בתכשירים.

רעילות: הפטרייה אכילה ואינה רעילה.

Inonotus obliquus - Chaga

פטרייה טפילה הגדלה על עצי שדר לבן (Betula alba), באזורים קרים בסיביר ובצפון

שעות ביום גורמת לעלייה של פי 5 בתכולת ויטמין D2. ריכוז ויטמין D2 ב-100 ג' (משקל יבש) של הפטרייה הוא 4380-873. פטרייה הגדלה על מצע עשיר מכילה מינרלים רבים: K, Ca, Mg, Mn, Cd, Fe, Ni, Cu, P, Zn, Br, Rb מפיקים מהפטרייה שתי הכנות בעלות פעילות פרמקולוגית: Lentinan ו-LEM - Lentinula Edodes Mycelium Extract. Lentinan הוא פוליסכריד המרכיב את דופן התא. יש לו משקל מולקולרי גבוה, בערך 1,000,000. בנוי בצורה helix משולש ומכיל רק מולקולות של גלוקוז. הוא בנוי רק מפחמן, מימן וחמצן. Lentinan נמס במים, יציב בחום ובחומצה, אך אינו יציב באלכוהול.

LEM הוא מיצוי שמכילים מהתפטיר, לפני שמתפתחים הגבעול והכובע. הוא מכיל 24.6% חלבון, 44% סוכרים, בעיקר xylose ו-Arabinose, גלוקוז ומעט גלקטוז, מנוז ופרוקטוז. בנוסף, מכיל המיצוי ויטמין B, בעיקר B1 ו-Ergosterol-1 B2, eritadenine-1. המסייע להורדת רמת הכולסטרול.

פעילות: אימונוסטימולנט, אנטי-ויראלית ואנטי-סרטנית.

Lentinan משפיע תאי הרג טבעיים, מגביר ייצור של אינטרלוקין ע"י מקרופאגים, ממריץ של לימפוציטים מסוג T-helper cells, ממריץ ייצור של Tumor Necrosis Factor - TNF. ממריץ ייצור של אימונוגלובולנים אצל בני אדם in vivo וכן ייצור אינטרפרון.

מניחים שהפעילות האנטי-סרטנית של ה-lentinan היא תוצאה של הפעילות האימונוסטימולנטית, ואין לו פעילות ישירה על הגידול הסרטני. הניסויים לגבי הפעילות



4. Yoshimassa K. and Hiroshi H. Central actions of Ganoderma lucidum. *Phytoterapy Res*; 1:17-21, 1987

5. Chang H.M., But P.P.H. *Pharmacology and Application of Chinese Materia Medica*. World Scientific, Hong Kong; 642-652, 1986

6. Jones K. et al. Reishi, Longevity herb of the orient. *Townsend Letters for Doctors and Patients*, November 1992: 1008-1012

7. Hobs C. *Medicinal Mushrooms. An Exploration of Traditional Healing and Culture*. Interweave Press, Inc. Loveland, CO; 1996: 96-107

8. C. Hobbs, *Medicinal Mushrooms*, Interweave Press, Inc. Loveland, CO pp.110-115

9. Nanba, H. Activity of maitake D-fraction to prevent cancer growth and metastasis. *J. Naturapathic Med*; 1994

10. Nanba, H. et al. Antidiabetic activity present in the fruit body of *Grifola frondosa* (Maitake). *Biol. And Pharm Bull*;17:1106-1110, 1994

11. Harada Y. Maitake descends from mountains. Excerpts from "Biology in Mushrooms and Molds," May 1993

12. Mori K. et al. Antitumor activities of edible mushrooms by oral administration. From Wuest P.J. et al. (eds), *Cultivating Edible Fungi*, Amsterdam: Elsevier: 1-6, 1987

13. Adachi, K. et al. Blood pressure lowering activity present in the fruit body of *Grifola frondosa* (Maitake). *Chem PharmBull*; 36:1000-1006, 1988

14. Hishida I. Et al. Antitumor activity exhibited by orally administered extract from fruit body of *Grifola frondosa* (Maitake). *Chem Pharm Bull*; 36:1819-1827, 1988

15. Kidd P.M. The use of mushroom glucans and proteoglycans in cancer treatment. *Alter Med Rev*; 5:4-27, 2000.

16. Borchers A.T., Stern J.S., Hackman R.M. et al. *Mushrooms Tumors and Immunity*. *Proc Soc Exp Boil Med*: 221: 281-293, 1999

17. Mayell M. Maitake extracts and their therapeutic potential. *Altern Med Rev*; 6: 48-60, 2001

18. Wasser SP. and Weiss AL. Therapeutic effects of substances occurring in higher Basidiomycetes mushrooms: a modern perspective. *Crit Rev Immunol*; 19: 65-96, 1999

19. Wasser SP. and Weiss AL. *Medicinal*

המשך בעמוד 42

.cordycepic acid, cordycepin
פרמקולוגיה: מגבירה חלוקה של כדוריות דם אדומות, אימונוסטימולנט. הפוליסכרידים אחראים לפעילות האימונוסטימולנטית. מגבירה פאגוציטוזיס, מגבירה פעילות של תאי B-למפוציטים ומחישא ייצור נוגדנים. הגברת הפעילות של מערכת החיסון התקבלה במקרים של תת-פעילות של המערכת, ולא במקרים של פעילות תקינה. לפטריה השפעה מרגיעה על מערכת העצבים, מרחיבה סימפונות וכלי דם. הפוליסכרידים הם אנטי-סרטניים והראו עיכוב של סרטן הריאות.
התוויות: לטיפול באסתמה, בסוגי סרטן שונים, לסיוע בהרפיית שרירים, למקרים של אי-ספיקת כליות, להמרצת המערכת האנדוקרינית, למקרים של עייפות ותשישות, לשיעול כרוני, אימפוטנציה, חולשה ואנמיה. מחקרים קליניים הוכיחו שהפטריה מסייעת במקרים של מחלות כבד, מורידה עודף כולסטרול וטריגליצרידים, מסייעת להורדת רמות של LDL ומעלה רמות של HDL. היא מאטה תהליכי הזדקנות.
 פטריות שמגדלים בגידול תרבותי מראות תכונות דומות: הן גורמות לירידה ברמת הכולסטרול והטריגליצרידים, לירידה ברמת ה-LDL ולעלייה ברמת ה-HDL. תוצאות טובות התקבלו לאחר טיפול של שלושה חודשים בחולי סרטן הריאות. פטריות תרבותיות ובר היו יעילות במקרים של אי-ספיקת כליות כרונית. המינון שניתן היה 2 ג' שלוש פעמים ביום במשך 30 יום.
 מחקר אחר הראה שיפור בתפקוד הכליות במקרים של אי-ספיקה כרונית. המינון שניתן היה 5-2 ג' ליום. מחקר נוסף הראה שיפור במקרים של טיניטוס שנגרם על ידי הצטברות של נוזלים באוזן התיכונה. לא היתה השפעה במקרים של פגיעה בעצב השמיעה.
רעילות: לא נמצאה רעילות.
הכנות ומינון: חליטה או אבקה 3-9 ג' פעמיים ביום, או 1 ג' של מיצוי יבש.

מקורות

1. Kahda, et al. The biologically active constituents of *Ganoderma lucidum*. *Chemical Pharmacological Bulletin*; 33: 1367-1374, 1985

2. Mori, K. et al. Antitumor action of fruit bodies of edible mushrooms orally administered to mice. *Mushroom Journal*; 7: 121-126, 1987

3. Willard, T.L. *Reishi Mushroom: Herb of Spiritual and Medical Wonder*. Sylvan4. Press, Issaquah, WA, 1990

הריאות. בשני המחקרים הפטריה ניתנה בזריקות. התוצאות הראו הקטנה של הגידולים, הפחתת הכאב, שיפור בשינה ובתיאבון.
התוויות: כטיפול מסייע במקרים של סרטן הריאות, הרחם, השד, הקיבה והמעיים הגס.
הכנות ומינון: השימוש בפטריה ידוע ברוסיה בצורת מירתח, מיצוי באלכוהול, סירופ, פתילות, כדורים וזריקות.
 מירתח מכינים מ-3 ס"מ של הפטריה בכוס מים. חותכים את הפטריה לחתיכות קטנות ומרתיחים במשך כמה דקות. שותים 2-3 כוסות ביום, בין הארוחות.
 טינקטורה 1:5 ב-20% אלכוהול. מרתיחים את הפטריה במים במשך 15 דקות, ואז מוסיפים את האלכוהול. המינון 1-2 כפיות ביום.



Cordyceps sinensis

שם סיני: dong cong xia cao
משפחה: Clavicipitiaceae

הפטריה ידועה בסין בשם 'פטריות הזחל', או: 'צמח בקיץ, תולעת בחורף'.
 זוהי פטריה טפילה שאורכה 4-11 ס"מ. גדלה בהרים בגובה מעל 3,000 מ' בסין ובטיבט, במקומות לחים מכוסים בעשב ושלג. הפטריה גדלה על זחל שהיא נצמדת אליו, בדרך כלל על *Hepialus armoricanus*. הפטריה מופיעה בקיץ מתוך הזחל, ומכאן השם 'צמח בקיץ, תולעת בחורף'. קוטפים את הפטריה בתחילת הקיץ ביחד עם השרידים של גוף הזחל. הפטריה נחשבת למתוקה ומחממת. מרידיאן היעד הוא הריאות והכליות. הפטריה מחזקת את ה-yang של הכליות ואת ה-yin של הריאות. היא מומלצת לטיפול בכאבי גב תחתון, אימפוטנציה, שיעול וכאבים בחזה. היא מסייעת להחלמה ממחלה ולשיקום הגוף.
מרכיבים: מים 10.8%, שומן 8.4%, חלבונים 25.3%, סיבים 18.5%, פחמימות 13%, אפר 4.1%. השומנים כוללים 13% חומצות שומניות רוויות ו-82.2% חומצות בלתי רוויות, בעיקר חומצה אולאית ולינולאית. חומצות אמיניות: גלוטמית, ואלין, פרולין, פניל אלנין, ארגינין, אדנין, אורציל.



רישום מרשם רופא על ידי מי שאינו רופא (מתוך הכינוס המדעי של האיגוד הישראלי לפרמקולוגיה קלינית)

אחות ראשית בקופ"ח מכבי. לדברי מגר' הרן, יש מקום לרישום מרשם רופא ע"י רוקח במספר תנאים: במצבי חירום, בחולים כרוניים מאוזנים עם מחלות בעלות סימפטומים קלים, ומתוך רשימה סגורה של תרופות (המציאות ממילא מראה שהאחות או המזכירה של הרופא היא בעצם זו שמוציאה מרשמים לחולים מאוזנים). כמו כן, במרפאות בהן הרוקח הוא חלק מהצוות המקצועי - הוא יוכל לתת מרשמי המשך או לשנות משטר מינונים.

דר' קלנג, שייצג את עמדת שירותי בריאות כללית והיה חבר בוועדה שדנה בנושא, אמר שהקופה תומכת ברעיון, אולם הביצוע צריך להיות בידי רוקחים קליניים. מאחר שמספרם הכולל של אלה מועט, צריך ליזום הכשרה נוספת של כ-100 שעות לימוד, שבסופה ייבחנו הרוקחים ויקבלו הסמכה. לדעתו, בניגוד לשוק הפרטי, התיק הרפואי של החולה בקופה מאפשר לרוקח לקבל מידע על החולה - מה שלדבריו הוא תנאי הכרחי לרישום מרשמים. הוא סבור כי יש להגביל את מתן התרופות לתקופה קצרה, למקרים דחופים, ולמרשמי המשך לחולים כרוניים.

דורית גולדמן, שייצגה את סקטור האחיות בדיון, הזכירה שהאחיות עומדות כיום לתפוס את מקומן בניהול הטיפול של החולה הכרוני, והן רצות לקחת חלק גם במתן התרופות כחלק מניהול הטיפול של החולה. היא גם ציינה שבמדינות מערביות כמו אנגליה ובמדינות רבות בארה"ב, האחיות כבר נותנות מרשמי תרופות.

בדיון שהתנהל בעקבות דברי חברי הפנל, אמר פרופ' קרקו שלדעתו, אם מדובר בטובת החולה, לא ניתן לפסוח על בדיקה ותשאול של רופא. על חשיבותו של הרוקח בצוות המטפל אין חולק, הוא הדגיש שהעובדה שהרוקח הוא האחרון שרואה ומדבר עם החולה, יש לה חשיבות רבה מאוד לבטיחות הטיפול. רוקח בנקודת זמן זו מהווה לדעתו בקרה נוספת על המלצותיו של הרופא ועשוי למנוע טעות של הרופא לפני שהחולה מקבל את התרופה והולך לביתו.

על המלצות הוועדה נמשיך לדווח לאחר הדיונים שיתקיימו במשרד הבריאות. ■

יכולים להחליט באופן אינדיבידואלי אם ברצונם לאמץ בבית המרקחת שלהם זכויות רישום או לא.

המודל באלברטה מזהה שתי קטגוריות של רישום תרופות: האחת - "adapting a prescription", והשנייה - "initiating managing drug therapy". בקטגוריה הראשונה ההחלטה על הטיפול התרופתי היא של הרופא והצוות המקצועי שלו. הרוקח מקבל את המרשם מהרופא, ולאחר שקיבל את הסכמת החולה הוא רשאי לשנות את המרשם המקורי אך לא את מרשמי ההמשך. השינויים יכולים להתבטא בהחלפה לתכשיר גנרי, בחלופה תרפויטית, בשינוי המינון או בצורת הפרומולציה. לאחר השינוי על הרוקח ליידע את הרופא על כך, והוא הופך להיות "הרושם החוקי" של המרשם. בתנאים מסוימים יכול הרוקח לתת מרשמי המשך, אך עליו להפנות קודם את החולה לרופא שרשם את המרשם המקורי, להערכת המשך הטיפול התרופתי.

בקטגוריה השנייה יש לרוקח זכות ליזום את הטיפול התרופתי. קרוב לוודאי שהרוקח יהיה חלק מהצוות הרפואי. הרופא, לאחר שאבחן את המחלה, יכול להפנות את החולה לרוקח כדי שיתאים לו את הטיפול התרופתי. כל ההחלטות לרישום יהיו באחריות הרוקח, כמי שרשם את המרשם.

כדי לקבל את הזכות להימנות עם אחת משתי הקטגוריות, נדרש הרוקח ללימודי המשך. המודל היה צריך להיות מיושם באפריל 2007 באלברטה קנדה.

יש לציין, כי בכ-40 מדינות בארה"ב קיימות הנחיות המתירות לרוקח לדאוג לטיפול התרופתי של החולה. באפריל 2006 הוסיף משרד הבריאות האנגלי סעיף להגדרות המקצועיות של הרוקח, המתיר לו לרשום תרופות "prescribing rights independent".

בישראל, ערך האיגוד הישראלי לפרמקולוגיה קלינית ב-28.6.07 דיון בנושא רישום תרופת מרשם ע"י מי שאינו רופא. הדיון לא נסב על הדוח שהועבר למנכ"ל משרד הבריאות, אלא על עמדתם העקרונית של משתתפי הדיון בנושא מרשם רופא. בדיון השתתפו: מגר' בתיה הרן, מנהלת אגף הרוקחות; דר' שמואל קלנג, מנהל המחלקה לפרמקולוגיה ורוקחות - שירותי בריאות כללית וגב' דורית גולדמן,

ביום 6.6.06 אישרה הכנסת את חוק ההסדרים לשנת 2006. בין היתר נכלל בו תיקון מס' 14 לפקודת הרוקחים, המתיר לרוקחים לנפק תרופות מרשם שלא על פי מרשם רופא. לפי התיקון, ניפוק תרופות המרשם ייעשה בהתאם להוראות שייקבעו בתקנות שיותקנו ע"י משרד הבריאות ויאושרו ע"י ועדת העבודה והרווחה של הכנסת. התיקון ייכנס לתוקף עם אישורן של התקנות.

בימים אלו סיימה הוועדה בראשותו של פרופ' גולומב מבית הספר לרוקחות בירושלים, את עבודתה והגישה את המלצותיה לתקנות למנכ"ל משרד הבריאות.

רישום תרופות מרשם בידי רוקח הינה התפתחות בלתי נמנעת של מקצוע הרוקחות. הרוקח המסורתי רקח כמו ידיו את התרופות, אך החל בשנות החמישים של המאה הקודמת, כאשר החלה התפתחות התעשייה הפרמצבטית, ובמקביל לה התפתחות רגולטורית של תרופות מרשם רופא - הוסטה עבודתו של הרוקח מריחה לניפוק תרופות.

אבל כבר בשנות השישים מתחיל הרוקח לתפוס את מקומו באוריינטציה קלינית מול החולה, המביאה להתפתחות הרוקחות הקלינית תוך התמחויות במחלות שונות. שנות התשעים מקרבות את הרוקח לצוות הרפואי ולהסתכלות הוליסטית כוללת על הטיפול בחולה. ההתפתחות של שנות האלפיים כבר מגדירה את הרוקח כמומחה לתרופות ומציבה אותו בעמדת רושם תרופות.

בישראל, התפתחויות אלה עדיין מדשדשות. הרוקחות הקלינית, מפאת תקציבים קטנים, לא תפסה תנופה אצלנו. עתה יש לקוות שבעקבות אישור החוק המתיר לרוקחים לרשום תרופות, תתחולל קפיצת מדרגה בתחום. אם התקנות שהגישה הוועדה אכן יתקבלו - הדבר עשוי להביא את מקצוע הרוקחות בישראל "ליישר קו" עם המדינות המתקדמות בעולם, שהתירו לרוקח לרשום מרשמים.

כבר בשנת 2000 ניתנה סמכות לרוקחים באזורים שונים בקנדה, במקרי חירום, לרשום גלולות נגד הריון. ב-2006 הרחיבו בחבל אלברטה את סמכויות הרישום: הרוקחים



ניתוח של מקרה מהקהילה

מאת דליה רבינוביץ-פרוטר וקובי שחם

Amiodarone נדרשת בדיקת תפקודי תריס כללית יותר, במיוחד כאשר ערכי FT4 או TSH מחוץ לטווח התקין.

נפח התפזרות גדול וזמן מחצית חיים ארוך (בממוצע 53 יום) של Amiodarone מאריכים את הזמן עד להגעה לשיווי משקל וקבלת steady state. אפקט אנטי אריטמי מושג רק כעבור מספר שבועות על אף מתן של מנת העמסה של 400-600 מ"ג ליום.

ישנם פרוטוקולים רבים שנועדו להפחית את שיכחות הופעת הפרעות הקצב בשבועות הראשונים. פרוטוקול לדוגמא: ביום הראשון העמסה של 1500 מ"ג IV באשפוז בהמשך מתן של 400 מ"ג שלוש פעמים ביום, למשך שבוע. בשבוע השני, 200 מ"ג שלוש פעמים ביום, בשבוע השלישי 400 מ"ג פעם ביום ובהמשך 200 מ"ג ביום.

Amiodarone מעכב פוטנטי של CYP450, בניהם CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 ו-CYP1A2. עיכוב בפניו קומדין (של שני האיזומרים S ו-R ע"י CYP2C9 ו-CYP3A4) מעלה רמות INR ומחייב הפחתת רמות קומדין. בדרך כלל יש צורך להפחית 25-50% ממינון הקומדין כאשר מוסף טיפול ב-Amiodarone.

Amiodarone עלול לגרום למספר תופעות לוואי מסוכנות מאד, בחלקן קרדיוסקולאריות, במיוחד במינונים גבוהים מ-200 מ"ג ליום. רעילות ריאתית הינה אחת מתופעות הלוואי החמורות ביותר (hypersensitivity pneumonitis או interstitial/alveolar pneumonitis). יש לחשוד בתופעת הלוואי אם מופיע שיעול, חרחור, חום, קוצר נשימה, שיעול דמי או תסנין בצילום חזה.

תופעת הלוואי הקרדיוסקולארית השכיחה ביותר היא ברדיקרדיה. כמו תרופות אנטיאריטמיות אחרות, Amiodarone עלול להחמיר את האריתמיה או לגרום לחסימת הולכה או האטת קצב הסינוס (ב-2-5%). הערכת מקטע QT ניתן לראות במטופלים רבים אך הקשר לשכיחות הפרעת הקצב "Torsades de pointes" (>0.5%) נמוכה. לכן יש להיזהר עם תרופות אחרות המאריכות מקטע QT. פגיעה בתפקודי כבד נפוצה, אך ברב המקרים קלה וא-סימפטומאטית (מתבטאת רק בעלייה באנזימי כבד).

תופעות לוואי משמעותיות מפורטות בטבלה בעמוד הבא:

התקין הניחו שלא מדובר במצב של היפרתירואידיזם, ובכל מקרה הוחלט להמשיך ולעקוב אחר תפקודי בלוטת התריס. לאחר התייעצות נוספת עם הקרדיולוג, הרגיע הרופא את המטופלת והסביר לה שכנראה התרופה טרם הגיעה לרמה המתאימה ברקמות וצריך להמתין. המטופלת חוותה מקרה קצר נוסף של פלפיטציות במהלך השבוע שחלף. לאחר מקרה זה, לא הופיעו שוב סימפטומים דומים. רמות ה-Warfarin הופחתו בהדרגה ל-3 מ"ג ליום עקב עלייה נוספת ב-INR.

דיון

Amiodarone היא תרופה אנטיאריטמית פוטנטית, ליפופילית מאד ובעלת נפח פיזור גדול (66 ליטר/ לק"ג משקל גוף). מאפיינים אלו מעכבים את תחילת השפעתה ומעריכים את elimination half life (עד 6 חודשים). Amiodarone מכילה כמות יודיד גבוהה (כ-37%), בעוד מינון יומי סטנדרטי של יודיד הינו 0.2-0.8 מ"ג, Amiodarone במינון 200-600 מ"ג משחרר 75-225 מ"ג יודיד. לכן התרופה עלולה לגרום לתופעת לוואי של תת פעילות או ליתר פעילות של בלוטת התריס, במיוחד בקשישים ובמטופלים עם היסטוריה של הפרעות בבלוטת התריס.

במטופלת שלפנינו הטיפול ב-Amiodarone גרם לרופא לחשוד במצב ביוכימי של תירוטוקסיקוזיס (thyrotoxicosis).

תירוטוקסיקוזיס הינה תופעה מוכרת שעלולה להופיע בטיפול עם Amiodarone, אף על פי שהינה נדירה יותר (2-5%) מהופעת היפותירואידיזם (כ-10%) כתוצאה מ-Amiodarone, במיוחד במדינות עם תכולת יוד גבוהה במזון.

מחלה חריפה עלולה להשפיע על הורמוני בלוטת התריס, במקרה זה המחלה הנגיפית (הופעת שלשולים והקאות) גרמו כנראה לירידה בריכוז ה-TSH (מצב זה אינו מוגדר כמחלת תירואיד - Sick Euthyroid Disease).

במקביל, Amiodarone עלול לעכב המרה של Thyroxine (T4) ל-Triiodothyronine (T3) בפריפריה וכמו במקרה שלפנינו תיתכן עלייה ברמות T4 לרמות שמעל הטווח התקין. לעיתים בשילוב עם ירידה ברמות T3. במקרים רבים, בבדיקות סטנדרטיות לא בודקים רמות של FT4, FT3 ו-TSH. רבים בודקים תחילה רק רמות TSH על מנת לאבחן מחלה ראשונית של בלוטת התריס. במטופלי

תיאור מקרה: אישה בת 64 החלה טיפול העמסה ב-Amiodarone (פרוקור, אמיודוקור), בהמלצת הקרדיולוג, לטיפול בפרפור פרוזדורים התקפי סימפטומאטי (symptomatic paroxysmal atrial fibrillation) לאחר כישלון טיפולי ב-Sotalol. טיפול בנוגדי קרישה הותחל מאז שאובחנה לראשונה שישה חודשים קודם. במהלך ששת החודשים רמות ה-INR (international normalized ratio) נעו סביב ערכים של 2.5 (ערכי המטרה 2-3), בטיפול במינון יומי של 6 מ"ג Warfarin (קומדין). במהלך מתן מנת העמסה של Amiodarone פומי, מינון ה-Warfarin הופחת ל-4 מ"ג עקב עלייה בערכי ה-INR.

כעבור שלושה שבועות פנתה המטופלת לרופא המשפחה עם תלונות על אפיזודות קצרות (כ-30 דקות) של פלפיטציות (מודעות לפעילות לב) ותחושת חולשה וסחרור, בהם גם התאפיינו ההתקפים הקודמים.

תלונות אלו הופיעו לאחר מספר ימים של שלשולים והקאות שנגרמו כנראה ע"י וירוס, בו חלו גם שאר בני משפחתה.

בבדיקה קלינית הבחין הרופא שהמטופלת נמצאת בפרפור פרוזדורים עם קצב לב לא סדיר, של 96 פעימות לדקה. היא הופנתה לסדרת בדיקות, ביניהן גם בירור רמות TSH (Thyroid Stimulating Hormone). **במקרים דומים, בד"כ יפנה הרופא את המטופל לחדר המיון.**

מבדיקת תפקודי בלוטת התריס עלה: **TSH - 0.4mIU/L** (טווח תקין 0.4-5.0mIU/L) כיוון שתוצאת בדיקת ה-TSH הייתה בגבול התחתון חשש הרופא שיתכן ומדובר בהיפרתירואידיזם כתוצאה מטיפול ב-Amiodarone ועקב כך נגרם מצב של פרפור פרוזדורים. טרם ההחלטה על הפסקת טיפול ב-Amiodarone והוספת טיפול נוגד פעילות של בלוטת התריס (כגון: Propylthiouracil או Methimazole) הפנה הרופא את המטופלת לבצע שתי בדיקות נוספות לבדיקת תפקוד בלוטת התריס, FT4 (Free Thyroxine) ו-FT3 (Free Triiodothyronine).

תוצאות הבדיקה:

FT4 (Free Thyroxine) - **30nmol/L** (טווח תקין 11-23nmol/L).
FT3 (Free Triiodothyronine) - **4.2pmol/L** (טווח תקין 2.8-7.1pmol/L).
בהתייעצות עם אנדוקרינולוג על אף שרמות FT4 שהתקבלו היו גבוהות מעט מהטווח



תופעות לוואי	שכיחות	המלצות לניטור ולמעקב	הערות מיוחדות
לב ברדיקרדיה הערכת מקטע QT "Torsades de pointes"	5% לרב 1%>	א.ק.ג. במהלך תקופת העמסה. ביצוע בדיקת א.ק.ג. שנתית.	לשקול הפחתה של מינון העמסה במטופלים קשישים או במטופלים עם הפרעות הולכה (underlying conduction disease).
כבד	15%	בדיקת אנזימי כבד (AST ו-ALT) לפני תחילת טיפול וכעבור כל 6 חודשים.	מומלץ להימנע במטופלים עם מחלת כבד חמורה.
בלוטת התריס היפרתירואידוז היפותרואידוז	כ-3% עד 20%	בדיקת תפקודי בלוטת התריס לפני תחילת טיפול ופעמיים/שלוש במהלך השנה.	אם מופיע/מחמיר פרפור פרוזדורים במהלך טיפול מומלץ לשלול היפרתירואידוז.
ריאה (hypersensitivity pneumonitis, interstitial/alveolar pneumonitis)	3%>	תפקודי ריאות לפני תחילת טיפול ואם מופיעים סימפטומים. תצלום חזה לפני תחילת טיפול וחזרה שנתית.	הפסקת טיפול באופן מיידי אם יש חשש להשפעות ריאתיות.
עור רגישות לשמש שינוי צבע בעור לאפור-כחלחל Alopecia (נדיר)	25%-75%	מעקב שיגרתי	מומלץ להשתמש בקרם עם מקדם הגנה.
תופעות נוירולוגיות רעד, הליכה לא יציבה (Ataxia), נוירופטיה פריפרית, כאבי ראש, הפרעות שינה והפרעות זיכרון.	3%-30%	מעקב שיגרתי	לשקול הפחתת מינון
עיניים משקעים ברשתית (Corneal Microdeposits) דלקת בעצב הראייה (Optic neuritis)	100% 1%>	בדיקת עיניים לפי צורך, בתחילת הטיפול. בדיקת עיניים במידה ויש החמרה או טשטוש ראייה. *מומלצת בדיקת עיניים באופן שגרתי. [2]	המשקעים ברשתית הם א-סימפטומים במרבית המקרים והפיכים. מומלץ להימנע כשיש דלקת בעצב הראייה.
מערכת העיכול בחילות, הקאות עצירות, חוסר תיאבון	33%-10% 4%-9%		

1. Amiodarone for atrial fibrillation. N Engl J Med;1;356(9):935-941, 2007 2. Cardarone® Physician Insert **מקור הטבלה:**

כיצד Amiodarone עלולה להשפיע על תפקוד בלוטת התריס:
במהלך 3 חודשי טיפול ראשוניים תיתכן עלייה זמנית בריכוז (TSH<20mU/L). אם התופעה חולפת היא אינה מהווה אבחנה להיפרתירואידוז כתוצאה מהתרופה. לעיתים קרובות בבדיקת תפקוד בלוטת התריס עלולה להופיע עלייה בריכוז T4 ו-T3

נשאר תקין או יורד מעט. השינוי אינו מצריך טיפול כלשהו אלא מעקב אחר התפקוד.

היפרתירואידוז	היפותרואידוז
יתר פעילות של בלוטת התריס. מאופיין ע"י ייצור עודף של הורמוני התירואיד.	תת פעילות של בלוטת התריס. מאופיין ע"י חוסר בהורמוני תירואיד.
סינדרום קליני ייתכנו תופעות כגון עלייה במשקל, עייפות, אי-סבילות לקור, עצירות, כאבי שרירים. בקשישים עלולות להופיע תופעות מינימאליות או שאינן אופייניות (לדוגמא איבוד משקל, טינטוס, חירשות).	ייתכנו תופעות כגון עצבנות, אי סבילות לחום, פלפיטציות, הפחתה במשקל על אף תיאבון מוגבר, הפרעות שינה, חולשת שרירים, פעילות מעיים תכופה ואמנוריה. כל החמרה או הופעה של הפרעת קצב מחשידה להיפרתירואידוז ועלולה להיות סמן ראשון למצב. בקשישים לא תמיד מופיעים הסימפטומים האופייניים, אך חשוב לשקול בדיקת דם במיוחד אם ממצאים לבביים מופיעים או מחמירים (לדוגמא הפרעות קצב).
כ-10%	2%-5% (באיזורים עם תכולת יוד נמוכה האחוזים יותר גבוהים).
שכיחות כתוצאה מטיפול ב-Amiodarone	המשך בעמוד 31



בעיות הזנה בקרב קשישים: גופניות, חברתיות וסביבתיות

רקע בעיות סביבה וחברה! מצב כלכלי כשלעצמו אינו מהווה בדרך כלל בעיה, שכן ניתן לרכוש את "סל המזון לקשיש" בכ- 600 שקלים לחודש, 1/3 מקצבת יחיד של ביטוח לאומי. ואולם, פעולות הקנייה, המיון, האחסון וההכנה - הן "הבטן הרכה" של תזונת הקשישים בארץ, ובייחוד של הבודדים או של גברים החיים עם רעיה שבריאותה או תפקודה הקוגניטיבי נפגעו.

יחסי הגומלין בין גורמים אלה הינם יחסי מכפלה, בהן ההזנה בפועל היא תוצר של מכפל יכולות ההזנה בכל שלב. כך למשל, עקב ירידה של 10% בתיאבון, של 10% בלעיסה ושל 10% בעיכול - מתקבלת ירידה (בהנחה שכל יתר השלבים הם ללא דופי) של: $0.9 \times 0.9 \times 0.9 = 0.729$, דהיינו ירידה של כ-27% בהזנה.

הביסוס המדעי לחשיבותן של בעיות ההזנה מסיבות שונות נערך מספר מועט יחסית של מחקרים באשר לחשיבותן הסגולית של בעיות אלו. עם זאת, כשנערכו מחקרים כאלה, בכל פעם נמצא קשר מובהק ביותר בין כל אחת מבעיות ההזנה לבין מצבם התזונתי

לבעיות הזנה בקשישים, תקצר היריעה מלפרטם במלואם. נתייחס למספר שאלות בנדון:
1. מהי חשיבותן היחסית של הפרעות הזנה אלו ומהם יחסי הגומלין ביניהן?
2. מהו הביסוס המדעי לחשיבותן של בעיות הזנה אלו?
3. כיצד ניתן להתערב בהן?

חשיבותן היחסית של בעיות ההזנה השונות בהיותנו רופאים עלול להיווצר קונפליקט בין דרך חשיבתנו לבין הגורמים הפועלים בשטח ומשפיעים על החולה. אחד החידושים בגריאטריה וברפואת המשפחה הוא ההתייחסות לחולה וסביבתו כמכלול, וההבנה שלא ניתן להבריא את החולה מבלי שניצור לו סביבה בריאה. עקב כך, אנו כרופאים עלולים "להינעל" על דרך חשיבה "ביולוגית" ולייחס חשיבות יתרה לגורמים רפואיים דרמטיים. כך אנו מייחסים ממאירות כמעט בכל מקרה של ירידת משקל דרסטית בקשיש. במציאות - לא ניתן להמעיט ולו באחת מקטגוריות בעיות ההזנה.

בהיות התיאבון ירוד ומנגנון ויסות המשקל לקוי, תיתכן ירידה דרמטית במשקל על

בכתבות קודמות במגזין זה התייחסנו לתצרוכת הקלורית והתזונתית של קשישים ולצרכים התזונתיים של גיל הזקנה, כפי שהוגדרו ע"י מומחים. במאמר זה נפרט את הבעייתיות במילוי צרכי התזונתיים של הקשיש בצריכת הקלוריות, אבות המזון ורכיבי המיקרו הדרושים.

עם הגיל, הופכת ההיצמדות לדרישות התזונתיות חיונית יותר ויותר עבור הקשיש. זאת בגלל מספר סיבות:

- ירידה בהורמוני התמיכה ובעקבותיה במסת גוף כחוש, שהן בעלות מרכיב בלתי הפיך. במצב זה קשה יהיה "להדביק" אובדנים שנוצרו בעת תת-תזונה מוחלטת או יחסית.
- ויסות התיאבון אצל קשישים לקוי וקשה להם הרבה יותר לחזור למשקל המוצא, בניגוד לצעירים שאצלם מנגנון זה מדויק מאוד. לפיכך, עלול קשיש לגלוש על קלה לאיבוד משקל מצטבר - Weight-loss pattern.
- יכולת ההזנה המרבית של קשישים פוחתת, ועימה גם יכולתם להשלים פערי תזונה שנוצרו עקב חסר.

ניתן לדבר על שרשרת שלמה של צריכת המזון, כאשר בעיות ייתכנו בכל חוליה שלה. באשר לקשיי ההזנה, ניתן לחלקם באופן גס לשלוש קטגוריות: קשיים פיזיים, קשיים הרגליים-רגשיים וקשיים חברתיים-כלכליים.

שרשרת צריכת המזון

1. קנייה
2. הובלה / סחיבה
3. אחסון וניהול המזון בבית
4. הכנה
5. הגשה
6. חשק, תיאבון ורצון לאכילה
7. פעולת האכילה - עיבוד המזון טרם הכנסתו לפה
8. המכניקה של לעיסת המזון - שלב פומי
9. בליעת המזון - שלב פומי מאוחר ופארינגיאלי
10. הנאה מאכילה/תחושה בעת האכילה ולאחריה
11. עיכול המזון
12. הטמעת המזון ברקמות

ניתן לומר כי אצל הקשישים נמצא ותועד קושי בכל אחד משלבי השרשרת. קשיים אלה משתייכים באופן גס לשלוש הקטגוריות שהזכרנו לעיל. בטבלה להלן ניתן לראות את הקשיים האופייניים לכל חוליה בשרשרת ההזנה.

היות שמדובר בלמעלה מעשרה גורמים



טבלה: חוליות בשרשרת ההזנה והפרעות קש

מס' ההזנה	חוליה בשרשרת ההזנה	הפרעות בחוליה זו	קטגוריית ההפרעה	הערות
1.	קניית המזון	חסרון כיס דיכאון: "לא מגיע לי" חוסר יוזמה, אפרקסיה	כלכלית רגשית רפואית-מנטלית (שיטיון)	
2.	הובלת המזון ונשיאתו	היעדר רכב היעדר רישיון / שלילה היעדר בן-זוג (גבר) חולשה / פריכות עצם	חברתית / כלכלית / רפואית-מנטלית / גופנית פיזית	יותר בנשים נדיר אך קיים
3.	אחסון וניהול המזון בבית	היעדר מקרר תקין ליקוי בארגון ותכנון היעדר יוזמה והנעה	כלכלית / חברתית רפואית-מנטלית (שיטיון) רגשית (דיכאון) / רפואית (פרקינסון, למשל)	
4.	הכנה	גבר בודד, לא יודע ליקויי תכנון ויוזמה חוסר תחושת זמן	חברתית ראה לעיל רפואית-מנטלית	
5.	הגשה	הזנחת צד לאחר שבץ מוחי ליקויי תכנון ויוזמה	גופנית (CVA) ראה לעיל	נפוץ ביותר
6.	חשק ותיאבון, רצון לאכול	ירידה בתיאבון ירידה בחשקים	רפואית, כולל יאטרוגנית רגשית (דיכאון), חברתית (בידוד), רפואית (אפתיה)	נפוץ עקב חולי ותרופות מדובר בחשק באופן כללי
7.	פעולת האכילה	אפרקסיה, אטיות, היעדר יוזמה	רפואית (נוירולוגית), למשל פרקינסון, CVA, שיטיון	חשוב משך הזמן והעזרה
8.	לעיסת המזון - פומית כולל חיתוך המזון ועיבודו לגוש לבליעה	אטיות, חולשה, חוסר קואורדינציה, חוסר שניים יובש פה ומיעוט רוק	רפואית (נוירולוגית, שרירית) חברתית (היגינה), כספית (התקנת תותבות)	חולשת שרירי לעיסה תיתכן עקב תת-תזונה
9.	בליעת המזון	עיכוב, אי-בליעה, אספירציה	רפואית (נוירולוגית) ביולוגית (הזדקנות החושים) רפואית (תרופות ומחלות) נפשית (דיכאון, חוסר טעם)	סכנה לדלקת ריאות גורם למיעוט אכילה
10.	הנאה מאכילה	היעדר הנאה, אוכל לא טעים		
11.	עיכול המזון	הפרעות תנועתיות, עיכול וספיגה	רפואית (סוכרת, נירופתיה, מחלות מעי, יתר-תריסיות)	רפואי בלבד
12.	הטמעת המזון ברקמות	מצב קטבולי כרוני סגירת צירים אנבוליים היפרמטבוליזם	ציטוקינים, דלקת כרונית חוסר הורמוני מין וגדילה סרטן, COPD, פרקינסון	נפוץ בקשישים

לחומם של שירותי הבריאות. כך למשל, זוגיות מאוחרת לאלמנים עשויה לפתור את בעיית הבידוד, ומכאן גם חלק ניכר מבעיות ההזנה (מימון, קנייה, הכנה, הגשה, הנאה ואכילה בצוותא). מאידך, פתרונות כאלה אינם תמיד זמינים ואפשריים בשטח, ולא פעם מצריכים מיסוד מלא (בית אבות) או חלקי (דיוור מוגן לקשישים). במקביל, צצו מספר פתרונות פרטיים ומוסדיים, כגון חלוקת ארוחות חמות, שירותי קנייה ומשלוח וכד', כאשר לכל אחד מהם יתרונותיו ומגבלותיו. תרומתו החשובה של הרופא היא בערנות לגילוי זיהוי בעיות הזנה, בנקיטת צעדים לפתרונם ובגיבוי הצוות הרב-מקצועי. כך למשל, "מרשם תזונתי" עשוי לחזק את המלצותיה של דיאטנית.

לחלק מהבעיות, התערבות הינה מעבר

של הקשישים. מחקר שנעשה בשנות ה-70 מצא, חרף המדגם הקטן, קשר מובהק בין מצב כלכלי, היעדר ארוחות מבושלות וריתוק לבית - לבין תת-תזונה. מחקרים נוספים מצאו קשר בין תת-תזונה לבין אכילה לבד ומידת התלות בעת ההזנה. באשר לליקויים הרפואיים-ביולוגיים, הרי כאן הקשר הוא מוכח ומבוסס - לדוגמה: בעיות בליעה עקב CVA, המחייבות הזנה אנטרלית. בקצרה, כמעט בכל המקרים מוכח קשר בין נסיבות ביולוגיות, רפואיות, רגשיות וחברתיות לבין בעיות ההזנה בקרב קשישים.

כיצד ניתן להתערב בבעיות ההזנה



Am J Public Health; 85: 677-683, 1995

3. Dpt of Health & Social Security: A nutrition survey of the elderly. Rep Health Soc Subj No. 16, London : HMSO, 1979
4. McIntosh WA, Shifflett PA: Influence of support systems on dietary intake of the elderly. J Nutr. Elderly; 4: 5-18, 1984
5. Walker D, Beauchene RE. The relationship of loneliness, social isolation, and physical health to dietary adequacy of independently living elderly. J Am Dietary Assoc; 91: 300-304, 1991

מקורות:

- Lehman AB: Review: Undernutrition in elderly people. Age & Ageing; 18: 339-353, 1989
1. Ritchie CS, Burgio KL, Locher JL et al: Nutritional status of urban homebound older adults. Am Journal of Clinical Nutrition; 66: 815-818, 1997
 2. Payette H, Gray-Donald K, Cyr R et al: Predictors of dietary intake in functionally dependent elderly population in the community.

ברור (תת-משקל, ירידת משקל, תת-חלבון וירידה אימונית בלימפוציטים). עושר התכשירים המצויים כיום בשוק מאפשר העשרה או הזנה סגולית ומותאמת למצבו התזונתי של המטופל ולמחלותיו הנוספות.

לסיכום: בעיות הזנה מהוות נדבך חשוב ביותר במצבם הבריאותי של הקשישים, ונוכחותן יוצרת מועדות לירידה תזונתית, תפקודית ורפואית. יש לזהות בעיות אלה מוקדם ולהתערב בהן בעילות. "סיכול" מוצלח של בעיית הזנה עשוי למנוע תחלואה קשה, סבל ותמותה בעתיד. ■



רוקחות קהילתית

המשך מעמוד 26

היפרתירואיזם	היפותירואיזם	אבחנה
<p>סימפטומים קליניים מתאימים מלווים בדרך כלל בעלייה ברמות T3, עלייה ב-T4 וירידה ב-TSH.</p> <p>סוג I - יודין משרה ייצור עודף של הורמון התיירואיד, במיוחד במטופלים עם מחלה נסתרת קיימת בבלוטת התריס (underlying) Diffuse או Nodular goiter.</p> <p>סוג II - Amiodarone משרה Destructive Thyroiditis במטופל שטרם קבלת הטיפול תפקוד הבלוטה היה תקין.</p>	<p>סימפטומים קליניים מתאימים ובמיוחד על ידי עלייה ב-TSH. בדרך כלל תהיה ירידה בהורמוני בלוטת התריס אם כי קיימים מצבים בהם יש עלייה רק ברמות T4, TSH, ו-T3 נשארים בגבול התקין.</p> <p>עודף היודיד מדכא באופן זמני ייצור של T4 וכתוצאה נגרמת עלייה בריכוזי TSH. בד"כ, תוך שלשה חודשים בלוטת התריס "מתאוששת" מההשפעה המעכבת וייצור T4 חוזר להיות תקין. היפותירואיזם נגרם במקרים שבלוטת התריס אינה חוזרת לתפקד באופן תקין.</p>	
<p>בד"כ מומלץ להפסיק את הטיפול ב-Amiodarone. הפסקה מיידית אינה משפרת את המצב כיוון שלתרופה יש זמן מחצית חיים ארוך (לרב 40-55 ימים), בשל אגירה ברקמה השומנית.</p> <p>בסוג I - הטיפול ההתחלתי המקובל הינו הוספת מינונים גבוהים של תרופות שנוגדות את פעילות בלוטת התריס כגון: Propylthiouracil או Methimazole. במקרים בהם הוספת סטרואידים לא משפרת את המצב, שוקלים הוספת פוטסיום פרכלוראט, ובמצבים מסוימים שוקלים ניתוח לכריתת הבלוטה.</p> <p>בסוג II - בד"כ הבחירה הראשונה תהיה מתן סטרואידים במינון גבוה וחוסמי ביתא.</p>	<p>ברב המקרים המשך טיפול Amiodarone בשילוב עם אלטרוקסין.</p>	טיפול

הכותב - דר' קובי שחם, רופא במרכז הרפואי ת"א

מקורות

1. Pitfalls of testing and summary of guidance on safety monitoring with amiodarone and digoxin. Review BMJ; 10;334(7588):312-315, 2007
2. Amiodarone for atrial fibrillation. N Engl J Med;1;356(9):935-941, 2007
3. Controversial aspects of thyroid disease. BMJ;2;319(7214):894-899, 1999
4. Applied Therapeutics, 7th edition. M. A. Koda-kimble.

T3 - Triiodothyronine, T4 - Thyroxine, הם שני הורמונים המיוצרים על ידי בלוטת התריס. ה-T3 פוטנטי פי 4 מ-T4, אך ריכוזו בסרום נמוך יותר. T4 הינו ההורמון המרכזי המופרש ע"י בלוטת התריס. כ-80% מהכמות הכללית של T3 הנוצרת ביום נגרמת מהמרה של T4 ל-T3 בפריפריה, ע"י deiodination של T4. תרופות ומחלות מסוימות עלולות להשפיע על קצב ההמרה של T4 ל-T3 ולהפחית רמות T3.

TSH (Thyroid Stimulating Hormone) המופרש ע"י בלוטת יותרת המוח הקדמית (anterior pituitary) מווסת ייצור ושחרור של הורמונים אלו. במנגנון משוב שלילי, ריכוז גבוה של הורמוני בלוטת התריס מעכבים ייצור נוסף, ע"י עיכוב שחרור של TSH.



הרוקחים בצרפת מחזקים תפקידם כמייעצים

93% מהמשתתפים סומכים על הרוקחים, ו-68% מאמינים כי הרוקחים התפתחו בתפקידם כמייעצים בענייני בריאות. רוב הנסקרים (69%) אמרו כי תדמית הרוקח היא של מומחה שיכולים להיוועץ בו, ורק 19% רואים בו יזם המנהל עסק. קירבה לבתי מרקחת גם היא מוערכת מאוד: 94% מהמשתתפים אמרו שהם שבעי רצון מהמרחק שבין ביתם לבית המרקחת הקרוב. אשר לעתיד - 83% אמרו שהיו רוצים שהרוקחים יעסקו יותר במניעת מחלות ובייעוץ, ואילו 76% הלכו רחוק עוד יותר, והם מצפים שהרוקח יהיה מעורב ממש בקהילה וייתן תמיכה לאנשים הזקוקים לכך.

אציקלוויר שינתה סטטוס ל-OTC ביפן
הרשויות הרגולטוריות ביפן אישרו את התרופה אציקלוויר כתרופת OTC לטיפול בפצעי קור. הבקשה לשינוי הוגשה ע"י GSK ו-Taisho. צפויה השקת ז'ובירקס ותרופות מתחרות בקטגוריה זו ביפן בעתיד הקרוב.

גידול של 4.2% בשוק ה-OTC ב-2006
תוצאות מ-DB6 2007 מראות שהגידול בשוק ה-OTC ב-2006 היה 4.2% - באותו שיעור כמו ב-2005. השוק בצפון אמריקה היה יציב, עם גידול של 2.2%. במערב אירופה השוק היה חלש וגדל רק ב-1% לעומת 2.5% ב-2005. בגרמניה לא גדל, ובצרפת ירד ב-3.5%. ביפן ירד השוק ב-1.4% והוא ממשיך את המגמה לטווח ארוך. השווקים המתעוררים היו חזקים מתמיד, עם גידול במזרח ודרום מזרח אסיה ובאמריקה הלטינית ב-10% וב-11%, בהתאמה. בחצי היבשת ההודית גדל השוק בסביבות 8.5%. ביצועים מדהימים הראו גם טורקיה עם גידול של 21%, רוסיה עם 15%, ברזיל עם 15% וסין עם 12%.

FDA סוקר תרופות נגד שיעול והצטננות לילדים

ה-FDA סוקר את הבטיחות של תרופות OTC פדיאטריות נגד שיעול והצטננות, ביחוד עבור תינוקות מתחת לגיל שנתיים. ההודעה מטעם ה-FDA הגיעה לאחר ש"הניו-יורק טיימס" דיווח שקבוצת רופאי ילדים וגורמים רשמיים בבריאות הציבור מילאו פטיציה ציבורית הקוראת ל-FDA לאסור על חברות פארמה לשווק תרופות אלה לילדים מתחת לגיל 6. הקבוצה טוענת שמוצרים אלה אינם עוזרים, ובמקרים נדירים עלולים לגרום נזק רציני. אבל הקבוצה גם מכירה בכך שתרופות נגד שיעול והצטננות עבור ילדים הן בטוחות באופן כללי במינוגים המומלצים. הסקירה של ה-FDA, שהחלה בשנה שעברה, כוללת מוצרים לשיעול/הצטננות שמכילים את אחד המרכיבים שיכולים להשפיע על מערכת הנשימה. דאגה מיוחדת יוחדה לשאלה אם המינון המומלץ לילדים הוא בטוח ואפקטיבי.

שמטופלים שנטלו גם שמן דגים לקו ב-19% פחות "אירועים לא סופניים" (למשל, התקף לב לא סופני - unstable angina and coronary revascularization), מאלה שנטלו רק סטטינים. Lancet; 369:1090-1098, 2007

פורסמה רשימת ה-GSL בהולנד

ה-CBG (Medicines Evaluation Board) ההולנדי פרסם רשימה של תרופות, שלפי המלצתו יכולות להיות מוגדרות כ-GSL / mass market. שימוע ציבורי יערך לצורך דיון ברשימה הכוללת מעט מעל 60 מרכיבים. בין השאר היא כוללת: אציקלוויר לטיפול בפצעי קור, תרופות לאלרגיה צטרזין 10 מ"ג ולורטדין 10 מ"ג (בגודל אריזה של 7 טבליות מקסימום), cinnarizine 25mg (מקסימום 6 טבליות) למחלת נסיעה, פראצטמול 500 מ"ג (מקסימום 20 טבליות), ולופרמיד 2 מ"ג להפסקת שלשול. בשלב זה, תרופות להפסקת עישון (nicotine replacement therapies), אספירין, איבופרופן ו-NSAIDs אחרים אינם מופיעים ברשימה. הרשימה אמורה להתעדכן ולהתרחב בעתיד.

ה-FDA טוען כי גרנולות פסיליום אינן תמיד מוכרות כבטוחות ואפקטיביות

ה-FDA הוציא הנחיה שמשלשלים יוצרי נפח בקטגוריית OTC, בצורת גרנולות המכילות פסיליום, אינם תמיד מוכרים כבטוחים וכאפקטיביים. ההנחיה שמסווגת מחדש מוצרים כאלה מקטגוריה I (מונוגרף) לקטגוריה II (ללא מונוגרף), הוגשה לאחר שה-FDA סקר דיווחים על חסימות ושט הקשורות בשימוש במוצרים אלה. ההנחיה איננה מתייחסת למשלשלי פסיליום פפורמטים לא גרנולריים כמו אבקות, קפסולות ורזיקים. השינוי בסיווג ייכנס לפועל ב-1 באוקטובר 2007.

<http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/E75740.htm>

המרכז לחינוך לבריאות של הצרכן בארה"ב משיק קמפיין לצרכנים מבוגרים

המרכז לחינוך לבריאות של הצרכן - CHPA (Consumer Health Education Centre) השיק קמפיין חדש, המתוכנן לסייע לאזרחים מבוגרים לדאוג לבריאותם, במיוחד בכל הנוגע לתרופות OTC. המבצע יכלול סמינרים ברחבי ארה"ב, ושילוב רוקחים מקומיים למתן מענה על שאלות וייעוץ לשימוש בטוח בתרופות OTC.

תדמית הרוקחים הצרפתיים

סקר שנערך ע"י TNS Sofres מראה עד כמה הצרפתים מעריכים מאוד את הרוקחים.

בעסקה עם חברות ביטוח פרטיות, הרוקחים בצרפת יקדמו את תפקידם בבריאות הציבור באמצעות ייעוץ ללקוחות, כדי לזהות צורך בביקור אצל רופא. שלוש אגודות רוקחים חתמו על חוזה, לפיו הרוקחים יקבלו 21 אירו עבור אספקת בדיקות בריאות דו-שנתיות ללקוחותיהם. בינתיים, לקוחות מבוטחים יוכלו לשלם עבור תרופות המומלצות ע"י הרוקח בעזרת כרטיס אשראי של חברות הביטוח. משמעות הדבר: הרוקח יקבל תשלום מיידי, בעוד הלקוח יחויב בתשלום רק כעבור 30 יום.

האם שוק ה-OTC ייפתח באוסטריה?

לפי דיווחים, רשת הפארם המובילה באוסטריה, dm-drogeriemarkt, דוחקת בממשלה לדון שוב בפתיחת שוק ה-OTC ובאימוץ מודל 3 הקבוצות: תרופות שנמכרות אך ורק ע"י רוקח, תרופות שיכולות להימכר ע"י רוקח המורשה לכך, ותרופות שיכולות להימכר בשירות עצמי ע"י הלקוח. עד כה, הניסיונות לליברליזציה בתחום נהדפו בקשיחות, בגלל טענות הרוקחים שיש צורך בפיקוח. אבל סקר "לקוח סמוי", שנערך ע"י לשכת המסחר, מצא כי לא ניתן שום ייעוץ כאשר לקוח קנה אספירין, דבר שהוסיף שמן למדורת הוויכוח. לפי הערכות, אין לצפות ליברליזציה בתחום במהלך 6-12 החודשים הבאים.

רוקחים באלברטה קנדה רושמים מרשמים

חוקים חדשים מעניקים לרוקחים באלברטה שבקנדה הרשאה לתת מרשמי תרופות למחלות קלות או במצבי חירום, ללא פנייה לרופא. צעד זה נתפס כשיפור גדול בטיפול בחולים, וכן כמקל את העומס המוטל על רופאים מקומיים. אבל רופאים מפקפקים בתבונה שבצעד זה, בטענה שהרוקחים חסרים את ההשכלה וההדרכה הדרושות להעריך ולאבחן נכונה.

שילוב שמן דגים וסטטין עשוי להגן על הלב

חוקרים יפנים מצאו שמתן יומי של 1,800 מ"ג של חומצת שומן eicosapentaenoic omega-3 וסטטין יכול להפחית את הסיכון להתקף לב, לפי תוצאות מחקר שפורסמו בכתב העת הרפואי The Lancet. משתתפי המחקר חולקו לשתי קבוצות: קבוצה שקיבלה רק סטטין וקבוצה שקיבלה סטטין (pravastatin 10mg או simvastatin 5.6mg) ושמן דגים. למחקר היו מגבלות, בחלקן בגלל שהגיל הממוצע של המשתתפים היה 61 וכולם היו יפנים (הממוצע של צריכת הדגים ביפן גדול פי 5 מאשר בארצות אחרות, ומוות ממחלות לב - coronary artery disease - הוא נדיר שם), מומחים מאמינים שיש להתייחס למחקר. נמצא



תהליכי מחלה וטיפול תרופתי

■ אלוגנאית - השימוש בהשתלה אלוגנאית מוגבל בשל הגיל המתקדם של מרבית החולים ואחוזי התמותה הגבוהים שקשורים בהשתלה (50%-40%), אך מאידך יש בו פוטנציאל לריפוי בזכות ההשפעה של השתל כנגד הלוקמיה (Leukemia) ואחוזי חזרה נמוכים. במרבית הסדרות תועדה תוחלת חיים של 50% שלוש שנים לאחר ההשתלה. פרוטוקולים של *non-myeloablative*, המקטינים את כמות הכימותרפיה שניתנת לפני ההשתלה, אמנם מפחיתים את התמותה שקשורה בהשתלה (15%-20%), אך עם אחוזי הישנות גבוהים יותר. ■

5. השתלת מח עצם:

■ אוטולוגית - תוצאות מוקדמות של השתלה אוטולוגית במחלת ל"כ הדגימו אחוזים גבוהים של הפוגה מלאה, כולל מולקולרית (מעל 50%) עם אחוזים נמוכים של תמותה שקשורה להשתלה (עד 10%). אך ההפוגה המולקולרית אינה ממושכת, והישנות מולקולרית מהווה צעד ראשון בדרך להישנות קלינית, ללא עדות לפלטו בהישדות הכללית, כלומר ללא פוטנציאל ריפוי. ההשפעה של השתלה אוטולוגית על הפרוגנוזה בהשוואה לכימותרפיה קונבנציונלית אינה ברורה. אך לפי מחקרים רטרוספקטיביים, להשתלה מוקדמת יש פרוגנוזה טובה יותר לעומת מאוחרת.

תשובות לתשבץ

31.TC 32.AR
20.PCP 23.BNF 24.LTHR HHR 28.GCP
10.SPF 12.DNA 14.VLDL 15.TPN 19.BAL
2.0CD 3.PTSD 4.CMC 5.AVR 6.GCSF
לואאטא:
29.RSD 30.PTC 33.H7 34.AR 35.CPR
22.CA 23.BC 25.TDR 26.HPN 27.HS
11.CRP 13.VL 16.GC 17.TP 21.VND
1.COPD 4.CABG 7.CT 8.WM 9.R 10.SDS
לואאטא:

מאת סימון ארוטיוניאן

תשבץ

סימון ארוטיוניאן - רוקח קליני, היחידה לשיכון כאב, מרכז רפואי הדסה עין כרם, ירושלים

התשבץ בנוי ממושגים מעולם הרוקחות והרפואה. כל המושגים בתשבץ הם ראשי תיבות וקיצורים באנגלית. (ראו דוגמא)

C	O	P	D							

במאוזן: 1. מחלה ריאתית. 4. סוג של ניתוח. 7. בדיקה רדיוגרפית. 8. סוג של וירוס. 9. מדד המקובל למעקב אחר תפקוד כלייתי. 10. חומר מקציף, בעל HLB של 40. 11. תסמונת כאב, העלולה להופיע אחרי טראומה. 13. סיבוך נפוץ בעקבות שכיבה ממושכת. 16. מחלת, שניתן לאבחנה באמצעות במחן זיעה. 17. בדיקה פולשנית. 18. דרך מתן. 21. חומצה דיריבונוקלאית. 22. גידול ממאיר. 23. מחלה המטולוגית. 25. ערך המטרה של מדד זה באדם בריא וצעיר הינו מתחת ל-130. 26. תרחיף של אינסולין. 27. הורמון. 29. סינוניים לתשובה בשאלה 11. 30. Eptifibatide הינו תכשיר שניתן במהלך פרוצדורה זו. 33. הורמון נשי. 34. מחלה לבבית. 35. פעולה מצילה חיים.

במאונך: 2. התוויה לטיפול ב-Clomipramine. 3. אבחנה לפי IV-MSD. 4. ערך חשוב להכנת תמיסה מיצלרית. 5. פרוצדורה ניתוחית קרדיאלית. 6. תכשיר לטיפול בנויטרופניה. 10. הגדרה לניקיון מיקרוביאלי של חיות מעבדה. 12. סוג של בדיקת DNA. 14. מרכיב שומני בדם. 15. דרך לאספקת צריכה קלורית לחולים. 19. פעולה לצורך אבחנה מיקרוביאלית של דלקת ריאות. 20. זיהום ריאתי בחולי מוכאי חיסון. 23. מקור בריטי למידע תרופתי. 24. הורמון. 27. לרשות זו יש להגיש NDA לצורך תחילת מחקר קליני בתרופה חדשה. 28. לפי עקרונות אלו יש לבצע מחקר קליני בבני אדם. 31. אלמנט כימי מהטבלה המחזורית. 32. בעיה הנובעת מהפרעה בתפקוד מסתם בלב.



אלא מרשם רוקסט

רוקסט



התוויות מאושרות לתרופות ותוקפן המשפטי

במישור הפלילי. אפילו במקרה שנדון בעניין טיבט, בו בוצעו עבירות לכאורה בגלוי, בהיקף גדול ולאורך זמן, לא ננקטו הליכים פליליים נגד מי מהמעורבים, ומשרד הבריאות הסתפק בסגירת המכון בו בוצע הטיפול. לעומת זאת, לאיסור ישנה משמעות מרחיקת לכת במישור האזרחי. לא זו בלבד שרופא העושה שימוש off-label חשוף לתביעות רשלנות, בדומה למצב בארה"ב, אלא שניתן לתבוע אותו גם בעוולה של "הפרת חובה חקוקה", שעשויה לזכות מי שנפגע מטיפול off-label בפיצויים, גם אם לא ניתן להוכיח רשלנות. כמו כן, פוליסות הביטוח המקצועי של רופאים אינן מכסות, ככלל, טיפול הניתן בניגוד להוראות החוק, כך שרופא העושה שימוש בתרופה להתוויה מקובלת, שאינה רשומה מסיבה טכנית, עלול למצוא את עצמו ללא כיסוי ביטוחי.

מאז נקבעה הלכת טיבט חל שינוי מהותי בדיון הישראלי, עם חקיקתו של חוק יסוד: חופש העיסוק. כיום, קבועות הגבלות על חקיקה הפוגעת בחופש העיסוק, ולחוקים הקיימים ניתנת פרשנות הפוגעת פחות בחופש העיסוק. על רקע זה, קובעת הלכת טיבט הגבלה חמורה על שיקול הדעת הרפואי, העומדת בסתירה להיותו של מקצוע הרפואה מקצוע חופשי, שהעוסקים בו נדרשים להפעיל את שיקול דעתם לבחירת אופציית הטיפול המיטבית עבור המטופל. לאור זאת, ייתכן שהגיע הזמן לבחון מחדש את הלכת טיבט.

האמצעי העיקרי ליצירת איזון בין האיסור על שימוש off-label לבין חופש העיסוק הרפואי מצוי בתקנה 29 לתקנות הרוקחים (תכשירים), התשמ"ו-1986, הקובעת חריגים לעקרון חובת השימוש בתכשירים רשומים. תקנה זו עשויה לאפשר, בנסיבות בהן הדבר נדרש, שימוש off-label. יחד עם זאת, תקנה 29 בנוסחה הנוכחי מתייחסת רק לשימוש בתכשירים לא רשומים כלל, ולא למקרה של שימוש בתכשיר רשום להתוויה לא רשומה. בזמנו פרסם משרד הבריאות טיוטה של נוהל שאמור היה לקבוע את התנאים למתן אישור לשימוש בתרופות להתוויות לא רשומות, אולם נוהל זה טרם נכנס לתוקף. לאור הבעייתיות במצב הקיים, מן הראוי להסדיר עניין זה בהקדם. ■

מקורות

1. בג"צ 70/80 ראוּבן טיבט נגד שר הבריאות ואח' פ"ד לח(2)353.
לתגובות והערות: zohar@yahalomlaw.co.il

דורשות עריכת מחקרים קליניים מקיפים לפני אישורה של תרופה להתוויה חדשה, והליכי אישור מסוג זה עשויים לארוך שנים, בדומה לאישור תרופה חדשה לחלוטין.

ההלכה שנקבעה בעניין טיבט, ושמאז פרסומה בשנת 1984 לא נידונה עוד על ידי המשפט, יצרה בישראל מצב משפטי ייחודי. הגבלות על שימוש בתכשירים מאושרים נהוגות במדינות רבות, אך בדרך כלל אין הגבלות אלה נושאות אופי פלילי, ומשמעותן העיקרית באה לידי ביטוי באיסור החל על משווקי תרופות לבצע תועמלנות וקידום מכירות להתוויות לא מאושרות. לעומת זאת, בישראל, ההתוויה המאושרת היא למעשה חלק מהוראות החוק, והסטייה ממנה מהווה עבירה.

מדובר במצב בעייתי, לאור העובדה שההתוויות אינן מפורסמות באופן מסודר (משרד הבריאות מפרסם את ההתוויות המאושרות במאגר התרופות שבאתר האינטרנט שלו, אולם זאת תחת הסתייגות שאין מדובר בנוסח מחייב), והמודעות של מרבית אנשי המקצוע לתוכן של ההתוויות המאושרות היא נמוכה. הבעייתיות גדלה עוד יותר בשל אופיו של מנגנון אישור ההתוויות, המתבסס על בקשות מטעם יצרני התרופות. כאשר היצרן אינו מעוניין, מסיבה כלשהי, לרשום התוויה מסוימת, אין אפשרות מעשית לרשום אותה, וזאת גם אם מדובר בפרקטיקה רפואית מקובלת, ואפילו אם אותה התוויה נרשמה במדינות אחרות. כך נוצר, במקרים רבים, מצב בו רופאים נוקטים בתום-לב בפרקטיקה רפואית מקובלת, ולמרות זאת עוברים על החוק ללא ידיעתם.

בפסק דין טיבט התייחס בית המשפט לטענות העותר, אשר ביקש להתבסס על הדין האמריקני, שאינו אוסר על רופאים להשתמש בתרופות מאושרות להתוויות לא מאושרות ("off-label"). בית המשפט דחה אז את ההשוואה בין ישראל לארה"ב, בטענה שעמדת ה-FDA מתבססת על השימוש הרב שנעשה בארה"ב בדיני הרשלנות הרפואית (שבאותה עת כמעט שלא היה קיים בארץ), במסגרתם על רופא המשתמש בתרופה להתוויה לא מאושרת להצדיק את השימוש שנעשה בתרופה. מאז שניתן פסק הדין, בשנת 1984, חלה בישראל עלייה משמעותית בהגשת תביעות על רשלנות רפואית, וספק אם עדיין קיים הבדל מהותי בעניין זה בין ישראל לארה"ב, אולם הלכת טיבט עדיין עומדת בתוקפה.

גם בישראל, בה קיים איסור פלילי על שימוש off-label, משמעותו מוגבלת, שכן עבירה זו, כמו יתר עבירות הרוקחות, כמעט שלא נאכפת

החקיקה בישראל מגבילה את השימוש בתרופות להתוויותיהן המאושרות בלבד, כאשר שימוש בתרופה להתוויה לא מאושרת עלול להוות עבירה פלילית. במצב הקיים, אנשי מקצוע רבים עוברים על החוק ללא ידיעתם, והם חשופים לסיכונים משפטיים משמעותיים.

סעיף 47א(ב) לפקודת הרוקחים קובע כי "לא ייצר אדם ולא ישווק תכשיר, ולא יורה על שימוש בו, אלא אם כן הוא תכשיר רשום ובהתאם לרישום ולפקודה זו". סעיף זה, כמו יתר הוראות פקודת הרוקחים, הוא בעל היבט פלילי, ועבירה עליו עשויה להוות עבירה פלילית שעונשה עד חצי שנת מאסר. לאור סעיף זה, חל איסור לא רק על שימוש בתרופות לא רשומות (דהיינו, כאלה שלא אושרו בידי משרד הבריאות), אלא גם על שימוש בתרופות רשומות שלא "בהתאם לרישום". משמעות הביטוי "בהתאם לרישום" נידונה לפני כחצי יובל שנים בפסק דין של בית המשפט העליון בעניין טיבט [1]. במקרה זה נדונה החלטת משרד הבריאות לסגור מכון להרזיה שנעשה בו שימוש בתכשיר הכוריון לצורך הרזיה, למרות שהתוויה זו לא נכללה בהתוויות (מטרות הטיפול המאושרות) שאושרו לתכשיר.

באותו מקרה טען העותר, בעל המכון להרזיה, בין היתר, כי רופאים רשאים לעשות שימוש בתרופות רשומות לכל מטרה, בהתאם לשיקול דעתם המקצועי. בית המשפט העליון דחה את הטענה וקבע כי הביטוי "בהתאם לרישום" (שבאותה עת נכלל בתקנה 3א) לתקנות, שנוסחה היה כשל סעיף 47א הנוכחי) מתייחס למעשה להתוויות המאושרות, כך ששימוש שלא בהתאם להתוויה המאושרת מהווה הפרה של החוק. בית המשפט אמנם קבע כי אין מקום לנקוט בסנקציות נגד רופא "המשתמש בתכשיר לריפוי מחלה השייכת לפריפריה של המחלות המנויות בהתוויות, אפילו אין היא מכוסה על ידי ההתוויות במפורש ובמדויק", אולם, מכיוון שבמקרה הנדון דובר בהתוויות שלא ניתן היה למצוא קשר ביניהן, נדחתה העתירה. בית המשפט ביסס את עמדתו על הסכנות האפשריות עקב שימוש בתרופה להתוויה לא מאושרת, הן בשל השונות בין המטופלים בהתוויות השונות, והן בשל השוני באיזון של סיכון-תועלת, שעשוי להצדיק חשיפת המטופל לנזקים הכרוכים בשימוש בתרופה לריפוי מחלה מסוימת, אך לא למחלה אחרת.

שיקולים אלה מוצאים כיום את ביטויים בדרישות הרגולטוריות לאישור התוויות חדשות. רשויות הבריאות המובילות בעולם



כמה עובדות על Orlistat

מנגנון הפעולה של Orlistat: עיכוב האנזים Lipase, האחראי על פירוק שומנים במערכת העיכול. בכך נגרם עיכוב הספיגה של שומנים. השומנים שלא נספגו מופרשים בצואה. התרופה פועלת לעיכוב האנזים במערכת העיכול והספיגה שלה לדם זניחה, ללא השפעה על פעילות הליפאזות בפלאזמה.

■ התרופה מאושרת בארץ לטיפול, בחולים עם $BMI \geq 30kg/m^2$, או $BMI > 28kg/m^2$, בחולים עם גורמי סיכון כמו סוכרת, יתר לחץ דם או דיסליפידמיה.

אין לתת את התרופה במצבים של:

- תסמונת אי-ספיגה כרונית.
- רגישות לתרופה או לאחד ממרכיביה.
- כוליסטזיס-מחלת כבד חסימתית
- הריון או הנקה
- פגיעה בתפקודי הכבד או הכליות

מצבים נוספים, שבהם כדאי להימנע ממתן התרופה:

- מחלה גסטרואינטסטינלית משמעותית.

תשומת לב מיוחדת

- יש לנקוט משנה זהירות במתן התרופה לחולים עם רמה גבוהה של חומצה אוקסלית בשתן, או אבני כליה מסוג סידן-אוקסלאט.
- בחולים עם אבנים בדרכי המרה
- חולים בסיכון לחוסר בויטמינים מסיסי שומן.

אינטראקציות בין-תרופתיות

- Cyclosporine - ירידה ברמות Cyclosporine בפלזמה בשל הורדת הספיגה. יש לנטר בתדירות גבוהה יותר רמות של Cyclosporine במתן עם Orlistat. במתן משולב יש ליטול את ה-Cyclosporine שעתיים לפני או אחרי נטילת ה-Orlistat ולעקוב אחרי רמות ה-Cyclosporine.
- Linoleic Acid - ירידה בספיגה של Linoleic Acid. במתן משולב, יש ליטול את ה-Linoleic Acid שעתיים לפני או אחרי נטילת ה-Orlistat.
- Warfarin - הקטנת הספיגה של ויטמין K עלולה לגרום להגברת האפקט של Warfarin. יש לנטר תפקודי קרישה בחולים המטופלים ב-Warfarin.

תכשירים משווקים:

- Orlistat (Xenical)

- התרופה מאושרת בארץ לטיפול, בחולים עם $BMI \geq 30kg/m^2$, או $BMI > 28kg/m^2$, בחולים עם גורמי סיכון כמו סוכרת, יתר לחץ דם או דיסליפידמיה.
- ה-FDA האמריקני אישר לאחרונה את התרופה גם לחולים עם $BMI > 25-28kg/m^2$ ללא מרשם רופא, במינון הנמוך יותר.
- התרופה מותרת לשימוש מגיל 12.

תופעות לוואי:

חשוב לזכור שעיקר תופעות הלוואי הצפויות הן גסטרו-אינטסטינליות, הדרכה תזונתית נכונה של המטופל, המכוונת לצריכה מוגבלת של שומן (עד 30% מהקלוריות ממקור שומני, שהם כ-50 גרם שומן ביום) מצמצמת את הסיכון לתופעות לוואי כאלה ואת שכיחותן. כמו כן - מומלץ להתחיל את הטיפול באופן הדרגתי - כמסה אחת ביום עם הארוחה הפחות שומנית ביום - 4-5 כמסות של 3 כמסות ביום (כמסה לפני כל ארוחה המכילה שומן).

תופעות הלוואי המצוינות כאן שכיחותן $\geq 10\%$.
הפרשה שומנית 26.6% (1.6% בפלצבו)
גזים 23.9% (1.4% בפלצבו)
דחיפות במתן צואה 22.1% (6.7% בפלצבו)
צואה שומנית 20.0% (2.9% בפלצבו)
היפוגליקמיה 13.0% (10.0% בפלצבו)

הסימפטומים הגסטרו-אינטסטינליים גוברים לפי כמות השומן באוכל, ופוחתים כשהתזונה עשירה בסיבים. תוספת פסיליום מפחיתה את הגזים, את ההכתמה השומנית ואת חוסר השליטה במתן צואה. תופעות כמו גזים, עלייה במספר היציאות ודחיפות - פוחתות עם הזמן. נצפתה ירידה בספיגה של ויטמינים מסיסי שומן אך היא נשארה בגדר גבולות הנורמה. אפשר לשקול נטילת תוספת של מולטי-ויטמין, המספקת ויטמינים מסיסי שומן

אופן השימוש:

- לפני תחילת הטיפול יש לשלול סיבה אורגנית למשקל-יתר.
- מינון מקובל: 60-120mg x3/day. מומלץ להתחיל את הטיפול באופן הדרגתי - כמסה אחת ביום עם הארוחה הפחות שומנית ב-4-5 הימים הראשונים, 2 כמסות ביום ב-4-5 הימים שלאחר מכן ועד למינון מקסימלי של 3 כמסות ביום (כמסה לפני כל ארוחה המכילה שומן).
- קיים יחס מנה-תגובה לטיפול במינון של עד 400 מ"ג ליום, אולם מינונים גבוהים מזה אינם משפרים את האפקט.
- יש ליטול עם ארוחה המכילה שומנים (מיד לפני, במהלכה או עד שעה אחרי הארוחה).
- כאשר מוותרים על ארוחה, ובארוחות שאינן מכילות שומן - ניתן לוותר על התרופה.
- בזמן הטיפול מומלץ לצרוך תזונה מאוזנת, שעד 30% מהקלוריות בה הן ממקור שומני.
- תחילת האפקט נצפה לאחר שבועיים של טיפול, והוא מגיע לשיאו אחרי 3 חודשים.
- ארגון ה-ASHP (The American Society of Health-System Pharmacists) מצייין שטיפול תרופתי אינו מומלץ כאשר ניתן להוריד משקל באמצעות תזונה נבונה, פעילות גופנית ושינוי התנהגותי. בנוסף, מטרת הטיפול צריכה להיות הקטנת תחלואה ותמותה כתוצאה ממשקל-יתר, ולא הורדה במשקל כשלעצמה.
- **שימושים:**
- להורדת משקל ולשמירה על המשקל. בשילוב עם תזונה מאוזנת.



רוקסט
אלא מושק רוקא



ביטוח הבריאות בישראל - הרובד השלישי

נוספת מן המבוטחים. רוב הקופות מתהדרות כעת ביכולתן לספק לכל מבוטח משודרג תרופות רבות שאינן כלולות בסל, וחלקן אף אינן רשומות (מאושרות לשימוש) בישראל.

דיון

כאמור, ההחלטה על חוק ביטוח בריאות ממלכתי היא בראש ובראשונה אמירה חברתית של המדינה, הלוקחת על עצמה את האחריות לבריאות תושביה ומבטיחה רמה אחידה של שירותי בריאות רפואיים לכלל האוכלוסייה. כפי שנאמר בסעיף 1 לחוק, אחת ממטרות החוק היא צדק ושוויון.

בשל העובדה שמקורות התקצוב של המערכת הולכים ונשחקים, אחד הפתרונות היה הגדלת חלקו של המבוטח בתשלום עבור שירותי בריאות. כיום, ישראל היא אחת המדינות המובילות בעולם המערבי בגובה ההוצאה הפרטית של האזרחים, למרות קיומו של ביטוח אוניברסלי.

למעשה, ככל שקצב התפתחות הטכנולוגיות הולך וגדל, ובהתאם עלות שירותי הבריאות - גדל הפער בין תוכן סל השירותים הבסיסי לבין שירותי הבריאות הקיימים. מנגנון התיקון, שנקרא שירותי בריאות נוספים (ביטוח משלים), הוא פתרון חלקי ביעילותו, שכן גם הוא לא הצליח עד היום להקטין את הפער בין מקסימום שירות הבריאות הקיימים לבין מימונם הציבורי. הוספת הרובד השלישי - הרחבה משמעותית של השב"ן - אמנם באה להקטין שוב את הפער הזה, אך הסכנה הטמונה בה היא כפולה: מחד, מנגנון השב"ן פוגם בהגדרת השוויוניות שבבסיס החוק, שכן רק אלה שהממון בכיסם יכולים לשלם את הפרמיה הנוספת, ומאידך, הרחבת השירותים הניתנים על ידי קופות החולים במסגרת השב"ן עשויה להפחית את הלחץ על עדכון הסל הבסיסי. כך יוכלו משרד האוצר והממשלה להדוף בקלות בקשות להגדלת תקציב הבריאות לטובת עדכון הסל.

כנגד זאת, יש להביא בחשבון את העובדה כי הגדלת השירותים המוצעים בשב"ן תשפר את רמת שירותי הבריאות המוצעים לחלק גדול מן המבוטחים, ובהתאם את מצבם הבריאותי. סוגיית הצדק החברתי אינה ברורה, שכן מן הצדק לאפשר למבוטחים שביכולתם לממן את שירותי הבריאות הנוספים, ליהנות משירותי בריאות ברמה גבוהה יותר, וזאת אל מול הפגיעה הברורה בשוויון. ברור כי סוגיות אלה הינן ערכיות ואין להן כל תשובה ברורה ומובנת מאליה. ■

הערה: הדעות המובעות במאמר זה הינן דעותיו האישיות של המחבר ואינן מייצגות בהכרח את עמדת מקום עבודתו.

העומדים לרשות קופות החולים". כלומר, כבר בתנאי הפוליסה הבסיסית מבהיר המבוטח (המדינה) כי רמת השירותים תהיה סבירה ולא אופטימלית, וכי הרמה הסבירה תלויה, בכל מקרה, במקורות המימון של המערכת. כפי שהסברתי במאמרים קודמים, החוק אף אינו כולל התייחסות לאופן ולתדירות עדכון סל השירותים הבסיסי. כל אלה מבהירים כי מההתחלה היה ברור למחוקק שקצב התפתחות הרפואה יהיה גדול מקצב עדכון סל השירותים הבסיסי, וכי הפער בין זמינות שירותי הרפואה הקיימים לבין אלה שימומנו על ידי המדינה ילך ויתרחב.

שירותי הבריאות הנוספים (שב"ן)

לאור האמור לעיל, אין להתפלא כי המחוקק קבע עוד בנוסחו המקורי של חוק ביטוח בריאות ממלכתי את האפשרות לקיומם של שירותי בריאות נוספים (שב"ן), הידועים בפי הציבור כ"ביטוח משלים". סעיף 10 לחוק קובע כי "קופת חולים רשאית להציע לחברה תוכניות לשירותי בריאות נוספים שאינם כלולים בסל השירותים...", וזאת, בפיקוח משרד הבריאות, ללא יכולת החרגה למי מבוטחיה ותוך איזון כספי.

כידוע, בפועל הפעילו כל קופות החולים תוכניות שב"ן (ביטוח משלים), עבורן נגבתה מהמבוטחים פרמיה נפרדת ובגינה הוצעו שירותי בריאות ותרופות שלא היו כלולים בסל הבסיסי. בעבר, נשמעו טענות רבות כנגד השב"ן - נטען כי לא הוצעו למבוטחים שירותים נוספים מספקים ומשמעותיים, ובמקביל, הקופות צברו סכומי עתק בהם לא השתמשו, או השתמשו לאיזון ההוצאה בגין הסל הבסיסי.

הרובד השלישי

(מושלם פלטינום, מכבי זהב מורחב וכו')

בחודשים האחרונים התבשרנו על שדרוג בשירותי הבריאות הנוספים: כל קופה קיבלה אישור ממשרד הבריאות לשדרג את תוכנית השב"ן שלה ברובד שירותי בריאות משמעותיים נוסף, וזאת בתמורה לגביית פרמיה משמעותית

בחודשים האחרונים התבשרנו על כניסתם של ביטוחי בריאות נוספים הניתנים ע"י קופות החולים. צעד זה מהווה שינוי מהותי בתחום ביטוחי הבריאות בישראל, ועל כן מצאתי לנכון לסקור נושא זה ולדון במספר סוגיות הכרוכות בו. עם זאת, אין בכוונתי לדון במאמר זה בביטוח בריאות פרטי שמוצע על ידי חברות ביטוח.

הרעיון בבסיסו של חוק ביטוח בריאות ממלכתי הוא העיקרון, שהדאגה לבריאותם של האזרחים הוא חלק מתפקידיה של המדינה. החשיבה על ביטוח אוניברסלי החלה בישראל עוד לפני הקמת המדינה, ומאז, מדי כמה שנים, חזר ועלה הנושא לדיון, עד ליישום המלצות ועדת נתניהו לבדיקת תפקודה ויעילותה של מערכת הבריאות בישראל, שבאו לידי ביטוי בחקיקתו של חוק ביטוח בריאות ממלכתי בשנת 1994.

חוק ביטוח בריאות ממלכתי נכנס לתוקפו ב-1 בינואר 1995 ומטרתו, כפי שבאו לידי ביטוי בו, היו:

- הסדרת הביטוח הרפואי בישראל
- הגדרת סל שירותי בריאות שיינתן לכל מבוטח
- ייעול מנגנון גביית דמי הביטוח מהציבור
- מתן חופש בחירה למבוטח
- הסדרת הקצאת המשאבים במערכת הבריאות

סעיף 1 לחוק מגדיר את מטרותיו: "ביטוח הבריאות הממלכתי יהא מושתת על עקרונות של צדק, שוויון ועזרה הדדית". החוק הגדיר שתי רמות של ביטוח בריאות - סל השירותים הבסיסי ושירותי הבריאות הנוספים.

סל השירותים הבסיסי

סל השירותים הבסיסי הוגדר כשירותי הבריאות שניתנו על ידי קופת חולים כללית (התוספת השנייה), המדינה (התוספת השלישית), ורשימת התרופות שניתנו על ידי הקופה בשנת 1994. עם זאת, סעיף 3(ד) לחוק, בפרק זכויות יסוד, קובע כי "שירותי הבריאות הכלולים בסל שירותי הבריאות יינתנו בישראל לפי שיקול דעת רפואי, באיכות סבירה, בתוך זמן סביר ובמרחק סביר ממקום מגורי המבוטח, והכל במסגרת מקורות המימון

מחפשים עבודה?
היננסו עכשיו!
www.pharmaline.co.il

פורמולציה חדשה לטיפול בלוקמיה לימפוציטית כרונית

מאת בעז מזרחי ואבי דומב

לוקמיה לימפוציטית כרונית היא מחלה של תאי הדם הלבנים (הלימפוציטים). סוג זה של לוקמיה הינו שכיח ביותר ומתגלה ברוב המקרים באנשים מעל גיל 40.

במצב רגיל, תאי הדם מתרבים בצורה מאורגנת ומבוקרת. בלוקמיה, לעומת זאת תהליך זה יוצא מכלל שליטה והלימפוציטים מתרבים ללא בקרה, זמן חייהם מתארך, מה שגורם לעודף לימפוציטים בזרם הדם.

לימפוציטים אלה נראים תקינים, אך הם אינם בשלים ואינם פועלים בצורה תקינה. במשך הזמן הם תופסים את מקומם של תאי הדם התקינים (לבנים, אדומים וטסיות) במח העצם.

לוקמיה לימפוציטית כרונית מתקדמת בדרך כלל בקצב איטי, ורבים מקרב הסובלים ממנה אינם נזקקים לטיפול במשך חודשים או שנים.

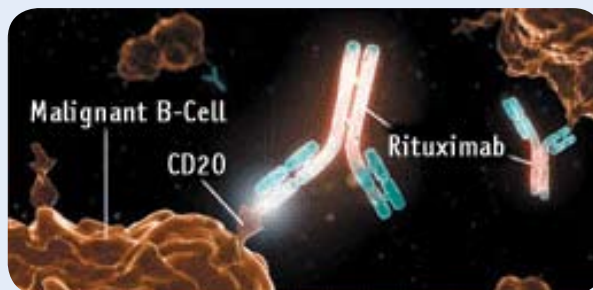
ה-FDA אישר לראשונה טיפול ביולוגי בנוגדנים חד-שבטיים בלימפומה מסוג Non Hodgkin's התרופה Rituximab הינה נוגדן המכוון לחלבון CD20 הנמצא במעטפת תא ה-B. בלימפומה תאי ה-B הינם לימפוציטים בעלי חשיבות רבה למערכת החיסון ונשלטים ע"י תאי T. חלבוני CD20 הינם מטרות עיקריות לטיפול בתאי B שעברו התמרה סרטנית מכון שהם מבוטאים על גבי תאים סרטניים בלמעלה מ-95% מהמקרים של לימפומה ולוקמיה. בנוסף, CD20 אינו מכיל קבוצות סוכריות (Non glycosylated) ועל כן אינו מכיל אתרים מומסים בסרום העלולים להקשר לנוגדנים שונים במערכת הדם.

מנגנון הפעולה של Rituximab מערב ככל הנראה מס' מסלולים הכוללים רעילות אימונולוגית ותאית, שינויים מבניים לחלבונים, אפופטוזיס (באמצעות סימון כי התא "בשל" למוות המתוכנן) והפיכת תא ה-B הסרטני לרגיש יותר לטיפול הכימותרפי.

איור 1 מתאר את תא ה-B הסרטני (שמאל למטה), את החלבון CD20 המוצג על המעטפת שלו ואת התרופה הנוגדנית Rituximab הנקשרת לתא ה-B דרך החלבון CD20.

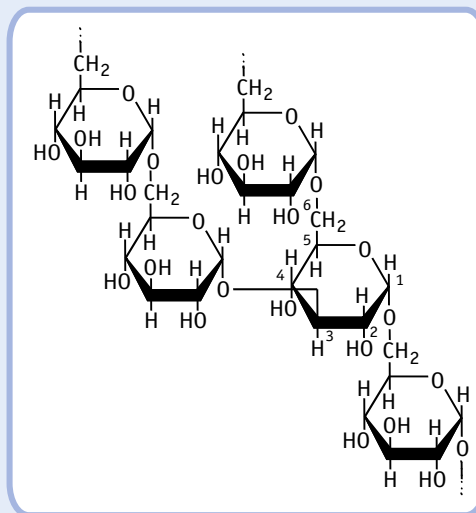
למרות הפעילות המרשימה של התרופה בבלימת הלימפומה והחדשנות שבטיפול הביולוגי, 52% מהמטופלים אינם מגיבים לתרופה זו. חוקרים מאוניברסיטת דרום קליפורניה העלו את ההשערה כי הזמינות של

Rituximab לתאים הסרטניים ובעיקר ל-CD20 המוצגים על גבי תאים אלו מהווה שלב קריטי ביעילות התרופה. ההשערה של חוקרים אלו הייתה כי שיפור בזמינות התרופה לתאי המטרה CD20 יכולה להביא לשיפור המיוחל



איור 1: הנוגדן Rituximab מחבר לתא ה-B דרך החלבון CD20

מבחינה קלינית בעיקר בקרב חולים שתאי ה-CD20 אצלם פחות נגישים לתרופה. לצורך הוכחת התאוריה הצמידו החוקרים את מולקולת ה-Rituximab לפולימר הסוכר מסיס המים דקסטרו (איור 2) מתוך הנחה שהפולימר ישפר את מסיסות התרופה ואת ביצועיה.



איור 2: הפולימר הסוכרי דקסטרו שהקנה לתרופה מסיסות ונגישות לאתר CD20 על גבי תא ה-B הסרטני.

הנחה זו התבססה על צימוד שנעשה בעבר בין דקסטרו לדוקסורוביצין (תרופה אנטיסרטנית הידרופובית) ששיפר את ביצועי התרופה מאוד. צימוד זה נעשה על ידי הגבת של Rituximab עם דקסטרו מחומצן בסביבה בסיסית חלשה

(Ph~8.1). התוצר המצומד הופרד משאריות תרופה ומולקולת דקסטרו שלא עברו צימוד על ידי שימוש בדיאליזה המסננת את המומסים לפי גודלם. כביקורת צימוד החוקרים שתי מולקולות Rituximab זה לזה באמצעות מולקולה מקשרת. כמו כן השוו החוקרים את ביצועי התצמיד לשתי קבוצות ביקורת נוספות: א. צימוד של Rituximab לפני השטח של חלקיקי dynabead ובנוסף ניתנה התרופה המקורית.

המולקולות השונות אופיינו הן במבחנה (In-Vitro) והן בחיה (In-Vivo). הבדיקות במבחנה כללו מבחני יציבות של התצמידים השונים בהשוואה לתרופה החופשית. בדיקה זו נעשתה בסרום מדמם של כבשים במשך 10 ימים ובתנאים פיזיולוגיים. בדיקת גילוי וצימוד לחלבוני CD20 נעשתה באמצעות שימוש בחלבוני CD20 שסומנו ע"י סמן פלורוסנטי. ההשפעה על מידת האפופטוזיס כתוצאה מהמפגש תרופה תאי B נעשתה ע"י הגבת המולקולות הנבדקות השונות עם תאי B למשך 18 שעות בטמפ' הגוף.

אחוז האפופטוזיס בעקבות המפגש נקבע באמצעות צביעת יוד המגלה דפורמציות אופייניות לאפופטוזיס המתבטאות במורפולוגיה של מעטפת התאים. כמו כן גם באמצעות חומרים אותם משחרר התא האפופטוטי. בדיקות במודל חיה כללו אפיון הפרמקוקינטיקה של התרופה ונעשו באמצעות תרופות המסומנות רדיואקטיבית באמצעות איזוטופים. בדיקות יעילות נעשו ע"י הדבקת עכברים בתאי לימפומה. הטיפול נערך כאשר נפח הגידול עבר את חצי הסנטימטר.

התצמיד תרופה-פולימר הראה יציבות כימית לאחר 10 ימי הבדיקה ולמשך חצי שנה בטמפ' 4°C ובכך סלל את הדרך להמשך הבדיקות. את תוצאת בדיקת ההצמדות של התרופות השונות לחלבון המצוי על גבי תא ה-B, ניתן לראות באיור 3. התצמיד הפולימרי הביא לצביעה החזקה והצפופה ביותר של נוגדנים על פני השטח של תאי ה-B. צביעה זו מסמלת מושבות של חלבוני CD 20 שנקשרו לנוגדנים מהתרופות השונות.

בדיקת השריית אפופטוזיס בשיעור של 57.8% נצפתה כאשר התשתמו בתצמיד פולימר-תרופה לעומת 2.99% בלבד לשתי מולקולות התרופה שחוברו זו לזו.



למרות שה-FDA האמריקני הוציא הנחיות רגולטוריות לפיתוח מספר תרופות בצירוף מבחנים פרמקוגנטיים, אין הנחיות לגבי תרופות שכבר מצויות בשימוש. לדעת החוקרים, בריאות הציבור בכל הקשור לתופעות לוואי עקב שימוש בתרופות, מצביעה על הדחיפות בהבהרת תפקיד האבחון שלפני הטיפול, בבחירת התרופה הנכונה ובמינון הנכון לחולה הפרטני.

Pharmacogenomics; 8:311-314, 2007

אין סיכון מוגבר לסרטן בחולי IBD המטופלים במדכאי חיסון

נראה כי השימוש במדכאי חיסון (immunosuppressant) בחולי מחלת קרון (Crohn) ו-Ulcerative Colitis אינו מעלה את הסיכון לממאירות, בהשוואה לחולים שלא טופלו באמצעות תרופות אלו.

לצורך השוואה בין הסיכון להתפתחות ממאירות בקרב חולי IBD (מחלת מעי דלקתית) שטופלו בעזרת מדכאי חיסון, לבין אלו שלא טופלו באמצעים אלו, ביצעו החוקרים סקירת ספרות מקיפה כדי לזהות מחקרי cohort למטה-אנליזה. נכללו 9 מחקרים שהתאימו לצורך המחקר, ובבדיקתם נמצא כי לא היה הבדל בשכיחות ממאירויות בקבוצת IBD שטופלה במדכאי חיסון, בהשוואה לקבוצה שלא טופלה בהם. גם כאשר חולי קרון וחולי Ulcerative Colitis נבדקו בנפרד, נתקבלו תוצאות דומות ולא נמצאה עלייה בשכיחות הממאירות.

Ann. Pharmacother; 41, 2007

תופעות לוואי מוזרות בנטילת Zolpidem

מאז ש-Zolpidem (Zodorm, Stilnox) שווק לראשונה באוסטרליה בשנת 2000, קיבל ADRAC (המרכז האוסטרלי לניטור תופעות לוואי) 16 דיווחים על הליכה עם התנהגות אוטונומית מוזרה תוך כדי שינה.

בין הדיווחים היו שני מקרים של אכילה בלתי נשלטת תוך כדי שינה (עם עלייה במשקל ב-23 ק"ג במשך 7 חודשי נטילת התרופה). הדיווחים כללו מטופל שצייר בשנתו ושני מקרים של נהיגה תוך כדי שינה.

ADRAAC ממליץ להזהיר חולים הנוטלים תרופת שינה זו מפני אפשרות של תגובות נוירולוגיות ופסיכיאטריות, במיוחד בתחילת הטיפול.

Aust. Adverse Drug Reaction Bulletin; 26: 2-3 No1, 2007

נזק בכך אם ימשיכו ליטול Chondroitin, כל זמן שהם מאמינים שהוא עוזר להם.

Ann. Intern. Med; 146:580-590, 611-612, 2007

תרופות OTC (Over The Counter) והתמכרות

במעקב שארך שלושה חודשים הבחינו דר' Ford ודר' Good, ממרכז רפואי בלונדון, בשלושה חולים שהראו סימני התמכרות לתכשיר שהכיל Ibuprofen/Codeine. בשלושת המקרים, התרופה ניתנה בהתוויה מאושרת, אך השימוש בה גדל מפני שהחולים הפסיקו להגיב למרכיב הקודאין. תופעות לוואי ל-Ibuprofen נצפו בכלם. דר' פורד ודר' גוד ציינו שבחיפוש ב-MEDLINE לא מצאו מחקר העוסק בתופעה של תלות ב-OTC באנגליה, אך מצאו הרבה אתרים באינטרנט המתעדים מקרים של התמכרות. בחיפוש באתר Over-count.org.uk נראה היה שרוב הדיווחים מתייחסים להתמכרות ל-paracetamol/ codeine/ caffeine. יותר מ-4,000 אנשים שנרשמו באתר סובלים מבעיה זו. החוקרים מאנגליה מציעים לבצע מחקר להערכת הבעיה, שכן היא עלולה להעמיק עקב החשיפה הגדלה ל-OTC.

BMJ; 334:917-918, 2007

התרופה הנכונה לחולה הנכון (Right drug, Right patient)

דר' גורביץ מאוניברסיטת תל-אביב ודר' האורד מקלוד מאוניברסיטת צפון קרוליינה, ארה"ב, מצירים על כך שבדיקה פרמקוגנטית אינה זמינה בדרך כלל בעשייה הקלינית. הגישה הישנה בפרמקותרפיה של "גודל אחיד לכולם" עדיין שלטת, בניגוד לגישה של רישום והתאמה אישית של טיפול תרופתי לחולה הפרטני. קצב הופעת תגובות לוואי לתרופות גבוה ומפחיד. ה-CDC מדווח כי 6.7% מהחולים שביקרו בחדר מיון בשנים 2004-2005, אושפזו כתוצאה משימוש בתרופות. אחוז דומה דווח באנגליה (6.5%).

בעוד תופעות לוואי עלולות להיגרם כתוצאה מטעויות אנוש, תופעות לוואי רבות אחרות עלולות להיגרם כתוצאה ממשתנים גנטיים במטבוליזם של תרופה ובהעברתה למטרה. לדעתם, בדיקה פרמקוגנטית פשוטה יכולה לזהות חולים בסיכון, אבל קיימים מספר גורמים המעכבים את השימוש הקליני בבדיקות פרמקוגנטיות. אלו כוללים: חוסר הוכחה קלינית, חינוך בלתי מתאים של הצוות הרפואי ושל החולים, חוסר ודאות לגבי ההוצאות הכספיות הכרוכות בכך, וכן נושאים אתיים, חוקתיים וחברתיים.

Pentoxifylline לטיפול באפטות (כיבים בפה)

Pentoxifylline היא תרופה המשמשת לטיפול במחלת כלי דם פריפריית. לדעת חוקרים מאוניברסיטת שפילד באנגליה, התרופה היא בעלת פרופיל בטיחותי טוב גם בשימוש ממושך. Pentoxifylline הוא מעכב ייצור TNF (tumor necrosis factor), בדומה לתלדומיד, וכן מעכב תפקוד נוטרופילים וכמוטקסיס, בדומה לקולכיצין, וזאת, ללא תופעות הלוואי המאפיינות תכשירים אלו. לכן, תיאורטית, לדעת החוקרים התרופה תתאים לטיפול בכיבי פה חוזרים. בניסוי מבוקר אקראי שארך 60 יום, ניתן Pentoxifylline לחולים עם כיבים חוזרים בפה. בהשוואה עם קבוצת פלצבו, נצפה שיפור במידת הכאבים ובגודל הכיב. אך 69% מנוטלי התרופה דיווחו על תופעות לוואי שכללו: סחרחורת, כאבי ראש, אי נוחות בבטן, בחילה ועלייה בדופק הלב (בהשוואה ל-50% שהתלוננו על תופעת לוואי אחת או יותר מקרב אלה שטופלו בפלצבו).

למרות התועלת שנצפתה בתרופה, מסתייגים החוקרים מהשימוש בה, וטוענים כי תועלתה מוגבלת וכי גם למחקר היו מספר מגבלות. משום כך, התרופה אינה מומלצת כתרופת הבחירה הראשונית אלא לניסיון טיפולי שני.

Arch.Dermatol; 143:463-470, 2007

ל-Chondroitin תועלת מועטה באוסטיאוארטרטיס

ממצאים ממחקר מטה-אנליזה מצביעים על כך שהשימוש הפופולארי בתוספי מזון המכילים Chondroitin מספק מעט הקלה או שאינו מספק הקלה באוסטיאוארטרטיס של הברך או האגן. לדעת החוקרים, אין לעודד שימוש בתכשיר בקרב חולים עם אוסטיאוארטרטיס קשה או בינונית, וכי יש להגביל את השימוש בו רק למחקרים קליניים.

חוקרים מאוניברסיטת ברן בשווייץ בדקו נתונים של 3,846 חולים שנכללו ב-20 ניסויים קליניים. החוקרים מצאו שהתועלת של Chondroitin תוארה רק במחקרים שאיכותם המתודולוגית הייתה ירודה. כאשר המחקר הוגבל לשלושת המחקרים הטובים ביותר (מבחינת גודל מדגם ואיכות הניסוי), לא נצפתה הקלה בכאבים עם נטילת Chondroitin. יש לציין שהשימוש בו לא הראה נזק במטה-אנליזה של 12 מחקרים.

העורך מעיר בהערות המערכת, שלמרות הממצאים שתוארו, חולים רבים משוכנעים שהתכשיר מועיל להם, ואולי כתוצאה מהשפעת פלצבו. מאחר שלא נצפו השפעות לוואי, אין

Prescribing information as **מידע נוסף:** approved by the MOH.



Tysabri
הרכב:

Natalizumab 300 mg/15 ml

התוויה:

Tysabri is indicated as monotherapy for the treatment of patients with

relapsing forms of multiple sclerosis. To delay the accumulation of physical disability and reduce the frequency of clinical exacerbations. The safety and efficacy of Tysabri beyond two years are unknown. Because Tysabri increases the risk of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), an opportunistic viral infection of the brain that usually leads to death or severe disability, Tysabri is generally recommended for patients who have had an inadequate response to, or are unable to tolerate, alternate multiple sclerosis therapies. Safety and efficacy in patients with chronic progressive multiple sclerosis have not been studied.

פרונטציה: Vial of 15 ml
Concentrate sol for infusion
Biogen Idec Inc. USA **יצרן:**

Medison Pharma Ltd **בעל הרישום:**
Prescribing information as **מידע נוסף:** approved by the MOH.

virus-like particles (VLPs) of the major capsid (L1) protein of HPV Types 6,11,16 and 18 containing: 20mcg of HPV 6 L1 protein, 40mcg of HPV 11 L1 protein, 40 mcg of HPV 16 L1 protein and 20 mcg of HPV 18mL1 protein Gardasil is a vaccine for the **התוויה:** prevention of high-grade cervical dysplasia (CIN 2/3), cervical carcinoma, high-grade vulvar dysplastic lesions (VIN 2/3), and external genital warts (condyloma acuminata) causally related to Human .Papillomavirus (HPV) types 6, 11, 16 and 18



Zemplar
Mcg/ML 5
Solution for Injection

הרכב: Paricalcitol 5 MCG/ML

paricalcitol is indicated for the **התוויה:** prevention and treatment of secondary hyperparathyroidism associated with chronic renal failure

בעל הרישום: Abbott Laboratories S.A



Septax 1 G, Septax 2 G
Septax 1 G: Ceftazidime pentahydrate **הרכב:** 1160mg (equivalent to ceftazidime 1000mg vial.)/Septax 2 G: Ceftazidime pentahydrate 2320mg (equivalent to ceftazidime 2000mg)/vial Bacterial infections due to susceptible **התוויה:** micro-organisms.

vials, Septax 1 G powder for **פרונטציה:** solution for injection I.V, I M.

Septax 2 G powder for solution for injection I.V.

בעל הרישום: Bioaverir

Prescribing information as **מידע נוסף:** approved by the MOH.



פנטה

הרכב: פנטניל - אופיואיד פוטנטי לטיפול בכאבים חזקים.

התוויה: משכך כאבים כרוניים חזקים המצריכים

טיפול באופיואידים. (מיועד לחולים שכבר משתמשים בטיפול אופיואיד).

בעל הרישום: מעבדות רפא בע"מ.

יצרן: נובוסיס גרמניה.

איש קשר: רחל סמואל מנהלת תחום. מעבדות רפא בע"מ. טל: 054-5689337

GARDASIL

[Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6,11,16,18) Recombinant Vaccine]

Each dose of GARDASIL for IM **הרכב:** administration contains 0.5 mL recombinant



properties of substances occurring in higher Basidiomycetes mushrooms: Current perspectives (Review). International J. of Medicinal Mushrooms; 1: 31-62, 1999

20. Saar M. Fungi in Khanty folk medicine. J Ethnopharmacol; 31: 175-179, 1991a

21. Jarosz A. et al. Effect of the extracts from fungus Inonotus obliquus on catalase level in HeLa and nocardia cells. Acta Biochim. Pol; 37: 149-151, 1990

22. Khalos K. et al. Antitumor activity of some compounds and fractions from an n-hexane extract of Inonotus obliquus. Acta Pharm Fenn; 97: 33-40, 1987

23. Khalos K. et al. Preliminary studies on the antitumor activity of polar fractions extracted from Inonotus obliquus. Acta Pharm Fenn; 96:

167-174, 1987

24. Piaskowski S. Preliminary studies on the preparation and application of preparations from black birch touchwood in human cases of malignant tumors. Sylwan; 105: 5-11, 1957

25. Hartwell JL. Plants used against cancer. Lloydia; 34: 386-396, 1971

26. Xu N. and Zhang B. Effect of Cordyceps on plasma lipids in normal, stressed and hyperlipemic rats. Chin J Pathophysiol; 3: 215-219, 1987

27. Geng S. et al. Treatment of hyperlipidemia with cultivated Cordyceps- A double blind randomised placebo control trial. Chin J Integ Med; 5(11), 652, 1985

28. Zhang S. et al. Activation of murine peritoneal macrophage by the natural Cordyceps

and the cultured micelia of Cordyceps sinensis. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine; 5: 45-47, 1985

29. Chang HM. and Pui-Hay But P. Pharmacology and Application of Chinese Materia Medica. Vol 1. Singapore: World Scientific

30. Chen Y. et al. Clinical effects of natural Cordyceps and cultured mycelia of Cordyceps sinensis in kidney failure. Chin. Traditional Herba Drugs; 17: 256-258, 1986

31. Guan YJ. et al. Effect of Cordyceps sinensis on T-lymphocyte subsets in chronic renal failure. Chung-Kao Chung Hsii Chieh Ho Tsa Chih 12 (6): 338-339, 1992

32. Zuang J. and Chen H. Treatment of tinnitus with Cordyceps infusion: A report of 23 cases. Fujian Medical Journal; 7: 42,53, 1985

רפואה משלימה