

## רוקחות ורוקחים יקרים,

- 4 **אחד על אחד** ראיון עם פרופ' ישראל רינגל \_\_\_\_\_
- 8 **ייעוץ רוקחי** תפקיד הרוקח בקהילה \_\_\_\_\_
- 12 **רוקחות קהילתיות** ירידה בתפקוד כלייתי בקשישים \_\_\_\_\_
- 14 **עדכונים מרשויות הבריאות** \_\_\_\_\_
- 16 **תהליכי מחלה וטיפול תרופתי** מחלת ריאות חסימתית כרונית \_\_\_\_\_
- 18 **דיני רוקחות** טיפול חמלה וטיפול דחוף בתרופות \_\_\_\_\_
- 19 **אגף הרוקחות/משרד הבריאות** תקנת משרד הבריאות 29א(3) \_\_\_\_\_
- 20 **רוקחות קלינית** \_\_\_\_\_
- 20 **חשוב לזכור** כמה עובדות על 5-Alpha Reductase \_\_\_\_\_
- 21 **בחן את עצמך** \_\_\_\_\_
- 24 **סקירת ספרות** \_\_\_\_\_
- 26 **מדיניות וכלכלת תרופות** גנריקה והשפעתה על שוק התרופות \_\_\_\_\_
- 27 **ללא מרשם רופא** היציאה למדפים - הצלחה, כישלון או מהלך טבעי \_\_\_\_\_
- 30 **רפואה משלימה** מחלות ריאה חסימתיות \_\_\_\_\_
- 36 **ללא מרשם רופא** שימוש בתרופות ללא מרשם בקרב ילדים \_\_\_\_\_
- 37 **בטיחות החולה** התמודדות במניעת תאונות בבי"ח הדסה \_\_\_\_\_
- 38 **חשוב לזכור** כמה עובדות על 5-Alpha Reductase \_\_\_\_\_
- 40 **חדש במדע** סינטזה של אנלוגים לטיפול ב-COPD \_\_\_\_\_
- 42 **נרשם עכשיו** \_\_\_\_\_

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

גיליון זה הוא האחרון לשנת 2007. אינני נוהגת לסכם את הישגי העיתון, כי בעבורנו ההישגים הם בעצם הוצאתו של עיתון שיעמיק את הידע של ציבור קוראינו במגוון רחב של נושאים מעולם הרוקחות. אף על פי כן, אני רוצה להתעכב על מספר שינויים מהותיים שערכנו השנה. השינוי הראשון היה העלאת אתר Pharmaline לרשת והפצת עדכונים שוטפים של newsletter שבועי. האתר וה-newsletter מאפשרים לנו להשלים את המידע בין גיליון לגיליון בתדירות גבוהה, ולתת מקום לנושאים שעד כה, מפאת מגבלות של מקום, לא התפרסמו במגזין עצמו. הידיעות מגיעות מרוקחים-קוראים שמקדישים מזמנם לתמצות הידיעה והעברתה אל המערכת.

אנחנו מתקרבים לתשעה חודשי פעילות באתר, ויש לנו היום כשלושת אלפי מנויים, בנוסף לאלפים נוספים שנכנסים לאתר. בעבורנו זוהי ההוכחה הטובה ביותר שכמעט שבע שנות עשייה הביאו לנו קהל קוראים נאמן שרוצה להתעדכן. ולחברים שעדיין לא נרשמו, היכנסו ל-[www.Pharmaline.co.il](http://www.Pharmaline.co.il) והירשמו.

השינוי השני היה הוספת עוד שני מדורים חדשים לעיתון, שיחד עם המדורים הקיימים יקנו לרוקחים בקהילה כלים לייעוץ רוקחי.

מדור אחד הוא "רוקחות קלינית קהילתית", שעורכת מגר' דליה רבינוביץ-פרוטר. מדור זה מציג חולים בקהילה על מורכבות מחלתם והטיפול התרופתיים שהם מקבלים. המדור השני הוא "ייעוץ רוקחי", שעורכת מגר' נור קרא. מדור זה בא לתת לרוקחים בקהילה כלים לטיפול מושכל במחלות שכיחות, שבגללם אנשים פונים לרוקח לייעוץ ולקבלת טיפול תרופתי. במדור זה מוצג לרוקח אלגוריתם טיפולי המבוסס על ה-Guidelines האחרונים בנושא.

אני מאמינה ששני המדורים החדשים, כשהם מצטרפים למדורים "רוקחות קלינית" ו"חשוב לזכור" בעריכת מגר' הילה זוהר-קונטנטה; "דפי התלייה" שכותבת ועורכת מגר' ברכה שטהל; "תהליכי מחלה וטיפול תרופתי" שנכתב ע"י רופאים מובילים בתחום - פורשים בפני הקוראים תמונה קלינית רחבה למדי, שתאפשר להם להתעדכן ולהעמיק את הידע המקצועי.

ואם כבר הזכרתי את חברי שתורמים לכלים הייעוציים, חשוב לציין שתפיסת העולם שלנו איננה מסתיימת רק בהקניית "כלי עבודה". המדור של דר' מינה פארן, "רפואה משלימה" - נותן לנו תמיד זווית ראייה לצמחי המרפא למחלה הנידונה; ופרופ' אבי דומב, עם הדוקטורנט בועז מזרחי, משלימים לנו ב"חדש במדע" - לכן, אנחנו מקווים שכל קוראינו מסיימים לקרוא את שלושת המאמרים העוסקים במחלה שעל הפרק (כולל "מחלה וטיפול תרופתי" הנזכר לעיל), יש בידם מושג טוב יותר על הנושא.

יש לנו כמובן גם את המדורים שפותחים בפנינו עולמות נוספים: "סקירת ספרות" בעריכת מגר' ברכה שטהל; "עדכונים מרשויות הבריאות" בעריכת מגר' טל עטרות; "דיני רוקחות" בעריכת עו"ד זוהר יהלום; "כלכלת תרופות" בעריכת דר' שגב שני; "פיתוח ישראלי" בעריכת פרופ' אלקה טויטו; "משרד הבריאות", שבו מפנה מגר' אלי מרום את הזרקור לנושאים שחשוב לרוקחים לקחת חלק בהם; המדור "טכנולוגיה" של דר' מורדי רבינוביץ; ו"יזמות עסקית" של עו"ד יעל ברק. לקראת סוף השנה הוספנו מדור שיעיסוקו "טעויות בתרופות". אנחנו מקווים שהעלאת המודעות לנושא תתרום תרומה צנועה לצמצום התופעה.

ומה בגיליון? ראיון מרתק עם פרופ' רינגל, מנהל בית הספר לרוקחות בירושלים, המספר לנו לראשונה על הרפורמות המתוכננות בבית הספר. מלבד זה - כל מגוון מדורי העיתון.

בברכת קריאה מהנה,  
חנה מרכוס  
עורכת מדעית

## PharmaLine רבעון מקצועי לרוקחים

**עורכת מדעית:** חנה מרכוס

E-mail: [pharmaso@zahav.net.il](mailto:pharmaso@zahav.net.il)

[hanna.marcus@pharmaline.co.il](mailto:hanna.marcus@pharmaline.co.il)

[www.pharmaline.co.il](http://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' דליה רבינוביץ-פרוטר - MSc Pharm

● מגר' הילה זוהר-קונטנטה - MSc Pharm

● דר' שגב שני - PhD

● מגר' שרון אלון - MSc Pharm MBA

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' ישראל רינגל, מנהל ביה"ס לרוקחות בירושלים, מקדם שינויים במבנה מערך המחקר ובתוכנית הלימודים של בית הספר



פרופ' ישראל רינגל, מנהל ביה"ס לרוקחות בירושלים מזה שנה, אינו רוקח במקצועו. עם זאת, הרקע האקדמי שלו שלוב בביה"ס לרוקחות כבר למעלה מ-30 שנה. כסטודנט שסיים לימודי כימיה, הוא הגיע אל פרופ' יהושע כצנהדלר לעשות אצלו את הדוקטורט. גם במובנים נוספים פרופ' רינגל איננו "הולך בתלם" - בין-לבין, הוא נגר חובב, צייר וצלם מוכשר. אולי דווקא המולטידיסציפלינאריות של אישיותו, בנוסף לעובדה שלא למד רוקחות, אפשרו לו עוד בשנות ה-80 לפתח תפיסה שונה לגבי תפקידו של בית הספר לרוקחות. עכשיו, מעמדת ניהול בית הספר, יש לו הזדמנות לדחוף ולקדם את הרעיונות שביאו את בית הספר אל חזית המדע, וכישירו את בוגריו לתפקידים כרוקחים בשנות האלפיים.

מערכת PharmaLine הגיעה אליו כדי לשמוע מפיו לאן מועדות פניו של ביה"ס לרוקחות, ואיך מקדמים בפועל את השינויים הרצויים.

### איך ואיפה היית רוצה לראות את בית הספר לרוקחות בשנים הקרובות?

אני רואה את ביה"ס כמרכז לפיתוח תרופות. יש לנו תיאורטיקנים, כימאים, פרמקולוגים ורוקחים - כל ספקטרום הידע האקדמי שנדרש כדי לפתח תרופות. הייתי רוצה לחזק את מערך ההוראה, ולקדם את תדמית ביה"ס בארץ ובעולם.

### איך פורטים את החזון הזה לעשייה?

לצורך כך הקמנו בתחילת השנה ועדת היגוי שבראשה עמד פרופ' שמעון בניטה, וחבריה היו: פרופ' דן גיבסון, פרופ' אבי דומב, פרופ' אמנון הופמן, פרופ' עמוס פנט, פרופ' מיכה פרידמן, ופרופ' אסתר שוהמי. מתוקף תפקידם החזמנו לכל דיוני הוועדה - פרופ' רוני כהן וכן אנוכי. מזכירת הוועדה הייתה הגב' סחי זליגמן. סיכום פעילות הוועדה ומסקנותיה התקבלו בהערכה ע"י דיקן הפקולטה לרפואה ורקטור האוניברסיטה ואושרו ע"י ועדת תכנון ופיתוח של ביה"ס. ההמלצות טעונות אישור מועצת המורים של ביה"ס ואישור הוועדה המתמדת של האוניברסיטה.

אני חייב להדגיש שכל התוכניות העתידיות הנובעות מוועדת ההיגוי ושאספר לך עליהן כאן, ייושמו רק כשנקבל את האישורים המתאימים.

### האם היו עוד סיבות להקמת ועדת ההיגוי? בשנים האחרונות חלו תמורות מרחיקות לכת

בעולם הרוקחות, והן כשלעצמן דורשות היערכות חדשה. מלבד זה, רבים מחבריי בסגל הוותיק של בית הספר עומדים לפרוש ואיתם מטען רב של ידע. סיבה נוספת היא שתקציבי בית הספר עומדים לקטון באופן משמעותי כתוצאה מירידה בתמלוגים שהתקבלו מהתרופה "אקסלון". כל הסיבות יחד דחפו אותנו לשנס מותניים ולהניע את תהליך ההתחדשות (התרופה אקסלון לטיפול באלצהיימר פותחה ע"י דר' מרטה וינטטוק-רחזין מבית הספר לרוקחות, שמכירותיה מסתכמות במאות מיליוני דולר בשנה. חלק מכספים אלו מועברים כתמלוגים לאוניברסיטה שבה התקיים המחקר - ח.מ.).

### האם הוועדה שמעה עמדות של ציבורים אחרים מלבד אנשי הסגל?

הוועדה ראיינה בכירים מכל מגזרי הרוקחות ותעשיית התרופות בישראל. לוועדה הגיעו פרופ' שרייבר, מנהלת ביה"ס לרוקחות באוניברסיטת בן-גוריון; מגר' בתיה הרן, מנהלת אגף הרוקחות; רוקחים ראשיים של קופות החולים; יו"ר הסתדרות בעלי בתי המרקחת; נציגי תעשיית התרופות; מגר שובל, מנהלת מערך התרופות בבי"ח הדסה, ועוד.

### אילו תחומים הייתה אמורה הוועדה לבחון?

הוועדה בחנה את הדרישות העתידיות של מקצועות הרוקחות והמחקר הפרמקולוגי, דנה בתוכניות פיתוח בהוראה ובמחקר, והגישה המלצות לשיפור מערך ההוראה, תוכניות הלימודים ומערך המחקר בביה"ס.

### מהם השינויים הצפויים בתוכנית הלימודים?

בניגוד למערך הלימודים כפי שהוא קיים היום, הכולל שלושה חוגים: רוקחות, כימיה מדיצינאלית ופרמקולוגיה, ועדת ההיגוי ממליצה להביא לאיחוד מסגרות הוראה לחוג שיעודד הוראה בין-תחומית (קורסים אינטגרטיביים) ולהפריד בין החלקים הפרה-קליני והקליני בהוראה. הכוונה היא שיהיו שני חוגים בלבד: החוג למדעי התרופה והחוג לרוקחות (קהילתית-קלינית).

### מה יכלול החוג למדעי התרופה?

החוג למדעי התרופה יכלול את החלק הפרה-קליני במדעי הרוקחות, הכימיה והפרמקולוגיה. החוג יורכב משלושה מסלולי הוראה: מדעי הרוקחות, כימיה מדיצינאלית ופרמקולוגיה. הוא ינוהל ע"י שלושה אנשי סגל מאנשי ביה"ס

לרוקחות, שייבחרו מהמסלולים הרלוונטיים. לדוגמה, המסלול של הכימיה המדיצינאלית ינוהל ע"י איש סגל מתחום הכימיה המדיצינאלית. אחד משלושת חברי הסגל ייבחר לתפקיד יו"ר החוג למדעי התרופה.

### במה יעסוק החוג לרוקחות?

החוג לרוקחות יכלול את החלק הרוקח-קליני-קהילתי ברוקחות. הוא יהיה אחראי על הכשרת הרוקח, כולל הכשרת הסטאז'. הוא יהיה אחראי גם על תוכנית D mrhP, לכשתאושר יו"ר החוג ייבחר מבין חברי החוג שהם חברי סגל.

### הזכרת את תוכנית D mrhP. האם ביה"ס יפסיק להכשיר רוקחים לתואר בוגר?

ראשית, התוכנית ל-Pharm D עדיין לא אושרה ע"י המועצה להשכלה גבוהה. לכשתאושר, ייקלטו בתוכנית תלמידים בעלי תואר בוגר ברוקחות למסלול לימודים ומחקר בן שלוש שנים. הלימודים במסלול זה יהיו באחריות החוג לרוקחות. עם אישור הפעלת התוכנית, נבטל את תוכנית המוסמך ברוקחות קלינית. כמובן שהמסלולים המחקריים העכשוויים לתואר שני ושלישי ימשיכו, וכמובן שבוגרי רוקחות יוכלו להמשיך וללמוד בהם. לדעתי, הצורך ברוקח הקליני ילך ויגבר ככל שהמודעות לחשיבות ההתאמה המדויקת של התרופה לחולה תתחזק, ותגבר הדרישה לדרגת דיוק גבוהה במתן מספר תרופות לחולה (ותביעות על רשלנות תרופתית). כבר היום, מערכות הבריאות מבינות את חשיבות המומחיות התרופתית להגנה על חיי החולה ולקבלת יעילות תרופתית מקסימאלית. אני מקווה שפתיחת מסלול מיוחד לתחום הקליני תמשוך סטודנטים טובים שיעבירו את מסר המצוינות והחשיבות של המקצוע לבתי החולים ובתי המרקחת ויצילו רף חדש לטיפול התרופתי.

### האם יחול שינוי בתוכנית הלימודים לתואר "בוגר ברוקחות" ומהו?

אנחנו עומדים לשנות ולעדכן את תוכנית הלימודים, כדי שתתאים לכיווני ההתפתחות המדעית בתחומי הרוקחות, מדעי התרופה והרפואה. השינויים המוצעים אינם משנים מהותית את תכני המסלול לתואר, אך מייעלים את מערך ההוראה. שלוש השנים הראשונות ברובן יהיו את הפרק הפרה-קליני בחינוך הרוקח, וינהלו ע"י החוג למדעי התרופה. הקורסים ברוקחות קהילתית-קלינית בשנה ג' והלימודים בשנה ד', יהיו באחריות החוג לרוקחות. בלימודים הפרה-קליניים יחולו שינויים בלימודי הבסיס, ויתווספו נושאים ביולוגיה ופרמקולוגיה מולקולארית. התייעצויות שקיימנו עם גורמים חיצוניים כמו קופות חולים ואגף הרוקחות, <



## יש פעילות נוספת שאתה מתכנן?

אנחנו מתכוונים להוציא rettelswen כל חודש-חודשיים, שמטרתו תהיה לקרב את בית הספר לקהלים נוספים כגון התעשייה הפרמצבטית בישראל ובעולם, ומרכזי מחקר בארץ ובעולם, ועוד. ב-[newsletter](#) נסקור עבודות חדשניות שהתפרסמו ע"י חוקרי בית הספר.

## ומה באשר להכשרת טכנאי רוקחות?

מקצועות הקשורים לרוקחות אך אינם דורשים לימודים בהיקף אקדמי, כמו טכנאי רוקחות, לא יילמדו בבית הספר. יחד עם זאת, ביה"ס ישמח לעזור ולייעץ למכללות שבהם מתנהלים לימודים להכשרת טכנאים.

## מה דעתך על שיתוף פעולה ותיאום עם בית הספר לרוקחות בבאר-שבע?

אני בעד שיתוף פעולה בין בתי הספר. אנחנו נעזור לביה"ס בבאר-שבע בכל תחום שייבקשו מאתנו. הקמנו ועדת תיאום בין בתי הספר שתטפל בנושאים מגוונים כגון: תכני הוראה, יחסי בתי הספר ומשרד הבריאות, סטאז', חקיקה בתחומי הרוקחות והתרופות ועוד. אני רוצה לציין שלאחרונה פנו אלינו מבית הספר לרוקחות באוניברסיטת אל-קודס לעזור להם במספר תחומים ולקדם איתם שיתופי פעולה מחקריים. נפגשתי עם דיקן ביה"ס באל-קודס ואנו בוחנים את שניתן לעשות למען קידום שיתוף פעולה כזה.

## כיצד אתה רואה את רוקח העתיד ואת פני המקצוע?

רוקח העתיד צריך להיות איש מוביל במערכת הבריאות הקהילתית, אדם מרכזי בכל מה שקשור לתרופות בבתי חולים ובקהילה. עידן הרוקחה אמנם תם, אבל יש צורך ברוקח מייעץ. אסור לשכוח שהרוקח הוא הדמות המקצועית האחרונה שהצרכן רואה לפני שהוא חוזר לביתו עם התרופות שנרשמו לו. ואשר למקצוע הרוקחות, צריך להתאים את ההכשרה להתפתחות המדעית המהירה. אני מקווה שעם השינויים המוצעים, אנחנו נכשיר את הבוגרים שלנו להתמודד בהצלחה עם צרכי הקהילה והקליניקה, וגם נקנה להם את הכלים המתקדמים לעמוד בחזית המדע ולשמש ציר מרכזי בחקר ופיתוח תרופות. ■

of Pharmacy (IDRDSP). הוועדה חשבה שגולת הכותרת של המחקר בביה"ס (והכשרת מדענים צעירים בו) היא בתחום חקר ופיתוח תרופות, תחום שהוא רב-תחומי בעליל. על כן, בית הספר חייב לאחד כוחות כדי לעמוד בדרישות המחקריות והתשתיות להצלחת מיזמים מורכבים. המכון יוכל להתמודד ביתר הצלחה מהמחלקות בגיוס משאבים הן מהאוניברסיטה והן מתורמים חיצוניים.

## מביה"ס יצאו לא מעט פיתוחים שהטביעו את חותמם בעולם, למשל תרופת האקסלון שצינת בראשית דברך. במה יהיה שונה המכון הזה ממה שכבר הוציא ביה"ס עד היום?

ראשית, למכון יהיה מנהל והנהלה שתורכב ממנהל המכון ומראשי המסלולים. כמו כן, המנהל האדמיניסטרטיבי של בית הספר יהיה אחראי גם לתפקוד המינהלי של המכון. המכון יהיה אחראי על התנהלות המחקר בביה"ס. המחלקה הקלאסית כיחידה אדמיניסטרטיבית, תיעלם, היא תישאר רק ברמת הגדרת תחום פעילות החוקר ותחום ההוראה המרכזי של החוקר. החוקר ישתתף לאחד ממסלולי המחקר, גם כמורה, אף שהוא יכול כמורה להשתתף למסלולי הוראה נוספים. ביה"ס יעודד התארגנות במרכזי מחקר רב-תחומיים. לפחות ארבעה חוקרים משתי דיסציפלינות שונות נדרשים להקמת מרכז מחקר. לכל מרכז ימונה מנהל. חוקרים יכולים להיות שותפים ביותר ממרכז מחקר אחד. במרכזי המחקר יכולים להשתתף גם חוקרים מחוץ לביה"ס. ביה"ס יתמוך ויעודד את מרכזי המחקר, בתנאי שמדובר באנשי סגל ביה"ס ותחת קורת הגג של ביה"ס. ביה"ס יעודד קליטת אנשי סגל חדשים למרכזי המחקר ויתמוך בהצעות מחקר חדשניות. אגב, פועל יוצא של הגישה המולטי - דיסציפלינארית הוא סמינריון שמתקיים בבית הספר, עם דגש על גישות חדשות בחקר מחלות ובפיתוח תרופות.

## האם אתה יכול לתת לי דוגמה למרכזי מחקר שהייתם רוצים לראות בבית הספר?

למשל: מרכז לפיתוח תרופות חדשניות לסרטן וביות תרופות; מרכז מחקר למחלות של מערכת העצבים המרכזית והזקנה; מרכז קליני לחקר וטיפול בהשמנת-יתר וסוכרת, ועוד. חשוב לציין שהיוזמה למרכזי מחקר תבוא מהחוקרים עצמם ולא כהכתבה של המכון.

הביאו אותנו לחזק נושאים כמו פרמקולוגיה, אספקטים אימונולוגיים ואונקולוגיים, תרופות ביולוגיות, שיטות מתן והכוונת תרופות למטרה, ועוד. ללימודי הרוקחות הקהילתית-קלינית יתווספו קורסים העונים על הצרכים הקליניים-קהילתיים. משום כך יילמדו גם קורסים באפידמיולוגיה, שיטות מחקר, מבוא לכלכלת תרופות, חוקי בריאות כגון סל הבריאות, ועוד. כמו כן, נבחן אפשרות להתקשר עם בתי חולים נוספים מלבד הדסה, להכשרת רוקחים בנושאי הרוקחות הקלינית.

גם בנושא הסטאז' דנה הוועדה מתוך כוונה לשפר את המעקב אחר הסטאז' ולאפשר הרחבת ההתנסות הקלינית והרוטציות. נשים דגש על לימוד עצמי ע"י גישה למאגרי מידע והשגת מידע ממקורות עצמאיים.

## הזכרת את המסלול למצוינות. למי הוא נועד? האם בוגריו יוכלו לעבוד כרוקחים?

המסלול נועד למשור תלמידים מצטיינים בעלי חתך קבלה גבוה מזה הנדרש לביה"ס לרוקחות. התלמידים יקבלו תואר מוסמך עם תזה ותעודת רוקח, לאחר 5 שנות לימוד. המסלול יוביל ישירות לסיום עבודת המחקר לתואר מוסמך עד תחילת השנה החמישית. שנה זו תוקדש להשלמת לימודי הרוקחות לצורך קבלת רישיון רוקח. תואר המוסמך והרישיון אינם ניתנים להפרדה, ויינתנו בו-זמנית עם סיום כל ההתחייבות במסלול. המסלול יהיה רב-תחומי, עם דגש מוגבר על כימיה.

## כמה תלמידים ילמדו במסלול הזה?

מתוכנן לקבל כ-10 תלמידים לאחר ראיון אישי. ממוצע הציונים שלהם בשנה הראשונה חייב להיות 85. לכל תלמיד יוצמד חונך. אנחנו נחשוף את התלמידים לתעשיית התרופות, וכל תלמיד יבצע פרויקט מחקר.

## למה בעצם צריכים מסלול מצוינות?

המסלול יאפשר לנו להביא לתעשייה רוקחים למ"פ הפרמצבטי. התעשייה הישראלית משוועת לרוקחים שיצטרפו לשירות המחקר והפיתוח שלה.

## צינת בראשית דברך את רצונך לקדם את תדמית בית הספר, ולהפכו למרכז פיתוח תרופות. איך עושים זאת?

אני חושב שמסלול המצוינות ומסלול ה-Pharm D יתרמו רבות לתדמית ביה"ס, זאת בנוסף לכל התלמידים שלנו שנמצאים במסלול לימודי המאסטר והדוקטורט. כרגע יש לנו כ-200 תלמידים לתארים מתקדמים.

אחת ההמלצות המשמעותיות של ועדת ההיגוי היא לאחד את כל מחלקות המחקר בביה"ס למכון מחקר שייקרא: המכון לחקר ופיתוח תרופות של ביה"ס לרוקחות - The Institute for drug Development of the School Research and

**מחפשים עבודה?**  
**היכנסו עכשיו!**  
[www.pharmaline.co.il](http://www.pharmaline.co.il)



## תפקיד הרוקח בקהילה באבחון וטיפול בסימפטומי צרבת ואי נוחות במערכת העיכול העליונה - שימוש מושכל בתרופות OTC

### מאת נור קרא ואמנון הופמן

חולים הסובלים מדיספסיה. לרוקח תפקיד קריטי בשתי המשימות הנ"ל, והדגש הוא בעיקר על תפקידו כמקור אינפורמטיבי וחינוכי לחולה<sup>(7,8)</sup>. הפוטנציאל האדיר של הרוקח לשמש כמטפל ומחנך במחלות אלו טמון, בין היתר, בעובדה שהאינטראקציה הראשונה של חולה GERD עם איש מקצוע בתחום הרפואה בקשר לסימפטומים של המחלה נעשית לרוב בביקור בבית המרקחת, בדרך כלל לאחר קבלת ייעוץ מחברים ובני משפחה<sup>(9)</sup>. מאמר זה בא לתת סקירה כללית של אלגוריתמים לתשאול וטיפול, שתעזור לרוקח בקהילה לזהות סימפטומים בולטים של דיספסיה ו-GERD, לספק מענה תרופתי הולם במידת האפשר, תוך היצמדות מקסימלית ל-guidelines העדכניים, ולפרט קריטריונים ברורים בהם עליו להפנות את החולה להמשך בירור רפואי.

### הגדרות

**דיספסיה.** לעתים קרובות ניתן פירוש חופשי שאינו חד-משמעי להגדרת דיספסיה. הקריטריונים הנפוצים ביותר לשימוש בהגדרה מבוססים על הנוסחה של The Rome Working Teams (Rome II), שלפיהם דיספסיה מוגדרת ככאב כרוני או חוזר, או תחושת אי נוחות הממוקמת בחלק העליון של הבטן (באפיגסטריום). אי נוחות מוגדרת כתחושה סובייקטיבית שלילית שאיננה כואבת, ויכולה לאגד מגוון סימפטומים, כמו תחושת שובע מוקדמת, תחושת מלאות בבטן העליונה, נפיחות או בחילה.

דיספסיה שלא עברה בירור (Uninvestigated dyspepsia) מתייחסת לחולים עם סימפטומים של דיספסיה שלא עברו בדיקות לשלילת כיב פפטי או ממאירות. דיספסיה מבוררת (Investigated dyspepsia) מתארת חולים שעברו הערכה אורגנית מבנית מתאימה. כ-10% מהתלונות על סימפטומים במערכת העיכול העליונה נובעים מכיב פפטי<sup>(10)</sup>.

Functional (non-ulcer) dyspepsia, Endoscopy-Negative Dyspepsia - זוהי תסמונת קלינית המוגדרת כהיסטוריה של לפחות 3 חודשים של דיספסיה, ללא עדות או הסבר מוגדר מבני או ביוכימי לסימפטומים, אשר עלולים להצביע על כיב פפטי, ממאירות במערכת העיכול העליונה או GERD. קטיגוריה זו חלה על כ-60% מהחולים המתלוננים על דיספסיה<sup>(11)</sup>.

GERD. לחולים המציגים סימפטומים בולטים

השאלה כיצד זמינותן של תרופות OTC כולל PPIs תשנה את פני המחלה לגבי רופאי משפחה וגסטרואנטרולוגים. למרבה הצער, נראה כי יעילותן של תרופות אלו כטיפול סימפטומטי מהווה גם חיסרון במידה מסוימת, משום שקיימת סבירות גבוהה לשימוש ממושך ולא נכון בהן לטיפול בדיספסיה ו-GERD.

מחקרים מראים שחולים רבים משתמשים בתרופות מדכאות חומצה על בסיס ממושך אך לא מבוקר, וכי למעשה חולים רבים אינם עוברים בירור למחלת הרקע שלהם או לצורך הממושך בתרופות אלו<sup>(4)</sup>. העלייה המשמעותית בצריכת תרופות מדכאות חומציות בעשור האחרון מייצגת גם את נטל ההוצאות והעלויות המשמעותיות על מערכת הבריאות. לדוגמה, תרופות אלו תפסו נתח של 14% מסך עלויות המרשמים באזור אחד בלבד באנגליה ב-1996<sup>(6)</sup>.

העלייה המהירה בצריכת תרופות אלו כמו גם ההוצאות האדירות, מצדיקות בדיקה קפדנית כדי לוודא כי אכן נעשה בהן שימוש נכון. מסתבר שכשני שלישים ממרשמי H2RA או PPIs הם למעשה מרשמים חוזרים (refills) למשתמשים כרוניים, ורבים ממרשמים אלו (כ-80%) ניתנים ללא הערכה קלינית מחודשת<sup>(4)</sup>. בעבודה אחת<sup>(6)</sup> נמצא כי נעשה שימוש כרוני בתרופות נוגדות חומצה ע"י מספר גדול של חולים, כשלחלק משמעותי מהחולים שהשתמשו כרונית ב-PPIs או H2RA לא נעשתה אבחנה חד-משמעית לבעיה במערכת העיכול העליונה.

מחקר סקנדינבי שבדק טיפול עצמי בדיספסיה מצא שכ-70% מהחולים שנכללו בסקר השתמשו בתרופות לדיספסיה במשך יותר משנה, והשימוש הנפוץ ביותר נע בין שימוש קבוע לשימוש מקרי<sup>(6)</sup>. כמו כן דיווח אותו מחקר שרמת הידע לגבי שימוש נכון בתרופות לדיספסיה היתה עלובה, וב-6% מהחולים היו סימפטומים שהיוו התווית נגד לשימוש בתרופות, אך החולים אף לא טרחו לפנות לייעוץ רפואי במהלך אותה שנה. חולים מעל לגיל 60 נמצאו בסיכון מוגבר לשימוש לא נכון בתרופות. ממחקר זה וממחקרים נוספים אחרים עולות שתי מסקנות:

א. ריבוי הסימפטומים והחפיפה בין ההפרעות השונות, יחד עם שיעור נמוך בבדיקות אבחנתיות, מהווים הזדמנות לשיפור הטיפול בחולים המטופלים כרונית בתרופות מדכאות הפרשת חומצה.

ב. קיים צורך בשיפור הטיפול העצמי של

תלונות גסטרואינטסטנליות של קשיי עיכול שונים הנקראים בשם הכללי דיספסיה, מופיעים לעתים אחרי האכילה ומתבטאים בתחושת מלאות ושובע גם אחרי כמות קטנה של מזון, בטן נפוחה, בחילות, כאבים בבטן העליונה וצרבות. תסמיני הדיספסיה חופפים לעתים סימפטומים של מחלות נוספות של דרכי העיכול, כמו למשל Gastroesophageal Reflux Disease - IBS - Irritable Bowel Syndrome. מחלת ההחזר הווישטי (GERD), נגרמת על ידי רפלוקס של תוכן הקיבה לתוך הוושט ואחד מביטוייה הוא צרבת. תסמונת המעי הרגזי (IBS), גם היא בעלת סימפטומים עיקריים של כאבי בטן ונפיחות החופפים לסימפטומי דיספסיה.

דיספסיה ו-GERD הן תלונות נפוצות ביותר בקהילה. כ-25%-40% מהאוכלוסייה הכללית סובלים מהן. הן מהוות בעיה ממושכת המלווה בנטל כלכלי כבד, שכן עלויות הטיפול התרופתי בהן נמצאות בעלייה מתמדת. פחות ממחצית החולים בארה"ב ובאירופה פונים לטיפול רפואי, ואף על פי כן הטיפול בדיספסיה מייצג נתח חשוב מהבעיות בקליניקה: כ-2%-5% מהפניות לרופאי משפחה לייעוץ קשורות בדיספסיה<sup>(1)</sup>.

GERD הינה מחלה כרונית, שבה צרבת היא הסימפטום השכיח ביותר. ההערכה היא שכ-20%-40% מהאוכלוסייה סובלים מצרבת, ו-7% סובלים מסימפטומים על בסיס יומי. היארעות המחלה אינה מוערכת נכונה, מאחר שיותר מ-50% מחולי GERD מגיעים לקליניקה עם תלונות נוספות ולכן אינם מאובחנים. למרות שמקובל לחשוב כי מדובר במחלה שפירה, מגוון הסיבוכים הגסטרואינטסטנליים של GERD כולל erosive oesophagitis, Barrett's oesophagus ו-adenocarcinoma<sup>(2)</sup>. כמו כן, בגלל אופיין הכרוני והמתמשך של הפרעות אלו, מייחסים להן פגיעה באיכות החיים ותחלואה משמעותית<sup>(3)</sup>.

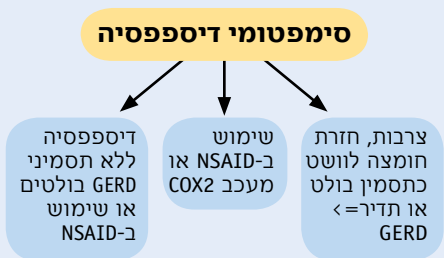
בעבור חולים רבים הסימפטומים של דיספסיה ו-GERD הם קצרים ובדרגת חומרה קלה, ולכן הם מטופלים עצמית ע"י החולה<sup>(1,2)</sup>. טיפול עצמי זה מתאפשר בעיקר הודות לזמינותן של תרופות OTC כמו סותרי חומצה על בסיס סידן ואלגינטים, מדכאי הפרשת חומצה מסוג H2-receptor antagonists - H2RA, ולאחרונה גם Proton Pump Inhibitors (PPIs). ב-ACG guidelines לטיפול ב-GERD הועלתה



הרוקח הקהילתי, מיומן ככל שיהיה, לקבוע באופן חד-משמעי מהי האבחנה הסופית של חולה המציג סימפטומים כל כך לא ספציפיים במערכת העיכול העליונה. בניגוד למיגרנה בה האבחנה מתבצעת על סמך כמות מינימלית של סימפטומים ספציפיים ביותר, לא הוגדרו עד כה בעבור דיספפסיה ו-GERD קריטריונים חד-משמעיים. על מנת להגיע לאבחנה סופית מדויקת, יש צורך לבצע בדיקה אנדוסקופית והיסטולוגית, כאשר גם אז ייתכן היעדר ממצאים חד-משמעיים. לפיכך, מטרת מאמר זה אינה לספק כלים למתן דיאגנוזה, כי אם לאפשר לרוקח למיין את החולים לרמות שונות של חומרה ואופי סימפטומים, ובהתאם לכך להתקדם בתהליך הטיפול ו/או ההפניה לרופא.

### חלוקה ראשית

אצל חולה המתלונן על סימפטומי דיספפסיה, ייתכנו שלושה תרחישים עיקריים:



### המטרות העיקריות של הרוקח בטיפול בדיספפסיה בקהילה

ב-NICE guidelines לטיפול בדיספפסיה ישנה התייחסות מיוחדת לתפקידו של הרוקח בקהילה<sup>(9)</sup>: "על הרוקח להציע עזרה מתמשכת לאנשים הסובלים מסימפטומים של דיספפסיה. הדבר כולל ייעוץ לגבי שינוי בסגנון חיים, שימוש בתרופות OTC, עזרה עם תרופות מרשם וייעוץ מתי יש לפנות לרופא. כמו כן, רוקחים מתעדים תופעות לוואי של טיפולים וביכולתם להשתתף במרפאות מעקב לטיפול תרופתי".

#### 1. אבחנה - אילו שאלות חשוב לשאול?

לפני שמתקדמים בתהליך הטיפול, חשוב לשלול קיום סימנים המדליקים "נורה אדומה" והמעידים על מחלת רקע קשה: דיספפסיה חדשה בגיל מבוגר היא לכשעצמה מהווה דגל אדום, כאשר מקובל להתייחס לגיל 55 כגיל הסף שמעליו דיספפסיה חדשה מחייבת הפנייה לבירור באנדוסקופיה<sup>(1)</sup>. המאפיינים הבאים מחייבים הפניה דחופה לרופא ואנדוסקופיה:

- ירידה בלתי מוסברת במשקל
- אנורקסיה
- תחושת שובע מוקדמת המשך בעמוד 28

ו-GERD. בנוסף, מדובר בתסמינים דינמיים עם אופי משתנה על פני תקופות שונות. ניסיונות רבים נעשו במטרה לפתח כלי או סרגל אמין וערכי בעזרתו ניתן יהיה לאפיין את הסימפטומים המדווחים ע"י החולה ולהגיע לאבחנה מדויקת<sup>(13,14)</sup>. דוגמה לכך הוא סרגל ה-Digestive Health Status Instrument (DHSI)<sup>(13)</sup>. אף על פי כן, לא נעשה ניסיון של שימוש בשאלונים מפורטים אלו ע"י רוקחים, ולכן לא ידועה יעילותם ככלי תשאול בבתי מרקחת קהילתיים.

משימה קשה אף יותר היא להבדיל בין תת-תסמונות בקטגוריה של דיספפסיה: קיימות הוכחות לכך שלא ניתן להשתמש בסימפטומים ככלי לאבחון מחלה מבנית בדיספפסיה שלא עברה בירור. בעבר הועלו מספר הצעות לתת-חלוקה של דיספפסיה: לדיספפסיה דמויית כיב או דיספפסיה דמויית קושי בתנועות המעי, תוך התבססות על תבניות של סימפטומים או על סימפטומים עיקריים ובולטים. הועלתה ההשערה כי חלוקה שכזו תוכל לזהות תת-אכלוסיות הומוגניות שיפיקו תועלת מטיפול

או תדירים (יותר מפעם בשבוע) של צרבות או העלאת חומצה (acid regurgitation), יש להתייחס כאל חולי GERD, לפחות עד שיוכח אחרת. תסמין בולט של כאב או אי-נוחות אפיגסטרים עוזר להבחין בין דיספפסיה ל-GERD. אולם, ידוע כי קיימת חפיפה משמעותית בין התסמינים, ולעתים אף קשה להבחין בין השניים בחולה המתלונן על סימפטומים במערכת העיכול העליונה שלא עבר בירור.

**תסמונת המעי הרגיז (Irritable Bowel Syndrome - Syndrome)**. תסמונת נוספת בעלת סימפטומים החופפים לדיספפסיה, ואשר יש להביא בחשבון באבחנה המבדלת. שכיחותה באוכלוסייה עומדת על 5%-11%. עפ"י ה-American College of Gastroenterology (ACG) Functional GI Disorders Task Force, ההגדרה של IBS היא אי נוחות בטנית הקשורה לשינויים בהרגלי היציאה. כמו כן, עפ"י ההגדרות של Rome III working team משנת 2006, הקריטריונים לאבחנה של IBS הם שהסימפטומים הרלוונטיים יחלו שישה חודשים לפני האבחנה ושיהיו פעילים שלושה חודשים בזמן האבחנה<sup>(12)</sup>.

	IBS	GERD	Dyspepsia	
<b>מיקום</b>	לא ספציפי	מערכת העיכול העליונה (אפיגסטריום)	מערכת העיכול העליונה (אפיגסטריום)	
<b>צרב</b>	-----	תסמין בולט, לעתים עם העלאת חומצה	תיתכן	
<b>יחס לארוחות</b>	ייתכן	ייתכן - בד"כ לאחר ארוחות גדולות/ שמנות	ייתכן - לא ספציפי	
<b>יחס לתנוחה (ישיבה / שכיבה)</b>	-----	חזק מאוד - מוחמר בהתכוופות / שכיבה	-----	
<b>ירידה במשקל</b>	-----?	?	תיתכן מאוד בגלל תחושת שובע מוקדמת - ספציפיות שנויה במחלוקת?	
<b>נפיחות</b>	אופיינית ביותר	?	תיתכן - לא ספציפית	
<b>קשר להרגלי יציאה</b>	אופייני: כאב המוקל ע"י מתן צואה או שקשור לשינויים במתן הצואה	?	?	

מכוון ומנותב. אולם, סימפטומים אינדיבידואליים ותת-קבוצות נתגלו כבלתי יעילים בזיהוי מחלת רקע של כיב פפטי או בהבחנה בין דיספפסיה אורגנית ופונקציונלית. לפיכך, קיימת מחלוקת לגבי השאלה האם תת-חלוקה של סימפטומים תוכל לעזור בטיפול בדיספפסיה פונקציונלית מתועדת<sup>(11)</sup>.

הדיון המפורט שהוצג לעיל בא להסביר שאין ביכולתו של רופא, וקל וחומר אין ביכולתו של

**טבלה 1: דיספפסיה לעומת GERD ו-IBS**  
חולים המגיעים לרופא לבירור כאב אבדומינלי, אי נוחות או צרבות, מהווים אתגר אבחנתי וטיפול גודל. לרוב מדובר במחלה גסטרואינטסטינלית פונקציונלית ללא עדות או סמנים פתופיזיולוגיים. כתוצאה מכך, הסימפטומים המדווחים ע"י החולה הם מקור האינפורמציה היחיד של הרופא. סימפטומים אלו הם הטרוגניים, וכאמור קיימת חפיפה משמעותית בין התסמונות השונות של IBS, דיספפסיה

### ירידה בתפקוד כלייתי בקשישים ותופעות לוואי של תרופות

אי ספיקת כליות קלה היא מצב שכיח בקרב קשישים, ובמקרים רבים אינו מאובחן. המקרה הבא ממחיש את חשיבות חישוב פינוי קריאטנין ושינוי טיפול תרופתי בהתאם לאי ספיקת כליות.

**תיאור המקרה:** אישה בת 96, הסובלת מבעיות רפואיות רבות, הופנתה ליעוץ אצל רוקח קליני. תלונתה העיקרית הייתה הופעת שלשול באופן פתאומי, כל כמה ימים, במהלך מספר חודשים. השלשולים לא הופיעו בשעות קבועות, לעתים במהלך היום ולעתים בלילה, וגרמו לה אי נעימות והיוו מטריד. בתשאול שנערך לה, לא ידעה האישה להצביע על גורמים שהחמירו או הקלו את התופעה. בסדרת בדיקות מקיפות שעברה בחודשים האחרונים נשללו תחלואות שונות.

**היסטוריה רפואית:** סוכרת, הפרעות קצב חולפות, אי ספיקת לב, יתר לחץ דם, שבץ מוחי לפני מספר שנים, דלקות חוזרות בדרכי השתן לפני מספר שנים, היפומגנזמיה, היפוקלמיה ומספר אירועים של נפילות.

#### רשימת תרופותיה:

- Metformin 850mg - שלוש פעמים ביום (נלקח לאחר הארוחה)
- Warfarin 2.5mg לפי INR
- Furosemide 40mg
- Enalapril 10mg - פעמיים ביום
- Spironolactone 25mg
- Bisoprolol 10mg
- Magnesium glucoheptonate 45 ml - שלוש כפיות ליום (תרופה שהביא לה בנה מחו"ל)
- Potassium 600mg - פעם ביום
- Nitrofurantoin 100mg
- Loperamide - לפי הצורך.

#### בדיקות מעבדה:

- אשלגן - 4.1mmol/L (3.5-5.1mmol/L)
- גלוקוז בצום - 142mg/dL
- Hemoglobin A1C - 6.8%
- קריאטנין בסרום - 1.1mg/dL - למעבר ליחידות של  $\mu\text{mol/liter}$  יש להכפיל ב-88.4
- מגנזיום - 1.9mg/dL - רמה נמוכה מעט (-1.9-2.5mg/dL)
- INR - 2.3, 2.6 (בשתי בדיקות שונות בחודשיים האחרונים).

#### בדיקות כלליות:

- לחץ דם תקין (120/70mm Hg)

קצב לב כ-72 פעימות לדקה (סדיר בד"כ) פינוי הקריאטנין הוערך באמצעות משוואת Cockcroft & Gault\*. על פי משקלה של האישה (67Kg) התקבל ערך של כ-32ml/min, המעיד על קצב סינון גלומרולרי ירוד ועל פגיעה כלייתית בינונית.

**המלצות לשינוי תרופתי** (שהועברו לרופא המשפחה על מנת להפחית את הסיכון לתופעות לוואי של התרופות):

■ **הפסקת הטיפול ב-metformin**, גם כדי לבחון אם הוא הגורם לשלשול וגם עקב הסיכון הפוטנציאלי לחמצת לקטית במטופלת עם אי-ספיקת כליות. במקום הטיפול ב-metformin הומלץ לשקול טיפול בתרופות שאין לגביהן צורך בהתאמת מינון לתפקוד כלייתי. אפשרויות לדוגמה:

#### סולפוניל אוריאות שמשך פעילותן אינו מושפע מהפינוי הכלייתי:

**Glibenclamide-Glyburide** (גלובן, גליבטיק) לתרופה מטבוליים פעילים המתפנים דרך הכליה, ולכן כשיש פגיעה כלייתית, יש חשש להיפוגליקמיה ממושכת ועמידה לטיפול תרופתי. טיפול ב-Glibenclamide Glyburide אינו מומלץ במטופלים עם פינוי קריאטנין נמוך מ-50ml/min.

**Glipizide** (גלוקו-רייט) - עוברת מטבוליזם כבדי למטבוליטים שאינם פעילים, פחות מ-10% מתרופת האם מופרשים ללא שינוי בשתן, זמן מחצית החיים שלה קצר יותר משל Glibenclamide. אין צורך בהתאמת מינון בחולים עם פגיעה בתפקוד כלייתי והיא נחשבת לסולפוניל אוריאיה בטוחה במטופלים עם פגיעה כלייתית. עם זאת, חשוב לזכור שבדומה לסולפוניל אוריאות אחרות, היא עלולה לגרום להיפוגליקמיות. לכן, במיוחד בקשישים, מומלץ להתחיל טיפול במינונים נמוכים (חצי טבלייה) וניטור תכוף.

ישנן בארץ שתי סולפוניל אוריאות פחות מוכרות ופחות משווקות: Tolbutamide (אורסינון) ו-Glypid (אמריל).

**Tolbutamide** - בעלת שכיחות נמוכה יחסית להיפוגליקמיות, על אף שהיא סולפוניל אוריאיה מדור ישן. התרופה מתפנה בכבד למטבוליטים שאינם פעילים, ובעלת זמן מחצית חיים קצר (-4-9 שעות). עם זאת יש לזכור, כי ל-Tolbutamide עלולות להיות תופעות לוואי בעייתיות כגון הפרעות היתולוגיות, היפונטרמיה ושימוש ממושך פגיעה כבדית.

**Repaglinide** (נובונורם), ממשפחת המגלטינידים - מהווה אפשרות בטוחה לטיפול בקשישים ובמטופלים עם אי ספיקת כליות. בנוסף לכך שהתרופה מתפנה בכבד, השכיחות להיפוגליקמיות נמוכה יחסית, כיוון שהיא בעלת זמן מחצית חיים קצר.

**Rosiglitazone** (אבנדיה, רזי, רוסיני) - באופן כללי, גם כן עשויה להוות אופציה טיפולית, כיוון שבשימוש בה אין צורך בהתאמת מינון. התרופה מתפנה בכבד ואין חשש להיפוגליקמיות. השימוש בתרופה בחולים עם אי ספיקת לב הוגבל, עקב הנטייה לצבירת נוזלים. לכן במקרה זה אופציה זו אינה מומלצת.

■ **הפסקת הטיפול ב-nitrofurantoin**, כיוון שכאשר ה-GFR- Glomerular Filtration Rate (קצב הסינון הגלומרולרי) נמוך מ-50ml/min - מומלץ להימנע משימוש בו. באופן כללי, השימוש בתרופה אינו מומלץ בקשישים, כיוון שעלול לגרום לנפרוטוקסיות ועלול גם להגביר את הסיכון לנוירופתיה פריפרית. הומלץ להעריך צורך בטיפול מניעתי ובהתאם לשקול טיפול מתאים אחר.

רופא המשפחה יישם את ההמלצות הנ"ל. בעקבות השינויים התרופתיים פסקה תופעת השלשולים, ורמות המגנזיום והפוטסיום חזרו לערכים תקינים, ללא צורך בתוספים. הסוכרת נשמרה מאוזנת.

**דיון:** המקרה ממחיש את חשיבות הערכת פינוי הקריאטנין בקרב קשישים, גם כאשר רמת הקריאטנין בסרום היא בטווח התקין. בקרב קשישים, לעתים קרובות, יש ירידה בתפקוד הכלייתי, אך כיוון שמסת השריר פוחתת, מדידת רמות הקריאטנין בסרום אינה משקפת את התפקוד הכלייתי האמיתי. ניתן להעריך טוב יותר את התפקוד הכלייתי על ידי הערכת קצב הסינון הגלומרולרי.

כיוון שהסוכרת הייתה מאוזנת היטב במשך שנים תחת הטיפול ב-metformin ורמות הקריאטנין בסרום היו תקינות, רופא המשפחה לא קישר בין הופעת תופעות הלוואי לבין העלייה האפשרית ברמות התרופה עקב הירידה בתפקוד הכלייתי. תופעות לוואי במערכת העיכול, ביניהן הופעת שלשולים, שכיחות ותליות מינון (לכן מומלץ להעלות מינון בהדרגה ולא ליטול מעל 1,000 mg למנה). metformin מתפנה ברובה ללא שינוי בהפרשה כלייתית, ולכן כאשר ה-GFR יורד, פינוי התרופה קטן.

על ידי הפסקת הטיפול ב-metformin נפתרה בעיית השלשולים וההפרעה האלקטרוליטית שנגרמה כנראה כתוצאה מהשלשולים.

במקרה שלנו הומלץ להחליף את ה-metformin לתרופה אחרת, ולא להסתפק בהפחתת מינון, עקב חשש לתופעת לוואי של חמצת לקטית. חמצת לקטית כתוצאה מ-metformin נדירה מאוד אך מסוכנת. במקרה שלנו, קיימים גורמי סיכון נוספים לחמצת לקטית כגון היפופרפוזיה, כתוצאה מאי ספיקת לב וגיל מבוגר. אף שהקשר האפשרי שנוי לעתים



תקופתי את הטיפול התרופתי והמינונים (במיוחד לגבי תרופות שפנינו הכלייתי גבוה מ-60%). כאשר מופיעים סימנים וסימפטומים מטרידים, יש לשקול ולשלוש תופעות לוואי כתוצאה מתרופות ותגובות בין-תרופתיות.

בגברים ו-1.4mg/dL, או כאשר הקריאטנין נמוך מ-60ml/min. **סיכום:** להבדיל מהטיפול בצעירים, אין להסתמך על רמת קריאטנין בסרום בלבד בטיפול בקשישים. יש צורך להעריך באופן

במחלוקת (קיימים מחקרים המצביעים על סבירות נמוכה להתפתחות חמצת לקטית עקב שימוש ב-metformin), מומלץ ע"י היצרן להימנע משימוש ב-metformin כאשר רמת הקריאטנין בסרום גבוהה מ-1.5mg/dL

## כיצד ניתן להעריך את התפקוד הכלייתי?

קצב הסינון הגלומרולרי - GFR - Glomerular Filtration Rate, מהווה מדד עיקרי לתפקוד כלייתי התלוי בגיל, מין, ומידות גוף. ערכים תקינים לגבר הם בסביבות 1.73m<sup>2</sup>/130ml/min, וכ-120ml/min/1.73m<sup>2</sup> לאישה. הערכים פוחתים ככל שהגיל עולה.

מדידת ה-GFR באמצעות פינוי (בשתן או בפלסמה) של סמנים אקסוגניים מסוימים כגון Inulin, נחשבת למדויקת ביותר, אך שיטה זו מסובכת ויקרה. ניתן לחשב את הפינוי הכלייתי באמצעות חומרים אנדוגניים כגון קריאטנין, ללא צורך במתן סמן אקסוגני. עם זאת, איסוף שתן במשך 24 שעות הינו הליך מסורבל, ולכן לא נעשה באופן שגרתי להערכת רמת התפקוד הכלייתי.

קריאטנין הינה נגזרת של חומצה אמינית העוברת סינון חופשי בגלומרולוס. מחקרים רבים קשרו בין פינוי הקריאטנין ל-GFR וליחס ההופכי לרמות קריאטנין בסרום. הקריאטנין, בנוסף לכך שהוא עובר סינון חופשי, הוא מופרש גם באופן אקטיבי על ידי הטובולים הפרוקסימליים ולכן חורג מה-GFR. הפרשה טובולרית של קריאטנין משתנה באותו אדם ובאנשים שונים, במיוחד בקרב אנשים עם ירידה קלה עד בינונית ב-GFR. תרופות שונות, כגון Trimethoprim ו-Cimetidine, מעכבות הפרשת קריאטנין ובכך מפחיתות את פינויו ומעלות את רמתו בסרום, ללא קשר ל-GFR. יצירת קריאטנין נקבעת במיוחד על ידי מסת השרירים והמזון הנצרך, וכפי הנראה אלו הם הגורמים לשונות ניכרת ברמת הקריאטנין בסרום בין גילים שונים, קבוצות אתניות וגזעים שונים. פירוק חיזוני של קריאטנין עשוי להתגבר כאשר ה-GFR נמוך. הגברת הפירוק נגרמת בעיקר על ידי בקטריות במעי, ולכן עלולה להיות מושפעת משימוש באנטיביוטיקות. מהלילה של נמנון, היחס בין רמות קריאטנין בסרום וה-GFR משתנה באופן ניכר בזמנים שונים ובקרב אנשים שונים. כיוון שכך, אין להסתפק במדידה בודדת של קריאטנין בסרום כדי לקבוע אם ה-GFR תקין או לא.

**המשוואות המשמשות להערכת ה-GFR:** שתי המשוואות העיקריות המסתמכות על קריאטנין בסרום המשמשות אותנו להערכת התפקוד הכלייתי הן: Cockcroft & Gault (CG) \* ומשוואת ה-MDRD Modification of Diet in Renal Disease (\*\*). משוואות אלו כוללות משתנים כגון גיל, מין, גזע ומידות גוף - כדי להעריך מסת שריר בניסיון לגבור על מגבלות שיש בשימוש בערך קריאטנין בסרום בלבד. פיתוח המשוואות נעשה בעיקר על סמך עבודות באוכלוסיות עם מחלת כליות כרונית ו-GFR ירוד.

משוואת ה-CG פותחה בשנת 1973, בהסתמך על בדיקת 249 גברים עם פינוי קריאטנין הנע בין 130-30ml/min. המשוואה, באופן שיטתי, מעריכה ביתר את ה-GFR, עקב הפרשה הטובולרית של קריאטנין.

בניסיון ליצור הערכה מדויקת יותר של קצב הסינון הגלומרולי, פותחה ב-1999 משוואה נוספת - משוואת ה-MDRD, שהסתמכה על בדיקת 1,628 אנשים עם אי ספיקת כליות כרונית. משוואה זו מתאימה את ה-GFR לשטח גוף (1.73 m<sup>2</sup>), להבדיל מה-CG. ב-2005 שונה אחד המקדמים במשוואה כדי להתאימו לסטנדרטיזציה של בדיקות

הקריאטנין בסרום. במחקר ה-MDRD, 91% מהערכות ה-GFR היו בטווח של 30% מהערכים הנמדדים. חישוב זה היה מדויק יותר מחישוב במשוואת CG או חישוב של פינוי קריאטנין (גם לאחר ההתאמה לשטח גוף ותיקון של טעות סיסטמית בעקבות הערכת-יתר של ה-GFR).

במחקרים מסוימים, משוואת ה-MDRD דווחה כמדויקת יותר ממשוואת CG, בעוד שבמחקרים אחרים נמצא שהשתיים מניבות תוצאות דומות. ייתכן שמשוואת CG מדייקת פחות ממשוואת MDRD בקרב קשישים ושומנים (obese).

שתי המשוואות פחות מדויקות באוכלוסייה ללא מחלת כליות כרונית. לדוגמה, במטופלים צעירים עם סוכרת סוג 1 ללא מיקרואלבומינוריה ובשימוש בהערכת תורמי כליה פוטנציאליים. ההבדלים בין מדידה ישירה להערכה עלולים להוביל לאבחנה false positive של מחלת כליות כרונית (GFR נמוך מ-60ml/min/1.73m<sup>2</sup>) במטופלים ללא מחלה אך עם ירידה קלה ב-GFR. אולם, למרות הסיכוי הפוטנציאלי לטעייה, מחקרים באוכלוסייה הכללית מראים שערך GFR נמוך מ-60ml/min/1.73m<sup>2</sup> קשור בעלייה בסיכון למחלת כליות כרונית. **המשך בעמוד 21**



**THOMSON MICROMEDEX**

**חדעה חשובה ביותר לרוקחי הקהילה**

מה מעמית נעזרתם לפני לקוח ו...  
אופס, לא בדקתם ארצות הברית? תואמת  
לואי? ארצות הברית? צאצא, אך  
אפשר לאסור הכל בעיניך של נעמית סידע?

למי יש תשובה נכונה לכך.  
המידע הנמצא באתר של

**Micromedex**

אין אצלך בסחב, ליד הלקוח  
הבילה של האגרי חידע תרופתי  
מבקר אונז. טלל חסירים  
אלטרנטיבים הונסראקציות.  
חקוד מכבי פארם, סאפראים  
ואפוסל, קופת החולים ובתי  
החולים בישראל כבר יודעים.

למידע נוסף והדגמה -  
לשיחתכם, חגרי טיסה לבני  
203 03-8248001

**ziUR** information systems  
helping you navigate knowledge



השימוש של הנ"ל. על פי מאמר שהתפרסם לאחרונה ב-Economist, נדרש חקר סיכונים על מנת שהרשויות השונות יוכלו לקבוע מדיניות רגולטורית.

לידיעה: [http://www.economist.com/displaystory.cfm?story\\_id=10171212&CFID=22404514&CFTOKEN=67937345](http://www.economist.com/displaystory.cfm?story_id=10171212&CFID=22404514&CFTOKEN=67937345)

## EMEA - הנחיות חדשות לחומרים בלתי פעילים - לא למוצרים בשלב פיתוח קליני

לאחרונה פורסמו הנחיות EMEA הנוגעות למידע שיש לספק בעבור חומרים בלתי פעילים עם הגשת בקשה לשיווק תרופה חדשה. ההנחיות אינן כוללות תכשירים הנמצאים עדיין בשלבי פיתוח קליני, אף על פי ש-EMEA מעודדת כבר בשלבי הפיתוח לקחת בחשבון את הדרישות העתידיות.

לידיעה: <http://fdanews.com/newsletter/article?issueId=10787&articleId=99072>  
להנחיות EMEA לחומרים בלתי פעילים: [www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/39695106enfin.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/39695106enfin.pdf)

## FDA - לומדה מעודכנת Labeling של תרופות מרשם

אתר ה-FDA מאפשר ללמוד את דרישות ה-labeling המעודכנות (2007) לתרופות מרשם. הסקירה כוללת את השינויים בפורמט והסברים כיצד הם משפרים את בטיחות השימוש.

אתר ה-FDA: <http://www.fda.gov/cder/learn/CDERLearn/prescriptionLabeling/default.htm>

## הרמוניזציה של בקשות Orphan Drugs (תרופות יתום) בארה"ב ובאירופה

ה-FDA ו-EMEA אימצו פורמט הגשה משותף לבקשות בעבור Orphan Drugs. ההחלטה צפויה לפשט וליעל את הליך האישור של הבקשות ולאפשר הגעה מהירה יותר לשוק של תרופות למחלות נדירות.

לידיעה: <http://www.medicalnewstoday.com/articles/89873.php>

לידיעה: <http://health.usnews.com/usnews/health/healthday/071113/fda-mulls-direct-pharmacist-to-patient-drug-sales.htm>

## FDA - הקלות בתשלומים לחברות medical devices קטנות

עדכון הנחיות בנוגע לאופן סוג חברות כ-"small business" וההנחות הניתנות לבקשות medical devices לשנת 2008.

Medical Device Fees for FY 2008		
Fees Relating to Medical Device Applications		
Application Type	Standard Fee	Small Business
Premarket Application (PMA, BLA, PDP, premarket report)	\$185,000	\$46,250
Panel-track PMA supplement	\$138,750	\$34,688
BLA efficacy supplement	\$185,000	\$46,250
180-day PMA supplement	\$27,750	\$6,938
Real-time PMA supplement	\$12,950	\$3,237
510 (k) premarket notification	\$3,404	\$1,702
30-dat notice	\$2,960	\$1,480
513 (g) request for classification information	\$2,498	\$1,249
Annual fee for periodic reporting on a class III device	\$6,475	\$1,619
<b>Establishment Registration Fee</b> - There is no reduced fee for a small business. If this is the only fee you expect to pay during FY 2008, you should not submit an FY 2008 Certification.		
Type of Fee	Annual Fee	
Establishment Registration Fee	\$1,706	

לידיעה: <http://www.fdanews.com/newsletter/article?issueId=10888&articleId=100024>  
להנחיות ה-FDA: <http://www.fda.gov/cdrh/mdufma/guidance/2008.pdf>

## נוטכנולוגיה - הבטחה וסיכון בצידה

למרות עלייה דרמטית במספר המוצרים הטוענים לשימוש בנוטכנולוגיה, עדיין רב הנסתר על הנגלה לתעשייה, לרגולטורים ולקובעי מדיניות בכל הנוגע לבטיחות

## FDA - עליה במספר הבקשות לתרופות גנריות

עלייה מספר הבקשות לתרופות גנריות בשנת 2007, בהשוואה לשנה הקודמת. לאור כך, הכוונה היא להאיץ את תהליך הבחינה ע"י פורמט הגשה אלקטרונית מעודכן ובחינה משותפת של מספר בקשות גנריות למוצר האתי (reference listed drug). שיא של אישורים לתרופות גנריות נרשם השנה (682) כאשר עוד 1,300 בקשות ממתינות לבחינה.

לידיעה: <http://www.reuters.com/article/idUSN0433948820071004>

## ה-MHRA בבריטניה משיק תוכנית פעולה למלחמה בזיוף תרופות

ה-MHRA משיק תוכנית פעולה רב שנתית למלחמה בזייפני תרופות בבריטניה. השוק הבריטי אטרקטיבי לחדירת תרופות וצידוד רפואי מזויפים לאור גודלו והמחירים הגבוהים המקובלים. בנוסף, תורמים לכך מורכבות שרשרת האספקה מחד, וזמינות גבוהה של צריכה וחשיפה לתרופות דרך רשת האינטרנט מאידך. במהלך שלוש השנים האחרונות היו 9 החזרות מהשוק של אצוות ספציפיות בעבור תרופות מזויפות. בכל המקרים, התרופות המזויפות הגיעו לבתי-המרקחת ולצרכנים. התוכנית כוללת בין היתר מערכת דיווח יעילה של כלל הציבור על חשד לתרופות מזויפות.

לידיעה: <http://www.in-pharmatechnologist.com/news/ng.asp?id=81623-mhra-counterfeit-drug-fakes-who>  
אתר ה-MHRA: (Counterfeit medicines and devices) [http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS\\_GET\\_PAGE&nodeId=252](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&nodeId=252)

## FDA - נשקל שינוי סטאטוס לחלק מהתרופות, ורקחים יוכלו לנפק ללא מרשם רופא

ה-FDA שוקל לסווג תרופות מרשם מסוימות ככאלה שהרוקח יוכל לנפק (Pharmacist-to-patient) ללא מרשם רופא. על פי כותבי המאמר, גישה כזאת תשפר את הקשר בין הרוקחים לחולים ותאפשר מתן בטוח ויעיל יותר של תרופות מרשם. בנוסף, שינוי סטאטוס כזה לחלק מהתרופות יהפוך אותן לנגישות יותר לחולים (למשל לחולים אשר אינם בעלי ביטוח רפואי).



## מחלת ריאות חסימתית כרונית - COPD

הוא לנטל הכללי של החלקיקים הנשאפים לריאות, אף שככל הנראה השפעתו על גרימת מחלת ריאות חסימתית כרונית קטנה יחסית.

בנוסף, כל גורם המשפיע על התפתחות הריאות בזמן ההריון והילדות (משקל לידה נמוך, זיהומים בדרכי הנשימה וכו'), עלול להגדיל את הסיכון להתפתחות מחלת ריאות חסימתית כרונית.

### אבחון מחלת ריאות חסימתית כרונית

יש לשקול אבחנה של מחלת ריאות חסימתית כרונית אצל כל חולה שסובל מקוצר נשימה, משיעול או מהפקת כיח כרונית, ו/או יש לו סיפור של חשיפה לגורמי סיכון למחלה, במיוחד עישון סיגריות (תרשים 1)

### אישור האבחנה באמצעות ספירומטריה

בעת ביצוע ספירומטריה, יש למדוד:

- קיבולת חיונית מאולצת (FVC)
- נפח נשיפתי מאולץ בשנייה אחת ( $FEV_1$ )

גורם הסיכון הגנטי המתועד ביותר הוא פגם תורשתי חמור של אלפא-1 אנטיטריפסין. הפגם מהווה מודל למנגנון שבו גורמי סיכון גנטיים אחרים תורמים לכאורה למחלת ריאות חסימתית כרונית.

הסיכון למחלת ריאות חסימתית כרונית קשור בסך הכולל של המרכיבים הנשאפים ע"י האדם במהלך חייו:

- עשן טבק - הכולל עישון סיגריות, מקטרות, סיגרים וסוגי טבק אחרים הנפוצים בארצות רבות, וכן עשן טבק סביבתי.
- אבק וכימיקלים תעסוקתיים - אדים, חומרים מגרים ועשן, במקרים של חשיפה חזקה או ממושכת.
- זיהום אוויר בתוך מבנים - הנגרם ע"י דלק ביולוגי המשמש לבישול וחימום בבתים שאינם מאווררים דיים. גורם סיכון זה פוגע בעיקר בנשים בארצות המתפתחות.
- זיהום אוויר במקומות פתוחים - תורם אף

תחת ההגדרה של COPD - מחלת ריאות חסימתית כרונית - נכללות שתי מחלות:  
א. נפחת - אמפיזמה  
ב. ברונכיטיס כרונית חסימתית.

מחלת COPD היא פקטור משמעותי בתמותה ממחלות. ארגון הבריאות העולמי (WHO) מעריך שמחלת COPD היא הגורם הרביעי לתמותה ממחלות בעולם (אחרי מחלות לב כליליות, מחלות מוחיות-וסקולריות וזיהומים ריאתיים). בעוד שבמחלות הנפוצות הגורמות לתמותה מסתמנת ירידה מתמדת, הרי שב-COPD ישנה עלייה פרוגרסיבית במספר החולים (תמונה 1).

### מהי מחלת ריאות חסימתית כרונית?

קודם כל, זוהי מחלה שניתנת למניעה ולטיפול. חלק מהשפעותיה הן מחוץ לריאות ועלולות לתרום לחומרת מצב החולה. המרכיב הריאתי של המחלה מאופיין בהגבלת זרימת אוויר שאינה הפיכה באופן מלא. הגבלת זרימת האוויר בדרך כלל מחמירה, ומלווה בתגובה דלקתית של הריאה בעקבות חשיפה לחלקיקים או גזים מזיקים (תמונה 5).

COPD מתבטאת בנזק דלקתי לרקמת הריאה והיצרות פרוגרסיבית של הסמפונות, עם יכולת שיפור לא מלאה. כאמור, המחלה כוללת בעיקר את הברונכיטיס הכרונית ונפחת הריאות - אמפיזמה (תמונות 6,7).

### התסמינים של מחלת ריאות חסימתית כרונית:

- שיעול
- הפקת כיח
- קוצר נשימה במאמץ

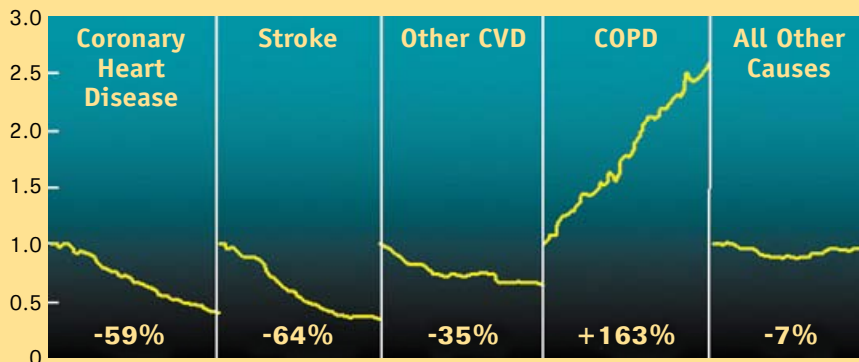
לעתים קרובות מופיעה החמרה חריפה בתסמינים אלה.

במקרים רבים, שיעול כרוני והפקת כיח מופיעים מספר שנים לפני התפתחות ההגבלה בזרימת אוויר, אם כי לא כל מי שסובל משיעול ומפיק כיח מידרדר למחלת ריאות חסימתית כרונית.

### גורמי סיכון

בכל העולם, עישון סיגריות הוא גורם הסיכון הנפוץ ביותר ל-COPD (תמונות 3,4). 20%-30% מהמעשנים יפתחו COPD.

תמונה 1: אחוז השינוי בתמותה במחלות הנפוצות בשנים 1965-1998 בצפון אמריקה (אחוז המעשנים בארה"ב דומה לישראל)



### תרשים 1: הסמנים העיקריים המצביעים על אבחנה של מחלת ריאות חסימתית כרונית

יש לשקול קיום מחלת ריאות חסימתית כרונית ולבצע ספירומטריה, אם מופיע כל אחד מהסמנים הבאים אצל אדם מעל גיל 40. סממנים אלה אינם מהווים אבחנה כשלעצמם. עם זאת, נוכחותם של סממנים עיקריים מרובים מגדילה את הסבירות לאבחנה של מחלת ריאות חסימתית כרונית.

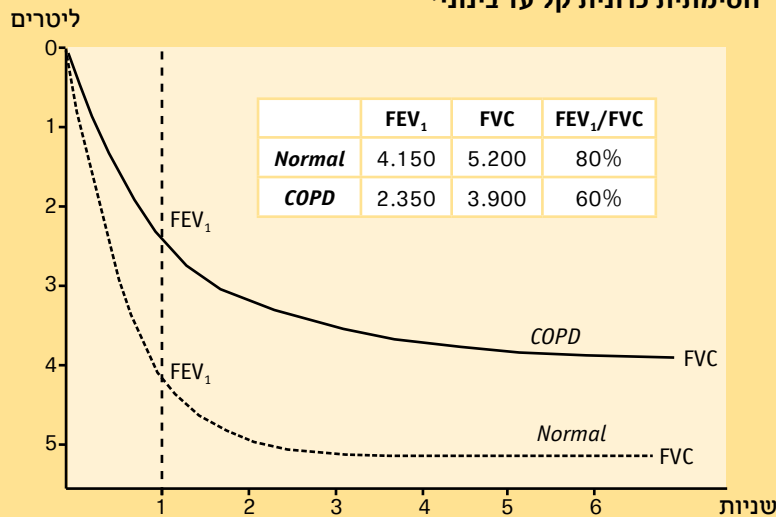
- קוצר נשימה: שהולך ומחמיר עם הזמן ■ בדרך כלל מחמיר עם מאמץ ■ מתמיד (מופיע בכל יום) ■ מתואר על ידי המטופל כ"מאמץ נשימה מוגבר", "כבדות", "רעב לאוויר" או "התנשפות"

- שיעול כרוני: ייתכן שיופיע לפרקים וללא הפקת כיח
- הפקת כיח כרונית:

- כל תבנית של הפקת כיח כרונית עשויה להצביע על מחלת ריאות חסימתית כרונית
- סיפור של חשיפה לגורמי סיכון: עשן טבק (לרבות תכשירים נפוצים) ■ אבק וכימיקלים תעסוקתיים ■ עשן מבישול ביתי ודלק להסקה



### תרשים 2: ספירומטריה תקינה וספירומטריה האופיינית לחולים במחלת ריאות חסימתית כרונית קל עד בינונית\*



יש לחשב את היחס  $FEV_1/FVC$ . התוצאות של ספירומטריה מבוטאות כ-20% צפוי, לפי ערכים תקינים המתאימים לגיל, למין ולגובה של האדם.

חולי מחלת ריאות חסימתית כרונית מגלים לרוב ירידה הן ב- $FEV_1$  והן ב- $FEV_1/FVC$ . דרגת הליקוי הספירומטרי משקפת באופן כללי את החומרה של מחלת ריאות חסימתית כרונית. אולם, יש להתחשב גם בתסמינים וגם בספירומטריה בעת פיתוח אסטרטגיה טיפולית המותאמת לכל מטופל.

### השלבים של מחלת ריאות חסימתית כרונית

**שלב 1. מחלת ריאות חסימתית כרונית קלה** - הגבלה קלה בזרימת האוויר ( $FEV_1/FVC < 70%$ ;  $FEV_1 \geq 80%$ ) מלווה לפעמים, אך לא תמיד, בשיעור כרוני ובהפקת כיח. **המשך בעמוד 35**

\* מומלץ למדוד  $FEV_1$  אחרי מתן מרחיבי סמפונות, לצורך אבחנה ולקביעת החומרה של מחלת ריאות חסימתית כרונית.

**הלקוחות הקטנים שלך הם דווקא הלקוחות הכי שווים לך...**

**PR+CARE**

מוצרי החורף המזבילים בעולם לחקלא על הבטיחה

מכשירי עדים ופולד אולטרה נלב מלטור והמאקרוזום בילד

מכשירי עדים ופולד אולטרה נלב מלטור והמאקרוזום בילד

מכשירי עדים ופולד אולטרה נלב מלטור והמאקרוזום בילד

שומרים על הבריאות של הילדים שלך

מוקד טלפון בלתי תלוי 1-800-444-1111

PR+CARE



## טיפול חמלה וטיפול דחוף בתרופות

למרות השאיפה להכפיף את כל התרופות בהן נעשה שימוש בישראל לבדיקה ולאישור מוקדמים, מתעורר במקרים מסוימים הצורך להתיר שימוש בתרופות שאינן עומדות בקריטריונים אובייקטיביים. רק בשנה האחרונה פורסם לראשונה חוזר של מנכ"ל משרד הבריאות, המנסה להסדיר תחום רגיש זה.

במדינת ישראל, כבכל מדינות המערב, מקובל העיקרון לפיו השימוש בתרופות כפוף לרגולציה מחמירה, המאפשרת שימוש אך ורק בתרופות שבטיחותן, יעילותן ואיכותן הוכחו. עיקרון זה מעוגן משפטית בסעיף 47א(ב) לפקודת הרוקחים, הקובע כי "לא ייצר אדם ולא ישווק תכשיר, ולא יורה על שימוש בו, אלא אם כן הוא תכשיר רשום ובהתאם לרישום ולפקודה זו". אולם, לעיקרון זה נקבעו חריגים שונים, שעוגנו בתקנה 29 לתקנות הרוקחים (תכשירים), התשמ"ו-1986.

החריג הבולט הוא זה המעוגן בתקנה 29א(3) לתקנות, המוכר בכינוי "29ג", ומאפשר שימוש נרחב בתכשירים שאינם רשומים בישראל (אם כי בתקנה עצמה נקבע כי היא מתייחסת לתכשירים שיובאו או יוצרו "בכמות קטנה"). במרבית המקרים מתבסס האישור לפי תקנה 29א(3) על אישורים שניתנו על ידי רשויות רגולטוריות מובילות בחו"ל. כך, במקרים בהם תרופה חיונית אינה רשומה בארץ מסיבה טכנית (כגון החלטה מסחרית של היצרן, ולאחרונה עיכוב בתהליך הרישום בישראל בשל העומס במשרד הבריאות), מאפשר החריג למלא את צרכיהם של המטופלים בישראל.

למרות זאת, הצורך בשימוש בתרופות לא רשומות עשוי להתעורר גם כאשר מדובר בתרופות שאינן רשומות במדינה כלשהי. במקרים לא מעטים, תרופה ניסיונית הנמצאת בשלבי מחקר ופיתוח, עשויה לספק מענה טיפולי למטופלים שלא יכולים להיעזר בתרופות רשומות. דרך המלך לעשיית שימוש בתרופות כאלה היא, כמובן, במסגרת ניסוי קליני. מסגרת זו מבטיחה בדיקה יסודית של המטופל והתאמתו לטיפול לפני תחילתו, ומעקב רפואי שוטף אחר הטיפול ותוצאותיו, בחסות מוסד רפואי. במציאות המודרנית של שוק התרופות, כאשר הפיתוח של תרופות חדשות נשלט על ידי חברות רב-לאומיות הנוהגות מנשט זהירות בהליך המחקר והפיתוח, תרופות ניסיוניות, במרבית המקרים, כלל לא יהיו זמינות למטופלים שלא במסגרת ניסוי מבוקר.

אולם, גם כיום, המסגרת של ניסויים קליניים עשויה שלא לספק מענה לצרכיו של מטופל ספציפי. מקרה מסוג זה עמד לפני כחצי יובל שנים במרכזו של מאבק ציבורי ומשפטי שהסעיר את הציבור בישראל. במקרה הידוע כ"פרשת מעיין", ביקש חולה סופני לעשות שימוש בתרופה ניסיונית שפותחה ע"י רופא ישראלי, שלא במסגרת הליך מחקר ופיתוח מסודר. באותו מקרה, לא הסכים אף מוסד רפואי בישראל לערוך ניסוי קליני שיבחן את השימוש בתרופה. בעקבות סירובו של משרד הבריאות בזמנו לאשר את השימוש בתרופה, הגיעה הפרשה לבג"ץ. בג"ץ קיבל את עמדת משרד הבריאות וקבע כי לא ניתן להתיר שימוש בתרופה לא רשומה, שלא במסגרת ניסוי קליני [1].

למרות הפסיקה החד-משמעית ולמרות ההתפתחויות המסחריות אשר צמצמו, כאמור, את זמינותן של תרופות ניסיוניות לקהל הרחב, הקונפליקט שבא לידי ביטוי בפרשת מעיין, לא נפתר. בשנים שחלפו מאז ניתן פסק הדין גדלה באופן עקבי ההכרה בזכויות המטופלים, שמצאה את ביטויה גם בחקיקת חוק יסוד: כבוד האדם וחירותו (1992), חוק ביטוח בריאות ממלכתי (1994) וחוק זכויות החולה (1996).

בעידן של העצמת המטופלים ע"י החוק והגברת המודעות של המטופלים עצמם לזכויותיהם, תוקפה של הפסיקה בעניין מעיין מוטל כיום בספק. בזמנו, אישר בית המשפט העליון שלילת טיפול רפואי ממטופל חסר-תקווה, שלא הוצע לו כל תחליף, זאת תוך התבססות על שיקולי מדיניות כלליים, שהתייחסו להשלכות אפשריות של התרת השימוש. בית המשפט כלל לא התייחס בפסיקתו לזכויות המטופל - לא לעצם זכותו לחיים, לא לזכותו לקבל טיפול רפואי זמין ואף לא לזכותו לבחור טיפול רפואי, גם אם לדעת הרשויות מדובר בטיפול חסר-תועלת ואף מזיק. כיום, קשה להעלות על הדעת דיון משפטי בסוגיות שהתעוררו בפרשת מעיין ללא התייחסות לזכויות אלה, וקשה להאמין שעמדה נוקשה כפי שהפגין משרד הבריאות אז, הייתה זוכה כיום לאישור בית משפט.

זו כנראה הסיבה לכך שחריף הפסיקה בפרשת מעיין, פעל משרד הבריאות למעשה ליצירת מנגנונים שיאפשרו מתן תרופות ניסיוניות למטופלים שאינם יכולים להשתתף בניסוי קליני. כך, בתנאים שנקבעו למתן אישורים לפי תקנה 29א(3) (ופורסמו בליקוט הפרסומים בשנת 1998), נקבעה התייחסות מפורשת לתרופות שלא נרשמו במדינה כלשהי, ונקבע כי הן יינתנו במסגרת של טיפול ניסויי פרטני בחולה מטעמים של חמלה (on compassionate basis), באישור יו"ר ועדת הלסינקי של המוסד הרפואי. יחד

עם זאת, התנאים לא פירוטו מהו "טיפול חמלה", ומתי ניתן להשתמש בו במקום טיפול במסגרת ניסוי קליני. חוזר מנכ"ל משרד הבריאות שפורסם בנובמבר 2006 [2] מבהיר לראשונה את הסוגיה האמורה.

ראשית, קובע החוזר כי "טיפול חמלה" יכול להינתן רק לחולה הסובל ממחלה חמורה, או ממחלה הגורמת לנכות משמעותית (seriously debilitating), ולא ניתן לטפל בו בצורה נאותה בתכשיר רפואי רשום ומשווק לשיווק במדינת ישראל או במדינה אחרת, ולא ניתן לכלול את הטיפול הרפואי במסגרת ניסוי קליני. מכאן, שכאשר מדובר במחלה שאינה חמורה, או כאשר קיימת אפשרות לטפל במטופל באמצעות תכשיר רשום (לרבות כזה הרשום בחו"ל, דהיינו מאושר בעצמו לפי תקנה 29א(3)) או במסגרת ניסוי קליני, לא ניתן לאשר את השימוש בתכשיר. החוזר קובע כי הטיפול הרפואי צריך להיות מאושר לא רק על ידי משרד הבריאות ויו"ר ועדת הלסינקי המוסדית, אלא גם ע"י יו"ר ועדת התרופות, מנהל שירותי הרוקחות והמנהל הרפואי של המוסד הרפואי. עוד קובע החוזר כי התכשיר יהיה זמין למטופל יתחייב לעקוב אחר הטיפול ולדווח על תוצאותיו.

החוזר מגדיר קטגוריה חדשה של "טיפול דחוף" (emergency use), שהוא למעשה מקרה מיוחד של טיפול חמלה. טיפול דחוף מתייחס לחולה הנמצא בסכנת חיים מיידית או שקיים חשש מידי לאובדן איבר או לנכות בלתי הפיכה, כאשר בשל הצורך המידי, אין מספיק זמן כדי לקבל את אישור משרד הבריאות לטיפול. גם במקרה זה עדיין נדרש שהטיפול יאושר לפחות על ידי יו"ר ועדת הלסינקי והמנהל הרפואי של המוסד. כמו כן, נדרש המוסד הרפואי לדווח על הטיפול הדחוף לאגף הרוקחות תוך שלושה ימי עבודה מתחילת הטיפול, ולפרט, בין היתר, את ההיסטוריה הרפואית של המטופל, את פרטי הטיפול והנימוקים לטיפול, ואת אופן המעקב והבקרה אחר השימוש בתכשיר.

חוזר המנכ"ל מנסה לראשונה להסדיר את הסוגיה הקשה של עשיית שימוש בתרופות ניסיוניות, והוא מבטא גישה ליברלית בהרבה מזו שאפיינה את משרד הבריאות בתקופת פרשת מעיין. קשה להימנע מן המחשבה שלו היה חוזר המנכ"ל בתוקף בתקופה האמורה, ניתן היה להיעזר למשאלתו האחרונה של מר מעיין ולספק לו טיפול ניסיוני, ללא צורך להביא את העניין להתדיינות משפטית. ניתן רק לקוות כי יישום החוזר ימנע את הצורך בדיונים משפטיים נוספים בנסיבות דומות.

### המשך בעמוד 20



## הודעה בדבר הסכמת המנהל - לפי תקנות הרוקחים (תכשירים), התשמ"ו - 1986

ריכוז מסלולי אישור תכשיר - ע"פ תקנה 29א(3) במוסד רפואי - הצעה ספטמבר 2006					
תעוד ושמירת מסמכים (ל-3 שנים)	דרישות	טופס	אישור משה"ב	אישור המוסד	29 א (3) ע"פ סוג
הטפסים ורשימת התרופות והתנאים לרישום ישמרו בבית המרקחת של המוסד	חובה על המוסד לפרסם רשימת התרופות הניתנות Off label תוך ציון ההתוויה והמינון, וכן לפרסם את התנאים בהם מותר לרופא להורות על שימוש בתכשיר שלא בהתאם לתנאי הרישום ותנאי הניפוק. חובה על הרופא להסביר לחולה כי מדובר על Off label (שהרי ההתוויה הכתובה בעלון שונה)	טופס 2 קיבוצי	פטור	רשאי כל מוסד רפואי לקבוע לעצמו את ההתוויות המאושרות במוסדו (ואת מנגנון הבקרה).	"Off label" שימוש להתוויה שונה שלא בהתאם לתנאי הרישום. א. לכלל מטופלי המוסד
ישמר בבית המרקחת המנפק	חובה על הרופא להסביר לחולה כי מדובר על Off label (שהרי ההתוויה הכתובה בעלון שונה)	טופס 3 פרטני	פטור	אישור יו"ר ועדת התרופות אישור מנהל שירותי הרוקחות אישור מנהל רפואי כנ"ל	ב. לחולה בודד
הטופס הקיבוצי ישמר אצל מנהל שירותי הרוקחות של המוסד.	בדיקת מקור הרכש, תעודת איכות ותנאי הובלה באחריות המוסד. ניפוק בקהילה מחייב תווית ועלון באנגלית (או בעברית) חובה על המוסד לפרסם רשימת התכשירים שאינם רשומים שהוא מנפק לרופאים ולרוקחים.	טופס 2 קיבוצי	ליבוא בלבד (ע"פ האישור של המוסד)	אישור יו"ר ועדת התרופות אישור מנהל שירותי הרוקחות אישור מנהל רפואי	תכשיר שאינו רשום בישראל 1. כלול בסל שירותי הבריאות
הטופס הפרטני ישמר בכל בית מרקחת בו ינופק התכשיר.	הרשימה תהיה נגישה בכל בית מרקחת בו ינופק התכשיר חובת הרופא להסביר למטופל משמעות הטיפול. בדיקת מקור הרכש, תעודת איכות ותנאי הובלה באחריות המוסד. ניפוק בקהילה מחייב תווית ועלון באנגלית (או בעברית)	טופס 3 פרטני	ליבוא בלבד (ע"פ האישור של המוסד)	אישור יו"ר ועדת התרופות אישור מנהל שירותי הרוקחות אישור המנהל הרפואי	2. לא כלול בסל שירותי הבריאות
הטופס ישמר אצל: 1. ועדת הלסינקי 2. בכל בית מרקחת בו ינופק התכשיר.	היסטוריה רפואית, טיפולים קודמים, תכנית טיפול, מעקב, נימוק מבוסס על ספרות, מערכת ניטור, בסיום הטיפול דיווח למשה"ב. יש להחתים החולה על טופס הסכמה מדעת. בדיקת מקור הרכש ותנאי ההובלה באחריות המוסד	טופס 4	אישור משה"ב לטיפול וליבוא	אישור יו"ר ועדת הלסינקי אישור יו"ר ועדת התרופות אישור מנהל שירותי הרוקחות אישור המנהל הרפואי	תרופה על בסיס חמלה Compassionate basis לחולה בודד

תקנות המלאות: [www.health.gov.il/downloads/forms/a3076\\_mk19\\_07.pdf](http://www.health.gov.il/downloads/forms/a3076_mk19_07.pdf)



רוקסט® *אלא מולק רוקא*



## ניתוח של מקרה מהחיים

**מאת קובי שחם והילה זוהר קונטנטה**

**א.ד., בת 52, אושפזה במחלקה הפנימית בשל קשיי נשימה. לאחרונה ישנה על מספר כריות (אורטופניאה).**

### מעברה:

■ **סרטן שד:** התגלה לפני כ-10 שנים, בעקבות מימוש גוש בשד שמאל. טופל כמקובל (כריתה, ציטוטוקסיקה והקרנות), עם רמיסיה. לפני שנתיים חזרה המחלה. ידוע על גרורות בעצם, ולאחרונה נתגלו גרורות במוח. המצב סופני.

■ **אי ספיקת כליות:** תפקוד כלייתי ירוד, Calculated Creatinine Clearance  $\pm$  20ml/min, מיוחס לטיפול בביבופוספונטים שניתן לגרורות בעצם.

### בדיקה ואבחנה:

נעשה צילום חזה ואובחן גודש ריאתי. בבדיקת אקו לב אושר החשד לאי-ספיקת לב.

### טיפול:

לטיפול הקבוע הוספו התרופות: ■ **Furosemide**, לשיתון ולפינוי הנחלים. ■ **Digoxin**, להעלאת תפוקת הלב, תוך התאמת המינון לתפקוד הכלייתי ומעקב אחרי הרמה בדם.

### דיון:

ניתן לייחס את אי-ספיקת הלב של א.ד. לטיפול ב-Adriamycin, אותו קיבלה לפני כ-10 שנים לטיפול בסרטן השד. מאחר שתוחלת החיים שלה קצרה, חשוב היה להתמקד בטיפול התרופתי הסימפטומטי, בעל האפקט המידי, ופחות בטיפול לטווח ארוך. מעכבי ACE, ARB's לא ניתנו מסיבה זו, וכן בשל התפקוד הכלייתי הירוד. מאותן סיבות נמנע הטיפול בתיאזידים וב-Aldospirone. חוסמי  $\beta$  לא הוספו מחשש לברדיקרדיה בשילוב עם Digoxin, וכן מחשש להחמרה באי-ספיקת הלב.

### מעקב:

האישה שוחררה לביתה עם שיפור במצב הנשימתי. היא נפטרה לאחר כשבועיים בשל הסרטן המפושט.

### סיכום 1: אי-ספיקת לב בעקבות טיפול באדריאמיצין

שימוש בתרופות מקבוצת Anthracyclines נפוץ כיום בטיפול בממאירויות שונות, בייחוד מהקבוצה ההמטולוגית (לאוקמיה ולימפומה)

וכן ממאירויות סולידיות אחרות (בייחוד סרטן השד). התרופה שהינה סוג של אנטיביוטיקה נקשרת לסליל ה-DNA ומונעת יצירת סלילים חדשים של DNA או RNA, וכך נמנע שכפול התא.

הפגיעה המסוכנת ביותר של קבוצה זו היא בשריר הלב ע"י יצירת רדיקלים חופשיים, דבר הגורם להרס תאי השריר, ובסופו של דבר לקרדיومیופתיה ולא-ספיקה לבבית. לכן, על חולים המועמדים לטיפול בכימותרפיה מקבוצה זו לבצע הערכת תפקוד לב (אקו) טרם התחלת הטיפול.

### סיכום 2: אי-ספיקת כליות בעקבות טיפול בביספוספונטים

תרופות ממשפחת הביספוספונטים (Alendronate, Clodronate, Etidronate, Ibandronate, Pamidronate, Risedronate, Zoledronic acid) משמשות בין היתר לטיפול בפירוק של עצם הנובע מממאירויות.

טיפול בביספוספונטים עלול לגרום לפגיעה כלייתית. שכיחות הפגיעה הכלייתית בעקבות טיפול ב-Zoledronic acid היא 9%-15%. הפגיעה הכלייתית שכיחה יותר בקרב חולים עם תפקוד כלייתי לקוי, ובחולים עם גורמי סיכון נוספים כמו טיפול כימותרפי, מתן בו-זמני של תרופות נפרוטוקסיות אחרות, ודה-הידרציה. הפגיעה הכלייתית בעקבות טיפול בביספוספונטים תלויה במנה ובקצב המתן. לפיכך, לא מומלץ לטפל בביספוספונטים בחולים עם תפקוד כלייתי ירוד. במתן בהזרקה יש לתת ביספוספונטים דרך הווריד באינפוזיה איטית, על מנת להקטין את הסיכוי לנזק כלייתי. בחולים המטופלים באופן קבוע, מומלץ לבצע הערכת תקופתית של תפקודי כליה.

### סיכום 3: גרורות בסרטן השד

סרטן השד, שהוא הנפוץ ביותר מבין הממאירויות בקרב נשים (שכיחות 1:10 נשים), נוטה לשלוח גרורות לריאות, לעצמות ולמוח. הטיפול תלוי בסוג הסרטן, במיקומו, בקיום גרורות לבלוטות הלימפה, או גרורות לאיברים נוספים. הטיפול כולל כריתה מלאה, כריתה חלקית (למפקטומיה) וכריתה של בלוטות הלימפה ההאקסילריות, עם או בלי הקרנות, וכן טיפול כימותרפי.

**הכותב - דר' קובי שחם, רופא במרכז הרפואי תל-אביב**

### מקורות

1. בג"ץ 30/82 ראובן מעיין נ' המנהל הכללי של משרד הבריאות פ"ד לון(2) 477.
2. חוזר מס' 30/06 מיום 5.11.06 "הנחיות והבהרות לתנאים להסכמת המנהל לטיפול חמלה (compassionate use) וטיפול דחוף (emergency use) בתכשיר רפואי על פי תקנה 29 לתקנות הרוקחים (תכשירים), התשמ"ו-1986".

לתגובות והערות: zohar@yahalomlaw.co.il

## חשוב לזכור

**מאת הילה זוהר-קונטנטה**

## כמה עובדות על מעכבי האנזים 5-Alpha Reductase

### בטיפול בהתרחות

! יש צורך בטיפול יומי במשך 3 חודשים, עד שניתן להבחין באפקט. בהפסקת הטיפול האפקט נמשך עד 12 חודשים. יש צורך להמשיך את הטיפול באופן קבוע על מנת לשמור על האפקט. אופן המתן: טבליה 1 ביום, עם או בלי אוכל.

! אין לתת את התרופה: במצבים של אלרגיה לתרופה או לאחד ממרכיביה ■ לנשים (במיוחד לא בהריון) ■ לילדים

! יש להיזהר במתן התרופה:

■ לחולים במחלת כבד, בשל מטבוליזם כבדי ■ בחסימה בדרכי השתן

! שימוש בתרופה עלול לגרום לירידה מטעה ברמת prostate-specific antigen (PSA) בסרום.

### תופעות לוואי:

■ ירידה בליבידו (1.8%), בעיות בזקפה (1.3%), בעיות בשפיכה (1.2%), ירידה בנפח הפליטה (0.8%), ישנה ירידה בשכיחות תופעות הלוואי הללו בטיפול ממושך, והן הפיכות בהפסקתו. ■ כאב באשכים ■ רגישות והגדלה של השדיים ■ רגישות יתר, פריחה, גרד ואורטיקריה.

### תכשירים משוקים:

■ Finasteride 1mg (PROPECIA)



## בחן את עצמך

מאת הילה זוהר-קונטנטה



### 1. תרופות המעכבות את האנזים 5-Alpha Reductase משמשות לטיפול ב:

- א. הגדלה שפירה של הערמונית (BPH - Benign Prostatic Hypertrophy)
- ב. נוגדי התקרחות בגבר
- ג. א-ו-ב נכונים
- ד. אף לא אחת מהאפשרויות המוזכרות

### 2. איזה אחוז מהגברים הנוטלים Finasteride 1mg יכולים לצפות לצמיחה מחודשת של השיער?

- א. 33%
- ב. 66%
- ג. 25%
- ד. 50%

### 3. האטת הנשירה בשימוש ב-Finasteride 1mg נראית:

- א. מיד עם תחילת הטיפול
- ב. שבוע עד חודש מתחילת הטיפול
- ג. 3 עד 6 חודשים מתחילת הטיפול
- ד. מיד עם הפסקת הטיפול

### 4. אצל איזה אחוז מהגברים שימוש ב-Finasteride 1mg גורם לתופעות הקשורות בתפקוד המיני?

- א. פחות מ-2%
- ב. כ-5%
- ג. כ-10%-20%
- ד. מעל 30%

תשובות בעמוד 41

ישנם הסברים שונים אפשריים לכך שערכי GFR גבוהים עלולים להיות פחות מדויקים. ייתכן שהשונויות בין המעבדות או השונות הביולוגית של הקריאטנין בסרום, משמעותית יותר כאשר ה-GFR גבוה. בנוסף, ייתכן ששימוש במשוואה שפיתחו באוכלוסייה עם מחלת כליות כרונית עלולה להיות מוגבלת לשימוש באוכלוסייה ללא מחלה. רמות קריאטנין בסרום אינן ליניאריות לקצב הסינון הגלומרולארי. באבחון תפקוד כלייתי, יש להערכה של ה-GFR יתרון ניכר על פני מדידת הקריאטנין בסרום בלבד. אולם, כדי לפרש נכון את ההערכה שנעשת, יש צורך להכיר במגבלות השיטה.

**באיזו משוואה כדאי להשתמש לצורך התאמת מינון תרופתי? משוואת CG** שימשה באופן נרחב במבחנים פרמקוקינטיים ולהתאמת מינוני תרופות. ברוב המקרים, ערכי ה-GFR שמתקבלים בשימוש במשוואת MDRD ובמשוואת CG נמצאים באותו טווח המגדיר צורך בהתאמת מינון תרופתי. אך עד שיצטבר מידע נוסף על משוואת MDRD או משוואות חדשות אחרות, כאשר יש צורך בהתאמת מינון למטופלים עם ירידה ב-GFR - מומלץ להמשיך להשתמש במשוואת CG. על מנת לדייק בהתאמת המינון למטופלים גדולים/שמנים מאוד או קטנים/רזים מאוד, מומלץ לבטא את ה-GFR ביחידות של  $\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$ .

**מתי יש לשקול מדידה של פינוי במקום להעריך את ה-GFR?** ישנם מצבים בהם הערכת ה-GFR לפי רמות קריאטנין אינה מדויקת. לדוגמה, באנשים עם דיאטה או משקל חריג, אנשים עם תפקוד כלייתי בלתי יציב המשתנה במהירות, או אנשים עם ערך GFR גבוה מ- $60\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$ . כמו כן, ישנם מצבים מסוימים בהם נדרשת מדידה מדויקת יותר, לדוגמה כאשר יש צורך בהערכת תפקוד של כליה המיועדת להשתלה, או כאשר ניתנות תרופות עם רעילות משמעותית המתפנות בכליות.

**\* חישוב ע"פי נוסחת (CG) Cockcroft & Gault**

$$CL/Cr_{\text{ml/min}} = [(140 - \text{age}) \times \text{Weight}_{[\text{Kg}]} / [Cr_{\text{serum}} (\text{mg/dl}) \times 72]]^*$$

- בעבור נשים, מכפילים ב-0.85.
- אם קריאטנין בסרום מבוטא ביחידות  $\mu\text{mol/L}$ , יש להחליף את ערך 72 במכנה ל-0.84.

**\*\* חישוב על פי נוסחת (MDRD1- 1999) Modification of Diet in Renal Disease**

$$\text{estimated GFR}_{\text{ml/min}/1.73\text{m}^2} = 186 \times Cr_{\text{serum}} (\text{mg/dl})^{-1.154} \times \text{age}^{0.203}$$

**\*\* חישוב על פי נוסחת (MDRD2- 2005) Modification of Diet in Renal Disease**

$$\text{estimated GFR}_{\text{ml/min}/1.73\text{m}^2} = 175 \times Cr_{\text{serum}} (\text{mg/dl})^{-1.154} \times \text{age}^{0.203}$$

- בעבור נשים, מכפילים ב-0.742.
- בעבור אנשים ממוצא אפריקני-אמריקני מכפילים ב-1.212 (משקף רמות קריאטנין גבוהות יותר).
- אם קריאטנין בסרום מבוטא ביחידות  $\mu\text{mol/L}$ , יש להחליף ב-MDRD1 את ה-186 ב-MDRD2, וב-32,788 את ה-175 ל-30,849.



אלא מרשם רוקס





היה החולה מסוגל ללכת בעזרת מקל, כשלפני הטיפול לא היה מסוגל לעמוד וללכת. בבדיקת ההשפעה על הכאב (בעזרת סרגל כאב) נצפתה הפחתה של 80% בכאב, וחוזק הרירי עלה משמעותית. תצפית זו פותחת פתח של תקווה לחולים סוכרתיים קשים. לשפר את איכות חייהם.

J Neurol Neurosurg Psychiatry; 78: 899-901, 2007

## משך הטיפול האופטימלי בחולים עם צהבת C

המחקר כלל 1,469 חולים עם הפטיטיס C (HCV), שקיבלו Peg Interferon Alfa 180mg בשבוע, 800mg Ribavirin בכל יום, למשך 16 שבועות או 24 שבועות.

התגובה הוירולוגית לטיפול הייתה באופן משמעותי נמוכה יותר בקרב הקבוצה שטופלה במשך 16 שבועות, בהשוואה לזו שטופלה במשך 24 שבועות (62% לעומת 70%, בהתאמה).

קיצור משך הטיפול היה כרוך בקצב הישנות (Relapse) גבוה יותר של הוירולוגיה - 31% בטיפול שניתן במשך 16 שבועות, לעומת 18% בטיפול שניתן במשך 24 שבועות.

מסקנת החוקרים היא כי יש להמשיך את הטיפול עד 24 שבועות, אם הוא נסבל היטב.

N Engl J Med; 357: 124-134, 2007

## בטיחות השימוש הממושך בתרסיס לאף המכיל Fluticasone Furoate

חוקרים מצ'ילה בדקו במשך 12 חודשים את בטיחות השימוש בתרסיס לאף על בסיס יומי שהכיל Fluticasone, בקרב מבוגרים ומתבגרים הסובלים מריניטיס אלרגית.

החולים חולקו אקראית ביחס של 3:1 - 605 חולים קיבלו Fluticasone 110mcg פעם ביום, ו-201 קיבלו תרסיס פלצבו שהכיל רק Vehicle. מלבד דמם באף (epistaxis) שהופיע בשכיחות גבוהה יותר בקבוצה שטופלה ב-Fluticasone, רוב תופעות הלוואי היו דומות בשתי הקבוצות. לא הייתה עדות לחשיפה סיסטמית משמעותית באופן קליני לקורטיקוסטרואידים, כמו השפעה על תפקוד הציר hypothalamic-pituitary- adrenal axis, והפרשת הקורטיזול בשתן הייתה גם היא דומה בשתי הקבוצות.

Allergy; 62: 1071-1077, 2007

20% מהצעירים השתמשו בקנאביס לפחות פעם בשבוע; בקרב משתמשים כבדים - לפחות ב-100 הזדמנויות או יותר.

אף שידוע שקנאביס עלול לגרום להרעלה חולפת ולתופעות פסיכוטיות ואפקטיביות, השפעותיו הכרוניות לטווח ארוך לא נבדקו עד כה, שכן מסיבות אתיות קשה לבצע מחקרים על עישון מריחואנה.

החוקרים מצאו עלייה עקבית בסיכון להפרעות פסיכוטיות בקרב אנשים שהשתמשו בעבר בקנאביס, כשהסיכון גדול יותר אצל משתמשים כבדים (תלוי במנה). הסיכון להפרעות אפקטיביות (דיכאון, מחשבות אובדניות וחרדה) עלול לעלות, אך במחקר הנוכחי לא היה מובהק סטטיסטית. אף שהציבור הרחב מתייחס אל הקנאביס כאל סם קל שיחסית אינו מזיק, בהשוואה לאלכוהול או אופיאטים, יש להזהיר מפני התוצאות העתידיות של השימוש בו.

Lancet; 370: 293-294, 319-328, 2007

## הפלה באמצעות תרופות הפלה (Cytotec Mifegine) אינה גורמת בעיות בעתיד

חוקרים מאוניברסיטת קליפורניה בדקו ומצאו שנשים שעברו הפלה רפואית, אינן נמצאות בסיכון גבוה יותר לסיבוכים כמו הפלות, הריון בחצוצרה, לידת פגים או לידה במשקל נמוך. מחקרם כלל 11,814 נשים הרות שעברו בעבר הפלה באמצעות (Cytotec) Misoprostol בלבד, Methotrexate ואחריו Misoprostol, Mifepristone + Misoprostol.

N Engl J Med; 357:648-653, 2007

## מתן אימונוגלובולינים (IVIg) עשוי להקל על כאב נוירופטי קשה בחולי סוכרת

חוקרים מיפן תיארו חולה סוכרתי בן 57 מרותק לכיסא גלגלים, שסבל מחולשת שרירים מתקדמת ברגליו, מכאב ואטרופיה של השריר באזור הפמורלי. מאחר שחשבו שיתכן שהנוירופטיה קשורה במערכת החיסון, החלו בטיפול בעזרת IVIG 0.4g/kg למשך 5 ימים.

הטיפול הביא להפחתה משמעותית בכאב ובחולשת השרירים. אך הכאב הופיע שוב לאחר כ-3 שבועות, ולכן שוב קיבל החולה טיפול ב-IVIg וחש הטבה. לאחר מתן ה-IVIg

## Acetylcysteine עשוי למנוע חירשות כתוצאה מ-Gentamicin

חוקרים מישראל מצאו ש-Acetylcysteine עשוי למנוע חירשות בחולי המודיאליזה המטופלים בעזרת Gentamicin.

דר' פלדמן וחבריו עקבו אחר 40 מטופלים, ש-20 מתוכם טופלו בשילוב של Acetylcysteine + Gentamicin, ו-20 האחרים שימשו כקבוצת ביקורת וטופלו ב-Gentamicin ללא Acetylcysteine. משך הטיפול הממוצע בשתי הקבוצות היה כ-15 יום, המנה המצטברת של Gentamicin הייתה 675.5mg אצל מי שקיבלו Acetylcysteine ו-694.5mg בקבוצת הביקורת. במהלך המחקר, חלק גדול יותר מקבוצת הביקורת פיתח אוטוטוקסיות בהשוואה למקבלי ה-Acetylcysteine (60% לעומת 25%, בהתאמה). הפגיעה בקבוצת הביקורת הייתה בשתי האוזניים באחוז גבוה יותר - 30% לעומת 5% בקבוצה שטופלה עם Acetylcysteine.

Kidney International; 72: 459-363, 2007

## Bupropion ופרקינסוניזם

גבר בן 49 פיתח תנועות פרקינסוניות במהלך טיפול באמצעות Bupropion להפסקת עישון. 15 יום לאחר תחילת הטיפול ב-Bupropion פיתח החולה נוקשות בצוואר, ירידה בעוצמת הקול, פני מסיכה (איבוד הבעת הפנים), האטה בתנועות הידיים בזמן הליכה, ואקטיזיה. הטיפול ב-Bupropion הופסק.

חודש מאוחר יותר הסימפטומים עדיין לא חלפו, והוחל טיפול ב-Cabergoline למשך חודשיים. התופעות הפרקינסוניות נעלמו בהדרגה, וכעבור שנה החולה היה אסימפטומטי. מכאן שה-Bupropion עלול לגרום לפרקינסוניזם, כנראה ע"י חסימה הפיכה של קולטני דופמין פוסט-סינאפטיים.

Movement Disorders; 22: 1830-1831, 2007

## עישון מריחואנה (Cannabis) והשפעותיו המאחרות

חוקרים מאנגליה ביצעו סקירה סיסטמטית ומטה-אנליזה של מחקרי Cohort, כדי לבחון את הסיכון לטווח ארוך של הפרעות פסיכוטיות ואפקטיביות לאחר חשיפה למריחואנה. לדברי החוקרים, הקנאביס הוא החומר הנפוץ ביותר לשימוש בלתי חוקי באנגליה ובארצות הברית.



## גנריקה והשפעתה על שוק התרופות

המוסף של תרופות חדשות קטן יחסית לתרופות הקיימות, וזאת בניגוד לעבר. כמו כן, התפתחות הרגולציה גורמת לכך שזמן הפיתוח הולך ומתארך ועלות הפיתוח הולכת וגדלה. היות שזמן הפטנט קבוע, הרי שהתקופה האפקטיבית למכירה הולכת וקטנה, ולכן יש צורך בתמחור גבוה יותר של התרופה החדשה.

מצב זה מביא לכך שמבטחים וממשלות מעוניינים להקטין את ההוצאה לתרופות ומעודדים שימוש בגנריקה. עידוד זה בא לידי ביטוי בשינוי שחל בחוק הפטנטים בשנות השמונים בארה"ב ובשנות התשעים בישראל, שנועד הלכה למעשה לקצר את משך תקופת הפטנט. מעבר לכך, בשנים האחרונות הפכו חברות הגנריקה ליותר אקטיביות, ואם בעבר הסתפקו בייצור תרופות לאחר תום תקופת הפטנט, הרי שכיום הן מנסות לתקוף בטיעונים שונים את תקפותם של פטנטים קיימים. כפועל יוצא מכך, אנו רואים שינוי מגמה בהגנה על הקניין הרוחני בה נוקטות חברות התרופות - במקום רישום של פטנט אחד או מספר פטנטים בודדים, מוגנת כיום כל תרופה בעשרות פטנטים ולעתים אפילו במעל מאה.

בסיכום, שוק התרופות כיום דינאמי מאוד. אם בעבר היה קיים סטטוס-קוו בין תעשיית התרופות לתעשייה הגנרית באשר לקיום תחרות רק לאחר תפוגת הפטנט, הרי שכיום התעשייה הגנרית הולכת ונוגסת בתעשיית התרופות ומקטינה את המרווחים שלה, וזאת תוך תמיכה מצד מבטחים וממשלות. תעשיית התרופות מנסה להתגונן באמצעים שונים, אך בפועל מעיד העשור הנוכחי על ירידה ברווחיותה. התעשייה הגנרית טוענת אמנם שהיא דוחפת את תעשיית התרופות לחדשנות, אך כיום ברור שמספר התרופות החדשות קטן. בהתאם, גם אם כרגע התעשייה הגנרית נמצאת בפריחה, הרי שתוך עשור או שניים יביא הקיטון בחדשנות גם לדעיכה יחסית שלה, מאחר שהכנסותיה של התעשייה הגנרית תלויות, בסופו של דבר, בקיומן של תרופות מקור.

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

### מהי החלפה גנרית?

ההצדקה הכלכלית לשימוש בתכשירים גנריים במקום בתכשיר המקורי, ברורה. יחד עם זאת, רופאים הרגילים למותג המוביל (ולעתים בעידוד חברות התרופות) ממשיכים לרשום את התכשיר המקורי היקר, למרות קיומם של תחליפים זהים זולים יותר. לפיכך, מעודדים מבטחים וממשלות את הרופאים להשתמש בתכשירים גנריים, ולעתים אף נעזרים ברוקחים כדי לבצע את החלפה הגנרית ללא תלות בהוראת הרופא.

בעיה אפשרית הנובעת משימוש בחלופה גנרית, בהתחשב בקריטריונים שנקבעו ע"י ה-FDA, היא שחולה המטופל בתרופה כרונית עלול לקבל פעם תכשיר שזמינותו הביולוגית הינה 125% בהשוואה לתכשיר הפטנט, ואילו בפעם אחרת לקבל חלופה גנרית אחרת שזמינותה הביולוגית היא 80% מערכי התכשיר הפטנט. במקרים פרטניים, הפער בין רמת החומר הפעיל בתרופת המקור לבין רמתו לאחר ההחלפה הגנרית או בין שתי תרופות גנריות שונות, עשוי להיות בעל משמעות קלינית מבחינת החולה - חוסר יעילות או הופעת תופעות לוואי. ואכן בשנים האחרונות, אנו עדים מדי פעם לתלונות מצד רופאים וחולים על חוסר התאמה באפקט הקליני בין התכשיר הגנרי לתכשיר המקורי, וכי תיתכן פגיעה אפשרית בחולים. יחד עם זאת, במקרים רבים תלונות אלה אינן מבוססות, אלא נובעות מהרגלי שימוש בתכשיר המקורי ומשמרנות ביחס להחלפה הגנרית.

### השפעות המאקרו של הגנריקה על השוק

תעשיית התרופות הפטנטיות היא אחת התעשיות הרווחיות ביותר בעולם, בה מיושם הלכה למעשה העיקרון הכלכלי של רווח גבוה תמורת סיכון גבוה. כידוע, תהליך פיתוח תרופה חדשה אורך כשמונה עד שתיים-עשרה שנים ועלותו נעה בין חצי מיליארד למיליארד דולר. כל זאת, לפני המכירה הראשונה של התרופה. מעבר לכך, רק כשליש מהתרופות המשווקות מחזירות את עלות פיתוחן.

כתוצאה מכך, אנו עדים להיווצרותו של מעגל סגור אכזרי (vicious circle), בו ציפיות המשקיעים מביאות לכך שתעשיית התרופות אמורה להציג רווחים משמעותיים, בעוד שתהליך הפיתוח הופך להיות יותר מורכב ותובעני. התקדמות הרפואה וקצב התפתחות הטכנולוגיה הביאו לכך שהערך

כידוע, ההוצאה הלאומית לתרופות מהווה מרכיב מכריע בהוצאה הלאומית לבריאות, והיא הולכת וגדלה בקצב המהיר ביותר מבין כל מרכיבי ההוצאה. האמצעי האפקטיבי העיקרי להורדת מחירי תרופות הוא קיומה של גנריקה לתרופת המקור.

מחירן הגבוה של תרופות פטנט נובע מעצם **הגדרת הפטנט:** פטנט הינו מעין מונופול חוקי הניתן על ידי המדינה בגין ההמצאה (התרופה החדשה). כל עוד התרופה מוגנת בפטנט, אסור על פי חוק לייצר תרופות מתחרות (גנריות), וכך יכול בעל ההמצאה והקניין הרוחני למקסם את מחיר התרופה (במאמר קודם הסברתי את אופן קביעת המחיר של תרופות פטנט). עם תום תקופת הפטנט, התחרות מותרת, ומניסיון העבר מתברר כי כניסתן של תרופות גנריות לשוק גורמת לירידה של 80%-95% במחיר התרופה המקורית, וזאת בפרק זמן קצר יחסית.

### מהו תכשיר גנרי?

תכשיר גנרי מוגדר כתכשיר רפואי המכיל חומר/ים פעיל/ים במינון ובצורת מינון שווים לתכשיר רפואי רשום (סטנדרט) ובעל פעילות קלינית זהה. כיוון שמרבית עלויות הפיתוח של תרופה נובעות מביצוע ניסויים קליניים בחולים, הרי שכדי לאפשר תמחור נמוך משמעותית של תרופה גנרית, יחסית לתרופת פטנט, ברור שיש להקטין משמעותית את הוצאות הפיתוח. אשר על כן, בעוד תרופת מקור נבחנת רגולטורית על בטיחותה, יעילותה ואיכותה, תרופה גנרית פטורה מהוכחת בטיחות ויעילות, וזאת על ידי הוכחת זמינות ביולוגית (bioavailability), כלומר דמיון בפעילות באמצעות השוואת רמות החומר הפעיל בדם.

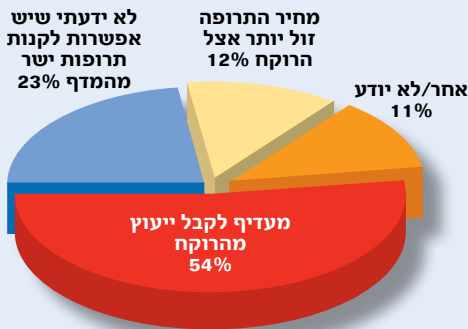
כדי לקבל אישור להיותו חלופי לתכשיר המקורי, על התכשיר הגנרי להציג תוצאות של ניסוי קליני, המוכיחות כי רמת החומר הפעיל בדם שבו זהה לזמינות הביולוגית של התכשיר המקורי. זהות בזמינות ביולוגית השוואתית (Bioequivalence) קובעת כי תכשירים רפואיים הניתנים תחת תנאים דומים יהיו בעלי זמינות ביולוגית בת-השוואה בטווח בין 80%-125% לסטנדרט. תכשיר גנרי ייחשב כזהה מבחינת הזמינות הביולוגית כאשר אין בינו ובין הסטנדרט הבדלים מובהקים בקצב ובשיעור הספיגה, כשאלה ניתנים באותה מנה של החומר הפעיל ובאותם תנאי ניסוי, כמינון יחיד או מינון חוזר.



## היציאה למדפים - הצלחה, כישלון או מהלך טבעי? הנתונים מדברים

שיש בכלל אפשרות לקנות ישירות מהמדף, ורק 12% ציינו את המחיר כסיבה העיקרית להעדפת קנייה מרוקח.

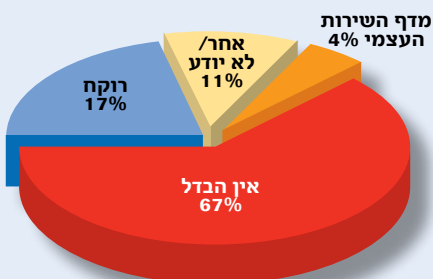
**גרף מס' 3 - מה הסיבה העיקרית שבגללה אתה לא קונה תרופות בשירות עצמי ישירות מהמדף?**



נתון זה מתיישב עם נתון אחר מאותו סקר - המודעות לפערי המחיר. המרואיינים נשאלו היכן, למיטב ידיעתם, זול יותר לקנות תרופות ללא מרשם: מהרוקח, ממדף השירות העצמי, או שאין הבדל.

התרשים שלהלן מציג את תפיסות הצרכנים. למעשה רק 17% מהצרכנים מודעים לעובדה שתורפות ללא מרשם בדרך כלל זולות יותר אצל הרוקח מאשר על מדפי השירות העצמי. יחד עם זאת, מהשוואה בין נתוני שאלה זו והשאלה הקודמת, אנו למדים שלא כל מי שמודע להפרש במחיר (17% מהצרכנים) יעדיף מסיבה זו לקנות מידי הרוקח (12%, בשאלה הקודמת).

**גרף מס' 4 - למיטב ידיעתך, היכן זול יותר לקנות תרופות ללא מרשם?**



בסקר לקראת כנס תל"מ נבדקה גם המודעות

### המשך בעמוד 34

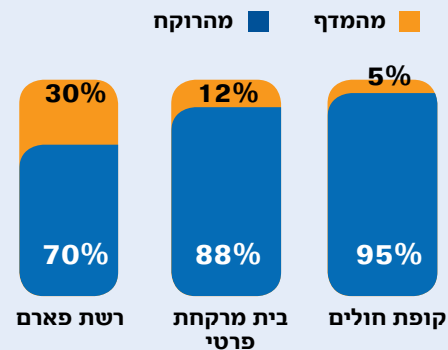
לעשות רכישה מרוכזת, לעומת קנייה נקודתית בלבד בסוג אחר של נקודות מכירה).

אם נתייחס להיבטים הללו, אזי ייתכן שבפועל אחוז הקונים תרופות ללא מרשם "נטו" מחוץ לבתי המרקחת, אף קטן משמונה אחוזים.

### איך משפיעה היציאה למדפים בתוך נקודות המכירה המסורתיות?

בסקר נמצא ש-81% מהצרכנים ציינו כי בקנייה האחרונה של תרופה ללא מרשם קיבלו אותה מידי הרוקח, בעוד ש-19% ציינו כי לקחו את התרופה בעצמם ממדפי השירות העצמי. ניתן לראות כי אותם 19% שקנו מהמדף, היו בעיקר ברשתות הפארם, שם ניכרת תנועה של הצרכנים אל מדפי השירות העצמי, וקרב לשליש מהקניות ברשתות אלו נעשו ללא עזרת הרוקח. נתון זה משקף למעשה את תוצאות הפעילות השיווקית והפרסומית שנעשתה בשנתיים האחרונות ברשתות הפארם, לעומת המדיניות השמרנית של בתי המרקחת הפרטיים וקופות החולים.

**גרף מס' 2 - מהיכן לקחת את התרופה? במהלך הדיון בפאנל בכנס תל"מ עלתה**



השאלה: האם המחיר הגבוה הוא הגורם המרתיע את הצרכנים מקנייה במדפי השירות העצמי? נושא זה קיבל התייחסות בסקר אחר שערך מכון שריד בעבור עיתון "גלובס", בחודש יולי האחרון.

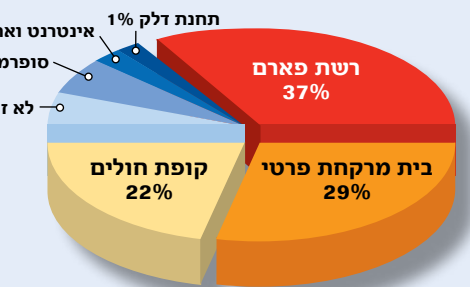
בסקר זה ציינו 84% מהנשאלים כי בדרך כלל הם קונים תרופות ללא מרשם מידי הרוקח. בהמשך, נשאלה קבוצה זו מהי הסיבה העיקרית לכך שהם מעדיפים קנייה מידי רוקח. כפי שניתן לראות מגרף מס' 3, למעלה ממחצית הצרכנים שקונים OTC מידי רוקח עושים זאת כי הם מעדיפים לקבל ייעוץ ורוקח. קרוב לרבע מהצרכנים לא ידעו

### מאת מיכל שפירו-לוי

בכנס תל"מ (תרופות ללא מרשם רופא) שנערך לאחרונה, הציג מכון שריד תוצאות סקר אשר בחן את התפיסות וההתנהגות ביחס לקניית תרופות ללא מרשם, בקרב מדגם מייצג של אוכלוסיית ישראל הבוגרת.

גרף מס' 1 מציג את התפלגות התשובות ביחס לשאלה: היכן רכשת תרופה ללא מרשם בפעם האחרונה?

**גרף מס' 1 - היכן רכשת תרופה ללא מרשם בפעם האחרונה?**



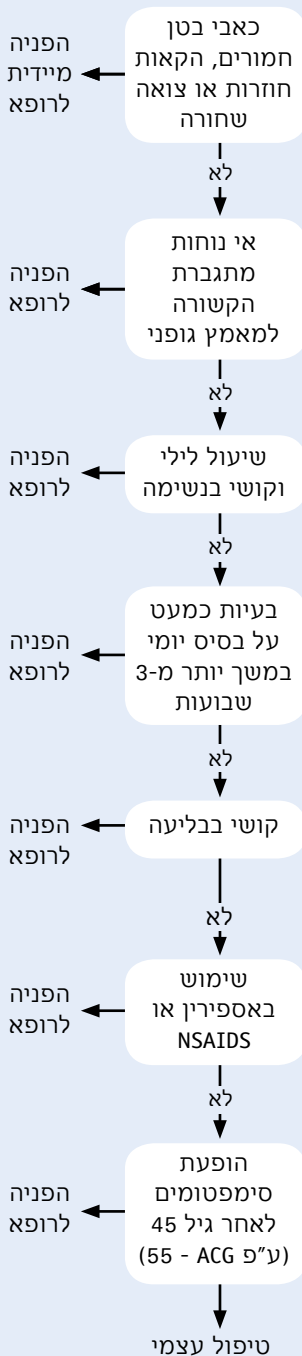
### מה אנו למדים מהתפלגות זו?

קודם כל, שבתפיסה הצרכנית, קנייה של תרופות ללא מרשם מתקשרת בצורה החזקה ביותר עם רשתות הפארם, כשאחריהן בתי המרקחת הפרטיים, ולאחר מכן קופות החולים. שנית, לעניין היציאה מבתי המרקחת, בסך הכל כשמונה אחוזים מהצרכנים מדווחים כי בפעם האחרונה שרכשו תרופה ללא מרשם עשו זאת בנקודת מכירה שאינה בית מרקחת. בהתייחס לשמונה אחוזים אלו, יש להביא בחשבון מספר גורמים:

- המונח "תרופה ללא מרשם רופא" הוא סובייקטיבי בעיני הצרכן. כלומר, ייתכן שבחלק מהמקרים צרכנים יכללו בקטגוריה זו מוצרים שאינם OTC כהגדרתם במשרד הבריאות, אלא תוספי תזונה או מוצרים דרמו-קוסמטיים שנתפסים בעיני הצרכן כתרופה.
- בהתייחס לקניות ברשתות המזון, יש לזכור כי בנקודות מכירה מסוימות קיים בית מרקחת כחלק אינטגרלי בתוך המרכול, וייתכן שחלק מהצרכנים אינם מבחינים בין קנייה מהמדף בסופרמרקט לבין קנייה בבית המרקחת הממוקם ברשת המזון.
- התרשים מציג את נתח שוק הצרכנים ולא את נתח שוק המכירות. כלומר, אין אנו יודעים מהו גודל סל הקניות והרכבו (למשל, האם בסוג אחד של נקודות מכירה יש נטייה



תרשים 2: תרשים זרימה לתשאל חולים על סימפטומים המחייבים הפניה לרופא<sup>(16)</sup>



תרשים זה היווה בסיס ליצירת "כרטיס הפניה", ששימש במחקר אחר בו אוששה יעילותו של השאלון הנ"ל ככלי להפניית חולים לבדיקת רופא. נמצא כי רוב הפניות שבוצעו בעזרת השאלון היו הפניות מוצדקות ורק מיעוטן היה מיותר<sup>(8)</sup>.

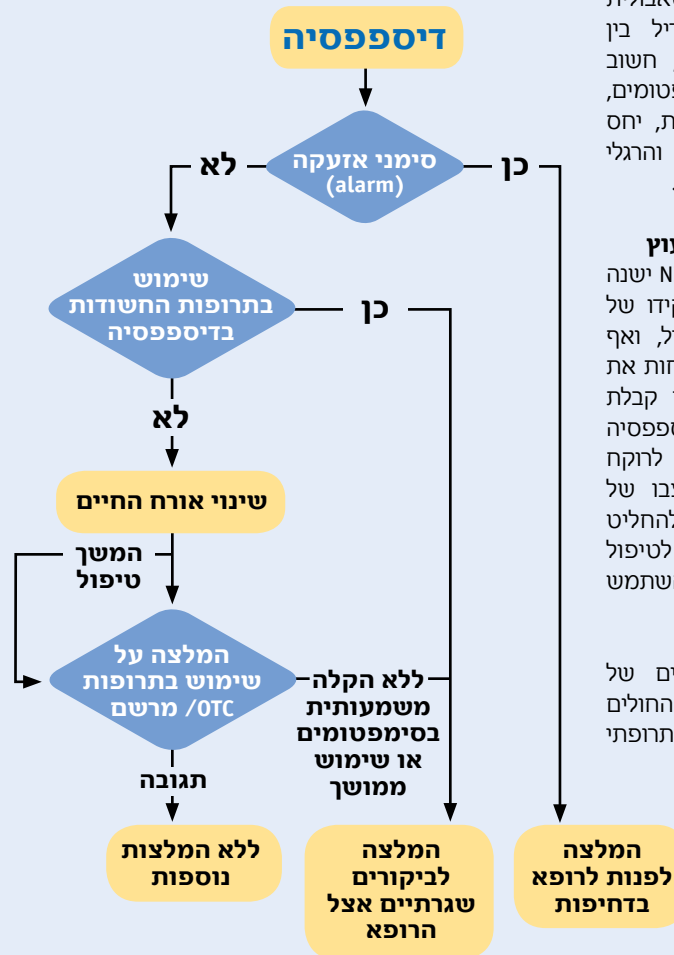
### המשך המאמר - בגליון הבא

עצמי שבו נעשה שימוש אינו הולם את מצב החולה. השלב הראשון בהערכת החולה הוא חיפוש סימני אזהרה כדי להחליט אם בכלל ניתן לטפל בחולה או האם יש להפנותו לרופא. כל אחד מהסימנים וסימפטומי האזהרה שהזכרו באבחנה מהווה אינדיקציה לבירור רפואי.

### באילו מקרים ניתן להציע טיפול בקהילה ומתי זה חורג מתחום סמכותו של הרוקח?

מחקר אחד בדק את יעילותו של מודל ייעוץ רוקחי שנועד לעזור לרוקחים לספק טיפול הולם לחולים המבקשים תרופות ללא מרשם עבור דיספסיה בבתי מרקחת קהילתיים בשוודיה<sup>(16)</sup>. באותו מחקר פותח מודל ייעוץ רוקחי, שהותאם במיוחד לתשאל חולים עם דיספסיה, שלמעשה מהווים אחת הקבוצות הגדולות של טיפול עצמי המצריכה שיפור בשימוש בתרופות (תרשים 2):

תרשים 1: תרשים זרימה להנחיית הרוקח לטיפול בדיספסיה (מושאל מה-NICE Guidelines<sup>(4)</sup>)



- הקאות
- קושי פרוגרסיבי בבליעה
- דימום
- אנמיה
- צהבת
- מסה בטנית
- הגדלת בלוטות לימפה (lymphadenopathy)
- היסטוריה משפחתית של סרטן במערכת העיכול העליונה
- היסטוריה של כיב פפטי
- ניתוח או ממאירות בקיבה בעבר

בקרב חולים עם סימני אזהרה או בני מעל 55, עם סימפטומים חדשים של דיספסיה, EGD (Esophagogastroduodenoscopy) מוקדמת נחשבת כ-gold standard על מנת לשלול ממאירות (grade C)<sup>(11)</sup>.

למעשה, ע"י בדיקת הסימנים והסימפטומים לעיל, אנו מנסים לשלול בעיקר ממאירות, אך ניתן לכלול באבחנה המבדלת גם תעוקת לב (כאב בחזה), IBS, ואף מחלת כבד (הפטומה, Familial Mediterranean Fever, או מחלה מטאבולית נדירה<sup>(12)</sup>). על מנת לבדיל בין דיספסיה, GERD ו-IBS, חשוב לשאול על מיקום הסימפטומים, קיום צרבת, יחס לארוחות, יחס לתנוחה, שינוי במשקל והרגלי יציאה, כמפורט בטבלה 1.

### אלגוריתם לתשאל וייעוץ

כאמור, ב-NICE guidelines ישנה התייחסות מיוחדת לתפקידו של הרוקח בהיירכית הטיפול, ואף מוצג תרשים שאמור להנחות את הרוקח הקהילתי בתהליך קבלת ההחלטות בטיפול בדיספסיה (תרשים 1). כדי לאפשר לרוקח להעריך את חומרת מצבו של החולה העומד מולו ולהחליט אם הוא מועמד מתאים לטיפול בתרופות OTC, ניתן להשתמש באותו אלגוריתם<sup>(15)</sup>.

אחד מתפקידיו החשובים של הרוקח הוא להפנות את החולים לרופא, כאשר טיפול תרופתי

### מחלות ריאה חסימתיות - טיפול באמצעות צמחי מרפא



Grindelia camporum

#### גרינדליה

**משפחה:** מורכבים - Asteraceae (Compositae)

**שם אנגלי:** Gumweed

**חלקי צמח בשימוש:** נוף הצמח

**תיאור בוטני:** הצמח נקרא על שם בוטנאי רוסי בשם D. Grindel, שחי בשנים 1776-1836. בצפון אמריקה גדלים 45 מינים של גרינדליה כצמחים חד-שנתיים, דו-שנתיים או רב-שנתיים. בצפון-מערב מקסיקו ובדרום-מערב אמריקה הם גדלים באקלים יבש ובאדמות מלוחות או אלקליות.

G. campora הוא צמח זקוף שגובהו כ-1 מ'. קוטפים את הצמח בזמן הפריחה.

**מרכיבים:** רזינים המכילים דיטרפנים 5%-18%, מתוכם מהווים hydroxygrindelic-1 grindelic acid 30% כ-30%. הרזינים מכסים את העלים והפרחים ומגינים על הצמח מפני יובש.

שמן נדיף - 0.2%, כולל בורנאול, קמפור, bornyl acetate, camphene, myrcene, alpha & beta-pinene, ספונינים, טאנינים, פלבנוואידים, כולל kaempferol, luteolin, quercetin.

**רפואה מסורתית:** האינדיאנים של צפון אמריקה השתמשו בצמח לטיפול בברונכיטי, במיוחד במקרים של ליחה צמיגה החוסמת את דרכי הנשימה. בשימוש חיצוני השתמשו בצמח לטיפול בפגעי עור.

**פעילות:** אנטי-מיקרוביאלי, אנטי-פטריותי, ספסמוליטי, אנטי-דלקתי, נוגד אלרגיה, מוריד לחץ דם, מסייע להרפיה של שרירים חלקים ושל שריר הלב.

החומצה הגרינדלית והנגזרות שלה אינן במסות במים. הרזינים והחומצה הגרינדלית

■ הגברת זרימת הליחה החוצה בעזרת הריסים המצויים על תאי האפיתל של הסימפונינים.

Thymus vulgaris - בת קורנית מצויה - נוף הצמח

Grindelia robusta - גרינדליה - תפרחות

Primula veris - בכור אביב - נוף הצמח, שורש

Polygala senega - מרבה חלב - שורש

Marubium vulgare - מרוביון מצוי - נוף הצמח

Verbascum tapsus - בוצין - עלים ופרחים

Lobelia inflata - לובליה - נוף הצמח

Inula helenium - טיון השמש - שורש

#### צמחים נוגדי עוויתות

מכילים פלבנוואידים, ספונינים או אלקלואידים. הם מסייעים להרפיית השרירים ומעכבים את היצרות הסימפונות.

Thymus vulgaris - בת קורנית מצויה - נוף הצמח

Lobelia inflata - לובליה - נוף הצמח

Viburnum opulus - מורן - קליפת הגזע

Drosera rotundifolia - טלילית עגולת עלה - כל הצמח

Lactusa virosa - חסת המצפן - עלים

Glycyrrhiza glabra - שוש קירח - שורש

#### צמחים מרככים (demulcents)

אלה הם צמחים המכילים פוליסכרידים שאינם נעכלים, אלא סופחים מים ותופחים. הם מרפדים דפנות של קרומים ריריים ומסייעים להגן עליהם.

Tussilago farfara - טוסילגו - עלים

Verbascum tapsus - בוצין - עלים ופרחים

Glycyrrhiza glabra - שוש קירח - שורש

Althea officinalis - נטופית רפואית - שורש

#### צמחים נוגדי דלקת

מכילים פולי פנולים, אלקלואידים או סטרוואידים. מעכבים ייצור של פרוסטגלנדינים ולויקוטריאנים הגורמים לכיווץ והיצרות הסימפונות.

Curcuma longa - כורכום - קני שורש, שורש

Boswellia serrata - לבונה - שרף

Glycyrrhiza glabra - שוש קירח - שורש

נפרט לגבי כמה מהצמחים המומלצים.

מחלות חסימתיות של דרכי הנשימה מתבטאות בשיעול ובקוצר נשימה קל עד חמור מאוד. החסימה נגרמת על ידי הגדלה של הנאדיות והרס הדפנות שלהן, וכן על ידי ריר וליחה שמצטברים בהם. החסימה יכולה להיות הפיכה או בלתי הפיכה. במקרים שהחסימה בלתי הפיכה מתפתחת מחלה כרונית, המתבטאת בשיעול, קוצר נשימה במצב של מנוחה וירידה ברמת החמצן בדם.

מטרת הטיפול היא לפתוח ככל האפשר את דרכי הנשימה, לגרום להרפיה של שרירי בית החזה, להפחית מצבי דלקת ולהגביר את הפרשת הריר והליחה.

#### הטיפול הצמחי במחלות של דרכי הנשימה

המחלות הכרוניות הקשות אינן מופיעות באופן פתאומי. הן מתפתחות בהדרגה ממחלות קלות יותר שמופיעות ונעלמות. הטיפול בצמחים מתחיל עם הרמות הראשונים המצביעים על חולשה של הריאות, על רגישות-יתר לשינויים במזג האוויר או למזון, ועל רגישות למחלות זיהומיות של דרכי הנשימה המופיעות בשכיחות גבוהה. ביחד עם הטיפול בצמחים, נוכל להיעזר בתרגילי נשימה, המסייעים לתפקוד טוב של דרכי הנשימה, והמונעים את חסימתם.

התכונות הפיזיולוגיות של הצמחים נקבעות על ידי המרכיבים הכימיים שהצמח מייצר. תכונות פיזיולוגיות אלו היו ידועות לאדם שנים רבות לפני התפתחות מדע הכימיה. אנשים למדו להכיר אותן מתוך שימוש ניסיוני בצמחים. המושגים בהם אנו משתמשים להגדרת התכונות הפיזיולוגיות של הצמחים לקוחים רובם מהרפואה המסורתית. התפתחות מדע הכימיה אפשרה להכיר את המרכיבים המצויים בצמח, ולהבין את מנגנון הפעולה שלהם.

טיפול במחלות חסימתיות של דרכי הנשימה נבחר בצמחים נוגדי עוויתות, מכיחים, נוגדי דלקת, מרככים (demulcent).

#### צמחים מכיחים (expectorants)

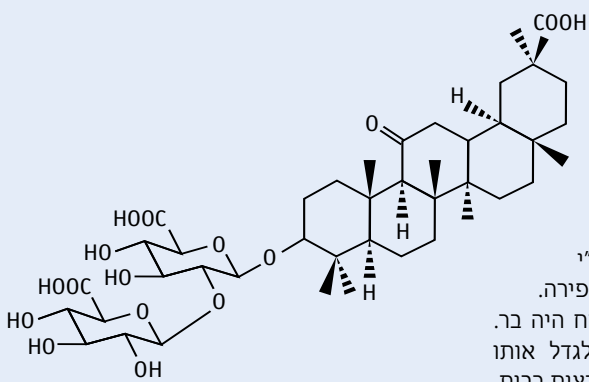
מסייעים להגברת ניקוז הליחה ולהפחתת הגודש בסימפונות. הצמחים המכיחים מכילים ספונינים, אלקלואידים או שמנים נדיפים. הם פועלים על פי מנגנונים שונים:

- גירוי של הסימפונינים, שגורם לרפלקס המעורר שיעול ולהוצאת הליחה עם השיעול.
- פירוק של הליחה הצמיגה והפיכתה לנחלית, מה שמקל על זרימתה החוצה.



סידן-מגנזיום של חומצה גליציריזית. בכמה מקומות בספרות מכנים אותה חומצה גליציריזינית. הגליציריזין אחראי לטעם המתוק.

### Glycyrrhizin



מוצאו של הצמח מאזור הים התיכון, דרום רוסיה ואסיה הקטנה עד איראן. הוא גדל באדמה עשירה לגובה של 1.5-2 מ'. בארץ הוא גדל ליד מקווי מים. הפרחים הם בצבע לבן עד ורוד, הפרי בצורת תרמיל שטוח חסר זיפים, זה המקור לשם המין. השורש מורכב משורש מרכזי ומכמה שורשים צדדיים. שימוש רפואי נעשה בשורש המרכזי שצבעו צהוב בהיר וטעמו מתוק.

מקור שם הצמח ביוונית העתיקה: glykos - מתוק, ו-rhiza - שורש. השם ניתן לצמח ע"י דיוסקורידס שחי במאה הראשונה לספירה. עד סוף האלף הראשון לספירה הצמח היה בר. רק בתחילת האלף השני התחילו לגדל אותו כגידול חקלאי. כיום מרבים לגדלו בארצות רבות.

### חלקי צמח בשימוש: שורש

**רפואה מסורתית:** שימוש רפואי בשורש נעשה כבר לפני אלפי שנים במצרים (2,500 לפני ה"ס), ביוון, ברומא וכן בהודו. יש עדויות לשימוש בשוש גם באשור. השתמשו בו לטיפול במחלות של דרכי הנשימה, לשיעול, ולהפרעות של מערכת העיכול. דיוסקורידס ממליץ בכתביו להשתמש בצמח לטיפול באסתמה, שיעול, ברונכיטי ובהפרעות שונות של דרכי הנשימה. הצמח מוזכר כקרמינטיבי, ספסמוליטי ומשפר את איכות הקול. בסין משתמשים במין *G. uralensis*, שהוא אחד הצמחים הנפוצים ביותר בשימוש בפורמולות הסיניות. הוא מוזכר לראשונה בספרו של הקיסר האגדי Shen Nong. נחשב לצמח מתוק, מחזק ומאזן, נוגד שיעול ומשכך כאבי בטן.

**מרכיבים:** ספונינים טריטרפניים, בעיקר glycyrrhizin (2%-6%), שהוא מלח אשלגן-

החומצה הגליציריזית מורכבת מחלק הידרופילי, שהוא שתי מולקולות של חומצה גלוקורונית, ומחלק הידרופובי, שהוא החומצה הגליציריזית. שלושה עשר ספונינים נוספים מצויים בכמויות קטנות יותר.

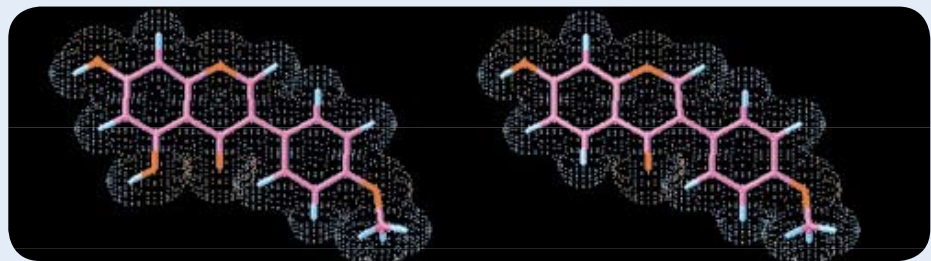
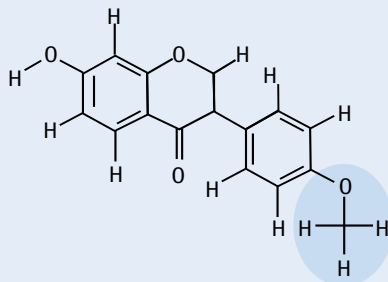
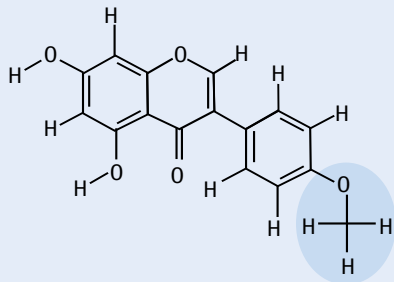
פלבנואידים: כ-1%. מצויים כ-30 פלבנואידים שונים, ביניהם: flavanone (liquiritigenin), הגליקוזיד שלו, liquiritin, Isoliquiritigenin, (calchone) והגליקוזיד שלו isoliquiritin, ואחרים. איזופלבנואידים: formononetin, glabrone, ואחרים.

### Formononetin

**מרכיבים נוספים:** סטרולים, קומרינים, עמילן, סוכרים, asparagine ומרכיבים מרים.

**פעילות:** אנטי-דלקתי, מכיית, מרכך, endocorticotropic, אנטי-יוראלי, נוגד אולקוס.

**פומקוקיטיקה:** החומצה הגליציריזית עוברת



אחראים לתכונות האנטי-מיקרוביאליות של הצמח.

הפלבנואידים אחראים לפעילות האנטי-דלקתית והנוגדת אלרגיה.

**התוויות:** אסתמה, ברונכיטי, שיעול, כרוני הנובע מגודש בריאות בגלל פעילות לקויה של הלב. מומלץ במיוחד למקרים שבהם ליחה צמיגה חוסמת את דרכי הנשימה וגורמת לקוצר נשימה.

**שימוש חיצוני:** לטיפול באקזמה ובפריחות אלהיות, וכן בכיבים ובפצעים שאינם נרפאים. מכינים תכשירים שונים לטיפול בפגעי עור.

**תופעות לוואי:** מינון גבוה עלול להזיק לכליות. **התוויות-נגד:** הריון והנקה.

**הכנות ומינון:** חליטה - כפית אחת של צמח יבש בכוס מים, לשתות 3 כוסות ביום. טינקטורה 1:5 ב-60% אלכוהול, 1-2 מ"ל שלוש פעמים ביום.

### מקורות:

Didry N. Pinkas M. Torck M. Chemical composition and antibacterial activity of leaves from different species of *Grindelia*. *Plant Med. Phytother*; 16: 7-15, 1982

Hoffman JJ. Kingsolver BE. et al. Production of resins by arid-adapted Asteraceae. *Rec. Adv. Phytochem*; 18: 251-271, 1984

Schafer M. Schimmer O. Schultze W. Relative amounts of essential oil components in the flowers, leaves and stems of four *Grindelia* species. *Planta Med*; 59 (Suppl) A634, 1993

Timmerman BN. Hoffman JJ. et al. Quantitative variation of grindelane diterpene acids in 20 species of North American *Grindelia*. *Biochem. Sys. Ecol*; 15: 401-410, 1987

Bohlmann F. Ahmed M. Borthakur N. et al. Diterpenes related to grindelic acid and further constituents from *Grindelia* species. *Phytochem*; 21:167-172, 1982

Kaltenbach G. Schimmer O. Volatile constituents of the herbs of *Grindelia robusta* and *Grindelia squarrosa*. *Planta Med*; 57 (Suppl. 2) A82, 1991

Timmerman BN. Hoffman JJ. et al. Grindelane diterpenoid s from *Grindelia squarrosa* and *G. camporum*. *Phytochem*; 24: 1031-1034, 1985



Glycyrrhiza glabra

**שם עברי:** שוש קירה  
**שם אנגלי:** Licorice Sweetwood  
**משפחה:** פפרוניים - Fabaceae (Leguminosae)  
**תיאור בוטני:**



associated with cytomegalovirus infection. *Tohoku J. Exp. Med.* 172: 147-153, 1994

Armanini D. Karbowiak I. Funder JW. Affinity of liquorice derivatives for mineralocorticoid receptors. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 19: 609-612, 1983

Okimasu E. Moromizato Y. Watanabe S. et al. Inhibition of phospholipase A2 and platelet aggregation by glycyrrhizin, an anti-inflammation drug. *Acta Med. Okayama*; 37: 385-391, 1983

Ohuchi K. Tsurufuji A. A study of the anti-inflammatory mechanism of glycyrrhizin. *Mino Med. Rev*; 27: 188-193, 1982

Van Rossum TG. Vulto AG. Hop WC. et al. Glycyrrhizin-induced reduction of ALT in European patients with chronic hepatitis C. *Am. J. Gastroenterol*; 96: 2432-2437, 2001

Van Marle J. Aarsen PN. Lind A. et al. Deglycyrrhizinised liquorice (DGL) and the renewal of rat stomach epithelium. *Eur. J. Pharmacol*; 72: 219-225, 1981

Lino S. Tango T. Matsushima T. et al. Therapeutic effects of stronger neo-minophagen C at different doses on chronic hepatitis and liver chirosis. *Hepato. Res.* 19: 31-40, 2001

Stormer FC. Reistad R. Alexander J. Glycyrrhizin acid in liquorice - evaluation of health hazard. *Food Chem. Toxicol*; 31: 303-312, 1993

Licorice root in: *Herbal Medicine, Expanded Commission E Monographs*, Blumenthal M. Goldberg A. Brinckmann J. (Ed.) American Botanical Council Austin TX. p. 233-240, 2000



Lobelia inflata

**לובליה משפחה:** פעמוניתיים, Campanulaceae  
**חלקי צמח בשימוש:** עלים וזרעים או כל הצמח. השורש נחשב לפעיל ביותר, ובדרך כלל אין משתמשים בו.  
**תיאור בוטני:**

צמח זקוף, חד-שנתי או דו-שנתי, שגובהו 15 ס"מ עד 1.0 מ'. הפרחים קטנים, מרובים וצבעם כחול בהיר. הזרעים מרובים, קטנים ומאורכים. כאשר חותכים את הצמח הטרי יוצא ממנו מיץ לבן חלבי שטעמו דומה לטבק. מוצאו של הצמח במזרח ארה"ב וקנדה. גדלים שם כמה מינים של לובליה, שרובם פורחים מיולי עד ספטמבר. שם הסוג לובליה נקרא ע"ש בוטנאי מפורסם שחי במאה ה-16: Matthias de l'Obel.

לתופעות של עודף מינרלוקורטיקואידים היתה בטוח של 1.5-250 ג'.

**אינטראקציות עם תרופות:** הורדת רמת האשלגן עלולה לגרום לאינטראקציה עם תרופות המכילות גליקוזידים קרדיאליים. תרופות משתנות הנלקחות ביחד עם שוש עלולות להגביר היפוקלמיה. תרופות למניעת הריון המבוססות על אסטרוגן, עלולות להגביר את תופעות הלוואי המינרלוקורטיקואידיות אצל נשים הרגישות לכך.

**הכנות ומינון:** 1-1.5 ג' שלוש פעמים ביום בחליטה או מירחה, לטיפול באולקוס. תכשיר ללא גליצריזין 0.4-1.6 ג'. מינון גבוה מוגבל ל-4-6 שבועות.

**שימוש בתעשייה:** נעשה שימוש רב בשוש בתעשיית המזון, הממתקים והמשקאות. מכינים מהשוש סוכריות בצירוף שמן אניס, מכינים משקאות אלכוהוליים, כגון סוגים שונים של בירה, ומשקאות לא אלכוהוליים. מוסיפים שוש למיני מאפה, פודינג וג'לטין. התקן למזון הוא לא יותר מ-0.25% מהצמח. משתמשים בשוש גם בתעשיית הסיגריות כדי להוסיף טעם וריח לטבק.

**סטטוס:** באנגליה - GSL. מאושר לשימוש בצרפת, בלגיה, גרמניה, ישראל וארה"ב. נחשב בטוח לשימוש במזון.

**מקורות**

Gamer-Wizard M. Oliff HS. Webb D. et al. Glycyrrhiza glabra. *Alt. Med. Rev*; 10: 230-237, 2005

Liquorice root, in: *British Herbal Compendium*, Bradley P.R (ed) British Herbal Medicine Association;. 145-148, 1992

Obolentseva GV. Litvinenko VI. Ammosov AS. et al. Pharmacological and therapeutic properties of licorice preparations (a review). *Pharm. Sci. J*; 33: 24-31, 1999

Hattori M. Sakamoto T. Yamagishi T. et al. Metabolism of glycyrrhizin by human intestinal flora. II. Isolation and characterization of human intestinal bacteria capable of metabolizing glycyrrhizin and related compounds. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*; 33: 210-217, 1985

Baba M. Shigeta S. Antiviral activity of glycyrrhizin against Varicella-zoster virus in vitro. *Antiviral Res*:: 99-107, 1987

Hattori T. Ikematsu S. Koito A. et al. Preliminary evidence for inhibitory effect of glycyrrhizin on HIV replication in patients with AIDS. *Antiviral Res*; 11: 255-261, 1989

Pompei R. Flore O. Marccialis MA. et al. Glycyrrhizic acid inhibits virus growth and inactivates virus particles. *Nature*; 281: 689-690, 1979

Numazaki K. Umetsu M. Chiba S. Effect of glycyrrhizin in children with liver dysfunction

הידרוליזה על ידי חיידקי המעי בעלי אנזים ביתא-גלוקורונידאז. היא הופכת לחומצה גליציריטית שנספגת במהירות ומועברת לכבד. לאחר לקיחה של 100 מ"ג גליצריזין ע"י מתנדבים בריאים, לא נמצא גליצריזין בפלסמה, אך נמצאה חומצה גליציריטית בריכוז של פחות מ-200 ננוגרם במ"ל. עשרים וארבע שעות לאחר לקיחת גליצריזין, מצאו גליצריזין בשתן. מכאן ניתן להסיק שחלק מהגליצריזין אינו מתפרק אלא מגיע לשתן בלי שעבר מטבוליזם.

**פרמקולוגיה:** גליצריזין וחומצה גליציריטית מעכבים RNA ו-DNA וירוסים, כולל הפטיטיס A ו-C, הרפס זוסטר, HIV, הרפס סימפלס ו-CMV. גליצריזין והמטבוליטים שלו מעכבים את המטבוליזם של אלדוסטרון בכבד, ומדכאים פעילות של האנזים 5-beta-reductase. עיכוב זה אחראי לפעילות הפסדו-אלדוסטרון של השוש. הדמיון של החומצה הגליציריטית להורמונים הקורטיקו-סטרואידים קשור לפעילות המינרלוקורטיקואידית והגלוקוקורטיקואידית של החומצה הגליציריטית.

בנוסף, יש למרכיבים של השוש פעילות דומה להידרוקורטיזון. הם מעכבים פוספוליפאז A2. In vitro הראו שהחומצה הגליציריטית מעכבת פעילות של COX, וייצור של פרוסטגלנדינים. לאיזופלבנואידים יש השפעה אסטרוגנית.

בין מרכיבי השוש יש כאלה שהם נוגדי חמצון פעילים ומגנים על הכבד. הם מסייעים להורדת רמת האנזימים של הכבד ולשיפור מצב הרקמות בחולי הפטיטיס.

תכשירים ללא גליצריזין משמשים לטיפול באולקוס. הם מגבירים ייצור ריר ואספקת דם לרירית הקיבה, ומחישים את ריפוי הכיב.

**התוויות:** לטיפול בהפטיטיס A, הפטיטיס C כרוני, למחלות זיהומיות הנגרמות ע"י הרפס סימפלס, הרפס זוסטר, CMV, varicella zoster, HIV. לטיפול באפתות, ככיב פפטי, באקזמה, במחלות של דרכי הנשימה, באי ספיקה של הורמונים אדרנוקורטיקואידים.

**התוויות-נגד:** אי ספיקת כליות חמורה, שחמת הכבד.

**שימוש בתקופת ההריון וההנקה:** אינו מומלץ בהריון, אין מניעה לשימוש בעת ההנקה. **תופעות לוואי:** עלול לגרום לעלייה בלחץ הדם. הספונגיים של השוש נקשרים לקולטנים של מינרלוקורטיקואידים בכליות, ומגבירים פעילות של אלדוסטרון.

עלול לגרום לירידה ברמת האשלגן ולצבירה של נתרן, וכתוצאה מכך לבצקות. את התופעות נעלמות אם מפסיקים לקחת את השוש. מחקרים רבים מדווחים שלא נרשמו תופעות לוואי כלל במשך תקופת המחקר. הופעת תופעות הלוואי קשורה למינון שלוקחים ולמשך הטיפול, וכן לרגישות אישית. כמות הצמח שנלקחה יום-יום וגרמה



ראש, עצירות, כאבי בטן עוויתיים, גודש של הלב, יתר לחץ דם, דרמטיטיס. הצמח מומלץ לכל סוג של כאב בחזה, במיוחד לתחושה של כובד ולחץ. הוא מסייע לפתיחת חסימות הנגרמות על ידי גודש בריאות ובסימפונות.

הוא מפחית גודש בלב, ומועיל במקרים של קוצר נשימה.

**התוויות-נגד:** עצבנות, הלם, חולשה, עייפות, הריון.

**הכנות ומינון:** טינקטורה מהצמח הטרי מכינים בריכוז 1:2, ב-95% אלכוהול. המינון 3-10 טיפות.

טינקטורה מהצמח היבש מכינים בריכוז 1:5 ב-50% אלכוהול. מינון: 20-3 טיפות.

טינקטורה של הזרעים 1:5 ב-65% אלכוהול, מינון 3-10 טיפות.

חליטה קרה: 2.5 ג' צמח יבש בתוך 250 מ"ל של מים.

אבקה: 200-600 מ"ג ליום.

שמן לובליה מכינים ממיצוי של הזרעים. משתמשים קודם במעט אלכוהול נקי. משתמשים בשמן לשיכוך כאבים.

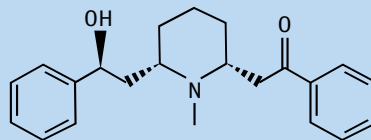
**רפואה מסורתית:** הלובליה הוא אחד הצמחים המפורסמים ביותר בצפון אמריקה. האינדיאנים השתמשו בצמח לשימוש פנימי וחיצוני.

חליטה קרה מהעלים המולצה לטיפול בראומטיזם, בהצטננות, חום גבוה וכיבים. בשימוש חיצוני השתמשו בחליטה הקרה בהסנפה, במקרים של דימום מהאף.

בחליטה מהשוורש השתמשו במקרים של הפרעות בעיכול וכן נגד פרוזיטים במערכת העיכול.

רסק של עלים טריים בצורת קומפרס הומלץ לטיפול בכאבי ראש וכאבים אחרים.

**מרכיבים:** piperidine alkaloids 0.24%-0.48%, כוללים בעיקר לובלין, וכן גם אלקלואידים אחרים פחות ידועים, כגון: lobelanine, lobelanidine **Lobeline**, norlobelanine, lobinine ועוד.



מרכיבים נוספים כוללים גליקוזיד מר, lobelacrין, חומצה כלידונית, שומנים, גומי, רזין ושמן נדיף.

**הלובלין** הוא נוזל צהבהב נמס במים, בעל תגובה אלקלית. הלובלין והמלחים שלו גורמים להקאה. הוא נהרס בחום, ולכן משתמשים בחליטה קרה או בטינקטורה.

**פעילות האלקלואיד לובלין:** ללובלין יש השפעה דומה לניקוטין על מערכת העצבים המרכזית וההיקפית, אבל ההשפעה חלשה יותר. מאז שגילו זאת במאה ה-19 השתמשו בלובליה לטיפול בהתמכרות לטבק. בניגוד לניקוטין, הלובלין אינו מעלה את מספר הרצפטורים הניקוטיניים. הוא מווסת את שחרור הדופמין שמוגבר בהשפעת הניקוטין. מצפים שהלובלין יפעל על התמכרות נוספות. הראו ש-*in vitro* הלובלין מעכב שחרור דופמין בהשפעת methamphetamine. הלובלין אחראי לפעילות הצמח כגורם להקאה.

**פעילות הצמח השלם:** מגביר הזעה, מכייה, נוגד עוויתות, מסייע להרפיה של שרירים, מגביר הפרשת רוק, מרגיע, גורם להקאה.

הלובליה הוא צמח מפזר. הוא מניע את הדם והנזלים כלפי חוץ, ומאפשר שחרור של רעלים החוצה ביחד עם הזיעה.

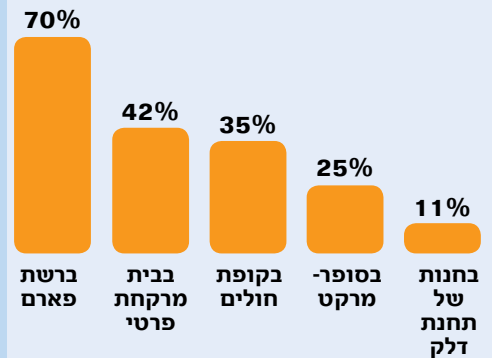
פעילות הלובליה כצמח נוגד עוויתות ומסייע להרפיה מאפשרת את פתיחת החסימות והנעת הדם והנזלים.

**התוויות:** הצטננות, שיעול, ברוניטי כרוני, אסתמה, דלקת גרון, לרינגיטיס, אדמת התכווציות של השרירים, נורלגיה, כאבים עוויתיים, אפילפסיה, הפרעות בעיכול, כאבי

לאפשרות לקנות תרופות ללא מרשם ישירות מהמדף בסוגים שונים של נקודות מכירה.

גם כאן ניתן לראות את תוצאות הפעילות השייווקית והפרסומית של רשתות הפארם. בעוד ש-70% מהצרכנים מודעים לאפשרות לקנות OTC ישירות מהמדף בפארמים, רק 11% מודעים לאפשרות זו בחנויות הנוחות של תחנות הדלק.

**גוף מס' 5 - לגבי כל אחד מסוגי החנויות, האם למיטב ידיעתך אפשר כיום לקנות שם תרופות ללא מרשם?**



**מסקנות:** בסקר האחרון 22% מהצרכנים הצהירו שהם מעדיפים לקנות OTC ישירות מהמדף, ללא עזרת רוקח. בסקר שערך ארגון תל"מ בשנת 2002 הצהירו 22% מהצרכנים שהם יהיו מעוניינים לקנות תרופות ללא מרשם ישירות מהמדף. 5 שנים חלפו מאז, בכלל זה 900 ימי GSA, והפוטנציאל הצרכני לא גדל (יותר נכון - לא "הוגדל" באמצעות חינוך ושינוי תפיסתו). יתרה מכך, בפועל, רק 19% מהצרכנים קונים ישירות מהמדף. משום כך ניתן לסכם בהכללה, ש-900 ימים לאחר מה שאמור היה להיות "מהפכה", לא מוצה אפילו הפוטנציאל הראשוני של השוק. יש הרואים בעובדות אלו כישלון של ה"רבולוציה", ויש הרואים בכך תהליך טבעי והצלחה של ה"אבולוציה".

וכמובן, יש התולים לא מעט אשמה ב"רגולציה".

כך או כך, את מימוש התוכניות וההצהרות שנשמעו בכנס, נבחן בסקר הבא...

הכותבת: מיכל שפיר-לוי - סמנכ"ל שיווק, מכון שריד, שירותי מחקר והדרכה (מנהלת OTC לשעבר של חברת תרו בשנים 2001-2005)

לתגובות ושאלות: Michal@sarid-ins.co.il

### מקורות

- Dwoskin LP. and Crooks PA. A novel mechanism of action and potential use for lobeline as a treatment for psychostimulant abuse. *Biochem, Pharmacol*; 15: 89-98, 2002
- McCurdy. Christopher R. et al. Lobeline: a natural product with high affinity for neuronal nicotinic receptors and a vast potential for use in neurological disorders. *Biologically Active Natural Products: Pharmaceuticals*. Boca Raton, CRC Press, 2000
- Caldecott T. Monograph Lobelia inflata, 2002

## עלו לאויר



### טבע

**מדיה:** ערוצים 1 ו-2, באינטרנט ובעיתונות **מסר פרסומי:** "אקמולי עוזר לך לטפל בילד שלך... בחום" הקמפיין מתבסס על האנימציה של הדמויות המצוירות, המופיעות על גבי אריזות אקמולי: האריה, הדוב, הקנגורו והאפרוח. דמויות החיות, היוצאות מהאריזה, מתגייסות לעזרת האם המבקשת להוריד את החום לבנה התינוק



**משדר פרסום:** מקאן אריקסון



### תרשים 3: האבחנה המבדלת של מחלת ריאות חסימתית כרונית

אבחנה	מאפיינים מרמזים*
מחלת ריאות חסימתית כרונית	התחלה בגיל אמצע החיים תסמינים המחמירים בהדרגה סיפור של עישון ממושך קוצר נשימה במאמץ הגבלת זרימת אוויר שהיא בלתי הפיכה ברובה
אסתמה	התחלה בגיל צעיר (לעתים קרובות בילדות) התסמינים משתנים מיום ליום תסמינים בלילה / מוקדם בבוקר הופעה של אלרגיה, נזלת ו/או אקזמה סיפור משפחתי של אסתמה הגבלת זרימת אוויר הפיכה ברובה
אי ספיקת לב	פצפוצים עדינים בבסיסים בהאזנה צילום החזה מראה לב מורחב, בצקת ריאות בדיקות תפקוד ריאה מראות הגבלת נפח ולא הגבלת זרימת אוויר
ברונכיאיטזיס	כמויות גדולות של כיח מוגלתי מלווה לעתים קרובות בזיהום חיידקי. פצפוצים גסים בהאזנה / התאלות האצבעות צילום CT / חזה מראה הרחבת סמפונות, עיבוי דפנות הסמפונות
שחפת	התחלה בכל גיל צילום החזה מראה תסנין ריאתי או נגעים קשריים אישור בבדיקות מיקרוביולוגיות שכיחות מקומית גבוהה של שחפת
דלקת סמפונות חוסמת Obliterative bronchiolitis	התחלה בגיל צעיר יותר, אצל לא מעשנים ייתכן סיפור של דלקת פרקים שגרונית או חשיפה לאדים CT בנשיפה מראה אזורי צפיפות נמוכה
דלקת סמפונות מפושטת Diffuse panbronchiolitis	רוב החולים הם זכרים ולא מעשנים כמעט כולם סובלים מסינוסיטיס צילום ו-CT חזה מראים אזורים ערוכים, קשריים במרכז האונית וניפוח יתר

\* מאפיינים אלה הם לרוב סממנים של המחלות אך אינם מופיעים בכל מקרה. לדוגמה, אדם שמעולם לא עישן עלול לפתח מחלת ריאות חסימתית כרונית (במיוחד בעולם המתפתח, בו ייתכנו גורמי סיכון אחרים שהם חזקים יותר מאשר עישון סיגריות); אסתמה עלולה להתפתח גם אצל חולים מבוגרים או קשישים.

■ בשלב זה, ייתכן שהמטופל אינו מודע לליקוי בתפקוד הריאות שלו.

**שלב 2. מחלת ריאות חסימתית כרונית בינונית** - החמרה בהגבלת זרימת האוויר ( $FEV_1 < 80\%; 50\% \leq FEV_1 < 70\%$ ; ביחס לצפוי), מלווה בקוצר נשימה בזמן מאמץ.

■ זהו השלב בו חולים פונים בדרך כלל לקבלת טיפול רפואי בגלל תסמיני הנשימה הכרוניים או ההחמרה במחלתם.

**שלב 3. מחלת ריאות חסימתית כרונית חמורה** - החמרה נוספת של הגבלת זרימת אוויר ( $FEV_1 < 50\%; 30\% \leq FEV_1 < 70\%$ ; ביחס לצפוי), קוצר נשימה חמור יותר, סיבולת מאמץ מופחתת והחמרות חוזרות ונשנות המשפיעות על איכות החיים של החולה.

**שלב 4: מחלת ריאות חסימתית כרונית חמורה מאוד** - הגבלה חמורה של זרימת אוויר ( $FEV_1 < 30\%; FEV_1 / FVC < 70\%$ ; ביחס לצפוי, או  $FEV_1 < 50\%$  ביחס לצפוי), בליווי אי ספיקה נשימתית כרונית. תיתכן מחלת ריאות חסימתית כרונית חמורה מאוד (שלב 4) גם כאשר  $FEV_1 > 30\%$  ביחס לצפוי, כאשר קיים סיבוך זה.

■ בשלב זה, קיימת פגיעה ניכרת באיכות החיים וההחמרות עלולות להיות מסכנות חיים.

### אבחנה מבדלת

אבחנה מבדלת חשובה היא אסתמה. אצל חלק מהחולים הסובלים מאסתמה כרונית, לא ניתן להגיע להבחנה ברורה בין אסתמה למחלת ריאות חסימתית כרונית באמצעות שיטות ההדמיה והבדיקות הפיזיולוגיות הקיימות. אצל חולים אלה, הטיפול הנהוג כיום דומה לטיפול באסתמה. בדרך כלל קל יותר להבחין בין אבחנות פוטנציאליות נוספות לבין מחלת ריאות חסימתית כרונית (תרשים 3).

### המשך המאמר - בגליון הבא



רוקסט® *אלא מרשק רוקא*



■ הצהרה האומרת שאין לקחת בו-זמנית תרופות בעלות מרכיבים אלה.

במידה שהרכיבים יעילים ובטוחים, לא הביעה הוועדה התנגדות לכך שתרופות המכילות קומבינציה של מרכיבים יותרו לשימוש בילדים מגיל שנתיים עד 12 (2).  
בדרך כלל מאמץ ה-FDA את החלטות הוועדות המייעצות שלו. אך במסיבת עיתונאים שהתקיימה לאחר הדיונים, אמר בכיר ב-FDA, שלדעתו על ה-FDA לבחון היטב את הנתונים וההמלצות כדי להחליט על דרך הפעולה. ה-FDA יצטרך לעבור תהליך חקיקה על מנת לשנות את התוויות של התרופות, דבר העשוי להימשך שנה או אף יותר. הבכיר גם אמר שה-FDA יצא בקרב בהמלצה זמנית לציבור בעניין.

הוועדות דנו באופן נרחב בשאלה אם נתוני היעילות של תרופות אלה יכולים לעבור אקסטרפולציה ממבוגרים לילדים, והצביעו שהאקסטרפולציה אינה מתאימה לילדים מתחת לגיל 12. הצבעה זו היתה מנוגדת לייעוץ שקיבל ה-FDA לפני כ-30 שנה מהפאנל המקורי בנושא צינון/שיעול. האקסטרפולציה ממבוגרים לילדים נעשית גם לגבי תרופות אחרות. לכן, ה-FDA יצטרך לתת את דעתו לשאלה אם המלצת הוועדות רלוונטית רק בנושא שיעול/צינון, או שיש לה השלכות רחבות יותר. למשל, לרבות מהתרופות נגד צינון יש התוויות נוספות בתוויות, המבוססות על המונוגרף של ה-FDA (כמו אנטי-היסטמינים המתווים גם לאלרגיה). ה-FDA יצטרך להחליט מהן ההשלכות של התוויות אלו לגבי קדחת השחת, למשל, או תסמינים אחרים. הוועדות גם ציינו שניתן יהיה ליצור שילובים בתרופות אלה, אך ורק אם הוכחו הבטיחות והיעילות של הרכיבים הנפרדים בילדים מעל גיל שנתיים ומתחת לגיל 12. ה-FDA שאל את הפאנל לגבי הרכיבים, מתוך דאגה שמא מטפלים ישתמשו בכמה מוצרים ולא ישימו לב לכך שאותו מרכיב חוזר בכמה מהתרופות. הוועדות מעודדות ביצוע שיפורים בנוגע לבטיחות בתוויות, בהוראות למינון ובכלי קיבול למנה (3). APHA - American Public Health Association גם המליץ שה-FDA ישקול לעשות סטנדרטיזציה של מינוח יחידת המינון על מנת להפחית בלבול, וקרא לסוכנות לפעול נגד שימוש באותו שם מותג, או נגד הרחבת מותג במוצרי OTC בעלי חומרים פעילים שונים (3).

כמה מחברי הוועדה שאלו אם ניתן לעשות מחקרים רחבי היקף שיאתרו תופעות לוואי נדירות יחסית בשימוש בתרופות אלה. ד"ר גריפין, פרופ' בביה"ס לרפואה באוניברסיטת

**המשך בעמוד 38**

## השימוש בתרופות ללא מרשם לטיפול בשיעול ובצינון בקרב ילדים מתחת לגיל 6

שהצביעו על אפקטיביות כזו. הוועדות גם ביקשו שיבוצעו מחקרים זהירים להוכחת יעילותן של תרופות אלו בילדים, דבר שעשוי להימשך בין שנתיים לשלוש שנים, לפחות (3).

**בטיחות:** הדיון באשר לבטיחות השימוש בתכשירי OTC לטיפול בשיעול ובצינון התמקד במקרים של שימוש מוטעה, מינון-יתר בשוגג, ומנות גדולות. העצומה לא התייחסה באופן ספציפי לבטיחות של תרופות OTC לשיעול ולצינון בילדים מתחת לגיל 6, כאשר השימוש נעשה בכפוף להוראות שעל התוויות ובהשגחת רופא. לאחר השימוש הנרחב בתכשירי OTC לשיעול ולצינון במהלך מספר עשורים, קיים דיווח על תופעות לוואי רציניות. הוועדות רוצות להבין מדוע מקרים אלה מתרחשים ואיך ניתן להפחית היארעות של מקרים הניתנים למניעה.

**המלצות הוועדה היו:** לסקור שוב את נתוני הבטיחות הקיימים, לבצע מחקרי בטיחות גדולים, לבצע מחקרי פוסט-סיווק גדולים, וכן להנהיג פיקוח יותר סיסטמטי מזה הנהוג כיום. כמו כן, המלץ לעשות סטנדרטיזציה של מינונים, סטנדרטיזציה של אמצעי מינון (dosing devices), סטנדרטיזציה של ניסוח התוויות וסטנדרטיזציה של יחידות המידה בתכשיר. לפי המידע הקיים, הסיכון הגדול ביותר למינון מוטעה מתרחש כאשר התווית אינה מכילה מידע לגבי המינון. לכן, ההמלצה היא שבכל התכשירים יהיו על התוויות הנחיות למינון, לפי קבוצות הגיל שמתור להן להשתמש בתרופה (2).

בהתבסס על הדיונים בנוגע ליעילות ולבטיחות, הצביעה הוועדה ברוב קולות (21 מול 1) שהמרכיבים הללו (אנטי-היסטמינים, מפחיתי גודש באף ומדכאי שיעול) לא יותרו לשימוש בילדים מתחת לגיל שנתיים לטיפול בהצטננות (common cold). היה גם רוב (13 מול 9) בעד אי שימוש במרכיבים הנ"ל להתוויית הצטננות בילדים מגיל שנתיים ועד שש. הוועדה גם אישרה את שימושם בילדים מעל גיל שש ומתחת לגיל 12 (ברוב של 15 מול 7) (2).

### הומלץ שהתוויות תכלול את הנתונים הבאים:

- רשימת המרכיבים, חוזק התרופה וריכוזה - על חזית התוויות.
- הסרת הכיתוב "הומלץ ע"י רופא" ומשפטים דומים, מהפאנל הקדמי.
- הסרת תמונות של תינוקות וילדים מהקופסה.
- התוויות לגבי מי לא צריך לקחת את התרופה.

ב-18-19 באוקטובר 2007 התכנסו יחדיו שתי ועדות מייעצות של ה-FDA: הוועדה המייעצת לתרופות ללא מרשם רופא והוועדה המייעצת הפדיאטרית. הסיבה להתכנסותם הייתה עצומה אזרחית שקיבל ה-FDA, שדרשה ממנו לפעול להתוויה מחדש של תרופות ה-OTC נגד שיעול וצינון. בעצומה נטען שתרופות אלה אינן בטוחות או אינן יעילות בקרב ילדים מתחת לגיל 6. יעילותם של החומרים הפעילים לטיפול בשיעול וצינון מבוססת על אקסטרפולציה של יעילותם במבוגרים. חשוב לציין שלמרות שהעצומה דורשת מה-FDA לנקוט פעולה בנוגע לילדים מתחת לגיל 6, אקסטרפולציית היעילות היתה גם בעבור ילדים מתחת לגיל 12. לכן, כל הפעולות המומלצות בעבור ילדים מתחת לגיל 6 יכולות להיות רלוונטיות גם לגבי ילדים מתחת לגיל 12. המוצרים שנכללים במונוגרף הסופי נחשבים לתכשירים מקטגוריה GRASE I (generally recognized as safe and effective). במידה שתתקבל החלטה על צורך במחקרים חדשים בתכשירים אלה, צריך יהיה לחוקק חוק כדי להעביר אותם לקטגוריה II (Not generally recognized as safe and effective). במידה שהמחקרים החדשים הנדרשים אינם מבססים יעילות או בטיחות, אזי תידרש הפסקת השיווק של התכשירים האמורים (2).

### יעילות:

הוועדות הגדירו שתי קבוצות גיל - האחת של ילדים עד גיל שנתיים, והשנייה של ילדים מגיל שנתיים ועד גיל 12. הוועדות הצביעו פה אחד שלא ניתן לעשות אקסטרפולציה של נתונים ממבוגרים לגבי ילדים בני פחות משנתיים, ביחס לאינדיקציות של שיעול וצינון. ברוב קולות (21 מול 1) החליטו הוועדות שלא ניתן לעשות אקסטרפולציה כזו גם בילדים מגיל שנתיים עד 12. הוועדה קבעה פה אחד שמחקרים קליניים בילדים מתחת לגיל 12 חיוניים כדי לתמוך ביעילות התכשירים בילדים שגילם פחות מ-12 (2). הוועדות הצביעו (13 מול 9) בעד ההמלצה שתרופות OTC לטיפול בצינון ובשיעול לא יותרו לשימוש בילדים מגיל שנתיים עד שש. הוועדות גם הצביעו ברוב קולות (21 מול 1) בעד המלצה שהמוצרים לא יותרו לשימוש בילדים מתחת לגיל שנתיים. לעומת זאת הצביעו הוועדות (15 מול 7) נגד הצעה שהתנגדה לשימוש בתרופות הללו בילדים שבין גיל 6 לגיל 12.

חברי הפאנל לא אמרו שהתרופות אינן יעילות בילדים, למרות שכמה מהם היו סקפטיים בעניין זה. אך טענו שלא היו מספיק מחקרים





## ההתמודדות של המרכז הרפואי הדסה ירושלים במניעת טעויות

במישור הארצי, וניתן לעיין בהם באתר האינטרנט של ב"ח הדסה.

כמו כן, לאחר שהוברר כי קיימים ליקויי "הבנת הנכתב", הוכנס לשימוש בכל המחלקות הקליניות בביה"ח דף מובנה לרישום הוראות רפואיות, שפותח במסגרת הוועדה. הדף מנחה את נותן ההוראה ואת מי שמעתיק את הנתונים ל"קרדקס", לעשות זאת בהתאם לנוהלי משרד הבריאות והדסה. החדרת הדף החדש לתודעה לוותה בהוצאת חוברת הנחיות לרישום נכון של הוראות לטיפול.

במקביל, שוקדת הוועדה על תכנון גיליון הוראות טיפול ממוחשב כחלק ממחשוב התיק הרפואי. הוועדה גם מסייעת ביישום שיפורים בתחום הנדסת אנוש ברמה מחלקתית ומוסדית. לדוגמה: שותפות והובלה בתכנון/ארגון מחדש של חדרי תרופות, שינוי אריזות של תרופות ותמיסות, עיצוב מדבקות זהירות, וכן פעולה הסברתית בקרב חברות התרופות.

חברי הוועדה שותפים להוראת הנושא בקרב סטודנטים לסייעוד רפואי. כן תוכננה לומדה אינטראקטיבית בנושא רישום הוראות לטיפול, כחלק מתוכנית אוריינטציה לרופאים חדשים בביה"ח. בשנת 2003 עלה לאוויר אתר האינטראנט של הוועדה. במסגרת הוועדה נערכים גם סקרים שונים בנושא בטיחות במתן תרופות, ומתנהלת פעילות במסגרת תת-ועדות רב-מקצועיות לקידום נושאים הקשורים לבטיחות במתן תרופות. אלו הן רק חלק מפעילויות הוועדה.

ניתן לומר כי הפעילות בהדסה למניעת טעויות משמשת מקור ללמידה וחיקוי בבתי חולים נוספים בישראל, כשהמטרה המשותפת היא לשפר את בטיחות הטיפול בחולה.

תגובות ניתן לשלוח לצבי לוינהר:  
zvilevinhar@gmail.com

גישה ניהולית זו בהתמודדות למניעת טעויות רפואיות וטעויות בתרופות במוסד.

מאז שנת 2000 פועלת במרכז הרפואי הדסה ירושלים ועדה בין-תחומית, שמטרתה לקדם את הבטיחות במתן תרופות. בוועדה חברים אחיות, רוקחים, רופאים ומנהלים. את פעילות הוועדה מרכזים: נורית פורת - מרכזת תחום איכות קלינית בסייעוד וי"ר הוועדה לאיכות ומניעת טעויות בתרופות; מגר' רבקה שובל - מנהלת שירותי הרוקחות; פרופ' מאיר ברזיס יו"ר הוועדה לאיכות קלינית ומניעת טעויות; ופרופ' יואל דונחין, אשר מוביל את נושא הבטיחות בבית החולים וברחבי הארץ.

הוועדה המשותפת היא מודל שמצליח להניב פעילויות מגוונות לשיפור הבטיחות הרפואית ומתן התרופות במרכז הרפואי הדסה בירושלים. הוועדה שינתה את התרבות הארגונית, תוך מובילות ניהולית המעודדת דיווח וסקיפות לגבי אירועים הקשורים בטעויות רפואיות וטעויות במתן תרופות. הוועדה גם יצרה מסגרת מקצועית ומבנית לדיון באירועים של תקלות במתן תרופות ולערכת תחקירים, תוך שיתוף הצוות כולו. הגישה היא מערכתית, אינה מענישה ומעודדת דיווח.

במסגרת זו פותח כלי לביצוע תחקירי אירועים בתרופות וקיים צוות של מתחקרים שעברו הכשרה לכך. הוועדה מהווה כתובת עבור פונים רבים: מחלקות ופרטים, בנושא בטיחות במתן תרופות.

בשנת 2003 הוכנסה לשימוש תוכנה לעיבוד וניהול תחקירי אירועים בתרופות. בסיס הנתונים הוא מאגר המאפשר לשקף נתונים, להצביע על נקודות תורפה ולסכם פעולות שנעשו לשיפור המצב. סיכומי האירועים העיקריים מתפרסמים בדף מידע מדי חודש. עד כה פורסמו 36 דפי מידע הזוכים להכרה

בטיחות החולה מוכרת בשנים האחרונות כבעיה רצינית בתהליך הטיפול הרפואי. הטיפול הרפואי נועד לעזור ולסייע להחלמתו ולהבראתו של החולה, אבל לעתים הוא גורם לחולה נזק בלתי צפוי, נזק שבדרך כלל מקורו בטעות רפואית או טעות בתרופה, תקשורת לקויה, מערכת עמוסה וכד'.

עובדי מערכות הבריאות - אחיות, רוקחים ורופאים - מערכות בריאות וחולים ברחבי העולם עומדים בפני מצבים דומים הגורמים לטעויות בתרופות. זאת, למרות ההתקדמות הרבה במערכות הבריאות בעולם ובטיפול הרפואי המודרני.

מחקרים ותוכניות שהצליחו מוכיחים שביכולתנו להקטין משמעותית את כמות הטעויות. האמצעי החשוב ביותר לצמצום ומניעה של טעויות רפואיות וטעויות בתרופות הוא החלפת תרבות הענישה וחיפוש האשם - בתרבות שתאפשר ללמוד מהטעות שנעשתה. הכוונה צריכה להיות כיצד למנוע את הישנות הטעות בזמן אחר או במקום אחר, ויישום תהליך שיוכל למנוע את הישנות הטעות בכל הרמות הטיפוליות.

הוכח שמערכות בריאות שאימצו תרבות חדשה זו, מספקות רפואה בטוחה יותר לחולים. כדי להשיג שיפור בבטיחות הרפואית, יש חשיבות מרכזית למנהיגות רפואית שתיצור מובילות במחקר, בתהליכים ובפרוטוקולים, ותעודד את הבטיחות הרפואית, תוך יצירת תרבות של בטיחות בכל הרמות הטיפוליות.

המרכז הרפואי הדסה בירושלים, על שתי שלוחותיו - בעין כרם ובהר הצופים, אימץ גישה זו. הנהלת המוסד, בראשות המנכ"ל פרופ' שלמה מור יוסף, ומנהלי המוסדות פרופ' צבי שטרן ודר' יאיר בירנבאום, אימצו





לא ברורה, המלצת הוועדות להורים ברורה וחד-משמעית: לא לתת לילדים צעירים תרופות נגד צינון הנמכרות ללא מרשם רופא (4).

**מקורות**

1. Drug Topics Daily News, Oct 3, 2007
2. www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder07.htm.
3. Foxhall. K., Drug Topics, Nov 19, 2007
4. Gardiner. H., The New York Times, October 20, 2007
5. http://www.nytimes.com/2007/10/20/washington/20fda.html?\_r=3&hp&oref=slogin&oref=slogin&oref=slogin

- Triaminic Infant & Toddler Thin Strips Decongestant
- Triaminic Infant & Toddler Thin Strips Decongestant Plus Cough
- TYLENOL Concentrated Infants' Drops Plus Cold
- TYLENOL Concentrated Infants' Drops Plus Cold & Cough

כיום ישנן כ-800 תרופות נגד צינון המיועדות לילדים ונמכרות בארה"ב. הורים מוציאים מדי שנה כ-500 מיליון דולר על תרופות אלו. למרות שהתוצאה של ההמלצות לגבי השוק

Vanderbilt, ציטט כמה מחקרים גדולים שנעשו לגבי תרופות אחרות, וציין שאולי זה יהיה מעבר ליכולתם ולמחויבותם של היצרנים לעשות מחקרים כאלה, אבל זה יכול להיות אינטרס של הציבור והממשלה לתמוך במחקרים מסוג זה, מאחר שתרופות אלה נמצאות בשימוש ע"י כמחצית האוכלוסייה. בעדותו לפני הדיון בוועדות, אמר וויני לנדיס, נשיא איגוד הרוקחים בארה"ב, לפאנל כי למרבה הצער, למרות המלצות הרופאים שלא להשתמש בתרופות לשיעול ולצינון בילדים מתחת לגיל 6, הורים בכל זאת נותנים תרופות אלה לילדיהם מתוך רצון נואש לעזור להם במשהו. זוהי בעיה של בטיחות המשתמש, והיא נפוצה יותר ממה שנוטים להודות.

והיא נפוצה יותר ממה שנוטים להודות. Johnson & Johnson, Wyeth, Novartis נוספות החליטו למשוך מהמדפים את כל התרופות נגד הצטננות ושיעול, הנמכרות לתינוקות ללא מרשם רופא, עקב הסיכון למינון-יתר. יחד עם זאת הודיעו היצרנים כי ייאבקו נגד המלצות הוועדות. נשיאת ארגון הסחר Consumer Healthcare Products Association (CHPA), המייצג את יצרני התרופות, טענה כי מרבית הסכנות בשימוש אינן נובעות מבעיית בטיחות אלא עקב שימוש לא נכון בתרופות, כמו מנת-יתר, דבר שניתן לפתור על ידי הסברה. לכן, ה-CHPA התנדב להוריד את התרופות מהמדפים ואף המליץ ל-FDA לשנות את התווית על התרופות הללו מ"שאל את הרופא לפני השימוש" ל"אסור בשימוש בקרב ילדים מתחת לגיל שנתיים".

לעומתה טענו נציגי ה-FDA שאין כל הוכחות שתורפות אלו אכן מסייעות בסימפטומים של הצטננות בילדים, ויש לערוך מחקרים נוספים (4,2). חלק מהמוצרים שנמשכו מהמדפים כוללים pseudoephedrine - חומר שיוגבל בהמשך השנה כאשר מספר תקנות חדשות ייכנסו לתוקף. נראה כי חברות התרופות יחליפו חומר זה ב-Phenylephrine.

**התרופות שיוורוד מהמדפים על פי ה-CHPA:**

- Dimetapp Decongestant Plus Cough Infant Drops
- Dimetapp Decongestant Infant Drops
- Little Colds Decongestant Plus Cough
- Little Colds Multi-Symptom Cold Formula
- PEDIACARE Infant Drops Decongestant (containing pseudoephedrine)
- PEDIACARE Infant Drops Decongestant & Cough (containing pseudoephedrine)
- PEDIACARE Infant Dropper Decongestant (containing phenylephrine)
- PEDIACARE Infant Dropper Long-Acting Cough
- PEDIACARE Infant Dropper Decongestant & Cough (containing phenylephrine)
- Robitussin Infant Cough DM Drops

**חשוב לזכור**

**מאת הילה זוהר-קונטנטה**

הילה זוהר-קונטנטה - רוקחת קלינית, מרכז רפואי תל אביב

**כמה עובדות על מעכבי האנזים 5-Alpha Reductase**

**בטיפול ב-BPH- Benign Prostatic Hypertrophy - הגדלה שפירה של הערמונית**

טיפול בחומרים הללו גורם לירידה ברמת ה-DHT בסרום, ירידה בנפח הערמונית, והגברת קצב זרימת השתן אצל הסובלים מ-BPH. אחרי 6 חודשי טיפול במינון של 5mg ביום, רמת DHT בסרום יורדת לרמה של סירוס, ללא כל השפעה על רמת ה-Testosterone בסרום. בטיפול ב-BPH נצפתה ירידה של 18% בנפח הערמונית לאחר 12 שבועות של טיפול, ושל 28% לאחר 6 חודשי טיפול. מומלץ טיפול של 6 חודשים לפחות, כדי להגיע לאפקט מקסימלי. אופן המתן: טבליה 1 ביום, עם או בלי אוכל.

אין לתת את התרופה:

- במצבים של אלרגיה לתרופה או לאחד ממרכיביה ■ לנשים (במיוחד לא בהריון) ■ לילדים

יש להיזהר במתן של התרופה:

- לחולים במחלת כבד, בשל מטבוליזם כבדי ■ בחסימה בדרכי השתן

שימוש בתרופה עלול לגרום לירידה מטעה ברמת prostate-specific antigen (PSA) בסרום.

**תופעות לוואי:**

- בעיות בזקפה (3.7%), ירידה בליבידו (3.3%), ירידה בנפח הפליטה (2.8%), ישנה ירידה בשכיחות תופעות הלוואי הללו בטיפול ממושך, והן הפיכות בהפסקתו. ■ כאב באשכים ■ רגישות והגדלה של השדדים ■ רגישות יתר, פריחה, גרד ואורטיקריה

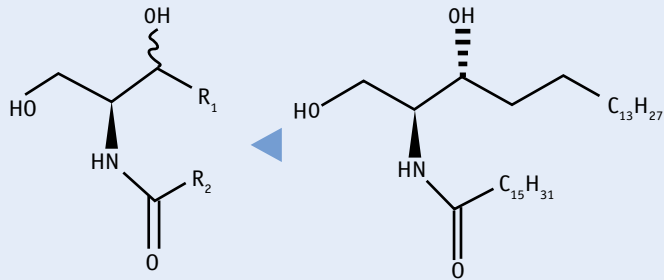
יש לבצע בדיקה לשלילת סרטן הפרוסטטה לפני תחילת הטיפול, ובאופן תקופתי.

**מכשירים משוקים:**

- Finasteride 5mg (PRO-CURE) ■ Dutasteride 0.5mg (AVODART)

## סינתזה של אנלוגים לטיפול במחלת ריאה חסימתית כרונית (COPD)

6-1 קבוצות להתמרה על עמדה  $R_2$ . עם סיום הסינתזות וקבלת האנלוגים, ביצעו החוקרים רצף בדיקות ביולוגיות שמטרתן לקבוע את מידת הרעילות, מידת ההשפעה על מחזור החיים של התא, ומידת "השריית" האפופטוזיס.

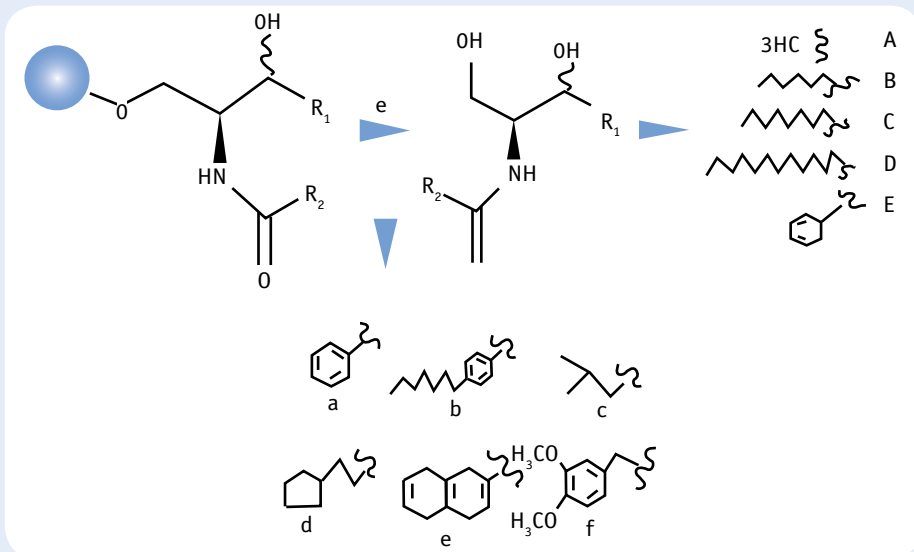


**איור 1:** מימין: מולקולת ה-Ceramide בצורה המחוזרת (dihydroceramide). משמאל: המקומות המיועדים להתמרה ( $R_1$  ו- $R_2$ ) לשם יצירת האנלוגים

רעילות לתאים נעשתה בעזרת מבחן MTT הנותן אינדיקציה לכמות התאים החיים (כך שירידה מרמזת על פגיעה בגדילת התאים, אפופטוזיס או נקרזיס). הניסוי נערך על ידי חשיפת תאי נאדיות הריאה ממקור אנושי לכל אחד מהאנלוגים למשך שלושה ימים. תוצאות מבחן הרעילות הראו כי עלייה באורך השרשרת המותמרת על גבי עמדה  $R_1$  הביאה

איור 1 מתאר את מולקולת ה-Ceramide בצורתה המחוזרת (dihydroceramide), ואת המקומות המיועדים להתמרה ( $R_1$  ו- $R_2$ ) לשם יצירת האנלוגים. בידי החוקרים היו 13 קבוצות בעלות פוטנציאל כימי להיקשר לעמדה  $R_1$ , ו-22 קבוצות בעלות פוטנציאל כימי להיקשר לעמדה  $R_2$  - סה"כ פוטנציאל לסנתז 286 מולקולות. מכיוון שבדיקתם של כל האנלוגים הפוטנציאליים תאריך זמן רב ותעלה הון, על החוקרים היה לברור את אלו שישקפו בצורה הטובה ביותר את המגוון כולו. יתרה מזו, לכל האנלוגים ישנם שני מרכזים קיראליים, עובדה שמקשה עוד יותר את מלאכת

האפיון. בשל כך, השתמשו החוקרים בתוכנת מחשב (PRALINS program) המביאה בחשבון את שלושת הממדים: פני השטח, התכונות הפיסיקליות כגון המטען החשמלי של כל אחת מהמולקולות, ובוחרת אנלוגים שיתנו ייצוג הולם של לפחות 90% מכלל 286 האפשרויות. כך בחר המחשב 30 אנלוגים (איור 2) על ידי בחירת 5 קבוצות להתמרה על עמדה  $R_1$



**איור 2:** משמאל: הנגזרות הפוטנציאליות, סה"כ 30, המתקבלות על ידי שילוב של 5 מתמירים אפשריים בעמדה ( $R_1$  A-E) ו-6 מתמירים אפשריים (a-f) על גבי עמדה  $R_2$

### מאת בעז מזרחי ואבי דומב

מחלת ריאות חסימתית כרונית (COPD - Chronic Obstructive Pulmonary Disease) היא שם כולל לקבוצת מחלות המקשות על הנשימה. המחלה מתפתחת לאט, תחילה כקושי בנשימה וייצור ליחה מוגבר, והופכת בהדרגה לבעיה המצריכה עזרה רפואית.

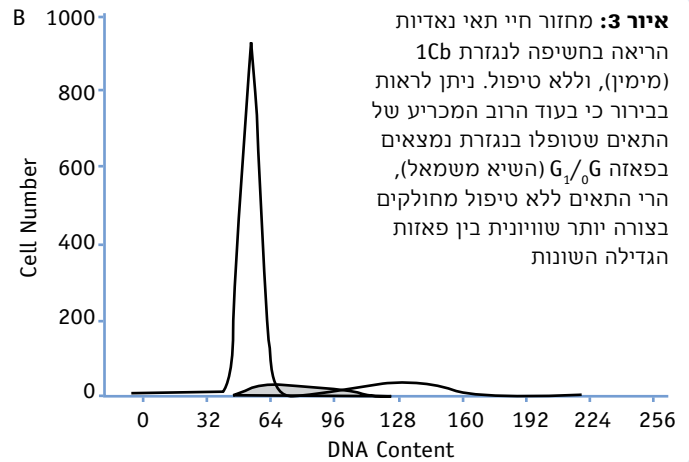
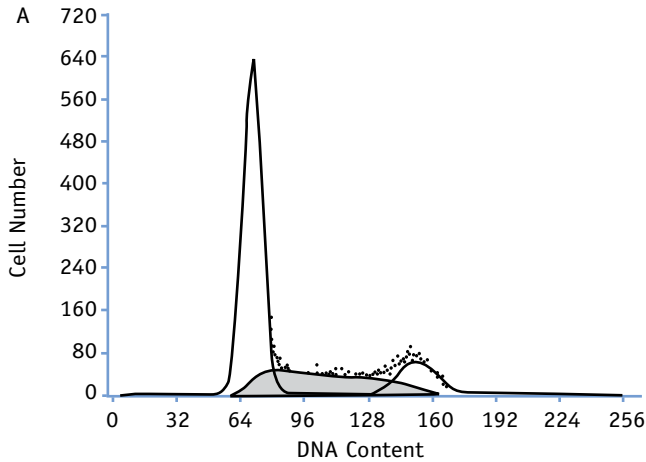
ההחמרה מתבטאת בברונכיטיס כרונית, דלקת של הריריות המצויות בצינורות דרכי הנשימה, או באמפיזמה - נפחת הריאות, מצב בו הרקמה האלסטית הבריאה של הריאות נהרסת והריאות אינן יכולות להשתחרר מהאוויר. דבר זה גורם ללחץ על הסמפונות והאדם חש שאין לו מספיק אוויר.

כ-85%-90% ממקרי מחלת הריאה הכרונית מופיעים בקרב מעשנים. המחלה מופיעה לרוב כאשר אחד ממרכיביה דומיננטי יותר מהשני - הברונכיטיס הכרונית או הנפחת - אם כי אצל רוב המעשנים הכבדים ניתן לראות סממנים של שני התסמינים.

חולי הנפחת מאופיינים לרוב במבנה גוף רזה, כיוון שהם מוציאים אנרגיה רבה מאוד כדי לנשום. אלה מהווים 40% מהחולים במחלה. ברור כי המניעה היעילה ביותר היא הפסקת העישון. אמצעים נוספים להילחם בהתפשטות המחלה ננקטים על ידי הרשויות, וכוללים שיפור איכות האוויר ע"י החלפת הבניין לנטול עופרת ומעבר לשימוש בגז טבעי.

הטיפול התומך הקבוע ניתן באמצעות מוקולטיים - תרופות לשחרור הליחה, מרחיבי סמפונות, וסטרואידים הנלקחים בשאיפה. התרופות אינן מרפאות את המחלה, אך מקלות על התסמינים והביטויים שלה. אצל חולים קשים יש צורך בשיקום הריאות ע"י חיזוק שרירי הנשימה, המעניקים תמיכה בעת הנשימה - בשילוב עם תרגילי תנועה של הזרועות והסרעפת, המסייעים בשחרור הליחה.

Ceramide הינו מטבוליט שומני המהווה גורם חשוב בוויסות מחזור החיים של תאים רבים בגוף, כולל תאי נאדיות הריאה. תוספת של Ceramide למרווח הבין-תאי מביאה לעיכוב במשך מחזור חיי התא, לירידה בהתמיינות התאים ולעיכוב באפופטוזיס (סיום חיי התא במנגנון הרס פנימי). מכיוון שמחלת ריאות חסימתית כרונית מאופיינת בין היתר בהרס האיוון בין האפופטוזיס ליצירתם של תאים חדשים, העלתה קבוצה מאוניברסיטת ברצלונה את ההשערה שמתן חיצוני של אנלוגים של Ceramide יכול להקטין את התקדמות המחלה.



**איור 3:** מחזור חיי תאי נאדיות הריאה בחשיפה לנגזרת 1Cb (מימין), וללא טיפול. ניתן לראות בבירור כי בעוד הרוב המכריע של התאים שטופלו בנגזרת נמצאים בפאזה  $G_1/G_0$  (השיא משמאל), הרי התאים ללא טיפול מחולקים בצורה יותר שוויונית בין פאזות הגדילה השונות

כרונית, שופכות אור על מנגנון הפעולה של המטבוליט Ceramide. בעתיד ינסו החוקרים להתחקות אחר המנגנון הביוכימי של המטבוליט, תוך התמקדות במנגנון ההעברה התאי (signal transduction) ובתהליכי אפופטוזה. למרות זאת, יש לזכור כי מחלה זו, ברוב המכריע של המקרים, אינה גזירה משמיים וראוי שמרבית התקציבים יופנו להסברה ולמניעת עישון.

27% ו-2.7%, בהתאמה.  $G_2$ ,  $G_0$ ,  $G_1$  מתארים סדרת האירועים המתרחשים במהלך חייו של תא מרגע היווצרותו מתא הורה עד להתפצלותו לתאי בת. סדרת התהליכים היא מחזורית כיוון שהיא מתחדשת שוב ושוב.  $G_1$  (מלשון Gap - מרווח): השלב המקדים לחלוקת DNA; S: בשלב זה ה-DNA מוכפל;  $G_2$ : השלב שלאחר הכפלת ה-DNA;  $G_0$  הוא שלב כאשר שלב  $G_1$  מופסק).

לעלייה ברעילות, בעוד שהקבוצה הארומטית (E) ביטלה כמעט לחלוטין את הרעילות של 5 מתוך 6 האנלוגים בהם לקחה חלק. כדי לקבל מידע על הפעילות מונעת האפופטוזה של האנלוגים, נבדקה היעילות של כל אחד מן האנלוגים בריכוזים ובזמני חשיפה שונים בעזרת flow cytometry (שיטה לספירה, מיון וסיווג חלקיקים/תאים המורחפים בנוזל). תוצאות הבדיקה של הנגזרת 1Cb (זוהמותמת בקבוצה C בעמדה 1 ובקבוצה b בעמדה 2 - ראה איור 2) מתוארות באיור 3, ומראות כי ב-92.6% מהתאים שטופלו בנגזרת נעצרו בפאזה  $G_1/G_0$ , 3.4% בשלב S, ו-4% ב- $G_2$ . לעומת זאת, בקרב תאי הבקרה (ללא טיפול) נעצרו בפאזה  $G_1/G_0$  70.3% ובשלב S ו- $G_2$

תוצאות אלו, שחזרו על עצמן גם עם שאר האנלוגים שעברו את מבחן הרעילות, תומכות בהשערה שלחומרים אלו יכולת לעכב אפופטוזיס על ידי מניעת הפאזות המתקדמות במחזור חיי התא. תוצאות מחקר זה, מלבד היותן בסיס לפיתוח עתידי של תרופות למחלת ריאה חסימתית

**הכותבים:** המחלקה לכימיה תרופתית וחומרי טבע, ביה"ס לרוקחות, האוניברסיטה העברית

**מקורות:**

Gemma Villorbina et, al. Bioorganic & Medicinal Chemistry; 15, 50-62, 2007



השיער. כאשר מפסיקים ליטול את התרופה, מתחדש תהליך נשירת השיער בתוך מספר חודשים.

**שאלה מס' 4 - תשובה: א**

על פי פרסומי החברה, פחות מ-2% מהגברים שהשתתפו במחקרים קליניים דווחו על תופעות הקשורות בתפקוד המיני, אך בשיעור שלא נבדל מקבוצת הביקורת: גברים שנטלו תרופת דמה דיווחו על תופעות לוואי בשכיחות דומה. תופעות לוואי אלו נעלמו עם הפסקת הטיפול ולעתים אף כאשר הטיפול נמשך. בשאלון הערכה עצמית, דיווחו הגברים שהשתמשו בפרופוסיה כי שביעות רצונם מחיי המין שלהם לא השתנתה. במינון של 5mg (המתווה לטיפול ב-BPH) נצפו תופעות הקשורות בתפקוד המיני בשיעור גבוה יותר.

**שאלה מס' 2 - תשובה: ב**

על פי פרסומי החברה, שני שלישים מהגברים הנוטלים פרופוסיה יכולים לצפות לצמיחה מחודשת של השיער. במחקר קליני בהשתתפות 1,553 גברים בגילאי 18-41, בדק צוות מומחים ברפואת עור את המטופלים, על מנת להעריך את "התועלת הגלויה" של התרופה. בתום שנתיים, אצל 66% מהגברים שטופלו ב-Propecia נראתה עלייה בצמיחת השיער, בהשוואה ל-7% בלבד מבין אלה שטופלו בתרופת דמה.

**שאלה מס' 3 - תשובה: ג**

יש להשתמש ב-Finasteride 1mg מדי יום, במשך שלושה עד שישה חודשים לפחות, לפני שניתן להבחין בתועלת גלויה: האטת הנשירה. יש להמשיך וליטול את התרופה כדי לשמור על

## בחן את עצמך

### תשובות לשאלות מעמ' 21

**שאלה 1 - תשובה: ג**

מעכבי האנזים 5-Alpha Reductase משמשים בטיפול ב:

■ הגדלה שפירה של הערמונית

(BPH - Benign Prostatic Hypertrophy): Procure 5mg, Avodart 0.5mg

■ נוגדי התקררות בגבר: Propecia 1mg

■ התוויות לא מאושרות: הירסוטזים בגבר, סרטן הפרוסטטה - מניעה וטיפול (עדויות סותרות) Finasteride הוא חוסם של האנזים 5-Alpha Reductase, במיוחד סוג 2. Dutasteride חוסם הן את סוג 1 והן את סוג 2 של האנזים. שתי התרופות חוסמות את ההפיכה של Testosterone ל-Dihydrotestosterone (DHT).

previously treated with methotrexate. Humira can be given as monotherapy in case of intolerance to methotrexate or when continued treatment with methotrexate is inappropriate.

Humira has been shown to reduce the rate of progression of joint damage as measured by X-ray and to improve physical function, when given in combination with methotrexate.

**Psoriatic arthritis**

Humira is indicated for the treatment of active and progressive psoriatic arthritis in adults when the response to previous disease-modifying anti-rheumatic drug therapy has been inadequate.

Ankylosing spondylitis Humira is indicated for the treatment of adults with severe active ankylosing spondylitis who have had an inadequate response to conventional therapy.

**שם בעל הרישום:** Abbott Laboratories S.A  
**איש קשר:** בניטה / גלית טל': 03-7691000

**הערה:** חולים המטופלים ב-Humira מוזמנים לקבל שירות אחיות צמוד להדרכה ראשונית ללא עלות. טל' לתיאום: 1-700-70-25-40



**יצרן:** Ferring GmbH, Germany  
**בעל רישום:** Ferring Pharmaceuticals Ltd.  
Tel: 04-6309500



**הפסקת השיווק של התכשיר HIVID**

חברת רוש פרמצבטיקה (ישראל) בע"מ מבקשת להודיע על הפסקת השיווק של התכשיר היביד טבליות 0.75 מ"ג. התכשיר ישווק באמצעות נובולוג עד מרץ 2008 או עד גמר המלאי.

**תוספת התוויה**

**שם התכשיר:** Humira 40 mg  
**הרכב:** Adalimumab 40 mg/0.80 ml  
**תוספת התוויה:** Humira is indicated for reducing signs and symptoms and inducing and maintaining clinical remission in adult patients with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response to conventional therapy. Humira is indicated for reducing signs and symptoms and inducing clinical remission in these patients if they have also lost response to or are intolerant

**התוויה קיימת:**

Rheumatoid arthritis Humira in combination with methotrexate is indicated for:

- The treatment of moderate to severe, active rheumatoid arthritis in adult patients when the response to disease-modifying anti-rheumatic drugs including methotrexate has been inadequate.
- The treatment of severe, active and progressive rheumatoid arthritis in adults not

**Rotarix**

**הרכב:** After reconstitution, 1 dose (1 ml) contains: Human rotavirus RIX4414 strain not less than 10<sup>6.0</sup> CCID<sub>50</sub> \* (live attenuated) Produced on Vero cells\*

**התוויה:** חיסון אקטיבי של תינוקות מגיל 6 שבועות כנגד דלקת עיכול הנגרמת על ידי גניף הרוטה.

**בעל הרישום:** GlaxoSmithKline  
**למידע נוסף:** ניתן לפנות לחברת GSK  
בטל': 03-9297100



**Zaldiar**

**הרכב:** Tramadol hydrochloride 37.5 mg Paracetamol 325 mg

**התוויה:** Symptomatic treatment of moderate to severe pain. The use of Zaldiar should be restricted to patients whose moderate to severe pain is considered to require a combination of tramadol and paracetamol.

**שם בעל הרישום:** Tec-0-Pharm-Libra Ltd.  
**איש קשר:** ענת המרה-לב  
טל': 02-5870875



**Bravelle 75 IU**

**הרכב:** 75 IU Urofollitropin (FSH)  
**התוויה:** Anovulation (including polycystic ovarian disease (PCOD) in women who have been unresponsive to treatment with clomiphene citrate.

Controlled ovarian hyperstimulation to induce the development of multiple follicles for assisted reproductive technologies (ART) (e.g. in vitro fertilisation/embryo transfer (IVF/ET), gamete intra-fallopian transfer (GIFT) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI)).