

4	אחד על אחד ראיון עם דר' יוסי דוברובסקי
8	רוקחות קהילתית היפונטרמיה כתופעת לוואי של SSRIs
12	מדיניות וכלכלת תרופות פיתוח תרופות בראיה מסחרית
13	טכנולוגיה בדיקה ממוחשבת תלת מימדית
14	רפואה משלימה טיפול בסינוסיטיס באמצעות צמחי מרפא
16	תזונה HIV, משקל וקנביס
18	בחן את עצמך
18	פכים קטנים מההסטוריה הרוקחית
20	רוקחות קלינית
22	דיני רוקחות שימוש בתרופות להתוויות לא רשומות
24	חדש במדע חומרי סתימה פולימריים בעלי פעילות אנטי-חיידקית
26	סקירת ספרות
28	ייעוץ רוקחי תפקיד הרוקח בקהילה (המשך מגיליון קודם)
31	חשוב לזכור כמה עובדות על Gabapentin
32	תהליכי מחלה וטיפול תרופתי (המשך מגיליון קודם)
38	עדכונים מרשויות הבריאות
41	נרשם עכשיו
41	חדש על המדף

נספח לגיליון זה:

דף תלייה "תרופות העלולות לגרום לדלקת הלב" לב



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

רוקחות ורוקחים יקרים,

שנה חלפה מאז עלינו לאוויר עם אתר PharmaLine, וה-Newsletter ה-51 יצא לדרך. חברים יקרים, זה אומר שלמעט מספר סופי שבוע שבהם היו לנו חגים, היינו אתכם מדי שבוע!

אבל, יש רוקחים שעדיין לא נרשמו לאתר. אנחנו משתדלים בכל שבוע להביא לכם מ"מטעמי העולם", וכל שעליכם לעשות (זה לא נאמר בציניות) הוא לאמץ קצת את האצבעות ולהתחבר אלינו לאתר: www.pharmaline.co.il

מגזין PharmaLine, שיוצא חמש פעמים בשנה, מביא לכם מאמרים במגוון רחב של נושאים מתחומים שונים, אך הוא אינו יכול, כמובן, להביא את כל המידע השוטף שמתפרסם בעולם בתחום הרוקחות ואת הדינאמיקה היומיומית שמתרחשת בו. לעומת זאת, האינטרנט מחבר אותנו בהקלטה אחת אל מה שמתרחש בצידו השני של העולם. רק באמצעותו אנחנו יכולים להיחשף לעוצמתו של מאמר שבהרף עין יוצר גל תהודה עולמי, ושעקבותיו ניכרים בהחלטות שמתקבלות ברשויות בריאות בעולם, ליד שולחנו של הרופא המטפל, או בתגובת הבורסה למניית החברה. בקצרה, שרשרת חובקת עולם שכמובן איננה פוסחת עלינו כאן בישראל.

אנחנו לא מתיימרים לתת ב-Newsletter השבועי חשיפה לכל מה שקורה, אבל משתדלים כמיטב יכולתנו לקרוא ו"לדוג" בתוך הים הגדול מידע שעשוי לעניין אתכם ואף לתרום להעמקת הידע המקצועי. האמינו לי, ההתלבטות אילו ידיעות להביא ואילו לא, לא מרפה גם לאחר ששלחנו את ה-Newsletter. אבל אין מה לעשות, וברור לנו שאנחנו מפספסים לפעמים נושאים חשובים. אם זה קורה, אל תהססו לעדכן אותנו, כדי שנוכל להשלים את החסר בשבוע שלאחריו.

חברים יקרים, אנחנו מקבלים כל הזמן חיזוקים מקוראינו, ותקציר היריעה מלצטט אותם. אבל הנה משפט קצר ומחמם לב שהגיע אלינו תוך כדי כתיבת שורות אלו, ונשלח ע"י דר' מימי קפלן, מנהלת המכון לביקורת ולתקנים של חומרי רפואה: "כל יום ששי אני נהנית (ממש ובאמת) למצוא בבוקר ולקרוא את עותק פרמהליין. זה כבר חלק מיום שישי בבוקר. יופי של עבודה אתם עושים, מכל הלב".

בברכת קריאה מהנה (ואל תשכחו להתחבר אלינו),

חנה מרכוס, עורכת מדעית

PharmaLine רבעון מקצועי לרוקחים

עורכת מדעית: חנה מרכוס

E-mail: pharmaso@zahav.net.il

hanna.marcus@pharmaline.co.il

www.pharmaline.co.il

עורכת לשונית: זמירה בקר

עיצוב גרפי ואיור השער: סטודיו אוסו באיו 03-6319833

פרסום מודעות: טל': 03-9238388 נייד: 050-7866517

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



”כדי לספק רפואה מתקדמת בעלויות הכבדות של הטכנולוגיות היום, צריכה שירותי בריאות כללית לדאוג להתייעלות ולחיסכון בכל דרך אפשרית”



דר' יוסי דוברובסקי סיים בימים אלה את תפקידו כראש מינהל הרכש בשירותי בריאות כללית. שמו של דר' דוברובסקי מוכר בכל חברת תרופות בישראל כבעל תפקיד מכריע בהחלטות שקובעות לא אחת את הצלחתם המסחרית של תרופה או ציוד רפואי. אולם רק מעטים מודעים לעובדה שבראש מינהל הרכש, הגוף השלישי בגודלו בעולם ברכש תרופות וציוד רפואי, עמד במשך 13 שנים רוקח בהכשרתו, בוגר ביה"ס לרוקחות בירושלים, שעשה את עבודת הדוקטורט שלו בבית הספר, ולמד מינהל עסקים באוניברסיטת בר-אילן.

דוברובסקי החל את מסלול הכשרתו הרוקחית כעתודאי, שירת בצה"ל במשך למעלה מ-20 שנה, שבמהלכם הגיע לתפקיד הרוקח הראשי של צה"ל, ראש ענף ציוד רפואי ויועץ קצין רפואה ראשי לתרופות וציוד רפואי. דוברובסקי השתחרר בדרגת אל"מ, הדרגה הגבוהה ביותר שאליה הגיע רוקח בצה"ל עד עצם היום הזה. במהלך שירותו הוא הושאל לעמוד בראש אגף הרוקחות של משרד הבריאות, וסמוך לאחר שחרורו החל לנהל את מערך הרכש והאספקה של שירותי בריאות כללית.

מערכת PharmaLine פנתה לדר' דוברובסקי כדי לעמוד על משמעות נושא הרכש והאספקה בארגון כמו צה"ל, ובמערכת כמו שירותי בריאות כללית, שכקניין בודד הינה כאמור השלישית בגודלה בעולם. שכן, שירותי בריאות כללית דואגת לאספקת תרופות וציוד רפואי למעל מחצית תושבי ישראל.

מהי המשמעות של רכש ואספקה בצבא?

הצבא, בשונה מהמגזר הציבורי, צריך לדאוג למשרתים בו. כלומר, לספק שירותי בריאות ורפואה מונעת, לרבות תרופות וציוד רפואי לטיפול היומיומי בחיילים. אולם עיקר ההתמקדות היא בהצטיידות לזמן מלחמה. האפיונים של רכש ואספקה בזמן שלום שונים לחלוטין מאלה של זמן חירום. בתקופת חירום שיטת האספקה העיקרית היא בצורת ערכות. המדובר בערכות ייעודיות כמו למשל ערכה למתן נזלים, ערכה להחדרת טרוקר וכו', המכילות את כל התרופות והציוד הרפואי הנדרשים לטיפול ספציפי ומספיקות להיקף מוגדר של נפגעים.

קופת חולים עברה שינוי אסטרטגי מצורת ניהול ריכוזית לניהול ביזורי. הקופה מחולקת למחוזות, וכל מנהל מחוז אחראי על כל מה שקורה במחוזו. כנ"ל ניהול בתי החולים - כל בית חולים אחראי על עצמו. המטה שמעליהם מפקח וקובע את מדיניות הקופה כולה. על אף זאת, נושא הלוגיסטיקה נשאר ריכוזי בגלל סיבות של התמקצעות וניצול היתרון לגודל. בתפקידי כראש מינהל הרכש הייתי אחראי על רכש של תרופות וציוד רפואי בסדר גודל של 3.5 מיליארד שקלים, עם גידול משמעותי של כ-10% מדי שנה.

רפורמה מהותית שנעשתה בחט' הלוגיסטיקה הפרידה את הרכש מהאספקה, מתוך היבט של שיפור שירות ללקוחות. ברור היה שהרכש דורש מומחיות של רוקחים וכלכלנים, בעוד האספקה דורשת התמקצעות שונה. שתי החוליות, רכש ואספקה, חייבות להיות חוליות חזקות המשלימות אחת את השנייה.

במסגרת השינויים הארגוניים, היית אחראי על הקמת מינהל הרכש?

אכן כן. הקמתי וניהלתי את מינהל הרכש ב-10 השנים האחרונות. זהו מינהל רכש מודרני ממוחשב (ERP) שעומד בסטנדרטים בינלאומיים ומבצע רכש איכותי יעיל וגמיש, כאמור, בהיקף שנתי של כ-3.5 מיליארד שקלים בשנה. כפועל יוצא מהשינוי במבנה הארגוני, מינהל האספקה עבר גם כן שדרוג והוא מתוכנן לעבור למבנה מודרני, עם תשתית מחשובית, ליקוט אוטומטי, אמצעי אחסון והפצה מתקדמים שיקטינו את עלויות התפעול, יחסכו בכוח אדם, יגדילו את תדירות האספקה, וייעלו את ניהול המלאים. בסך הכול, העלויות יקטנו.

מה היו משימותיך כמי שעמד בראש הרכש?

המשימות כללו הערכת תרופות וטכנולוגיות חדשות מההיבט הפרמקו-כלכלי, לצורך הכנסת תרופות לסל התרופות הלאומי או לספר התרופות של שירותי בריאות כללית. בנוסף, ניהול כלכלת תרופות לתרופות הקיימות בכללית, וכמובן ניהול יומיומי של הרכש מחברות בארץ ובעולם ואספקה לקהילה (כ-530 בתי מרקחת), בתי חולים (14), מרפאות ביישובים כפריים, כולל אספקה פרטנית של תרופות מיוחדות (29), לחולה הבודד בקהילה או באשפוז.

כך למשל, רופא צריך לתת עירוי בחושך, תכולת ערכת הנזלים צריכה להכיל את כל נזלי העירוי, חומר החיטוי והציוד הנדרש למתן העירוי ולקיבוע שלו בכמות הנכונה. איכות הציוד צריכה להתאים לתנאי שדה (עמידה בטמפ' קיצוניות, טלטול, אבק, וכו'). ההתמצאות במרכיבי הערכה ומיקומם חייבת להיות קלה. הציוד חייב להיות במצב תקין והתרופות ברות תוקף.

בקצרה, הערכה צריכה לענות על הצרכים הבאים: ייעוד, כמות, איכות והתמצאות קלה.

איך יודעים כמה ערכות להכין?

זו שאלה לא פשוטה. הדרג הצבאי מעריך את מספר ימי הלחימה ומתרגם אותם בהתאם לסדרי הכוחות, צורות הלחימה, אומדן הנפגעים ודרכי האספקה לכמויות של תרופות וציוד רפואי. כמובן שכמות הערכות שמצטיידים בה נגזרת, בין היתר, מהתקציבים וממדיניות הממשלה.

כלומר, כאשר דובר במלחמת לבנון השנייה על הצטיידות לקויה לחלק מהלוחמים, זהו המקום שאסור להגיע אליו ולו הקדשת חלק ניכר מעבודתך בצבא.

בזמן שלום צריך לדאוג לרענון הערכות. גם פה התהליך מורכב לוגיסטי, יקר ומתבסס על נהלים ברורים להבטחת איכות.

יש לוודא שבערכה אין תרופה מצילת חיים שפג תוקפה?

כן, ופה היה תפקיד מכריע למעבדה לביקורת איכות של חיל הרפואה (שהייתה כפופה לי). המעבדה בדקה את יציבות כל תרופות החירום בטמפ' החדר, בתנאי טמפ' ולחות מואצים, וכמובן מדגימות הערכות במחסני החירום במטרה למקסם את אורך חיי המדף שלהם. אורך חיי המדף של התרופות היווה את הבסיס לתדירות רענון כל מחסני החירום של צה"ל. יש לזכור שמדובר במערך חירום שעולה כסף רב ויש להגיע לאופטימיזציה של תוכנית הרענון של עלות הביצוע שלה גדולה מאוד, כל זאת תוך שמירה על כשירות התרופות מהיבטי איכות, יעילות ובטיחות. לכן הקדשתי זמן רב במהלך שירותי הצבא.

במהלך השנים שבהן ניהלת את הרכש של שירותי בריאות כללית, היא עברה שינויים רבים. ספר לנו מה היו השינויים העיקריים.



לטבלייה, בתרגום למיליוני טבליות, עשוי לחסוך הרבה מאוד כסף לקופה.

האם יש לכם העדפה ליצרנים מקומיים?
אנחנו מעודדים את התעשייה המקומית שהיא בעיקרה גנרית.

ומה באשר לספקים קטנים?

גם ספקים קטנים נכנסים לקופה. אנחנו מעוניינים בהם כדי לעודד תחרות. יחד עם זאת, צריך להבין שמחיר אינו הפרמטר הבלעדי לכניסה לקופה. הספק צריך להוכיח שיש לו יכולת להבטיח את האספקה. המצב הרצוי לנו הוא אספקה ממספר מקורות ולא הישענות על מקור אחד.

האם הרקע הרוקחי שלך היווה יתרון בתפקידך, או שמא מדובר בסופו של דבר רק בשורה התחתונה - דהיינו כמה כסף נחסך.

הרקע המקצועי שלי עזר לי לראות את התמונה על כל היבטיה - איכות, יעילות, בטיחות, היבטי רישוי, מתחרים, וכמובן ההיבט הכלכלי. סה"כ של הפרמטרים נתן לי תמונה באיזה סטאטוס נמצא כל מוצר, ואפשר לנו להגיע לתוצאה מושכלת.

הראייה המערכתית שרכשתי בצבא וגם הניסיון המצטבר בקופה, בנוסף להבנה של ההיבטים המקצועיים, הם שנתנו לי את הכלים לחסוך במהלך שמונה שנים כמיליארד שקל לארגון.

מהי עמדתכם לגבי הכנסת תרופות OTC לקופה?

האסטרטגיה להכנסת תרופות OTC היא שירות ללקוח, חיסכון בביקורי רופאים ותדמית לקופה. אנחנו מכניסים לקופה רק מותגים שהוכיחו את עצמם, והיצרן/יבואן יצר ביקושים לתרופה. היות שיש מגבלה של מקום על המדף, המוצרים נבחרים בקפידה. אנחנו לא נכניס תרופה שאין לה סבבי מדף מתאימים.

מה דעתך על מחירי תרופות ה-OTC בקופה?

אנחנו קונים בעלות נמוכה יחסית לרוקח הפרטי, שכן מדובר בכמויות גדולות מאוד. כדי לא לפגוע בשוק הפרטי, מבוטח שלנו יקבל את התרופה בשיעור של כ-20%-10% פחות ממחירה בשוק הפרטי. מצב זה מהווה גורם מכניס לקופה. הלקוחות מרוצים וגם היצרן/יבואן מרוצה. ההכנסות ממכירת תרופות ה-OTC חוזרות בסופו של דבר לצרכן, כי הן מאפשרות לנו לרכוש תרופות נוספות ולשפר את השירות. מדובר בסכום לא מבוטל - מעל-10% ממחזור הרכש.

המשך בעמוד 9

ניגוד עניינים. להיפך, פעלנו בשיתוף פעולה מלא שהביא להורדת עלויות הרכש מחד, ולשיפור השימוש המושכל בתרופות מאידך. בעצם, יישמנו הלכה למעשה את אחד היעדים של ארגון הבריאות העולמי לשנות ה-2000: rational use of drugs.

איך זה עובד?

האגף הרפואי מיידע את הרופאים על כל תרופה חדשה שנכנסת לרשימת התרופות של הקופה, ובמחשבים מסומן הסטאטוס שהקופה ממליצה עליו, באמצעות צבעי הרימור.

אבל, עדיין, חברות עם כוח שיווקי חזק יכולות להטות, באמצעות תועמלנים, את רישום התרופה בקופה.

חתמנו עם החברות על חוזה שדורש מהם שיווק וקידום מכירות נאות ומחייב אותם להעביר כל פרסום מדעי, פרסופקט וכו', דרך האגף הרפואי. אם תוך 48 שעות לא מתקבלת תגובה, הפרסום מאושר לתעמולה בקופה. כל כנס וכל פעילות שיווקית צריכים לעבור את אישור האגף הרפואי. בנוסף, לכל תועמלן יש תג מזהה המאפשר לו להיכנס לקופה. החברה משלמת פר תועמלן שלה שנכנס לקופה.

כמו כן, הקמנו מערך תעמולה משלנו - זו יחידת קמ"ר. יחידה זו מפיקה מידע על תרופות שנמצאות בקופה, מאמרים רלוונטיים, וגם מתייחסת להיבט הפרמקו-כלכלי. את המידע מכינים מומחים מהשורה הראשונה בתחום.

מכאן שיש לקופה השפעה רבה על מהלך שיווקה של תרופה, גם לאחר שהתקבלה החלטה להכניסה לקופה.

כמו שאמרתי קודם, הרכש עובד בשיתוף פעולה עם אגף הרפואי, כדי למקסם את השימוש המושכל בתרופות ובטכנולוגיות רפואיות. המערך הזה הוכיח את עצמו בהיבט הכלכלי כמו גם בהיבט של מתן רפואה טובה יותר לחברי הקופה.

מהי עמדת הקופה לגבי הכנסת תרופות גנריות לרשימת התרופות?

שירותי בריאות כללית מובילה בהחדרת תרופות גנריות בארץ. צריכת הגנריקה, במובנים של כמות, היא בשיעור של 54% מכלל התרופות שמשתמשים בהן בקופה, בשעה שעלותה היא קצת מעל 10% מסך ההוצאה על הרכש.

ברגע שתרופה מאושרת כגנרית, אנחנו מנהלים משא ומתן קשוח כדי למקסם את המחיר בעבור הקופה. אל תשכחי שבמחלות השכיחות, כל שינוי של מספר אגורות

האם הערכת התרופות והטכנולוגיות נעשתה רק ע"י הרכש בלבד?

לא, ההערכה שלנו הייתה הערכה ראשונית, ומשם הנושא הועבר לאגף הרפואי של הקופה. שיתוף הפעולה בינינו הוא שהביא בסופו של דבר להחלטה מה ייכנס ומה לא ייכנס לספר התרופות של הקופה. אולם הכנסת תרופה לספר התרופות של הקופה איננו סוף התהליך, מכאן המשכנו להכוונת הרופאים.

למה כוונתך?

האגף הרפואי אחראי על קביעת מדיניות הטיפול הרפואי ועל הפיקוח. כלומר, הכנסת תרופה חדשה מלווה בקווי הנחיה המגדירים את המדיניות שנקבעה לשימוש בתרופה, קווי הנחיה אלו מועברים לרופאי הקופה. כדי לעזור לרופא, הוכנה מערכת רימזור במחשבי הרופאים. בעיקר בתרופות class effect יקרות. צבע ירוק ליד תרופה פירושו שזו תרופת הבחירה של הקופה; צבע אדום ליד שם התרופה משמעו שלרופא צריכה להיות סיבה טובה כדי לרשום אותה. תרופה המרומזרת באדום יקרה יותר.

במילים אחרות, האגף הרפואי מכתוב לרופא את התרופה שעליו לרשום?

האגף לא מכתוב אלא ממליץ בראייה הפרמקואפידמיולוגית על תרופת הבחירה. על בסיס ההמלצה הרופא מחליט מקצועית על התרופה לחולה הפרטני שבטיפולו. אם החליט הרופא לבחור בתרופה המסומנת באדום, ינמק את הסיבה (אי סבילות, תופעות לוואי וכו'). הניסיון שלנו מצביע על שיתוף פעולה טוב ביותר מצד הרופאים.

מדיניות זו של הקופה היא נגזרת של הביזור. כלומר, כלכלת הבריאות/תרופות מיושמת עד לרמת המרפאה ועד לרמת הרופא הבודד. אסור לשכוח שבעלויות הכבדות של הטכנולוגיות היום, צריך לדאוג להתייעלות ולחיסכון כדי לספק רפואה מתקדמת.

אם כן, אתם מודדים את הרופאים בפרמטרים כלכליים?

הרופא נמדד לא רק בפרמטרים הכלכליים, אלא גם המקצועיים. הפרמטרים המקצועיים לגבי תרופה הם הממוצע הארצי לשימוש בתרופה, שימוש בקווי הנחיה הניתנים ועמידה במדדי איכות רפואית כגון: איון יתר לחץ דם, איון שומנים בדם, איון חולי סוכרת וכו'.

מכאן שיכול להיווצר ניגוד עניינים בין הרכש לאגף הרפואי?

אני חייב לציין שביני לבין האגף הרפואי לא היה

היפונתרמיה כתופעת לוואי של SSRIs

מאת דליה רבינוביץ-פרוטר ויהושע אילן

תיאור מקרה:

אישה בת 75 הגיעה בליווי בתה למרפאה בשל חולשה ובלבול קל. ההיסטוריה הרפואית שלה כללה יתר לחץ דם, תת-פעילות של בלוטת התריס ודיכאון. האישה טופלה ב-Amlodipine, Hydrochlorothiazide, Omeprazole, Aspirin, Eltroxin, Alprazolam. שבוע קודם לכן הוחל טיפול ב-Citalopram. רופא המשפחה הפנה את האישה לבדיקות דם. בדיקות המעבדה היו תקינות (כולל תפקוד בלוטת התריס ובלוטת יותרת הכליה-האדרנל), מלבד רמת הנתרן. רמת הנתרן שהתקבלה: 129mmol/L.

בדיקות נוספות:

האוסמולריות בסרום הייתה 250mOsm/Kg; האוסמולריות בשתן הייתה 318mOsm/Kg. רופא המשפחה הורה על הפסקת הטיפול ב-Citalopram ו-Hydrochlorothiazide, וכן על הגבלת צריכת נוזלים למשך מספר ימים. כמו כן, הנחה את הבת לעקוב אחר מצבה הקליני וליידעו במידה וניכרת החמרה. בבדיקה חוזרת של רמת הנתרן לאחר חמישה ימים התקבל ערך של 137mmol/L. כיוון שלא נעשה לאחרונה שינוי ברשימת תרופותיה, מלבד הוספת הטיפול ב-Citalopram, וכיוון שהיפונתרמיה היא תופעת לוואי מוכרת של SSRIs ו-SNRIs, חשד הרופא שהגורם לכך הוא הוספת הטיפול ב-Citalopram. ממצאי המעבדה הנוספים תמכו באבחנה של Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone.

דיון:

תופעת לוואי של היפונתרמיה דווחה לראשונה ב-1989, בעקבות טיפול ב-Fluoxetine. על פי דיווחים, הסיכון להיפונתרמיה גבוה פי שלושה בשימוש ב-SSRIs, בהשוואה לשימוש באנטי-דיכאונים אחרים. Hydrochlorothiazide מעכב ספיגה חזרת של נתרן בטובולים הדיסטליים בכליה. כאשר SSRI ניתן בשילוב עם Hydrochlorothiazide, נוצרת עלייה בסיכון להתפתחות היפונתרמיה. אולם, היפונתרמיה דווחה גם במטופלים שנטלו SSRI ללא משתן. היפונתרמיה דווחה כתופעת לוואי עם מרבית התרופות ממשפחת SSRI, וגם בטיפול בנוגדי דיכאון אחרים עם פעילות סרטוגנית (לדוגמה, Mirtazapine ו-Reboxetine).

כיצד מגדירים היפונתרמיה?

היפונתרמיה מוגדרת כעודף מים ביחס לריכוז הנתרן בנוזל החוץ-תאי. זוהי ההפרעה האלקטרוליטית השכיחה ביותר במטופלים מאושפזים. רמות נתרן תקינות הן בטווח של 135-145mmol/L. החומרה נקבעת על פי רמות הנתרן בסרום וגם על פי משך הזמן להתפתחות ההיפונתרמיה. בדרך כלל, הסימפטומים קשים יותר בהיפונתרמיה שמתפתחת מהר (תוך 48 שעות). הסיווג של רמות נתרן על פי דרגות החומרה שונה לעיתים ממקור למקור (להלן הסיווג מתוך מאמר שהתפרסם ב-The Syndrome of Inappropriate Antidiuresis; (2072, 2007-NEJM, 356:2064) היפונתרמיה קלה מוגדרת כאשר רמות הנתרן נמוכות מ-135mmol/L; היפונתרמיה בינונית מוגדרת כאשר רמות נתרן נמוכות מ-130mmol/L; היפונתרמיה קשה מוגדרת כאשר רמות הנתרן נמוכות מ-125mmol/L. ייתכן מצב של פסוידוהיפונתרמיה - מצב שבו מומסים אוסמוטיים "מושכים" מים מהתאים, למשל כאשר רמות הגלוקוז גבוהות (על כל עלייה של 100mg/dL ברמות הסוכר בדם, רמת הנתרן בסרום יורדת ב-1.6-2.4mmol/L).

מי נמצא בקבוצת הסיכון לפתח תופעת לוואי של היפונתרמיה כתוצאה משימוש ב-SSRIs ומתי?

- הסיכון גבוה ביותר בדרך כלל ב-2-3 השבועות הראשונים לתחילת הטיפול
- הסיכון גבוה יותר בקרב נשים
- הסיכון גבוה יותר אצל קשישים (מעל גיל 65) מאשר אצל צעירים
- הסיכון גבוה יותר במטופלים בתרופות נוספות שעלולות לגרום להיפונתרמיה (לדוגמה, משתנים)
- הסיכון גבוה יותר במטופלים עם רמת נתרן בסיסית נמוכה לפני תחילת הטיפול.

מהו הסינדרום שגורם להיפונתרמיה כתוצאה משימוש ב-SSRIs?

עלולים לגרום להיפונתרמיה כנראה ע"י הפרשה בלתי תקינה של ההורמון האנטידיורטי. הסינדרום מכונה Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone - SIADH. סינדרום זה הוא הגורם השכיח ביותר להיפונתרמיה, אם כי היפונתרמיה עלולה להיגרם בשכיחות גבוהה גם כתוצאה

משינויים בנפח החוץ-תאי. באופן תקין, הפרשת ההורמון האנטידיורטי (ADH) מושפעת מהאוסמורצפטורים בהיפותלמוס בתגובה לעלייה בריכוז האוסמוטי של הסרום. תגובה זו מביאה לירידה של ריכוז הנתרן בסרום. ירידה בריכוז האוסמוטי, באופן תקין, מעכבת את הפרשת ההורמון האנטידיורטי. במטופלים ב-SSRIs נמצא שרמות ההורמון האנטידיורטי לא דוכאו על אף רמה אוסמוטית נמוכה בפלסמה. ייתכן שהגברת רמות הסרטונין משפעת רצפטורים (5-HT_{2c}) האנטידיורטי. תיאוריות אחרות שמסבירות את התופעה מציינות עלייה ברגישות הרצפטורים לאוסמולריות, ירידה ביכולת הכליות לשמר מים ומלחים, עלייה בתגובת הכליה להורמון ה-ADH, וירידה במטבוליזם של התרופה. אפשר ש-SSRIs גורמים לסינדרום במספר דרכים.

הקריטריונים הרשמיים לאבחון SIADH

- רמות נתרן נמוכות (<135mmol/Liter);
- ירידה באוסמולריות בסרום (>275mOsm/Kg)
- המלווה בעלייה בריכוז השתן. כלומר, עלייה

מהם הסימפטומים להיפונתרמיה?

בהיפונתרמיה קשה עלולות להתרחש תופעות כגון בלבול וחוסר התמצאות, הזיות, פרכוסים, תרדמת ואפילו הפסקת נשימה שעלולה לגרום למוות. סימפטומים קלים יותר של היפונתרמיה עלולים להתבטא בכאב ראש, קושי בריכוז, הפרעה בזיכרון, התכווצות שרירים, בחילה, חוסר תיאבון, חולשה ועייפות. לעתים נדירות דווח גם על קושי בבליעה. ייתכן גם שלא יופיעו סימפטומים כלשהם עד שהרמות בסרום יגיעו לרמות נמוכות מאוד, במיוחד אצל אנשים עם היפונתרמיה כרונית. עם זאת, אפשר שפגיעות נירולוגיות מסוימות, כגון סיכון גדול יותר לנפילות, יהיו שכיחות יותר בקרב מטופלים עם היפונתרמיה כרונית, בהשוואה לאנשים עם רמות תקינות של נתרן בסרום. כיוון שחלק מהסימפטומים המוקדמים דומים לסימפטומים של דיכאון, ניתן להתבלבל ולחשוב שמדובר בסימפטומים של החמרה בדיכאון. אצל קשישים, אפשר לייחס את הסימפטומים בטעות לתופעות של זקנה.



לאבחן את הסיבה לפני התחלת הטיפול. **אילו תרופות נוספות עלולות לגרום להיפונטרמיה?**

נוגדי דיכאון טריציקליים (TCA), Carbamazepine, תרופות נרקוטיות, תרופות אנטיפסיכוטיות, Nicotine (אקסטזי), Amiodarone (נדיר), Cyclophosphamide, MDMA, Ifosfamide, Anilogeיים ל-Arginine Vasopressin, כגון Desmopressin, Oxytocin, Vasopressin.

סיכום

האבחון של מחלת הדיכאון התפתח במהלך העשור האחרון, ויותר ויותר קשישים מטופלים בתרופות אנטי-דיכאוניות. בכדי למנוע סיבוכים, חשוב מאוד לזהות את התופעה בשלב מוקדם. אי לכך, יש לשקול מעקב של רמות הנתרן בתחילת טיפול, במיוחד במטופלים הנמצאים בסיכון גבוה (כפי שצוין, התופעה שכיחה יותר בשבועות הראשונים לטיפול).

ד"ר אילן יהושע - מנהל רפואי סניפי רחובות ויבנה, אחראי תחום רפואת משפחה, מחוז דרום

באמצעות תמיסת סליין היפרטונית של 3%. אולם עדיין יש מחלוקת לגבי קצב העלאת רמות הנתרן, ובכלל - אם נחוץ טיפול כאשר הסימפטומים לא כל כך חריפים. עלייה מהירה מדי בערכי הנתרן מעמידה את המטופל בסיכון ל-Osmotic demyelination וסיבוכים נוספים.

בשנים האחרונות אישר ה-FDA טיפול בהיפונטרמיה בעזרת Conivaptam. התרופה הינה אנטגוניסט פוטנטי לרצפטור Vasopressin2 (V2) ואנטגוניסט חלש לרצפטור Vasopressin1 (במידת קישור נמוכה פי-10). הטיפול ניתן IV ומוגבל לשימוש בבתי חולים. בדרך כלל הוא מומלץ לחולים עם היפונטרמיה בינונית-קשה, המלווה בסימפטומים (אך ללא פרכוסים, הזיות ותרדמת). תרופות פומיות אנטגוניסטיות סלקטיביות לרצפטור V2, נמצאות בשלבי פיתוח. Tolvaptan, אחת מהתרופות הפומיות הסלקטיביות ל-V2, נמצאת במחקרים phase 3. המחקרים SALT-I ו-SALT-II הראו תוצאות טובות בשימוש בה לתקופה מוגבלת בקהילה. כאשר מדובר בהיפונטרמיה כרונית וא-סימפטומאטית שאינה תופעת לוואי של טיפול תרופתי, מומלץ

באוסמולריות השתן $< 100\text{mOsm/Kg of water}$;
■ מאזן תקין של נוזלים.

כלומר, היעדר שינוי בנוזל החוץ-תאי: היעדר סימנים לדילול הנוזל החוץ-תאי (לדוגמא אורטוסטזיס, טכיקרדיה) או לעלייה בנפח החוץ-תאי (לדוגמא בצקות);

■ תפקוד תקין של בלוטת התריס ויותרת הכליה (האדרנל).

חשוב לזכור שהיפונטרמיה כתוצאה מ-SIADH עלולה להיות גם סמן למגוון מחלות, ביניהן מחלות ממאירות, מחלות ריאתיות והפרעות במערכת העצבים המרכזית.

מהו הטיפול המומלץ?

במקרים של היפונטרמיה קלה הנגרמת כתופעת לוואי של תרופה, תיקון רמות הנתרן בסרום תושג בדרך כלל ע"י הפסקת התרופה. במקרים מסוימים דווח גם על הפסקת טיפול במשתן, במקרים שבהם ניתן במקביל לעתים, ממליצים על הגבלת צריכת הנוזלים כ-1000-800 ml/d. לחולים סימפטומאטיים מאוד, עם היפונטרמיה חריפה שהתפתחה במהלך 24 שעות, מומלץ טיפול מהיר יחסית

אחד על אחד

המשך מעמוד 6



לסיכום, מה ממלא אותך גאווה עם סיום תפקידך?

העבודה בשירותי בריאות כללית הייתה בעבורי אתגר גדול ונתנה לי סיפוק עצום. מדובר ברכש בקנה מידה עולמי, כשאתה לחוץ כל הזמן בגלל התקציב. השאיפה הייתה לספק את הטיפול הטוב ביותר לחברי הקופה, לנווט ולבנות מערך משוכלל מהטובים בעולם, לדעת שמצליחים להביא לחברי הקופה תרופות מהמובילות בעולם, ויחד עם זאת לייצר חיסכון שנתי של 100 מיליון שקלים. זהו אתגר שלא ניתן לחוות אותו אלא בארגון מוביל שנותן שירות לכ-4 מיליון לקוחות.

לאן פניך מועדות עכשיו?

אני מתכוון לתרום מכישורי ומניסיוני לחברות הזנק. להוביל חברות מרעיון להצלחה מסחרית - זהו אתגר שארצה לקחת בו חלק. ■

ותוספי תזונה. למדנו שהציבור מקבל את התוספים שלנו כמוצרים איכותיים, ויש לו אמון רב בהם.

מה היה תפקידך בתחום זה?

עמדתי בראש הוועדה שהחליטה על מהות תוספי התזונה והתרופות ללא מרשם שייכנסו לקופה, עזרתי ברישום במשרד הבריאות וכמובן ברכש ובאספקה.

איננו שומעים יותר על יבוא מקביל - האם ייתרתם עליו?

יבוא מקביל היה בעבורנו עוד אמצעי להוזלת רכש תרופות. באותם מוצרים שלא הגענו לידי הסכמה עם היבואן, הפעלנו אמצעי לחץ ע"י רכישה ישירה שלא דרך הנציג המקומי. היבוא הקרין גם על המתחרים, והאפקט המצטבר היה הורדת מחירים חדה בבת אחת, בכל השוק. איננו משתמשים באפשרות הזו יותר. נדמה לי שהלקח נלמד.

האם אתם מקדמים את תרופות ה-OTC באותו אופן שבו אתם פועלים לגבי תרופות המרשם?

לא, עצם הבחירה של התרופות המובילות וזמינותן ללקוח במאות בתי מרקחת, פעולות פרסום וקידום המכירות של הספקים והאמון הרב של הלקוחות בתרופות הנמכרות בכללית, עושות את שלהן.

אנו התנגדנו לשינוי התקנות בדבר מכירת OTC במרכולים, ומספקים את התרופות רק ע"י הרוקח.

פרויקט "דרך חיים" מהווה עוד פנייה לצרכן בעולם של תוספי המזון. מהי מדיניות הקופה בתחום זה?

פרויקט דרך חיים הוא פרויקט להכוונה לאיכות חיים, לטיפול עצמי ולמודעות לרפואה מונעת. התחלנו במכירת ויטמינים



פיתוח תרופות בראייה מסחרית

משיקולי עלות-תועלת ולא רק מיחס סיכון-תועלת. בכל המקרים האלה מעורבת חשיבה כלכלית-מסחרית בתהליך הפיתוח. יש לזכור כי במחלות קשות כגון סרטן, איידס וכיו"ב, ניתן כיום לקבל אישור לשיווק המוצר על סמך תוצאות ניסויי שלב II (phase II), תוך השלמת תוכנית הפיתוח וביצוע ניסויי שלב III (phase III), במקביל לשיווק המוצר. במקרים אלה, חברה שעד היום עסקה אך ורק במחקר ופיתוח, לא תדע להתמודד עם מסחור המוצר שלה ותאלץ להגיע לעסקה עם חברה אחרת השולטת בשיווק ובמכירות של תרופות. זוהי דוגמה לכך שגם חברה שנמצאת בשלב מוקדם יחסית של הפיתוח, חייבת להיות מוכנה עם תוכנית כלכלית-מסחרית לרגע בו המוצר שלה יתחיל להיות משווק. גם במקרה זה צריך לזכור כי היעד הסופי של המוצר הוא כניסתו לשוק, כלומר הכללתו בפנקס התרופות המוסדי של המבטחים השונים.

לפיכך, התוכנית המסחרית צריכה כבר להיות מוכנה עם אסטרטגיה של מיצוב המוצר מבחינה כלכלית: מהו הערך המוסף שלו יחסית למתחרים, מה יהיה מחירו ואיך ניתן להצדיקו, ומדוע כדאי למבטחים לכלול את המוצר בפנקס שלהם. למיטב ידיעתי, מעטות הן החברות שמוכנות כבר במהלך ניסוי שלב II עם תוכנית מלאה. תוכנית כזו היא חיונית, שכן גם אם המוצר יאושר רק לאחר ניסויי שלב III כמקובל, חלק מהערכת המוצר במקרה של עסקת מכירה/רכישה או שיתוף פעולה (due-diligence) יתמקד בתוכנית המסחרית של המוצר.

לסיכום, לאור העובדה שכל חברה היא ארגון בעל כוונות רווח ושמטרת כל חברה היא מקסום רווחיה, הרי ניתן להבין שחברה המפתחת מוצרים ללא תוכנית מסחרית ארוכת-טווח המביאה בחשבון את השוק, את המתחרים והמבטחים עוד בתחילת הפיתוח, נמצאת בעמדה נחותה יחסית למתחרים ואף מעמידה בסכנה את המוצר שלה. לפיכך, ללא קשר למשאבים המוגבלים ולשלב הפיתוח המוקדמים בהם נמצא המוצר, חיוני להקדיש משאבים ולכלול בצורה אינטגרטיבית, כחלק מצוות ותוכנית הפיתוח, גם את האספקט הכלכלי-מסחרי.

כל יש להוכיח את בטיחותה ויעילותה של התרופה, ורק לאחר מכן יהיה זמן להתמקד גם באספקטים המסחריים/שיווקיים שלה. לדעתי, תהליך פיתוח שאינו מביא בחשבון כבר בשלבי הראשונים (מתחילת הניסויים הקליניים בבני אדם) את השוק ואת היעד הסופי, חוטא למטרה העיקרית של קיום החברה, שכן ידוע לכל שהשלב הקריטי בפיתוח תרופה הוא הניסויים הקליניים. בחברות הזנק מוגבלות משאבים, המטרה היא לבצע את הניסוי בעלות הנמוכה ביותר ובמהירות הגדולה ביותר. חברות הזנק אינן יכולות להרשות לעצמן לבצע מספר רב של ניסויים במקביל, ועל כן הן חייבות להציב את מערכת הניסוי הטובה ביותר להוכחת בטיחות ויעילות המוצר. אשר על כן, בהכרח יש צורך למקד את הניסוי (באמצעות פרוטוקול הניסוי) בתנאים המיטביים שיביאו לתוצאה חיובית מרבית מחד, ומאיך יתאימו לתנאי השוק ולמיצוב המוצר כפי שנקבע מראש בתוכנית העסקית.

פעמים רבות תוכנית הפיתוח מובלת על ידי הממציא ואנשי הפיתוח המקצועיים בחברה, ואף על ידי הוועדה המדעית/מקצועית שמלווה את תוכנית הפיתוח, וכל זאת רק בראייה מדעית, קלינית ורגולטורית, ללא קשר לתוכנית מסחרית ברורה. גם כאשר המשקיעים מכוונים לראייה עסקית יותר, פעמים רבות אין להם הידע המקצועי הדרוש להבנת שוק התרופות על מנת לכוון את תוכנית הפיתוח להתמקדות בשוק ובמוצר הסופי. לדוגמה, בחירת האינדיקציה אליה אנו מכוונים את המוצר יכולה להשפיע מהותית על גודל השוק, שכן תרופה המיועדת לטיפול קו ראשון אינה דומה לתרופה המיועדת לטיפול לטיפול קו שלישי באותה מחלה. כמו כן, במקרים בהם המחקר מצריך זרוע טיפולית נוספת, יש משקל רב לתרופה המשווה (comparator) בה נבחר: האם היא מייצגת את החלופה היעילה והמקובלת בשוק, האם יש למוצר שלנו יתרון או חסרון ידוע מראש יחסית לטיפול המוצע וכך. אפילו הסוגיה של בחירת המימון המתאים צריכה להיגזר גם

כפי שהסברתי במאמרי הקודמים, הצלחתה של תרופה מסחרית מושתתת על הבנת השוק, ומתבטאת בעיקר בהצלחת השגת מימון ציבורי או מימון של המבטח (reimbursement) למוצר. השחקנים בשוק התרופות הגיעו להבנה זאת, וכיום ניתן לראות את כל חברות התרופות מקדישות משאבים להשגת החדרת התרופה שלהן לשוק והכללתה בפנקס התרופות המוסדי ("הסל"). עם זאת, ברשימה זו אנסה להתייחס לפן הכלכלי/מסחרי כבר בעת פיתוח התרופה, תוך התמקדות בחברות שנמצאות בתחילת פיתוח המוצר.

כאמור, תהליך פיתוח של תרופה חדשה מתבסס על מולקולה או קונספט שיש בהם היגיון מדעי מוכח, ויש לתרגם את הידע הזה למוצר מוגמר על פי עקרונות הרגולציה המוכרים - הוכחת בטיחות, יעילות ואיכות. עם זאת, במקרים רבים ההתמקדות בפיתוח המוצר מבחינה רגולטורית מתעלמת או ממעיטה בחשיבות הפן הכלכלי-מסחרי של המוצר. אין כל היגיון בפיתוח מוצר שהוא אמנם בעל יעילות קלינית משמעותית, אך גודל השוק שלו אינו מצדיק את עלויות הפיתוח. לפיכך, בד בבד עם תחילת הפיתוח, יש לאפיין את גודל השוק, השחקנים הקיימים בו, מוצרים מתחרים קיימים או בפיתוח, יחס הרשויות/מבטחים לתחום התרופותי מבחינת הכללה בפנקס המוסדי וכך. בכל מקרה, עלי לציין כי במאמר זה איני מתייחס לפעילויות שיווקיות-מסחריות סטנדרטיות מחויבות של קיום קשרים עם מובילי דעה רפואיים, השתתפות בכנסים מקצועיים ויצירת מודעות לחברה ולמוצרים שבפיתוח בכל דרך של יחסי ציבור ועוד.

חברות הזנק (start-up) רבות מציגות תוכנית עסקית ברורה, כולל הבנה של השוק והמתחרים, אך בשל משאביהן המצומצמים והמיקוד הרגולטורי, אינן מביאות בחשבון את הצורך במיקוד כלל תהליך פיתוח התרופה למטרה הסופית אליה הן מכוונות - הכללת המוצר הסופי בפנקס התרופות המוסדי. אחד ההסברים השכיחים לכך הוא שקודם

**האם מותר לשתות מיץ
אשכוליות ולקחת סטטינים?
היננסו עכשיו!**
www.pharmaline.co.il

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

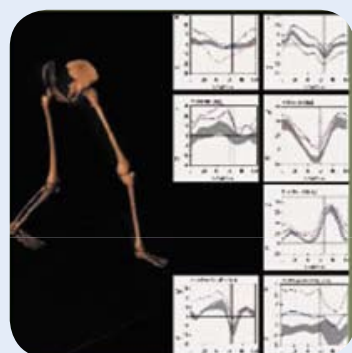


בדיקה ממוחשבת תלת-ממדית של התנועה וההליכה (מעבדת הליכה)

שינוי טיפול בשניים או יותר משלושת תחומי הטיפול שנבדקו (חבישה, ניתוח, פיזיותרפיה). מחקר אחר בדק את ההשפעה של בדיקת הליכה ממוחשבת על ההחלטה של שני מנתחים בדבר הטיפול הניתוחי ב-36 חולים שסבלו מדפורמציות ספסטיות של כפות הרגליים והקרסוליים. שני המנתחים התבקשו להכין תוכנית טיפולית בעבור כל חולה לפני ואחרי בדיקת הליכה ממוחשבת. לאחר הבדיקה, 64% מהתוכניות הטיפוליות שונו בעקבות תוצאות הבדיקה. ההסכמה בין שני הרופאים לגבי תוכניות הטיפול עלתה מ-0.34 ל-0.76 ($p=0.009$) בעקבות קבלת

וידאו רגיל - מצא כי ב-52% מהמקרים שונתה ההמלצה הניתוחית בעקבות הוספת תוצאות בדיקת ההליכה לבדיקות הרגילות. במחקר אחר נבדקה השפעת בדיקת הליכה ממוחשבת על הטיפול האורטופדי ב-97 חולים. מתוך 70 החולים שנקבע להם טיפול ספציפי לפני בדיקת ההליכה, ל-89% מתוכם שונתה התוכנית הטיפולית בעקבות הבדיקה. מתוך 273 הפרוצדורות הניתוחיות שהומלצו לפני בדיקת ההליכה באותם 70 חולים, 106 (39%) מהפרוצדורות בוטלו לאחר עיון בתוצאות הבדיקה. במוצע, 1.5 פרוצדורות ניתוחיות לחולה שתוכננו לפני בדיקת ההליכה,

מעבדת ההליכה היא טכנולוגיה המיועדת לביצוע אנליזת הליכה (Gait Analysis) בחולים עם לקויות הליכה, כתוצאה ממצבי מחלה שונים כגון: שיתוק מוחין בילדים (CP - Cerebral Palsy), חולים לאחר שבץ מוחי, נכויות שונות או פגיעה טראומטית. בנוסף, ניתן לבצע במעבדת ההליכה בדיקות לחצים לכף הרגל בחולי סוכרת או הפרעות נירולוגיות בכפות הרגליים, לצורך התאמת מדרסים והנעלה מיוחדת. הבדיקה מספקת לרופא המטפל ניתוח כוללני של כל מאפייני ההליכה של החולה, בעזרת מערכת של מצלמות וסנסורים הממוקמים על הקירות והרצפה של המעבדה ועל גוף החולה. החולה צועד על רצפת המעבדה ובה בעת מתבצע רישום מדויק של כל הפרמטרים ועיבודם באמצעות מערכת ממוחשבת, שמוציאה דוח הכולל את הפרטים הבאים (חלקם או כולם, תלוי בסוג הבדיקה): מאפיינים קינמטיים, קינטיים ואלקטרומיוגרפיים, לחצי עצמות וכף הרגל, הדמיה של העצמות מזוויות שונות בהליכה עם מאפייני תנוחה, צריכת חמצן ועוד. תוצאות הבדיקה מאפשרות לרופא המטפל לבחור את הטיפול המתאים ביותר בעבור החולה: ניתוח, התאמת סדים או עזרים אחרים, טיפול פיזיותרפי או טיפול תרופתי. לאחר הטיפול, בדרך-כלל חצי שנה עד שנה לאחר בדיקת ההליכה הראשונה, תתבצע בדיקה נוספת כדי להעריך את השיפור בביצועי ההליכה של החולה. הטכנולוגיה קיימת בעולם כ-20 שנה. שתי אוכלוסיות החולים המתאימות ביותר להשתמש בטכנולוגיה זו הן:



תוצאות בדיקת ההליכה. בכל החולים שעברו בסופו של דבר טיפול ניתוחי, נצפה תיקון של הדפורמציות. טכנולוגיית בדיקת הליכה ממוחשבת קיימת במספר מרכזים רפואיים בישראל, בהם המרכז הרפואי סוראסקי בת"א (איכילוב) ושיבא בתל-השומר.

הוכרו כלא חיוניות לאחריה. 1.6 פרוצדורות לחולה שלא הומלצו לפני בדיקת ההליכה, בוצעו בסופו של דבר לאחר התחשבות בתוצאות הבדיקה. מסקנת החוקרים היא כי בדיקת הליכה גורמת לעתים קרובות לשינוי ההחלטה הניתוחית. מחקר נוסף [3] בדק את ההשפעה של בדיקת הליכה ממוחשבת על הטיפול האורטופדי, לאחר ניתוח. לגבי 38 חולי אנצפלופתיה סטטית, מתוכם 35 חולי שיתוק מוחין (CP) - שונתה המלצת הטיפול בקרב 84% מתוכם לאחר בדיקת הליכה: שינוי סדים/חבישה אורטופדית הומלצו ב-53% מתוכם; שינוי המלצות ניתוחיות הומלצו ב-42% מתוכם; ושינוי טיפול פיזיותרפי הומלצו ב-21% מחולים אלה. בקרב 29% מהחולים שנבדקו הומלץ

- 1. כנדיקת הליכה:** ילדים עם הפרעות הליכה, בעיקר כתוצאה ממחלות נירומוסקולריות (כגון שיתוק מוחין - CP).
 - 2. כנדיקת לחצים בכפות הרגליים לצורך התאמת מדרסים:** מבוגרים חולי סוכרת ואחרים, הסובלים מכיבים או בעיות בתחושה בכפות הרגליים.
- מחקר [1] שבדק את תרומתה של בדיקת ההליכה (gait analysis) הממוחשבת להחלטה בדבר התערבות ניתוחית הולמת בקרב 91 ילדי CP - בהשוואה לבדיקה קלינית יחד עם צילום

הטכנולוגיה הכוללה השנה בסל שירותי הבריאות הממלכתי לבאחון והחלטה טיפולית בהפרעות תנועה בקרב ילדים הסובלים מהמחלות הבאות:

1. מחלות נירור-אורתופדיות, כגון שיתוק מוחין, Myelomeningocele ומחלות אחרות.
2. מחלות נירולוגיות, קשיי הליכה או הפרעות מוטוריות בהתפתחות.
3. מחלות אורתופדיות של הגפיים התחתונות, עמוד השדרה והגפיים העליונות.



סינוסיטיס - טיפול באמצעות צמחי מרפא

מוסיפים מלח ומסננים דרך בד או גאזה, כדי שלא ייכנסו חלקיקים של צמחים לסינוסים. טיפול באינהלציה יעיל מאוד במקרים של סינוסיטיס כרוני.

מומלץ להוסיף לאדים שמנים נדיפים של אקליפטוס, אורן או מנתה. הם פועלים כאנטי-מיקרוביאליים, ומסייעים גם כאנטי-דלקתיים (2).

פורמולה מומלצת לטיפול בסינוסיטיס כרוני

- Echinacea spp. 20% - מיני אכינצאה - שורש
- Armoracia rusticana 15% - חזרת - שורש
- Anemopsis californica 15% - שורש
- Salvia officinalis 10% - מרווה רפואית - עלים
- Euphrasia spp. 10% - אופרזיה - נוף הצמח
- Solidago spp. 10% - סולידגו - נוף הצמח
- Plantago lanceolata 10% - לחך איזמלני

- נוף הצמח

- Thymus vulgaris 10% - בת קורנית - נוף הצמח

מינון: כפית אחת, 3-5 פעמים ביום.

חזרת הוא צמח השייך למשפחת המצליבים, ובדומה לנציגים אחרים של המשפחה הוא מכיל תרכובות גופריתיות אורגניות המנקות ומרחיקות ליחה.

הפורמולה מורכבת מצמחים אנטי-מיקרוביאליים, נוגדי אלרגיה, מייחיים וספסמוליטיים, המונעים היצרות של דרכי הנשימה. אכינצאה מופיע בפורמולה כאימונוסטימולנט.

Plantago lanceolata מכיל מרכיבים ריריים ו-aucubin, ופעיל כמייחית, נוגד אלרגיה, מרכז ומונע מזק לקרומים הריריים של דרכי הנשימה.

מקורות:

1. Wald E. Guerra N. Byers C. Upper respiratory illness in young children : duration of and frequency of complications. *Pediatrics*; 87 : 127-133, 1991
2. Gwaltney JM. Acute community-acquired sinusitis. *Clin. Infect. Dis*; 23: 1209-1225, 1996
3. Wald E. Sinusitis in children. *Pediatr. Infect Dis. J*; 7:S 150-S153, 1988
4. Giebink GS. Childhood sinusitis: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Pediatr. Infect. Dis. J*; 13:S55-S65, 1994
5. Gwaltney JM. Hendley JO. Simon G. Jordan WS. Rhinovirus infections in an industrial population. *JAMA*; 202; 158-164, 1967
6. Axelsson A. Chidekel N. Grebelius N. Jensen C. Treatment of acute maxillary sinusitis. *Acta Otolaryngol*; 70:71-76, 1970
7. Wald E. Milmo G. Bowen A. et al. Acute maxillary sinusitis in children. *N Engl J. Med*; 304: 749-754, 1981
8. Parsons DS. Chronic sinusitis: A medical or

- נוף הצמח
- 10% Baptisia tinctoria - ניל הצבעים - שורש
- 10% Euphrasia officinalis - אופרזיה רפואית - נוף הצמח

- 15% Hypericum perforatum - פרע מחורר - נוף הצמח בפריחה

מינון: חליטה - כפית אחת בתוך כוס מים רותחים, 3-5 פעמים ביום; טינקטורות - 3-5 מ"ל שלוש פעמים ביום.

המלצות נוספות: ברומלין - 80-320 מ"ג ליום. Swedish bitter - שתי כפיות ליום.

סינוסיטיס כרוני

סינוסיטיס כרוני אינו מחלה זיהומית ביסודה. אמנם הסינוסים החסומים בליחה והאווירה הדלה בחמצן שנוצרת בהם, הם קרקע מזון אידיאלית להתפתחות של חיידקים א-אירוביים ואי-אירוביים [8]. אך בד"כ קשורה התפתחות של סינוסיטיס כרוני בהפרעה במערכת החיסון, ברגישות-יתר ובזיהומים חוזרים. הליחה המצטברת יוצרת חסימה שמתגברת ע"י התגובה של מערכת החיסון. החסימה מונעת ניקוי ושחרור ע"י התנועה של הריסים, וחומרים אלרגנים אינם מתנקזים. עישון אקטיבי או פסיבי, זיהומים ודלקות של השיניים והחניכיים, עלולים לגרום להחמרה של המחלה [9].

טיפול בסינוסיטיס כרוני בעזרת צמחי מרפא

הטיפול באמצעות צמחים הוא רק פן אחד של טיפול הוליסטי. יש לבדוק אפשרות של רגישות למזון מסוים, של תזונה שאינה מאוזנת, רגישות לבושם, לאבקות צמחים ולגורמים נוספים.

שטיפה של האף עם מי מלח עשויה לעזור: מוסיפים רבע כפית של מלח לכוס מים פושרים (עדיף מזוקקים, כי הכלור שבמים עלול לגרום לצריבה באף ובסינוסים). ניתן להוסיף צמחים למי השטיפה כדי להגביר את יעילותם. עדיף להוסיף חליטות או מירתחים של צמחים למי השטיפה ולא טינקטורות, כי האלכוהול עלול לגרום צריבה.

צמחים מומלצים לשיפה של האף הסינוסיס

- Anemopsis californica - שורש
 - Sambucus nigra - סמבוק שחור - פרחים
 - Euphrasia spp. - אופרזיה רפואית - נוף הצמח
 - Matricaria recutita - קמומיל - פרחים
 - Plantago lanceolata - לחך איזמלני - עלים
 - Verbascum tapsus - בוצין - פרחים
- מוסיפים 2-3 כפיות מתערובת הצמחים לחצי ליטר מים, משרים במשך 15 דקות,

הסינוסים הם ארבעה זוגות של חללי אוויר בעלי דפנות סחוסיים, המצויים בעצמות הפנים שמסביב לאף, מעל לגבות העיניים, בעצמות הלחיים ומשני עברי הלל האף. החללים מחוברים ביניהם. הסינוסים מכוסים על ידי קרום רירי, שהוא המשך לרירית המכסה את חלל האף.

סינוסיטיס, או דלקת של ריריות הסינוסים, היא מחלה שכיחה מאוד. היא נגרמת על ידי זיהום בקטריאלי או ויראלי, או בגלל אלרגיה. מגדירים אותה כחריפה כשהסימפטומים נמשכים 10-30 יום, וככרונית כשהסימפטומים נמשכים מעל שלושה חודשים [1,2].

הסימפטומים מתבטאים בכאבים מתחת לעיניים, בלחץ על העיניים, לחץ על המצח והלחיים, כאב אזניים, כאבי ראש, תחושת כובד בראש, כאבים בלחיים, גודש באף שמקשה על הנשימה, איבוד חוש הריח.

המחלה החריפה מתחילה בדרך כלל בזיהום ויראלי של דרכי הנשימה העליונים, שגורם לדלקת של הריריות [3]. הדלקת עלולה לחסום את הסינוסים ולגרום להצטברות של נוזל בתוכם. חיידקים השייכים לפלורה הנורמלית של מערכת הנשימה או חיידקים פתוגניים, עלולים להתרבות בתוך הנוזל [4]. הגודש באף וההפרשות השקופות או הצמיגות עלולים להימשך 14 יום ואף יותר [1,5].

החיידקים שבדדו מילדים ומבוגרים החולים בסינוסיטיס היו:

- Streptococcus pneumonia 30%-66% - ב
- Haemophilus influenza 20% - ב
- Moraxella catarrhalis 20% - ב, וירוס פתוגני - בכ
- 10% מהמקרים [6,7].

טיפול בסינוסיטיס באמצעות צמחי מרפא

עקרונות הטיפול:

צמחים אנטי-ויראליים ואנטי-בקטריאליים צמחים המגינים על ריריות האף צמחים אנטי-דלקתיים צמחים משככי כאב צמחים מייחיים לפיזור הליחה צמחים נוגדי אלרגיה, במקרים שהגורם הוא אלרגן.

תערובות צמחים מומלצות לטיפול בסינוסיטיס

- 10% Echinacea spp. - מיניקיפודנית - שורש, עלים
- 10% Hydrastis canadensis - חותם זהב - שורש
- 15% Sambucus nigra - סמבוק שחור - פרחים
- 15% Achillea millefolium - אכילאה אלף העלים - נוף הצמח
- 15% Thymus vulgaris - בת קורנית מצויה



2 מ'. הפרחים צהובים וגדולים והם מבשילים מהבסיס אל הצמרת. הצמח מוציא כמות גדולה של זרעים, שחיוניתם נשמרת לשנים רבות. כל חלקי הצמח, חוץ מהשורש, מכוסים בשערות הנותנות לעלים מראה לבדי. הצמח גדל באירופה, טורקיה, צפון אפריקה ואתיופיה.



מראה לבדי. הצמח גדל באירופה, טורקיה, צפון אפריקה ואתיופיה. בארץ גדלים למעלה מ-20 מינים של בוצין.

חלקי צמח בשימוש: עלים, פרחים, שורש
מרכיבים: מוצילג - 3%, כולל: D-galactose, arabinose d-glucose, d-xylose, L- fucose, L-rhamnose, D-mannose, arabinogalactan, aucubin, catapol, iso-catapol - Iridoids ספונינים טרי-טרפניים; 1.5%-4.0% פלבנואידים, כולל אפיגנין, לוטאולין, רוטין; הומצות פנוליות, קפאית ופרולית; סטרולים וסוכרים.
פעילות: מרכז, מכייה, משכך כאב.

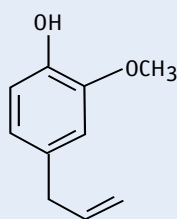
התוויות: לטיפול בשיעול, הפרעות של דרכי הנשימה, אסתמה, ציסטיטיס, הפרעות בכליות.
שימוש חיצוני: שמן מהפרחים מומלך לכאבי אוזניים, דלקות עור, אקסמה, גירוד, כוויות, גירוד בפי הטבעת.

תופעות לוואי והתוויות-נגד: לא נמצאו.
אינטראקציות עם תרופות: לא נמצאו.
הכנות ומינון: חליטה - 3-4 ג' ליום; טינקטורה - 1:5 -ב-45% אלכוהול, 1.0-1.5 מ"ל, 3-5 פעמים ביום.

שמן בוצין מכינים מהפרחים בתוך שמן זית או שמן שקדים. השימוש חיצוני - כמשכך כאב. ■

מקורות

1. Wichtl M. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. Teedrogen, 4 Aufl. Wiss. Verlagsges, Stuttgart, 1997 PDR for Herbal Medicines 3rd Ed. Thomson, 2004
2. Ben-Erik van Wyk, Michael Wink, Medicinal Plants of the World, Timber Pres, Portland Oregon, 2004



בהצטננות, בגודש בחזה, בכיב פפטי, בגאוט, לדלקות מפרקים ומחלות שגרוניות, לטיפול בדלקות שונות.

שימוש חיצוני: מונע זיהום של פצעים פתוחים. עלים טריים או תכשירים שמכילים מהעלים מומלצים במקרים של כוויות, חתכים ופצעים.

Micael Moore ממליץ להשתמש ב-Anemopsis כתחליף לחותם זהב, למרות שאין דמיון בוטני וכימי ביניהם. הדמיון הוא בפעילות שלהם כמגינים על קרומים ריריים.

הרופאים האמריקנים האקלקטיים (eclectic) הרבו להשתמש בצמח לטיפול בגודש בגרון, שיעול עם ליחה, שלשול, מזלת וכיבים בעור. השימוש העיקרי היה להגנה על קרומים ריריים במקרים של דלקת.
הכנות ושימוש: מירחת מהשורש - כפית אחת לכוס מים, 1-4 פעמים ביום; מיצוי נחלי- 1:2 10-40 טיפות, 1-4 פעמים ביום.

מקורות

1. Acharya RN. and Chaubal MG. Essential oil of Anemopsis californica. Journal of Pharmaceutical Sciences; 57: 1020-1022, 1968
2. Fleming T. ed. PDR for Herbal Medicines 1st ed. Medical Economics Company, Montvale, NJ, 1998
3. Moore M. Medicinal Plants of the Desert and canyon West. Museum of New Mexico Press, Santa Fe NM., 1989
4. Tucker SC. Initiation and development of inflorescence and flower in Anemopsis californica (Saururaceae). American journal of Botany; 72: 20-30, 1985

Verbascum tapsus

שם עברי: בוצין

משפחה: לוועייתיים, Scrophulariaceae
תיאור בוטני: צמח דו-שנתי, המפתח בשנתו הראשונה שורש ושושנת עלים. בשנה השנייה הוא מוציא עמוד תפרחת בגובה של

surgical disease? (review) Otolaryngol. Clin. N. Amer; 29: 1-9, 1996

9. Chester AC. Chronic sinusitis (review). Am. Fam. Phys; 53: 877-887, 1996

Anemopsis californica



משפחה: Saururaceae

שם עממי: Yerba mansa

תיאור בוטני: צמח רב-שנתי שמוצאו מדרום-מערב ארה"ב וממקסיקו. התפרחת שלו לבנה, מוקפת בחפים לבנים. כשהצמח מתבגר, מתפתחים עליו כתמים אדומים. בסתיו הצמח כולו מקבל צבע אדום כהה. לצמח יש קני שורש ושורשים ספוגיים וריחניים. הוא גדל בדרך כלל בביצות ומסוגל לגדול גם על אדמות מלוחות ואלקליות.

חלקי צמח בשימוש: שורש, עלים.

רפואה מסורתית: האינדיאנים השתמשו בצמח למאכל ולרפואה. הם השתמשו בשורש חי או מבושל. בזרעים הטחונים השתמשו כתוספת לאפיית לחם. נהגו ללעוס את השורש החי כדי לטפל בקרומים הריריים של הפה. אמבט ממירחת של הצמח השלם שימש לשיכוך כאבי שרירים ורגליים. במירחת מקליפת הגזע השתמשו לשיטפת פצעים פתוחים.

מרכיבים: השמן הנדיף מכיל בעיקר methyleugenol, שהוא נוגד עוויתות. בנוסף, הצמח מכיל טאנינים.

eugenol

פעילות: אנטיספטי, אסטריןג'נט, נוגד דלקת, דיורטי, מגן על קרומים ריריים, נוגד פטריות, משכך כאב, מרפא פצעים.

התוויות: לשיכוך כאבים, לכאבי מחזור, לטיפול



אלא מרשק רוקא





HIV, משקל וקנבים

חלק א': HIV

לפי הסטטיסטיקה העולמית של WHO, בשנת 2006 היו 39.5 מיליון אנשים חולים ב-HIV, מתוכם 4.3 מיליון חולים חדשים. 2.9 מיליון מתוכם מתו מ-AIDS [1].

HIV (Human Immunodeficiency Virus), הינו נגיף החסר החיסוני האנושי הגורם למחלת AIDS. מיד לאחר ההדבקה בנגיף ה-HIV מתחולל סינדרום נגיפי דמוי שפעת (mononucleosis like illness), מלווה בחום, בכאב גרון, בהתנפחות קשירי לימפה ובתחושה כללית רעה, שנמשך כשבועיים. לאחר מכן, כל הסימפטומים חולפים ואין שום הרגשת חולי. שלב זה נקרא השלב הא-סימפטומאטי, והוא יכול להימשך זמן רב (שנים).

ההדבקה נעשית בדרכים הבאות:

- בזמן מגע מיני כשיש מעבר של נוזל הזרע, נוזלי הנרתיק או דם מאדם אחד לשני.
- שיתוף מזרקים או כלים להזרקה (נפוץ מאוד בקרב מזריקי סמים).
- קבלת תרומת דם או מרכיביו, השתלת איברים, תרומת זרע.
- מאם לתינוק בזמן הלידה (ההידבקות יכולה להתרחש עוד כשהעובר נמצא בתוך רחם, אך בעיקר היא מתרחשת בזמן הלידה, כשהעובר נחשף לדם של האם ולנוזלי הנרתיק) ומאם לתינוק בהנקה.
- דקירות עם מכשירים כירורגיים ומזרקים מזוהמים אצל הצוות המטפל.

החולים מתחילים לסבול מזיהומים ומגידולים אופורטוניסטיים (זיהומים אופורטוניסטיים בדרך כלל אינם יכולים לגרום לאדם בריא לחלות, אבל כאשר מסיבה כלשהי המערכת החיסונית חלשה, זיהומים אלה מנצלים את המצב, תוקפים וגורמים למחלה). חולים ב-HIV לוקים בזיהומים אלו בשכיחות רבה יותר מאנשים ללא HIV, והזיהומים מתבטאים בצורה חמורה יותר, ממושכת יותר, חוזרת וקשה לטיפול תרופתי. למרות כל זאת, רק זיהומים מסוימים תוקפים אנשים עם HIV בצורה קשה יותר מאנשים ללא HIV, זאת מפני שאר מרכיבי המערכת החיסונית (חוץ מספירת תאי CD4+) נשארים תקינים, והגוף עדיין מסוגל להתגונן בהצלחה רבה נגד זיהומים רבים.

נוכחות זיהומים אופורטוניסטיים והחולי שהם גורמים הם השלב התסמיני (הסימפטומאטי) של המחלה. שלב זה ידוע בשם AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) - תסמונת הכשל החיסוני הנרכש - מוגדר כהדבקה ב-HIV עם ספירת תאי CD4+ של פחות מ-200 cells/ μ L, ונוכחות של אחד מהזיהומים או מסוגי הסרטן האופורטוניסטיים המסוימים. המחלות הבאות הן השכיחות בקרב חולי HIV ונוכחותם מגדירה את השלב התסמיני של המחלה (AIDS defining diagnosis), לפי שכיחות יורדת (בתנאי שלא משתמשים בתרופות לטיפול נגד HIV או למניעה נגד הזיהומים האופורטוניסטיים) [5]:

- דלקת ריאות - הנגרמת בעיקר על ידי הפטרייה *Pneumocystis jiroveci*.
- ירידה חמורה במשקל.
- דלקת של הוושט - על רקע הפטרייה *Candida albicans*.

נקשר לקולטן זה. תאים עם קולטן CD4 נקראים CD4+ והעיקריים שבהם נקראים לימפוציטים מסוג T_H או T_H (T_{helper}), שמשמשים כמפעילים ומתאמים של תאים אחרים במערכת החיסונית, כמו לימפוציטים מסוג B, מקרופאגים ולימפוציטים מסוג TC ציטוטוקסיים (CD8+), שכולם מסייעים בחיסול אורגניזמים פולשים ותאים סרטניים.

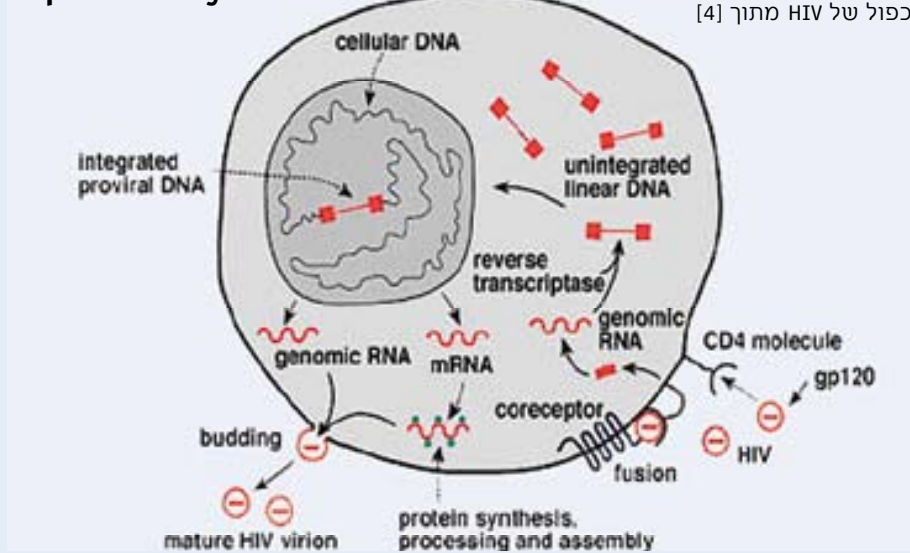
HIV הינו רטרו-וירוס, שאוגר מידע גנטי בצורת RNA. לאחר חדירה לתא מטרה פונדקאי הוא משחרר את ה-RNA של עצמו יחד עם אנזים reverse transcriptase, המאפשר יצירת DNA מ-RNA. DNA נגיפי מתחבר אל ה-DNA של התא הפונדקאי ומשתלב בתוכו. אנזים integrase מאפשר הכנסת DNA נגיפי לתוך הגנום של התא. בכל פעם שתא פונדקאי מתחלק הוא מייצר עותק חדש של DNA נגיפי המשולב בו, יחד עם הגנום שלו עצמו.

DNA נגיפי יכול גם להשתלט על תפקודי התא ולגרום לתא לייצר חלקיקי נגיף חדשים (מבלי שתתרחש חלוקת התא). נגיפים אלו משוחררים לאחר מכן מן התא. אחרי יציאת נגיף חדש מהתא אל זרם הדם, הוא עובר שינויים בעזרת אנזים הנקרא protease ונעשה מסוגל להדביק תאים אחרים. יצירה של הרבה עותקי נגיף בתוך התא גורמת למות התא. קצב הייצור של עותקי הנגיף הוא עצום. בממוצע, ללא טיפול, הנגיף מייצר 10 מיליארד עותקים חדשים בכל יום. הגוף לא מצליח לייצר מספיק תאי CD4+ שיחליפו על אלה שמתו בגלל הנגיף, ולכן, עם הזמן, רואים ירידה מתמדת במספר תאי CD4+ [3]. באופן זה הנגיף מחליש את המערכת החיסונית. כאשר המערכת החיסונית נעשית חלשה מדי,

תמונה מס' 1:

שכפול של HIV מתוך [4]

Replication Cycle of HIV



HIV קיים גם בנוזלי חוט השדרה ובמוח. הנגיף אינו מועבר דרך האוויר (בהתעטשות לדוגמה), במגע בין אנשים, בשיתוף כלי מטבח, אוכל, סדינים וכדומה. HIV נמצא גם ברוק, בצואה ובדמעות, אך אצל אחוז קטן מהאנשים ובכמויות נמוכות מאוד, ואין עדויות לכך שהוא יכול להדביק בדרכים אלו. הנגיף לא נמצא בשתן. HIV לא מועבר דרך עקיצת יתושים. עור בריא, ללא חתכים או פצעים חוסם לחלוטין את הנגיף מלהיכנס לגוף. מרגע ההדבקה, אדם יכול להדביק אנשים אחרים. טיפול תרופתי לא מונע מאדם מלהדביק אנשים אחרים [2].

לאחר כניסתו לתוך הגוף, נגיף ה-HIV חודר לתוך תאים ממשפחת הלימפוציטים - תאי דם לבנים. הנגיף מתחבר אל לימפוציטים שהמברנה שלהם מכילה קולטן חלבוני הנקרא CD4. חלבון gp120 במעטפת הנגיף



שאלות

1. מנגנון הפעולה של התרופה Gabapentin לאפקט אנטי-קונבולסנטי הוא:

- א. אגוניסט לרצפטור של GABA
- ב. התרופה עוברת מטבוליזם ל-GABA
- ג. השפעה על הקליטה מחדש של GABA
- ד. מעכבת פירוק של GABA
- ה. המנגנון לא ידוע

2. לתרופה Gabapentin:

- א. אין אינטראקציות בין-תרופתיות משמעותיות עם תרופות אנטי-אפילפטיות אחרות
- ב. יש אפקט המגביר את פעולת אנזימי הכבד מסוג CYP-3A
- ג. יש תחרות עם Phenytoin על האנזים CYP-3C19, ובמתן משולב יש עלייה ברמות Phenytoin בבלזמה
- ד. היא בעלת אפקט משתנה ולא צפוי על אנזימי הכבד, ולפיכך במתן משולב יש צורך לאזן מחדש את רמות התרופות האנטי-אפילפטיות בדם

3. התרופה Gabapentin מאושרת לשימוש בישראל:

- א. לטיפול באפילפסיה
- ב. לטיפול בכאב ניוורופתי לאחר הרפס
- ג. לטיפול בניורופתיה סוכרתית
- ד. כל התשובות נכונות **תשובות בעמוד 41**

**פכים קטנים
מההיסטוריה הרוקחית**

מאת מגר' אמנון מיכלין

ראשון הרוקחים המוסמכים בישראל מאיר אלכמיסטר (1854-1932), התחיל את דרכו בארץ בבית החולים "מאיר רוטשילד" בירושלים. בשנת 1885 חנך בית מרקחת ביפו, אותו נטש ב-1889 כאשר עבר לראשון לציון, שם שמש כעוזרו של ד"ר ארנולד מזי"א. בשנת 1894 חזר ליפו ופתח את בית המרקחת שהיה לפניו של היהודי הרוסי לפידות. בהיותו רוקח ביפו הטילה אניית מלחמה צרפתית פצצות על מפעל המתכת של גוטהולף וגנר - נאצי שנהרג לאחר מכן על ידי אנשי ההגנה. כתוצאה מההפצצה נהרס כנראה בית המרקחת ובעקבות זאת עבר לבית מרקחת ברח' הרצל בתל-אביב, שם עבד עד סוף ימיו. הרוקח אלכמיסטר הגיש בקשה לועד תל-אביב לפצותו על הנזק שנגרם לו כתוצאה מההפצצה.

אין תרופה שיכולה לרפא אדם שנדבק ב-HIV. מטרת הטיפוליים הקיימים כיום נגד HIV הן להפחית עד כמה שאפשר את השכפול של הנגיף ולהקטין את כמותו עד לרמות שלא ניתנות לזיהוי במבחן viral load. השאיפה היא להעלות בצורה כזו את ספירת CD4+ כדי להאריך את תוחלת החיים של החולה ולשפר את איכותם. בעזרת הטיפולים מצליחים לעכב את תחילתו של השלב התסמיני של המחלה (AIDS) בעשרות שנים, כך שהמחלה מוגדרת היום ככרונית ולא כסופנית. טיפול אנטי-רטרו-וירלי תרופתי מומלץ לכל חולה עם HIV בשלב תסמיני או ספירת CD4+ נמוכה מ-350 cells/ μ L או רמת HIV RNA בפלסמה של יותר מ-55,000 עותקים למ"ל דם, בלי קשר לספירת תאי CD4+. היום קיימות בשוק שלוש משפחות של תרופות נגד HIV: Nucleoside reverse transcriptase inhibitors - NRTIs, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors - NNRTIs, שתי תת-משפחות אלו מעכבות את האנזים הנגיפי reverse transcriptase protease inhibitors מעכבים את האנזים הנגיפי protease. המשפחה השלישית כוללת תרופות המונעות חדירה של הנגיף לתוך תאי המערכת החיסונית. זוהי המשפחה החדשה ביותר. מהמשפחה הזו מאושרת לשימוש רק תרופה אחת - enfuvirtide [2].

יש צורך לקחת שילובים של תרופות ממשפחות שונות (בדרך כלל שלוש או ארבע תרופות משתי המשפחות הראשונות), כדי לקבל השפעה נוגדת התפתחות של HIV וגם למנוע עמידות של הנגיף לתרופות. שכן, הנגיף עובר מוטציות רבות בקצב מהיר מאוד ומשתנה מאדם לאדם וגם באותו האדם. אם נתנים רק תרופה אחת, הנגיף מצליח, בעזרת מוטציות, ליצור זנים עמידים, ואז התרופה מפסיקה להיות יעילה. הטיפול הוא אגרסיבי ונקרא HAART - highly active antiretroviral treatment. בגלל הצורך בלקיחת תרופות רבות יש בעיות של היענות החולה לטיפול ושל רעילות גבוהה של התרופות. בנוסף, קיימת בעיה של אינטראקציות בין-תרופתיות. אם לא שומרים על היענות טובה - הסכנה היא שהנגיף יפתח עמידות ואז התרופה תפסיק להיות יעילה ויהיה צורך בשינוי הטיפול. בנוסף לטיפול האנטי-רטרו-וירלי, כדאי לבצע חיסונים אפשריים כנגד זיהומים אופורטוניסטיים ולהשתמש באנטיביוטיקות ובחומרים אנטי-פטרייטיים כטיפול מונע. שיטות אלו הורידו משמעותית את שיעור הזיהומים האופורטוניסטיים בקרב חולי HIV.

המשך בגליון הבא

- שחפת - הנגרמת על ידי החיידק Mycobacterium tuberculosis.
- הידבקות בנגיף ה-Cytomegalovirus.
- סרטן מסוג סרקומת קפוזי (Kaposi's sarcoma).
- הידבקות בחיידק Mycobacterium avium, הגורם לשלשולים קשים.
- זיהום כרוני בנגיף Herpes simplex.
- דמנציה.
- זיהומים במערכת העצבים המרכזית - על ידי הפרזיט Toxoplasma gondii או הפטרייה Cryptococcus neoformans.
- ללא טיפול תרופתי, מחצית מהאנשים שנדבקו ב-HIV מפתחים AIDS תוך 8 עד 10 שנים. לאחר שמפתחים AIDS, תוחלת החיים היא 3-4 שנים. המוות נגרם בגלל השפעות מצטברות של זיהומים אופורטוניסטיים רבים או על ידי הגידולים. כאשר מקבלים טיפול תרופתי, ניתן להאט משמעותית ואף לעצור את התקדמות המחלה.
- את נוכחות הנגיף ואת התקדמות המחלה ניתן לבדוק בעזרת מספר מבחנים [2]. ELISA - בדיקה ראשונית לנוכחות נוגדנים כנגד HIV. לגוף לוקח 3-4 שבועות מרגע ההדבקה כדי לפתח נוגדנים לנגיף. בדיקה זו היא ספציפית ובעלת רגישות גבוהה.
- מבחן אחר נקרא viral load (עומס נגיפי) - והוא מודד את מספר נגיפי ה-HIV ל-1 ml של דם, דבר הנותן אינדיקציה למספר הנגיפים במערכת הלימפה. כאשר מספר העותקים הוא 1,000,000-100,000 - המחלה מתקדמת במהירות; כאשר מספר העותקים הוא 1,000-10,000 - המחלה מתקדמת לאט. כאשר מתחילים לקחת תרופות נגד HIV, מתקבלת ירידה דרמטית במספר הנגיפים בדם תוך מספר שבועות, עד לכמות שלא ניתנת לזיהוי - >400 או >20 (תלוי בסוג הבדיקה). מבחן ה-viral load מהווה מדד מהימן ליעילות התרופות ופרוגנוזה של המחלה.
- מבחן נוסף, הוא ספירת תאי CD4+. לאדם בריא ללא HIV יש 500-1,500 תאי CD4+ למיקרו ליטר של דם. לאחר ההדבקה בנגיף יורד המספר בהדרגה במשך השנים. ספירה מתחת ל-500 cells/ μ L היא סימן שיש נזק למערכת החיסונית. בספירה שמתחת ל-200 cells/ μ L מתחילים להופיע סיבוכים הנובעים מזיהומים אופורטוניסטיים - זהו השלב המוגדר כ-AIDS. ככל שהנגיף מתרבה מהר יותר - ה-viral load גבוה יותר, ויש יותר CD4+ נגועים ומספרם הולך וקטן במהירות. ספירת CD4+ נמוכה מהווה מדד לכך שהגוף חלש ולא יכול להתגונן מפני זיהומים אופורטוניסטיים. בישראל כל אדם יכול לעשות בדיקה חינם לנוכחות הנגיף, בכל מרפאות קופות החולים.

סופרפארם 2



שימוש בתרופות להתוויות לא רשומות ("Off-Label")

סוגיית השימוש בתרופות להתוויות לא רשומות היא מהמרכזיות ברגולציה של שוק התרופות. בשנה האחרונה חל שינוי דרמטי בחוק הישראלי בעניין זה: החקיקה החדשה מבטאת באופן ברור העדפה של חופש העיסוק הרפואי על פני שיקולי המדיניות שהנחו את משרד הבריאות בעבר. לחקיקה זו עשויות להיות השלכות מרחיקות לכת על שוק התרופות.

לפני פחות משנה פורסמה במדור זה (PharmaLine, גיליון 27) סקירה בדבר תוקפן המשפטי של התוויות בישראל. במרכז הסקירה עמד חוסר ההתאמה בין עמדתו המסורתית של משרד הבריאות, אשר התנגדה לשימוש בתרופות להתוויות לא רשומות וזכתה בזמנו לאישור של בג"ץ, לבין ההתפתחויות החקיקתיות הנוגעות להכרה בחופש העיסוק של רופאים וזכויות המטופלים. והנה כבר כיום, הדין לגבי שימוש בתרופות להתוויות לא רשומות עבר מהפך, ודומה שמעמדתו המסורתית של משרד הבריאות לא נותר דבר.

ראשיתו של המהפך הוא בהתקנת תקנה חדשה - תקנה 29(א)(10) לתקנות הרוקחים (תכשירים), התשמ"ו-1986, הקובעת כי ניתן יהיה לעשות שימוש בתכשיר רשום שלא להתוויה הרשומה, "בהסכמת המנהל", דהיינו, על פי התנאים שיקבע משרד הבריאות. תקנה זו, שפורסמה בחודש יולי 2007, היא ההתייחסות המפורשת הראשונה בחקיקה הישראלית להתרת שימוש "off-label" בתרופות. קודם להתקנת התקנות ניתנו על ידי משרד הבריאות היתרים מסוג זה מכוח תקנה 29(א)(3), המתייחסת לייבוא או ייצור של תכשירים לא רשומים, אולם מעולם לא נקבעו קריטריונים ברורים למתן אישור מסוג זה.

התקנה החדשה קיבלה משמעות אמיתית בנובמבר 2007, עת פרסם מנכ"ל משרד הבריאות ברשומות (י"פ התשס"ח, עמ' 538) הודעה חדשה בדבר התנאים להסכמת המנהל לשימוש בתכשירים לפי תקנה 29, ובכלל זה, שימוש "off-label" לפי התקנה החדשה. ההודעה מבחינה בין שני מקרים: טיפול במטופל של מוסד רפואי ציבורי, וטיפול במטופל שלא במסגרת מוסד רפואי.

לגבי מוסדות רפואיים ציבוריים, מכירה ההודעה בשני סוגי אישורים: קיבוצי ופרטני. אישור קיבוצי יכול להינתן על ידי הגורמים המוסמכים בכל מוסד רפואי ציבורי (י"ר

ועדת התרופות, מנהל שירותי הרוקחות והמנהל או מוסמך מטעמו), ללא צורך בקבלת אישור ממשרד הבריאות (בהתאם להודעה, על המוסד להעביר, ככל הנראה למשרד הבריאות, פעם בשנה, את רשימת התרופות וההתוויות שאושרו). התנאים המהותיים למתן האישור הם הצהרה של הגורמים המאשרים כי הטיפול בתכשיר חיוני וכי לא קיים תכשיר חלופי הרשום ומשווק בישראל לאותה מטרה, וכי התועלת בשימוש בתכשיר עולה על הסיכון הכרוך בו.

האישור הפרטני הוא למעשה מרשם רופא מיוחד, בו נדרש כל רופא להצהיר, בנוסף לאמור לעיל, כי הסביר למטופל את משמעות הטיפול בתכשיר להתוויה שאינה רשומה וכי הוא נתן את הסכמתו לטיפול מדעת, מרצונו החופשי, וכי ההוראה לשימוש בתכשיר להתוויה האמורה היא בהתאם לאחריותו הרפואית.

הליך האישור של טיפול "off-label" שלא במסגרת מוסד רפואי דומה במהותו לזה שבמוסדות הרפואיים, אלא שבמקרה זה כל הסמכויות ניתנות לרופא נותן המרשם, שאמור לתעד במרשם מיוחד את הצהרתו כי התועלת בשימוש בתכשיר עולה על הסיכון הכרוך בו, כי הוסברה למטופל משמעות הטיפול, וכי ההוראה לשימוש בתכשיר היא באחריותו הרפואית. ההודעה גם קובעת שעל הרופא רושם התכשיר לעקוב ולנטר את הטיפול הרפואי ולדווח למנהל על כל תופעת לוואי, וכי על בית המרקחת המנפק לשמור את הטופס לתקופה שלא תפחת משלוש שנים. לעומת זאת, ביחס לאישור זה, אין כל דרישה של היעדר תחליף רשום, כלומר, אין כל מניעה עקרונית שרופא פרטי יורה על שימוש "off-label" גם כאשר ישנה תרופה מאושרת לאותה התוויה בדיוק.

הנוהל החדש מעורר שורה ארוכה של שאלות פרקטיות: אשר לאישורים המוסדיים, לא ברור היחס בין שני סוגי האישורים - האם האישור הקיבוצי הוא תנאי למתן אישור פרטני, והאם בהינתן אישור קיבוצי, עדיין נדרש אישור של כל הגורמים הרלוונטיים לכל ניפוק. גם ביחס לרופאים הפרטיים מתעוררות מספר שאלות. ככל הידוע, פרסומו של הנוהל החדש לא לווה בפעילות הסברתית לציבור הרופאים, ולא ברור באיזו מידה הם מודעים לדין החדש, ולנדרש מהם בהקשר זה, במיוחד בכל הנוגע למעקב וניטור הטיפול ודיווח על תופעות לוואי (לא ברור מי הוא "המנהל" בהקשר זה, והאם משרד הבריאות ערוך לקבלת דיווחים מרופאים על תופעות לוואי בטיפול "off-label").

אולם, השאלות העיקריות שמעורר הנוהל החדש הן במישור העקרוני. לכל סוגי האישורים החדשים מכנה משותף אחד: בשום מקרה אין צורך באישור ממשרד

הבריאות לשם עשיית שימוש "off-label" בתכשירים. אם עד היום עמד משרד הבריאות על הצורך בקבלת אישור ממנו לשימוש חורג בתרופות, מאמץ הנוהל החדש גישה הפוכה בתכלית, הנותנת אמן מוחלט ומטילה אחריות מוחלטת על ציבור הרופאים. בהקשר של המוסדות הציבוריים, שממילא מחויבים לנהלים פנימיים, נראה שהבקרה על ידי דרגי הניהול, בצירוף העיקרון לפיו לא יאושר טיפול "off-label" כאשר קיים תחליף רשום, מקטינים את הסיכון הכרוך בהסרת הפיקוח המרכזי. לעומת זאת, רופאים פרטיים רשאים, בהתאם לנוהל החדש, לאשר לעצמם שימושי "off-label" ללא בקרה כלשהי, ולו בדיעבד, וזאת גם כאשר קיים תחליף רשום.

הנוהל החדש, בנוגע לרופאים פרטיים, מעורר שאלות משפטיות קשות, ובראשן השאלה מהו תוקפה המשפטי של התוויה, והאם קיימת עדיין משמעות להליך המורכב והיקר של אישור התוויות לתכשירים בישראל. כאמור, בסקירה הקודמת בעניין זה ציינו כי במדינות אחרות, ובראשן ארה"ב, רשאים רופאים להורות על שימוש בתכשיר "off-label". אולם רופאים העושים זאת, אינם זוכים לגיבוי כלשהו מהרשויות, ולכן מוטל עליהם נטל כבד של הוכחה בנוגע להצדקת הטיפול, והם חשופים לתביעות רשלנות ולהתנערות מצד חברות הביטוח, המצמצמות בפועל את האפשרות של שימוש לא ראוי בסמכות זו.

לעומת זאת, בהתאם לנוהל החדש, לא זו בלבד שרופאים רשאים להורות על "off-label" כאוות נפשם, אלא שפרקטיקה זו זוכה, בכפוף לדרישות פורמליות בעיקרן של מילוי טופס מתאים, להכשר באמצעות הסכמה מפורשת של משרד הבריאות. רופא המורה של שימוש "off-label" ועומד בתנאים שנקבעו בנוהל החדש, יוכל לטעון שהוא פועל בהתאם לאישור על פי דין, ולא נראה כי חברות הביטוח יוכלו להתנער מחובת הביטוח במקרה זה.

אם מולאו הדרישות הפורמליות שנקבעו על ידי משרד הבריאות, יהיה קשה מאוד להוכיח שהרופא פעל ברשלנות (וזאת גם אם קיימת חלופה רשומה להתוויה זהה). מטבע הדברים, לאור המדיניות הליברלית החדשה של משרד הבריאות, גם במקרים שהטופס הרלוונטי לא מולא, אולם הרופא עומד מאחורי ההחלטה, יהיה קשה מאוד לטעון שאי מילוי הטופס, שממילא לא טעון אישור של גורם כלשהו, הוא שהופך את ההוריה לרשלנית.

ניתן רק לקוות שציבור הרופאים יצדיק את האמן הרב שניתן בו, ויעשה שימוש בסמכות ההוריה על טיפול "off-label" רק במקרים המתאימים לכך.

לתגובות והערות: zohar@yahalomlaw.co.il



חומרי סתימה פולימריים בעלי פעילות אנטי-חיידקית

וכן בהפחתת גירוי (כגון דלקת) של הרקמות הרכות הסמוכות לשחזור.

צוות מהמחלקה לכימיה תרופתית מבית הספר לרוקחות בירושלים, בשיתוף פעולה עם בית הספר לרפואת שיניים הסמוך, שוקדים בימים אלה על פיתוח חומרי אטימה המבוססים על חלקיקים קטיוניים. אופן הכנת החלקיקים הפוליקטיוניים הרבעוניים מתואר באיור 2. בתחילה סונתזו החלקיקים ע"י צילוב של פוליאיתילן אימין עם די-אלקיל הליד לקבלת התוצר A. לחלקיק הנוצר פני שטח בעלי קבוצות פוליאמיניות באורכים שונים. בשלב הבא הפוליאמינים שעל פני השטח עברו תגובת N-אלקילציה עם אלקיל הלידים בעלי 8 פחמנים, וזאת במטרה להקנות לחלקיק אופי הידרופובי (חומר C). כתגובה אחרונה עברו החלקיקים מתילציה לקבלת אמינים רבעוניים (חומר D). לאחר אפיונים כימיים מקובלים של החלקיקים כגון בחינת ההרכב הכימי, חישוב כמותי של קבוצות האמין הראשוני, בדיקת גודל החלקיק ופוטנציאל פני השטח (zeta), נבדקה הפעילות האנטי-בקטריאלית של החלקיקים לאחר שהוספו אל תוך

המשך בעמוד 36

בסיומו של התהליך לשיבוש הפעילות הממברנלית של תא החיידק. פעילות של חומר חטוי קטיוני מסוג זה תלויה בקיומו של מטען חשמלי חיובי ובאופיה ההידרופובי של המולקולה. שילוב של פוליקטיונים אנטי-בקטריאליים בתוך חומרי שחזור



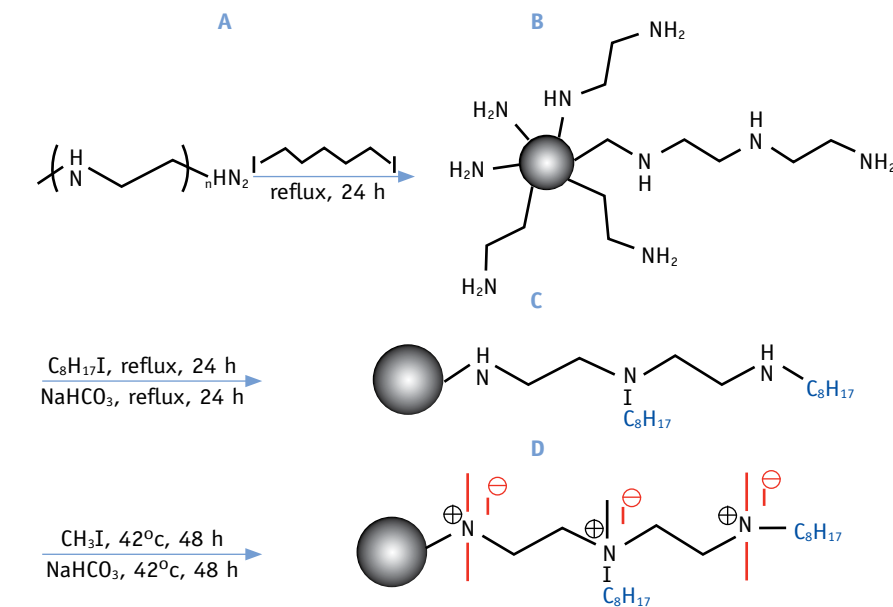
איור 1: עששת משנית הנוצרת בשולי השחזור

מרכיבים עשוי למנוע הצטברות חיידקים על שחזורים דנטליים, ובכך להועיל במניעת עששת משנית המתפתחת סביב השחזורים

מאת בעז מזרחי, אירה יודובין-פרבר ואבי דומב

חומרי שחזור מרכיבים (סתימות) נמצאים בשימוש נרחב בתחום רפואת השיניים. חומרים אלו משמשים בעיקר בשחזור רקמות השן הקשות: האמייל והדנטין. חומרים אלו נמצאו כבעלי נטייה גבוהה לצבור חיידקים על פני השטח בהשוואה לאמייל הטבעי. כתוצאה מהדבקות החיידקים ויצירת הרובד הדנטאלי עלולה להיווצר עששת משנית בשולי השחזור (איור 1). אחת הדרכים להתמודד עם בעיה זו היא בפיתוח חומרים בעלי תכונות אנטי-בקטריאליות במטרה למנוע עששת משנית. בעבודות שונות תיארו חוקרים פיתוח של חומרי שחזור מרכיבים בעלי יכולת שחרור חומרים אנטי-מיקרוביאליים, כך שחומר האטימה עצמו יהיה בעל פעילות. שיטה מקובלת להכנת חומרים אנטי-בקטריאליים היא על ידי החדרת חומר פעיל לסתימה המקורית, שמשתחרר במהלך הזמן. לפעילות אנטי-חיידקית זו, המושגת באמצעות שחרור החומרים מהסתימות, ייתכנו מספר חסרונות: שינוי ואף פגיעה בתכונות המכאניות הבסיסיות של חומר השחזור, פעילות לטווח זמן קצר וסכנה לפגיעה ברקמות הסמוכות בשל רעילות החומר (במקרים בהם יש קושי לבקר באופן הדוק את קצב שחרור החומר הנוסף).

שיטה חלופית להשגת תכונות אנטי-חיידקיות מתפתחת לאחרונה ומתבססת על פיתוח חומרים בעלי תכונות רצויות שאינם משחררים חומרים פעילים לסביבה. חומרי חטוי אלו מתבססים על שימוש בפולימרים פעילים לא מסיסים, שבמגע ועל סמך תכונותיהם יכולים להשבית או להסיר את המיקרו-אורגניזמים שנקבעו כמטרה. פעילות זו מתבססת על מגע של החומר הפעיל עם המיקרו-אורגניזם, ללא צורך בשחרור של חומר כימי מתוך חומר הגלם. פולימרים קטיוניים (בעלי מטענים חיוביים) מתאפיינים בפעילות ביולוגית רחבה וניתנים ליישום במספר תחומים, כגון ציפויים, הולכת DNA לאתרי מטרה בתא, כחומרים אנטי-ויראליים ואנטי-פריוניים. פולימרים המכילים אמינים רבעוניים ושייר שומני תוארו בעבודות שונות כבעלי פוטנציאל אנטי-בקטריאלי גבוה. פעילות זו מבוססת ככל הנראה על יכולת השפעה הדדית בין החומר הפעיל לממברנת החיידק, שמובילה



איור 2: אופן הכנת החלקיקים האנטי-בקטריאליים, מצילוב של פוליאיתילן אימין לקבלת החלקיק הראשוני A ועד קבלת התוצר המוגמר בעל התכונות האנטי-בקטריאליות D



בעוד השימוש בתרופות רחב, מחקרים מצביעים על כך שרישום תרופות אלו הינו מופרז, וכי בין 25% ל-70% מהחולים נוטלים תרופות אלו ללא אינדיקציה מתאימה. מכאן שכ-100 מיליון ליש"ט מתקציב הבריאות באנגליה, וכמעט 2 מיליארד ליש"ט מהתקציב העולמי לבריאות, מבוזזים שלא לצורך על PPI's בכל שנה. תרופות אלטרנטיביות יעילות וזולות יותר - H2 receptor antagonists - זמינות לחולים רבים, ולמרות זאת מרשמי ה-PPI's מהווים יותר מ-90% מהמרשמים של תרופות סותרות חומצה.

ה-NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) פרסם בשנת 2000 הנחיות לגבי שימוש סלקטיבי ב-PPI's, והעורך שואל כיצד ניתן להניע רופאים לנהוג עפ"י ההנחיות, שכן כאמור, השימוש בתרופות הללו יקר ואינו "Evidence Based".

BM J; 336: 2-3, 2008

Guanfacine יעיל לטיפול בילדים עם הפרעות קשב וריכוז (ADHD)

הפרעות קשב וריכוז (Attention Deficit Hyperactivity Disorder - ADHD) נפוצות בקרב כ-7%-3% מהילדים בגיל ביה"ס ומתבגרים. למרות שתרופות ממריצות (stimulants) כמו Methylphenidate הן הטיפול העיקרי, כישלון טיפולי מתרחש בקרב 30%-25% מהחולים, וקיים חשש מתופעות לוואי כמו TICS, ירידה בתיאבון, חוסר שינה ועיכוב גדילה. בתיאבון, חוסר שינה ועיכוב גדילה. שימוש כאלטרנטיבה, אך השימוש בהן הוגבל בגלל סדציה, ברדיקריה וירידה בלחץ הדם. Guanfacine הוא Alpha-adrenoceptor agonist * הווא סלקטיבי יותר, שהראה הפחתה בסימפטומים של ADHD. תכשיר Guanfacine עם שחרור מושהה נבדק במחקר מבוקר כפול סמויות בהשוואה לפלצבו, במתן חד-יומי (מינון 2-4 מ"ג ליום) למשך 5 שבועות, ונמצא יעיל בהפחתת הסימפטומים של ADHD בילדים שנבדקו. תופעות הלוואי השכיחות שנגרמו ע"י Guanfacine היו כאבי ראש, ישנוניות, עייפות וכאבי בטן.

* אינו משווק בארץ.

Pediatrics; 121: e 73-e 84, 2008

8 שבועות, עם הופעת הסימן הראשון של הפריחה, ולהימנע מטיפול בחולים ללא פריחה או עם פריחה מינימלית.

J Clin Oncol; 25: 5390-5396, 2007

המינון האופטימלי של Clopidogrel לילדים

השימוש ב-Clopidogrel במינון של 0.2mg/kg/day, בקרב ילדים צעירים מאוד עם בעיות קרדיאליות המגבירות את הסיכון לאירועים תרומבוטיים - נראה בטוח, נסבל היטב ומספק עיכוב טסיות ברמה דומה לזו המושגת אצל מבוגרים המטופלים במנה סטנדרטית. הממצא החשוב ביותר במחקר* הראה שהמינון לילדים גורם ל-30%-50% בעיכוב של adenosine diphosphate, וגורם לאיגור טסיות בצורה מופחתת מהמצופה.

בהתבסס על המינון למבוגרים - 75mg/d למבוגר עם משקל ממוצע של 75 ק"ג - ניתן היה להעריך מינון של 1mg/kg. בניגוד להערכה זו הצביע המחקר על מינון נמוך פי חמישה מהמחושב.

עובדה זו מצביעה על השינויים המשמעותיים הקיימים בין מבוגרים וילדים צעירים בקביעת המינון של Clopidogrel, כנראה בגלל תת-תגובה אינטרינסיט של הטסיות בקרב ילדים צעירים והבדלים בספיגה ובמטבוליזם של התרופה בילדים, כמו גם במספר הקולטנים על פני הטסיות.

The Platelet Inhibition in Children On Clopidogrel - picolo* CIRCULATION; 117, 2008

שימוש מופרז ב-PPI's Pump Inhibitors

התרופות השייכות לקבוצת ה-PPI's הן הנרשמות ביותר בעולם. זאת, מפני שהן משלבות רמה גבוהה של יעילות עם רעילות נמוכה. ההוצאה על תרופות אלו באנגליה בשנת 2006 הסתכמה ב-425 מיליון ליש"ט (595 מיליון אירו, 872 מיליון דולר), וב-7 מיליארד ליש"ט בכל העולם.

Etanercept (Enbrel) יעיל לטיפול בפסוריאזיס בילדים ומתבגרים

תוצאות מחקר מבוקר רב-מרכזי, אקראי, הראה ש-Etanercept הפחית משמעותית את חומרת המחלה בקרב ילדים ומתבגרים החולים במחלת פסוריאזיס בינונית עד קשה. המחקר נמשך 48 שבועות וכלל 211 חולים בגילאים 4-17 שנים. תוצאות המחקר הראו שהזרקה תת-עורית של Etanercept, במינון של 0.8mg/kg עד 50mg פעם בשבוע, הביאה לשיפור של 75% ב-PASI (Psoriasis Area and Severity Index) בקרב 75% מהחולים, בהשוואה ל-11% בקבוצת הפלצבו, לאחר 12 שבועות, וב-68% מהחולים אחרי 36 שבועות.

ארבעה ילדים שטופלו ב-Etanercept סבלו מתופעות לוואי חמורות: ציסטה בשחלה, גסטרואנטריטיס, דהידרציה כתוצאה מגסטרואנטריטיס ודלקת ריאות.

N Engl J Med; 358: 241-251, 2008

Minocycline מפחית פריחות הנגרמות ע"י Cetuximab (Erbix)

מתן פומי של מינוציקלין מונע ומפחית את חומרת הפריחה דמויית האקנה, שמופיעה בחולים עם סרטן מעי גרורתי ומטופלים ב-Cetuximab.

דר' הלפרין וחבריו מ-Sloan Kettering בדקו השפעת מתן פומי של מינוציקלין, ומתן טופיקלי של הרטינואיד Tazarotene, למניעת פריחה דמויית אקנה ב-48 חולי סרטן מעי גרורתי (stage 4). החולים חולקו אקראית לקבלת מינוציקלין או פלצבו, ובמחקר פתוח גם נמרחח משחת Tazarotene על צד אחד של הפנים ביום תחילת הטיפול ב-Cetuximab.

הפריחה פחתה באופן משמעותי בקרב חולים שטופלו במינוציקלין בהשוואה לקבוצת הפלצבו. בנוסף, החולים שטופלו עם מינוציקלין סבלו פחות מגרד ופריחה. ההבדל בין הטיפולים נחשף כבר לאחר השבוע הראשון לטיפול והגיע לשיא אחרי 2-4 שבועות. בניגוד למינוציקלין, לא נצפתה כל הטבה עם השימוש ב-Tazarotene הטופיקלי, וחולים רבים הפסיקו את הטיפול במשחה בגלל גירוי מקומי. בעקבות תוצאות המחקר, מציע דר' הלפרין לטפל במינוציקלין במשך

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

מאת נור קרא ואמנון הופמן

2. שימוש בתרופות חשודות בסימני דיספסיה

לאחר ששללנו סימני חירום המחייבים הפניה מיידית לרופא, יש לברר האם החולה משתמש בתרופות בעלות פוטנציאל לגרום לסימפטומי דיספסיה. בין תרופות אלו ניתן לכלול את משפחת חוסמי תעלות סידן (CCB), ניטראטים, תיאופילין, ביספוספונאטים, קורטיקוסטרואידים ו-NSAIDs⁽¹⁵⁾. במידה שאכן נתגלה שימוש באחת מתרופות אלה, יש להפנות את החולה לרופא, ומלבד מתן המלצה על השהיית הטיפול ב-NSAIDs, אין להמליץ על הפסקת טיפול רפואי קיים אחר.

3. שינוי באורח החיים

שינויים באורח החיים יכולים להועיל לחולים רבים עם GERD, למרות שלא סביר ששינויים אלה לבדם ישלטו בסימפטומים רוב החולים⁽¹⁷⁾. פקטורים טעוני שינוי באורח החיים כוללים:

■ גודל הארוחה ותזמונה: יש להימנע מארוחות כבדות, להימנע משכיבה במשך 3 שעות לאחר הארוחה, או לחלופין יש להגביה את הכרית בשכיבה

■ הפסקת עישון

■ מאכלים: להימנע מצריכת אלכוהול וממאכלים חריפים או עתירי שומן. פקטורים אלו מהווים טריגרים לצרבת ו-GERD, והימנעות מהם עשויה להקל בסימפטומים הקלים יותר של GERD, בעיקר מהסוג הספורדי שמתפרץ בפתאומיות⁽⁹⁾. על הרוקח להסביר לחולה כי ייתכן ששינויים מעין אלה באורח החיים יעזרו להקלת הסימפטומים, אולם נכון להיום, אין לכך ביסוס מדעי חזק דיו, ורמת ההוכחות המדעיות לגבי השפעת השינויים מדורגת כ-4^(9,17).

4. טיפולים אקוטיים שניתן להציע - OTC

לחולים המוגדרים כמתאימים לטיפול בתרופות OTC לאחר שלילת מחלה קרדיאלית, סימני דחיפות ושימוש בתרופות אולצרגוניות, ניתן להציע טיפול תוך כדי אינדיבידואליזציה שלו והתחשבות בגורמים כמו תגובתו וסבילותו של החולה לתרופות השונות בעב, אופי הסימפטומים (ליליים או אחרי ארוחה, לדוגמה) והריון. יצוין כי בניגוד למיגרנה שבה יעילות הטיפול נמדדת רק בסרגל של סימפטומים (היעדר כאבים) הפרעה למהלך או לאיכות החיים, התסמונות הקליניות של דיספסיה וצרבות (GERD) עלולות לבטא מחלת רקע כמו זיהום H. Pylori - H. Pylori, פפטי ו-erosive oesophagitis, המחייבת טיפול מרפא ולא רק סימפטומטי. לכן, ה- endpoint של הטיפול הוא שונה.

טיפול בתרופות OTC בדיספסיה לא מבוררת יכול להיות יעיל ביותר מבחינה סימפטומטית, אך במקרים רבים הוא טיפול תומך בלבד שאינו פותר את הבעיה מן היסוד. נקודה זו חייבת לעמוד לנגד עיניו של הרוקח בכל שלב בטיפול בחולה הדיספפטי/GERD. כדי שטיפול OTC יהיה מושכל ולא יתנגש עם טיפולים הכרחיים אחרים, מן הראוי לסקור את ההנחיות לגבי הגישות הטיפוליות הקיימות בדיספסיה וב-GERD.

מהם ה-guidelines לטיפול?

א. טיפול בדיספסיה

לאחר שלילת סימנים מעוררי אזהרה, ובהנחה שהתקבלה השערה מבוססת באשר לתסמונת ממנה סובל החולה (דיספסיה ולא GERD), ניתן לגשת לאופציות הטיפוליות. עפ"י ה-American College of Gastroenterology, ה-American Gastroenterological Association וה-NICE guidelines, בדיספסיה שלא עברה בירור קיימות מספר גישות טיפוליות:

1. "test and treat" - בודקים תחילה נוכחות של חיידק ה-H. Pylori. שגורם ל-PUD: אם התוצאה חיובית, יש לטפל בפרוטוקול המתאים ל-H. Pylori, ואם התוצאה שלילית, מקובל לנסות טיפול של 4-6 שבועות ב-PPI. טיפול קו 1 המומלץ כיום לארדיקציה של H. Pylori עפ"י ה-ACG הוא הטיפול המשולש, הכולל מנה סטנדרטית של של 2/d*2 PPI, 2/d*5 Amoxicillin (1000mg*2/d). גישה זו מומלצת בארצות בהן השכיחות של H. Pylori באוכלוסייה היא בינונית-גבוהה $\leq 10\%$.

2. טיפול אמפירי - לדיכוי הפרשת חומצה ע"י PPI למשך 4-8 שבועות. גישה זו מומלצת בארצות בהן שכיחות H. Pylori היא נמוכה. רק במקרה שטיפול זה נכשל, עוברים ל-"test and treat". עפ"י ה-ACG, שתי הגישות הנ"ל מדורגות כ-A (ההמלצה מבוססת על הוכחות מדרגה 1 - מספר רב של מחקרים קליניים מבוקרים עם תבנית ממצאים עקבית לכולם - יעילות קלינית וסטטיסטית משמעותית). אולם ערך הסף שנקבע עבור שכיחות הנשאים באוכלוסייה נתון לזיכוכ (דירוג C) וישנם מחקרים המתחייבים לערכי סף שונים של 12%-20%⁽¹¹⁾.

3. "wait and see" - גישה זו כוללת חינוך החולה יחד עם שימוש בתרופות OTC, H2-blockers או PPIs, עם אפשרות של הערכה מחדשת על המצב מאוחר יותר.

בארץ שכיחות נשאי H. Pylori היא כ-30%. לכאורה, אנו מצויים בקטיגוריה הטיפולית הראשונה של "test and treat". באוכלוסיות בהן

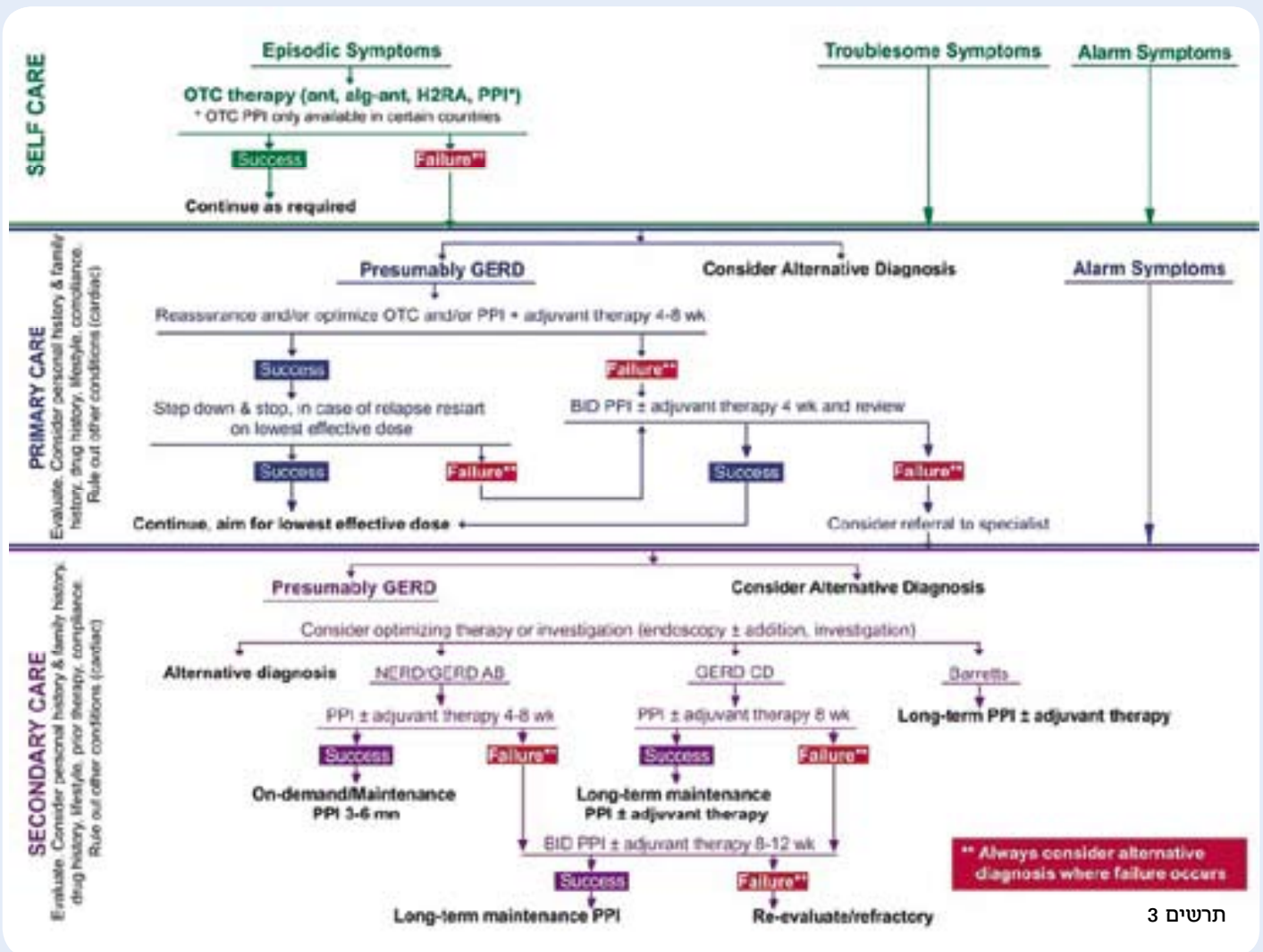
שכיחות H.P גבוהה, טיפול אמפירי אינו טיפול הבחירה, כפי שמשתמע מחולים שנמצאו בדיעבד נשאים של החיידק⁽¹¹⁾. אולם, אין משמעות הדבר שחולה בישראל המגיע לבית המרקחת ומתלונן על סימפטומים החשודים כדיספסיה, לא יקבל טיפול. זאת מכמה סיבות: כאמור, רוב החולים הדיספפטיים סובלים מדיספסיה פונקציונלית, כאשר גם אם הם נשאי החיידק, ארדיקציה שלו לא תתרומם משמעותית להקלה בסימפטומים. לכן, בכל מקרה, יהיה צורך בטיפול סימפטומטי בשלב כלשהו. כמו כן, אין להתעלם מהעובדה כי השכיחות של GERD היא גבוהה ומחייבת התייחסות נפרדת. סיבה נוספת היא שאפילו מדובר בחולה הנושא את חיידק ה-H. Pylori, הרי שפרוטוקול הטיפול עצמו בחיידק כולל שימוש ב-PPI.

גישת פשרה היא, לדעתנו, לספק לחולה תרופת OTC המספקת מענה אקוטי יעיל חמני לסימפטומים שלו, תוך מתן הסבר ושימת דגש בהורים לעובדה שהוא עלול להזדקק לטיפול חיוני נוסף בתרופת מרשם, ולהפנותו להמשך בירור הבעיה עם רופא. יש להסביר לחולה על אפשרות של קיום זיהום במערכת העיכול או בעיה בסוגר בין הוושט לקיבה, שיייתכן שהם הגורמים לתסמינים עליהם הוא מתלונן.

כיצד מדורגות תרופות ה-OTC השונות בדיספסיה?

מסקירת Cochrane עולה כי PPI יעילים באופן משמעותי יותר מסותרי חומצה ו-H2-antagonists בדיספסיה לא מבוררת (יצוין כי מסקנה זו מתבססת על מחקרים שרבים מהם כללו גם חולי GERD)⁽¹³⁾. לתרופות OTC חשיבות מיוחדת בעיקר בחולים שכן עברו בירור ללא ממצאים סטרוקטורליים באנדוסקופיה, ולכן הם סובלים מדיספסיה פונקציונלית. באותה סקירת Cochrane נמצא כי בעבור חולים אלו, סותרי חומצה ו-sucralfate אינם יעילים יותר מפלצבו. כמו כן נמצא כי H2-antagonists ו-PPI יעילים באותה מידה, אך ליעילות PPI יש ביסוס מחקרי איכותי חזק יותר⁽¹¹⁾.

בשוודיה יש לכל תכשיר המלצות לשימוש המגובשות ע"י ה-National Corporation of Swedish Pharmacies. בדיספסיה, סותרי חומצה ולאגינטים מומלצים לסימפטומים קלים ומקריים הקשורים לארוחות, בעוד שלחולים המתלוננים על סימפטומים הנמשכים מספר ימים ברציפות מומלצים על H2-antagonists או על PPI⁽¹⁶⁾.



הטיפול המתאים ביותר לביטוי הספציפי של ה-GERD שלהם ולאורח חייהם. בכל הרמות של האלגוריתם הטיפולי המוצע באותן הנחיות - הגדרת הסימפטומים היא קריטית. בהנחיות אלו, סימפטומים אפיזודיים או לסירוגין מגדירים כאלה המופיעים פעם בשבוע או פחות.

עפ"י guidelines אלו, הגישות לטיפול ברפלקס צריכות להתבסס על הפרקטיקה הקלינית הטובה ביותר, כאשר הטיפול בסימפטומים הוא בעדיפות ראשונה. על הרופא (או לענייננו, הרוקח) לנקוט בגישה המבוססת על טיב הסימפטומים, כדי להתאים לחולים את

ב. טיפול ב-GERD
בקווים מנחים שפורסמו לא מכבר ע"י פאנל מומחים בינלאומי⁹, גובש אלגוריתם טיפולי המתייחס לשלוש רמות של טיפול: טיפול עצמי, טיפול רפואי ראשוני וטיפול רפואי שניוני (גסטרואנטרולוג) (ראה תרשים 3).





■ טיפול אנטיסקרטורי עלול להוביל לאבחנה שגויה או לשלילת אבחנה של כיב פפטי באנדזוסקופיה, מכיוון שקיימת סבירות שהכיב יחלים ולא יהיה ניתן להבחין בו.

■ קיים חשש לחיית בירור המחלה, גורם שעלול להשפיע על יחסי עלות-תועלת של טיפול אמפירי, בעיקר בגלל החשש למיסוך מחלה ממאירה (לדוגמה סיכון ל-Barrett's esophagus).

■ ייתכן אפקט של acid-rebound - תגובה נגדית לטיפול אנטיסקרטורי, שמשמעותה אינה ברורה לחלוטין.

■ טיפול אמפירי עלול להוביל לטיפול אחזקתי ארוך-טווח, שאינו מתאים או דרוש למצבו של החולה.

שימוש כרוני בתרופות אנטיסקרטוריות

נכון להיום, אין הגדרה חד-משמעית לסף הזמן שממנו נחשב הטיפול כרוני: בעבודה אחת הוגדר ה-cutoff כ-90 יום⁽⁵⁾, במחקר אחר הוא הוגדר כשנה או יותר⁽⁴⁾. בכל מקרה, תפקידו של הרוקח הוא לוודא - גם אם נעשה שימוש ממושך (מעל חודשיים) - שזה היה שימוש מוצדק ובהתאם ל-guidelines-ל.

במספר מאמרים ישנה התייחסות לאפשרות של שימוש כרוני במדכאי הפרשת חומצה כפרופילקסטים נגד נזק לרירית הקיבה הנגרם ע"י NSAIDs, וכטיפול אחזקתי ב-GERD מסובך או סימפטומטי: אולם, מלבד השימוש כפרופילקסטים ביחד עם NSAIDs, שימוש כרוני בתרופות אלו עלול לבטא טיפול לא נכון בסימפטומים של החולה ובמחלת הרקע של⁽⁶⁾. ישנם קווים מנחים, כולל ה-NICE guidelines, שתומכים בגישת ה-step down ל-GERD: טיפול של חודש-חודשיים במינון מלא של PPI, ולאחר מכן ירידה הדרגתית למינון המינימלי האפשרי לשליטה בסימפטומים, ואפילו עד להפסקת הטיפול⁽¹⁵⁾⁽⁹⁾. במקרה שהסימפטומים חזרים, ניתן לטפל תוך חתירה למינון המינימלי האפשרי⁽⁹⁾.

מנגד, קיימות כיום גישות המגינות על שימוש כרוני אחזקתי לחולי GERD: עפ"י ה-ACG, מכיוון ש-GERD הוא מצב כרוני, הרי בעבור חולים רבים טיפול ממושך לצורך שליטה בסימפטומים ומניעת סיבוכים הוא טיפול נכון (הוכחות מדעיות מדרגה 1)⁽¹⁷⁾. טיפול כרוני ב-PPI מומלץ כטיפול אחזקתי מתאים ויעיל לחולים רבים, אפילו במחיר של שימוש במינון מקסימלי של PPI כדי לשלוט היטב בסימפטומים⁽²⁾.

בסופו של דבר, שתי הגישות נכונות, משום שניתן לקבוע אם טיפול כרוני הוא מיותר או חיוני רק לאחר שבוצעה הערכה מחודשת של המצב הרפואי והסימפטומים, ע"י הורדת המינון ואף הפסקת הטיפול. כלומר, כל עוד בוצעה הערכה מחודשת של מצב החולה ונקבע הצורך בתרופות, אין פסול בטיפול אנטיסקרטורי ארוך-טווח למניעת סיבוכים.

על הרוקח לוודא במהלך **המשך בעמוד 40**

בעבור טיפול זה הן מדרגה 1 (הוכחות חזקות הנתמכות ע"י סקירה סיסטמטית אחת לפחות של מספר רב של מחקרים מסוג Randomized Controlled Trials)⁽¹⁷⁾.

H2-receptor antagonists: בדרך כלל תרופות אלו זמינות כתכשירי OTC במינון שמהווה מחצית ממינון המרשם הסטנדרטי. זמינותם כ-OTC שיפרה את הטיפול העצמי בצרבות מזדמנות ובפרופילקסטים של צרבות. ל-H2RA onset איטי יותר מלסותרי חומצה, ומשך פעולה של 4-8 שעות. אולם, אפילו במינון מלא של H2RA, דיכוי הפרשת החומצה אינו מלא והוא מגיע לכ-70% על פני 24 שעות. משום כך, תרופות אלו הן פחות יעילות מבחינת שליטתן בחומצה בהשוואה ל-PPIs, שמפחיתים חומציות בשיעור של עד כ-97%.

חיסרון נוסף שלהן הוא התפתחות עמידות פרמקולוגית תוך 7-14 יום, מה שעלול להסביר את השליטה הבלתי מספקת בהפרשת חומצה, בייחוד בטיפול ארוך טווח⁽²⁾. לכן, OTC-H2RA יעילים ביותר בעיקר אם הם ניטלים לפני פעילות שעלולה להוות טריגר לסימפטומי רפלוקס (כפרא-מדיקציה, לפני ארוחה כבדה או פעילות גופנית בחולים מסוימים)⁽¹⁷⁾.

Proton Pump Inhibitors: כתכשיר OTC משווק רק ה-Omeprazole. התכשיר נועד לטיפול קצר-טווח בצרבת (7-14 ימים). PPIs מספקים את ההקלה הסימפטומטית המהירה והמשמעותית ביותר, ומרפאים אזופגיטיס בשיעור הגבוה ביותר (הוכחות מדרגה 1)⁽¹⁷⁾. כמו כן, תדירות המתן שלהם נוחה יותר לעומת זו של H2RA (פעם ביום לעומת פעמיים). מלבד שליטה בהפרשת חומצה, PPI גם עוזרים בנרמול הפגיעה באיכות החיים הנגרמת ע"י GERD⁽¹⁷⁾.

ניתן לסכם ש-PPIs הם טיפול הבחירה לדיכוי הפרשת חומצה⁽²⁾. מדובר בתרופות בטוחות, יעילות המצויות בשימוש כבר למעלה מעשור בארה"ב ואירופה. ב-guidelines אחרונים שפורסמו⁽⁹⁾ גובשה הסכמה כללית כי ברמת הטיפול העצמי, PPIs בשימוש לסירוגין ו-PPIs במינון נמוך, הם אופציה מעשית להקלה קצרת-טווח בסימפטומים של GERD.

החסרונות של טיפול אנטיסקרטורי אמפירי ללא בירור מתאים:

כאמור, חולים רבים משתמשים בתרופות מדכאות חומצה על בסיס ממושך ולא מבוקר, כאשר מן הסתם עיקר הסכנה נובעת מתרופות OTC שרמת הבקרה והשליטה בצריכתן היא נמוכה יותר מזו של תרופות מרשם. הסכנות הטמונות בשימוש אנטיסקרטורי כרוני הן:

■ טיפול לא מתאים ולא נכון במחלת כיב פפטי, עם סכנה לכיב מסובך במקרה של הפסקת הטיפול.

סימפטומים טורדניים (troublesome) מוגדרים ככאלה המופיעים פעמיים בשבוע או יותר בסימפטומים אפיזודיים ניתן לטפל ברמה הראשונה של האלגוריתם, כלומר טיפול עצמי ע"י תרופות OTC. **במקרה שהחולה מתלונן על תסמינים טורדניים, על הרוקח להמליץ לו לעבור בירור רפואי מתאים ולא להסתמך על טיפול OTC בלבד.** כמו כן, בכל שלב חשוב לבדוק נוכחות סימני דחיפות ולשלול הפרעות לבביות כגורם לתסמינים.

בעיקרון, רוב ה-guidelines לטיפול ב-GERD תומכים בגישת "stepwise": חולים המציגים סימפטומים קלים של GERD יטופלו באמצעות שינויי אורח חיים ותכשירי OTC, כמו סותרי חומצה ו-H2RA. במקרה שהטיפול הראשוני אינו יעיל, האסטרטגיה הטובה ביותר היא טיפול בעזרת PPI (או ע"י H2RA במרשם, במקרים פחות חמורים)⁽²⁾. עפ"י ה-ACG, תכשירי OTC כמו סותרי חומצה ומדכאי הפרשת חומצה הם אופציה טיפולית לצרבת בטיפול המתווה ע"י החולה עצמו. כאשר הסימפטומים נמשכים למרות הטיפול, או שקיים צורך בטיפול ממושך או שמופיעים סימני חירום, על החולה לעבור בירור וטיפול נוספים. ההוכחות המחקריות לטיפול עצמי ב-OTC מדורגות ע"י ה-ACG כרמה 4⁽¹⁷⁾. ע"פ קווי מנחה אחרונים⁽⁹⁾, הפקטורים החשובים ביותר לבחירת תרופת ה-OTC המתאימה ביותר הם מהירות הפעולה ותחילת ההקלה בסימפטומים.

סותרי חומצה ונוגדי רפלוקס (כדוגמת

חומצה אלגינית): נמצאים בשימוש נפוץ כטיפול ראשוני לתסמיני רפלוקס. סותרי חומצה המשמשים כבופר לתוכן הקיבה והוושט מספקים הקלה מהירה אך קצרת טווח לסימפטומים. עפ"י אלגוריתם טיפולי חדש, יש לשקול שימוש בתרופות אלו ברמת טיפול עצמי ואף ברמת טיפול המכוון ע"י רופא. ניתן ליטול אותן לפי הצורך, משום יכולתן להביא להקלה מהירה ולסירוגין בסימפטומים⁽⁹⁾.

במטא-אנליזה שבוצעה על טיפול ב-GERD בין השנים 1972-2005 נמצא כי תרופות OTC היו יעילות בטיפול ב-GERD סימפטומטי, בעוד סותרי חומצה עם או ללא אלגינים שימשו טיפול יעיל לסימפטומים לא תדירים מסוג postprandial⁽⁹⁾. אולם, אף על פי שתכשירים אלה יכולים להיות יעילים במקרים קלים יותר של GERD, סותרי חומצה OTC מספקים הקלה רק בכ-25% מחולי GERD. כמו כן, הצורך במנות תכופות ואי הנוחות הכרוכה בפורמולציות נחליות, מגבילים את יעילותם של סותרי החומצה והאלגינים. מעבר לכך, תכשירים אלה אינם יעילים בריפוי erosive oesophagitis⁽²⁾.

מדכאי הפרשת חומצה: ככלל, שימוש במדכאי הפרשת חומצה (PPI או H2RA) מהווה את עיקר הטיפול ב-GERD, וההוכחות



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

מחשש לדיכוי מוגבר של מערכת העצבים המרכזית

תופעות לוואי

- פגיעה בערנות, נמנום, סחרחורת, עייפות, תשישות, בלבול, ורטיגו. לפיכך יש להיזהר בנהיגה ובפעילויות אחרות הדורשות ערנות
- רעד, אטקסיה (קושי בקואורדינציה, חוסר יציבות), צורת הליכה לא רגילה, רגישות מופחתת למגע, ניסטגמוס
- שינוי בחשיבה, שיכחה, עצבנות, דיכאון, כאב ראש
- הפרעות בראייה: טשטוש ראייה או ראייה כפולה
- תופעות גסטרואינטסטינליות: יובש בפה או בגרון, בחילה, הקאה, שלשול, עצירות, גזים, כאב בטן
- ואזודילטציה, בצקת
- עלייה בתיאבון ובמשקל
- כאב שרירים, רפיון שרירים, כאב גב
- פגיעה כלייתית
- היפו-נתרמיה
- עלייה באנזימי הכבד, פגיעה בכבד
- פנקראטיטיס
- צפצופים באוזניים
- בריחת שתן
- פריחה, אדמומיות בעור, תגובה אלרגית חריפה (סינדרום Steven-Johnson)
- גינקומסטיאה
- לויקופניה, תרומבוציטופניה
- הפרעות בנשימה, דלקת גרון, שיעול, זלת
- נשירת שיער
- תנודות ברמת הסוכר בדם בחולי סוכרת
- חום, זיהום ויראלי
- ועוד

יש לפנות לרופא במקרים של:

- אטקסיה
- תנועות בלתי רצוניות של העיניים, הפנים, הלשון או הגפיים
- חוסר יציבות רגשית
- תגובות אלרגיות

תכשירים משווקים

- GABAPENTIN TEVA Capsules 300mg
- GABAPENTIN TEVA Capsules 400mg
- NEURONTIN Capsules 300mg
- NEURONTIN Capsules 400mg

על Gabapentin

מינון

- מינון מומלץ: 300-600mg x3/d
- מומלץ להתחיל ממינון נמוך, ולהעלותו בהדרגה במשך מספר ימים (למשל: ביום הראשון - 300mg x1, ביום השני - 300mg x2, ביום השלישי - 300mg x3), כדי להקטין את עוצמת תופעות הלוואי
- אוכל אינו משפיע על קצב או מידת הספיגה
- רצוי שלא תהיה הפסקה של יותר מ-12 שעות בין מנה למנה
- יש להקטין את המינון בחולים עם תפקוד כלייתי פגום
- יש להתאים את המינון בחולים העוברים המודיאליזה, מאחר שהמודיאליזה גורמת לפינוי ניכר של התרופה

שימוש

- לטיפול באפילפסיה - מגיל 12 ומעלה
- לטיפול בכאב נוירופתי (כאב כרוני הנובע מנזק עצבי), לאחר הרפס או בעקבות סוכרת - מגיל 18 ומעלה

אזהרות

- התכשיר Neurontin מכיל לקטוז, ועלול לגרום לאלרגיה אצל הרגישים ללקטוז
- אין להשתמש בתרופה במקרים של רגישות לתרופה או לאחד ממרכיביה
- יש לשקול בזהירות מתן של התרופה בהריון ובהנקה
- absence seizures במקרים של Gabapentin אינו יעיל בדרך כלל
- שינויים במצב הרוח ובהתנהגות יכולים להיות מיוחסים לתרופה או למחלה
- אין להפסיק את הטיפול בפתאומיות, מחשש להתגברות תדירות ההתקפים והיווצרות של status epilepticus. הורדת המינון צריכה להיעשות בהדרגה, לאורך 7 ימים מינימום
- במחקרים דווח על מספר מקרים של מוות פתאומי ולא מוסבר (8 מתוך 2,203 מטופלים), בשיעור הדומה לזה של חולי אפילפסיה שאינם מטופלים בתרופה
- טיפול ב-Gabapentin גורם לקריאה חיובית מוטעית בבדיקת Ames N-Multistix SG, dipstick test לפיכך יש להשתמש בבדיקת sulphosalicylic acid precipitation procedure לקביעת חלבון בשתן

אינטראקציות בין-תרופתיות

- מתן בו זמני עם סותרי חומצה המכילים אלומיניום ומגנזיום מקטין את הזמינות של Gabapentin בעד 24%. לפיכך יש ליטול את התרופה בהפרש של שעתיים מנטילת סותרי חומצה
- אין לשתות משקאות אלכוהוליים בתקופת הטיפול בתרופה,



אלא מרשם רופא





מחלת ריאות חסימתית כרונית - COPD

מאת דוד סתיו

טיפול

מטרות הטיפול במחלת ריאות חסימתית כרונית הן:

- הקלה בתסמינים
- מניעת החמרת המחלה
- שיפור הסיבולת למאמץ
- שיפור מצב הבריאות
- מניעת סיבוכים וטיפול בהם
- מניעת החמרות וטיפול בהן
- הפחתת התמותה
- מניעה או צמצום של תופעות לוואי של הטיפול.

יש לכלול הפסקת עישון סגריות כמטרה במהלך תוכנית הטיפול כולה.

ניתן להשיג מטרות אלה באמצעות תוכנית בת ארבעה מרכיבים:

1. הערכת המחלה וניטור
2. הפחתת גורמי הסיכון
3. טיפול במחלת ריאות חסימתית כרונית יציבה
4. טיפול בהחמרות

מרכיב 1. הערכת המחלה וניטור

באנמזה המפורטת של חולה חדש שיש לו מחלת ריאות חסימתית כרונית או החשוד במחלת ריאות חסימתית כרונית יש לבחון: ■ חשיפה לגורמי סיכון, לרבות חומרתן ומשך החשיפה.

- עבר רפואי, לרבות אסתמה, אלרגיה, סינוסיטיס או פוליפים באף, זיהומים בדרכי הנשימה בילדות ומחלות נשימה אחרות.
- סיפור משפחתי של מחלת ריאות חסימתית כרונית או מחלה נשימתית כרונית אחרת.
- תבנית של הופעת תסמינים.
- סיפור של החמרות או אשפוזים קודמים בגין הפרעה נשימתית.

■ מחלות נלוות כגון מחלת לב, ממאירויות, אוסטיאופורוזיס והפרעות שריר ושלד, העלולות לתרום להגבלת הפעילות.

- ההלימה של טיפולים תרופתיים קיימים.
- השפעת המחלה על אורח החיים של המטופל, לרבות: הגבלת פעילות, אובדן ימי עבודה ופגיעה כלכלית, השפעה על חיי המשפחה, תחושות דיכאון או חרדה.
- העמדת תמיכה חברתית ומשפחתית לרשות המטופל.

■ אפשרויות להפחתת גורמי סיכון, במיוחד הפסקת עישון.

להערכת חולה הסובל ממחלת ריאות

■ טיפול תרופתי (תחליף לניקוטין, בופרופיון/ נורטריפטילין ו/או ארנקלין) מומלץ כאשר ייעוץ לבדו אינו מצליח לגרום לחולים להפסיק לעשן. יש לתת את הדעת לפני השימוש בטיפול תרופתי אצל אנשים המעשנים פחות מ-10 סגריות ביום, נשים הרות, מתבגרים ובעלי התוויות נגד רפואיות (חשוב לזכור שלטיפולים התרופתיים יש תופעות לוואי שצריך להתייחס אליהם בעת רישום התרופה).

הגורמים המשפיעים על חומרתה של מחלת ריאות חסימתית כרונית:

- חומרת התסמינים
- חומרת הגבלת זרימת האוויר
- תכיפות וחומרת התלקחויות
- קיומו של סיבוכ אחד או יותר
- קיום אי ספיקה נשימתית
- קיום מחלות נלוות
- מצב בריאות כללי
- מספר התרופות הנדרשות לטיפול במחלה, כגון טיפול במרחיבי סמפונות

האמצעים שיש לנקוט בהם:

מניעת עישון: יש לעודד מדיניות ותוכניות מקיפות למניעת שימוש בטבק באמצעות מסרים ברורים, עקביים וחוזרים נגד עישון. יש לעבוד עם פקידי ממשל לקידום חקיקה לאיסור עישון בבתי ספר, במבני ציבור ובסביבות העבודה, ולעודד מטופלים לא לעשן בבית.

חשיפות תעסוקתיות:

המניעה הראשונית. הדרך הטובה להשגתה היא ביטול או צמצום החשיפה לחומרים שונים במקום העבודה. יש חשיבות גם למניעה משנית, המתבצעת על ידי ניטור וגילוי מוקדם.

זיהום אוויר בתוך מבנים ומחוזץ להם:

יש לנקוט באמצעים להפחתה או למניעה של זיהום אוויר בתוך מבנים מדלק ביולוגי, המשמש לבישול או להסקה במבנים בעלי אוורור לקוי. ליעוץ מטופלים לעקוב אחרי הודעות לציבור בדבר איכות האוויר, ולפי חומרת המחלה - להימנע ממאמץ פיזי בחוץ או להישאר במבנים בזמנים של זיהום מוגבר.

מרכיב 3. טיפול במחלת ריאות חסימתית כרונית יציבה

עקרונות מנחים לטיפול במחלת ריאות חסימתית כרונית יציבה:

- לקבוע את חומרת המחלה על בסיס פרטני בהתחשב בתסמינים, בהגבלת זרימת האוויר, בתדירות ובחומרה של החמרות, בסיבוכים, באי ספיקה נשימתית, במחלות נלוות ובמצבו

חסימתית כרונית בינונית (שלב 2), חמורה (שלב 3) וחמורה מאוד (שלב 4) - יש לבצע, בנוסף לספירומטריה, את הבדיקות הבאות:

■ בדיקת הפיכות באמצעות מרחיבי סמפונות:

לשילת אבחנה של אסתמה, במיוחד אצל חולים שיש להם סיפור לא אופייני (כגון אסתמה בילדות והתעוררות תכופה בלילה בשל שיעול וחרחור).

■ **צילום חזה:** לרוב אינו אבחנתי במחלת ריאות חסימתית כרונית, אך זהו כלי בעל ערך רב לשילת אבחנות חלופיות כגון שחפת ריאתית, ולזיהוי מחלות נלוות כגון אי ספיקת לב.

■ **מדידת גזים עורקיים:** יש לבצע מדידות אצל חולים בהם $FEV_1 < 50\%$ מהצפוי או שיש להם סימנים קליניים המרמזים על אי ספיקה נשימתית או אי ספיקת לב ימנית. הסימן הקליני העיקרי של אי ספיקה נשימתית הוא כחלון. סימנים קליניים לאי ספיקת לב ימנית כוללים בצקת בקרסוליים ועלייה בלחץ ורידי הצוואר. אי ספיקה נשימתית מאובחנת לפי $PaO_2 < 8.0$ kPa (60 מ"מ"כ), עם או בלי $PaCO_2 > 6.7$ kPa (50 מ"מ"כ), בעת נשימת אוויר בגובה פני הים.

■ סקירה לגילוי ליקוי באלפא-1 אנטיטריפסין:

יש לבצע כאשר מחלת ריאות חסימתית כרונית מתפתחת אצל חולים ממוצא לבן שטרם מלאו להם 45 שנים, או עם סיפור משפחתי מובהק של מחלת ריאות חסימתית כרונית.

לרוב, מחלת ריאות חסימתית כרונית הולכת ומחמירה עם הזמן. ניתן לצפות להחמרה של תפקוד הריאות אפילו כאשר קיים טיפול מיטבי. יש לנטר תסמינים ותפקוד הריאות לצורך מעקב אחרי התפתחות של סיבוכים, להנחיית הטיפול, וכדי לאפשר דיון עם המטופלים באפשרויות הטיפול. קיימות מחלות הנלוות למחלת ריאות חסימתית כרונית, ויש צורך לזהותן באופן פעיל.

מרכיב 2. הפחתת גורמי סיכון

הפסקת עישון הינה ההתערבות היעילה ביותר והמשתלמת ביותר להפחתת הסיכון להתפתחות מחלת ריאות חסימתית כרונית ולהאטת החמרתה. אמצעים:

- אפילו שיחה קצרה בת 3 דקות במטרה לעודד מעשן להפסיק לעשן, עשויה להועיל. יש לנקוט אמצעי זה לגבי כל מעשן בכל ביקור אצל עובד מערכת הבריאות. אסטרטגיות אינטנסיביות יותר משפרות את הסיכוי לגמילה ממושכת.



הבריאותי הכללי של המטופל.
 ■ לממש תוכנית טיפול בשלבים, המשקפת את הערכת חומרת המחלה.
 ■ לבחור טיפולים לפי ההעדפות הלאומיות והתרבותיות, לפי המיומנות וההעדפות של המטופל, ולפי הזמינות של תרופות באזור.

בכוחה של הדרכת המטופלים לשפר את מיומנותם, את יכולתם להתמודד עם החולי, ובכך לשפר את מצב בריאותם. זוהי דרך יעילה לגרום להפסקת עישון, לקיום דיונים להבנת הוראות מקדימות וסוגיות של סוף החיים, ולשיפור התגובות להחמרות חריפות.

מרכיב 4. טיפול בהחמרה

טיפול בהחמרה של מחלת ריאות חסימתית כרונית מוגדרת כאירוע במהלך הטבעי של המחלה המאופיין בשינויים בקוצר נשימה, שיעול ו/או כיח החולה. המעבר מהשינויים היומיומיים מתחולל בצורה חריפה ועשוי להצדיק שינוי בטיפול התרופתי אצל חולה עם מחלת ריאות חסימתית כרונית. הביטוי העיקרי הוא בהעלאת המינונים של הקורטיקוסטרואידים ומרחיבי הסימפונות ובאם יש סימנים לסיבוך זיהומי, מוסיפי אנטיביוטיקה רחבת טווח.

טיפול תרופתי:

טיפול תרופתי (תרשים 4) עשוי לשמש להפחתה ולמניעה של התסמינים, להפחתת התדירות והחומרה של ההחמרות, לשיפור מצב בריאות המטופל ולשיפור הסיבולת שלו למאמץ.

מרחיבי סמפונות: לתרופות אלה מעמד

מרכזי בטיפול בתסמיני מחלת ריאות חסימתית כרונית.

- רצוי טיפול הניתן בשאיפה.
- יש לתת "לפי הצורך" - להפחתת תסמינים המופיעים לפרקים או מחמירים; לתת באופן "שוטף" - למניעה או הפחתה של תסמינים ממושכים.

■ הבחירה בין ביתא-2 אגוניסטים, אנטיכולינרגים, מתיל-קסנתנינים וטיפול משולב, תלויה בזמינות התרופות ובתגובה הפרטנית של המטופל, הן מבחינת הקלת התסמינים והן מבחינת תופעות לוואי.

■ טיפול שוטף באמצעות מרחיבי סמפונות ארוכי טווח יעיל ונוח יותר מאשר טיפול באמצעות מרחיבי סמפונות קצרי טווח.

■ שילוב מרחיבי סמפונות עשוי לשפר את יעילות הטיפול ולהפחית את הסיכון לתופעות לוואי, בהשוואה להגברת המינון של מרחיבי סמפונות אחד.

תרשים 4: תכשירים תרופתיים נפוצים לטיפול במחלת ריאות חסימתית כרונית

תרופה	משאף (מיקרוגרם)	תמיסה לנבולייזר (מ"ג/מ"ל)	פומי	בבוקונים להזרקה (מ"ג)	משך הפעולה (שעות)
ביתא אגוניסטים: קצרי טווח					
פנוטרול Fenoterol	100-200 (MDI)	1	0.05% (סירופ)		4-6
סלבוטאמול Salbutamol	100, 200 (MDI, DPI)	5	5 מ"ג (טבליה) 0.024% סירופ	0.1, 0.5	4-6
טרבוטלין Terbutaline	500, 400 (DPI)	-	5, 2.5 (טבליה)	0.2, 0.25	4-6
ביתא אגוניסטים 2: ארוכי טווח					
פורמוטרול Formoterol	4.5-12 (MDI, DPI)				+12
סלמטרול Salmeterol	25-50 (MDI, DPI)				+12
אנטיכולינרגים: קצרי טווח					
איפרטרופיום ברומיד Ipratropium bromide	40, 20 (MDI)	0.25-0.5			6-8
אוקסיטרופיום ברומיד Oxitropium bromide	100 (MDI)	1.5			7-9
אנטיכולינרגים: ארוכי טווח					
טיוטרופיום Tiotropium	18 (DPI)				+24
שילוב של ביתא-2 אגוניסטים קצרי טווח ותרופה אנטיכולינרגית במשאף אחד					
פנוטרול / איפרטרופיום Fenoterol / Ipratropium	200/80 (MDI)				6-8
סלבוטאמול / איפרטרופיום Salbutamol / Ipratropium	75/15 (MDI)				6-8
מתיל-קסנתנינים Methylxanthines					
אמינופילין Aminophylline			200-600 מ"ג (טבליה)	240 מ"ג	משתנה, עד 24
תיאופילין Theophylline			100-600 מ"ג (טבליה)		משתנה, עד 24
גלוקוקורטיקוסטרואידים בשאיפה					
בקלומתאזון Beclomethasone	50-400 (MDI, DPI)	0.2-0.4			
בודסונייד Budesonide	400, 200, 100 (DPI)	0.2, 0.5			
פלוטיקאזון Fluticasone	50-500 (MDI, DPI)				
טריאמצינולון Triamcinolone	100 (MDI)	40		40	
שילוב של ביתא 2 אגוניסטים ארוכי טווח עם גלוקוקורטיקוסטרואידים - במשאף אחד					
פורמוטרול / בודסונייד Formoterol / Budesonide	9/320, 4.5/160 (DPI)				
סלמטרול / פלוטיקאזון Salmeterol / Fluticasone	500, 250, 50/100 (DPI)				
	250, 125, 25/50 (MDI)				
גלוקוקורטיקוסטרואידים סיסטמיים					
פרדניזון Prednisone			5-60 מ"ג (טבליה)		
מתיל-פרדניזולון Methyl - prednisolone			16, 8, 4 מ"ג (טבליה)		

MDI = משאף מנות קצרות
 DPI = משאף אבקה יבשה

יש להתחיל בטיפול בחמצן לחולים בשלב 4 (מחלת ריאות חסימתית כרונית חמורה מאוד) אם:

- PaO_2 נמצא ב- 7.3 kPa (55 מ"מ"כ) או פחות,
- או SaO_2 נמצא ב- 88% או פחות, עם או בלי היפרקפניה (יתר דו-תחמוצת בפחמן); או
- PO_2 נמצא בין 7.3 kPa (55 מ"מ"כ) ל- 8.0 kPa (60 מ"מ"כ), או SaO_2 הוא 88% , אם קיימת עדות ליתר לחץ דם ריאתי, בצקת היקפית המרמזת על אי ספיקת לב, או פוליציתמיה (המטוקריט מעל 55%).

3. התערבות כירורגית

ניתן לשקול ניתוח בולקטומיה והשתלת ריאות בחולי שלב 4: מחלת ריאות חסימתית כרונית חמורה, אשר נבחרו בקפידה. כרגע, לא קיימת עדות התומכת בשימוש נרחב בכירורגיה להפחתת נפח הריאות.

לא קיימת עדות משכנעת לתפקיד של הנשמה מכאנית בטיפול השוטף במחלת ריאות חסימתית כרונית יציבה. ■

להלן סיכום המאפיינים והטיפול המומלץ לכל שלב של מחלת ריאות חסימתית כרונית (תרשים 5):

- שיפור באיכות החיים הביטי בריאות
- הפחתת שיעור האשפוז
- הפחתת שיעור החרדה והדיכאון הקשורים במחלת ריאות חסימתית כרונית
- בניית חוזק וסיבולת בגפיים העליונים, שיפור בתפקודי הזרועות ותועלת שנמשכת זמן רב אחרי תקופת האימון
- שיפור בשיעור ההישרדות
- תועלת בתרגול שרירי הנשימה, במיוחד בשילוב עם אימון מאמץ כללי
- התערבות פסיכולוגית מועילה

2. טיפול בחמצן

מתן חמצן לטווח ארוך (מעל 15 שעות ביום) לחולים במצב של אי ספיקה נשימתית כרונית, משפר את שיעור ההישרדות שלהם ומשפיע לחיוב על ההמודינמיקה של הריאות, המאפיינים ההמטולוגיים, קיבולת המאמץ, המכאניקה של הריאות ועל מצבם הנפשי.

המטרה של טיפול חמצן ארוך טווח היא שיפור רמת ה- PaO_2 הראשונית במנוחה ל- 8.0 kPa (60 מ"מ"כ) בגובה פני הים לפחות, ו/או להפיק SaO_2 בשיעור 90% לפחות, כדי לשמר על התפקוד של איברים חיוניים על ידי הבטחת אספקת חמצן מספקת.

גלוקוקורטיקוסטרואידים: טיפול שוטף באמצעות גלוקוקורטיקוסטרואידים מתאים אך ורק למטופלים שיש להם $\text{FEV}_1 < 50\%$ ביחס לצפוי, והחמרות חזרות ונשנות (לדוגמה, שלוש החמרות בשלוש השנים האחרונות). טיפול זה מוכח כדרך להפחתת ההחמרות ולשיפור מצב הבריאות של המטופל, אך אינו משנה את ההיזדרדות ב- FEV_1 לטווח ארוך. יחסי המינון-תגובה והבטיחות לטווח ארוך של גלוקוקורטיקוסטרואידים בשאיפה במחלת ריאות חסימתית כרונית אינם ידועים. לא מומלץ לבצע טיפול ארוך טווח באמצעות גלוקוקורטיקוסטרואידים.

תרכיבי חיסון: חיסונים נגד שפעת מפחיתים ב- 50% את השיעור של מחלה קשה ומוות בקרב חולי מחלת ריאות חסימתית כרונית. מומלץ לחסן בתרכיבים המכילים נגיפים בלתי פעילים מומתים או חיים, פעם בשנה. תרכיב חיסון נגד הפוליסכריד של פנאומוקוקוס מומלץ לחולי מחלת ריאות חסימתית כרונית בני 65 שנים או מעלה. החיסון מוכח כמפחית את שיעור דלקת הריאות ממקור קהילתי אצל אנשים מתחת לגיל 65 שיש להם $\text{FEV}_1 < 40\%$ ביחס לצפוי.

אנטיביוטיקה: לא מומלצת, למעט לטיפול בהחמרות זיהומיות וזיהומים חיידקיים אחרים. **חומרים מוקוליטיים (מוקוקינטיים, מוקורגולטוריים):** חולים שיש להם כיח צמיג עשויים ליהנות מההשפעה של חומרים מוקוליטיים, אך תועלתם הכוללת מצומצמת והם לא מומלצים לשימוש.

נוגדי שיעול: קיימת התוויה נגד שימוש שוטף במקרה של מחלת ריאות חסימתית כרונית יציבה.

טיפול לא תרופתי:

שיקום, טיפול בחמצן והתערבויות כירורגיות.

1. שיקום

יש לכלול בתוכניות שיקום לכל הפחות:

- אימון גופני ■ ייעוץ תזונתי ■ הדרכה

מטרת השיקום הריאתי היא הפחתת התסמינים, שיפור איכות החיים והגברת ההשתתפות בפעילויות יומיומיות.

התועלת של השיקום הריאתי במחלת ריאות חסימתית כרונית:

- שיפור בקיבולת המאמץ
- הפחתת תחושת החומרה של קוצר הנשימה

תרשים 5: טיפול בכל שלב של מחלת ריאות חסימתית כרונית*			
1. קלה	2. בינונית	3. חמורה	4. חמורה מאוד
<ul style="list-style-type: none"> ■ $\text{FEV}_1/\text{FVC} < 0.70$ ■ $\text{FEV}_1 \geq 80\%$ ביחס לצפוי 	<ul style="list-style-type: none"> ■ $\text{FEV}_1/\text{FVC} < 0.70$ ■ $50\% \leq \text{FEV}_1 < 80\%$ ביחס לצפוי 	<ul style="list-style-type: none"> ■ $\text{FEV}_1/\text{FVC} < 0.70$ ■ $30\% \leq \text{FEV}_1 < 50\%$ ביחס לצפוי 	<ul style="list-style-type: none"> ■ $\text{FEV}_1/\text{FVC} < 0.70$ ■ $\text{FEV}_1 < 30\%$ ביחס לצפוי או $\text{FEV}_1 < 50\%$ וגם אי ספיקה נשימתית כרונית
<p>הפחתה פעילה של גורם/מי הסיכון: חיסון שפעת הוסף מרחיב סמפונות קצר טווח (לפי הצורך) ----- הוסף טיפול רגיל באמצעות מרחיב סמפונות ארוך טווח אחד או יותר הוסף שיקום (לפי הצורך)</p>			
<p>הוסף גלוקוקורטיקוסטרואידים בשאיפה במקרה של החמרות חוזרות</p>			
<p>הוסף חמצן לטווח ארוך במקרה של אי ספיקה נשימתית כרונית לשקול טיפולים כירורגיים</p>			

* FEV_1 אחרי מתן מרחיבי סמפונות מומלץ לאבחנה ולהערכת החמרה של מחלת ריאות חסימתית כרונית.



מקורות

1. Fabbri LM, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD: 2003 update. Eur Respir J; 22:1-2, 2003
2. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD Executive Summary. Am J Respir Crit Care Med; 176:532-555, 2007
3. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) workshop summary. Am J Respir Crit Care Med; 163:1256-1276, 2001
4. Schunemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, Ernst A, Fahy BF, Gould MK, Horan KL, Krishnan JA, et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. Am J Respir Crit Care Med; 174:605-614, 2006.
5. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Yates JC, Vestbo J. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med; 356:775-789, 2007
6. Boschetto P, Quintavalle S, Zeni E, Leprotti S, Potena A, Ballerin L, Papi A, Palladini G, Luisetti M, Annovazzi L, et al. Association between markers of emphysema and more severe chronic obstructive pulmonary disease. Thorax; 61:1037-1042, 2006
7. Saetta M, Turato G, Maestrelli P, Mapp CE, Fabbri LM. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med; 163:1304-1309, 2001
8. Hasegawa M, Nasuhara Y, Onodera Y, Makita H, Nagai K, Fuke S, Ito Y, Betsuyaku T, Nishimura M. Airflow limitation and airway dimensions in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med; 173:1309-1315, 2006
9. Ito I, Nagai S, Handa T, Muro S, Hirai T, Tsukino M, Mishima M. Matrix metalloproteinase-9 promoter polymorphism associated with upper lung dominant emphysema. Am J Respir Crit Care Med; 172:1378-1382, 2005
10. de Marco R, Accordini S, Cerveri I, Corsico A, Anto JM, Kunzli N, Janson C, Sunyer J, Jarvis D, Chinn S, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. Am J Respir Crit Care Med; 175:32-39, 2007
11. Kohler D, Fischer J, Raschke F, Schonhofer B. Usefulness of GOLD classification of COPD severity. Thorax; 58:825, 2003
12. Mannino DM, Sonia Buist A, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function? Thorax; 62:237-241, 2007
13. Stav, D. and Raz, M, IMAJ; 9: 800-802, 2007

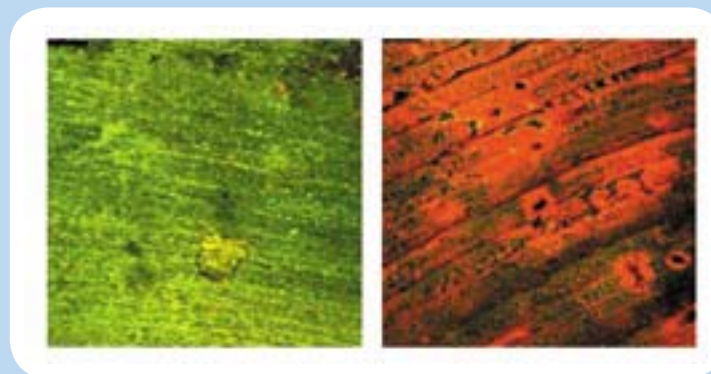


חדש במדע

המשך מעמוד 24

לסיכום, תוספת של ננו-חלקיקים רבעוניים מקבוצת הפוליאתילן אימין לחומרי שחזור דנטאליים מרוכבים, מוסיפה תכונות אנטי-בקטריאליות לחומרים אלו. ייתכן שכבר בעתיד הנראה לעין נוכל ליהנות מסתימות שבעצמן ידחו גידול חיידקים.

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



איור 3: הערכה איכותית של הפעילות האנטי-בקטריאלית באמצעות מיקרוסקופ אלקטרוני סרוק. הבדיקה נעשתה באמצעות דיסקיות שהותקנו בפיותיהם של מתנדבים. מימין: דיסקית המכילה 1% משקלי של פולימרים רבעוניים מקבוצת הפוליאתילן אימין; משמאל: דיסקית המכילה חומר מסחרי בלבד. חיידקים מתים נצבעים באדום ואילו חיידקים חיים בירוק

מקור:
Nurit Beyth, Ira Yudovin-Farber, Ran Bahir, Abraham J. Domb and Ervin I. Weiss. Antibacterial activity of dental composites containing quaternary ammonium polyethylenimine nanoparticles against *Streptococcus mutans*. Biomaterials; 27: 3995-4002, 2006

ובעיקר נמצאה צביעה רבה יותר של חיידקים מתים על פני החומרים המרוכבים שלהם הוסף 1% משקלי של ננו-חלקיקים רבעוניים מקבוצת הפוליאתילן אימין, כפי שניתן לראות באיור 3.

חומר שחזור מסחרי באחר משקלי נמוך (1%). הפעילות האנטי-בקטריאלית נבדקה כנגד חיידקי סטרפטוקוקוס מוטנס, הנחשבים לחיידקים גורמי עששת. נמצאה פעילות אנטי-בקטריאלית משמעותית של חומרי השחזור המרוכבים, שבהם שולבו הננו-חלקיקים המסונתזים. ההשפעה הזו נשמרה למשך שלושה חודשים לפחות.

בניסוי קליני בו השתתפו 10 מתנדבים בריאים בוצעה הערכה איכותית של הפעילות האנטי-בקטריאלית באמצעות מיקרוסקופ אלקטרוני סרוק. בניסוי זה הוכנו והותקנו בפיותיהם של מתנדבים דיסקיות של חומר

מרוכב מסחרי ושל חומר מסחרי שהוספו לו 1% משקלי של החלקיקים. ניסוי זה נערך במשך 4 שעות כשלאחריהם נבדקו הדיסקיות מחוץ לגוף באמצעות צביעת Dead Live stain (SYTO® 9). התוצאות הראו שינוי בעובי הביופילם,



לידיעה:

2=dip?swen/sppa/moc.grebmoolb.www//:ptth
aidni=refer&M7NBjT82oh8a=dis&1901060

/yliadwb/tnirp/moc.keewssenisub.www//:ptth
_5208002bd/8002bef/tnetnoc/hsafnd
mth.725197

דיעות נוספות:

/80/ss/moc.keewssenisub.segami//:ptth
mth.10_xedni/sgurd_cireneg_6020/20

בריטניה - הנחיות בנוגע ל- ecnallievirus gnitekram-tso p ecived lacidem

ה-MHRA פרסם בפברואר 2008 טיוטת הנחיות ליצרנים ולנציגיהם בכל הנוגע ל-
Post-market surveillance and vigilance
בעבור medical device. ההנחיות כוללות
המלצות לשימוש ב-Manufacturers' Online
(MORE) Reporting Environment. זוהי מערכת
דיווח מקוונת לשימוש היצרנים.

לידיעה:

[http://www.mhra.gov.uk/NewsCentre/
Pressreleases/CON2033947](http://www.mhra.gov.uk/NewsCentre/Pressreleases/CON2033947)

noitarepo eht no ecnadiuG - 3 nitelluB sevitceriD
KU eht ni metsys ecnaligiv UE eht fo

[http://www.mhra.gov.uk/PrintPreview/
PublicationSP/CON2033888](http://www.mhra.gov.uk/PrintPreview/PublicationSP/CON2033888)

אירופה (EMA) לקראת הגשות אלקטרוניות בלבד

ה-EMA פרסמה בפברואר 2008 תוכנית להטמעת הגשות אלקטרוניות בלבד לבקשות המוגשות ב-Centralised Procedure. זהו שלב מקדים לקראת דרישה להגשות בפורמט eCTD בלבד. התוכנית כוללת שלושה שלבים: מ-1 ביולי 2008 יתקבלו הגשות אלקטרוניות (בפורמט eCTD או non-eCTD) ללא צורך בהגשת ניירת; מ-1 בינואר 2009 ההמלצה היא להגיש הגשות אלקטרוניות בלבד; ולבסוף, מ-1 ביולי 2009 ההמלצה היא להגיש הגשות אלקטרוניות בפורמט eCTD בלבד. הקישור המצורף כולל מידע רב בנוגע להנחיות אלו.

noissimbuS cinortcelE fo noitatemelpmI EMA
netnI fo tnetematS :noissimbuS DTCE dnat
[http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/
regaffair/59687007en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/regaffair/59687007en.pdf)

סוף לבדיקות בבעלי חיים?

שלוש רשויות ממשלתיות אמריקניות (The Environmental Protection Agency, the National Toxicology Program and the National Institutes of Health) חתמו על מזכר הבנה, אשר ייתכן שיוביל בעתיד לביטול הצורך בבדיקות בטיחות בבעלי חיים של כימיקלים ותרופות חדשות. נכון להיום, בדיקות טוקסיקולוגיות מבוצעות ע"י הזרקה כימיקלים לחיות מעבדה ובדיקת מידת הנזק הנגרם כתוצאה מאותו כימיקל. הבדיקות ממושכות, יקרות, נדרש מספר רב של בעלי חיים לביצוען, ולעתים אינן מצביעות על תופעות לוואי שמופיעות בסופו של דבר בבני-אדם.

הרשויות הנ"ל מפתחות מערכת in vitro שכוללת חשיפת תאים הומניים לכימיקלים וביצוע בדיקות על התאים בלבד. מאז 2005 בוחן ה-EPA אלפי חומרים שכבר נבדקו בבעלי-חיים כההליך וולידציה לשיטות החדשות, וכבר נמצאים בתהליך בדיקה כ-300 חומרים חדשים. לא מדובר בשינוי בן-לילה ויש לראות בחתימת המזכר המשותף הצהרת כוונות לתהליך. המהלך, אם יתרחש, יארך כ-10 שנים.

לידיעה:

[http://www.usatoday.com/tech/science/
2008-02-14-animal-tests_N.htm](http://www.usatoday.com/tech/science/2008-02-14-animal-tests_N.htm)

לאתר EPA: <http://www.epa.gov>

שוק הגנריקה בארה"ב והתמודדות חברות המקור עם פקיעת הפטנטים

שני שלישים מהמרשמים בארה"ב בשנת 2007 היו של מוצרים גנריים. זהו הנתון הגבוה ביותר שנרשם עד כה. יצרני התרופות הגנריות ממנפים פקיעת פטנטים בעקבות רצון המבטחים לצמצם את עלויות הטיפול התרופתי. מגמה זאת צפויה להימשך גם בשנת 2008, עם פקיעת יותר מ-10 פטנטים של תרופות שמכירותיהן גבוהות במיוחד, כמו Fosamax (Merck) ו-Risperdal (J&J).

כדי לצמצם את הפסדיהן עקב תחרות עם מוצרים גנריים, מנסות חברות תרופות המקור, בתהליך המכונה "Authorized generics", לאפשר לחברה(ות) גנרית ספציפית עימה יש להן הסכם, לייצר עותקים זהים של תרופת המקור, ובכך להבטיח חלק מהרווחים לחברה שפיתחה את תרופת המקור. חברת Merck, לדוגמה, ביצעה הסכם כזה עם חברת Watson Pharmaceuticals בעבור תרופת ה-Fosamax.

בארה"ב, תרופות מקוריות מהוות כ-80% מכלל ההוצאה על תרופות מרשם.

בעקבות החזרת זריקות הפרין של חברת Baxter, נשקלת חקיקה חדשה המחייבת ביקורת ה-FDA על מפעלים שמחוץ לארה"ב

חברת Baxter International Inc החזירה לאחרונה תשע אצוות של זריקות הפרין, לאחר ארבעה מקרי מוות ומאות תופעות לוואי מדווחות באירופה ובארה"ב. חקירה בנושא העלתה כי החומר הפעיל סופק ע"י חברה סינית (Changzhou) שמעולם לא נבדקה ע"י ה-FDA. ע"פי הודעת ה-FDA, המפעל הסיני לא נבדק מפני ששם החברה דומה לשמה של חברה סינית אחרת שמפעלה עבר את ביקורת ה-FDA. נכון להיום, ה-FDA אינו בודק על בסיס קבוע כל מפעל זר המייצר API לשימוש בארה"ב (בדרך כלל הבדיקות נעשות מדי 5 שנים ולעתים אף יותר). חקירה אינטנסיבית שנערכה ע"י ה-FDA העלתה כי ייתכן שמקור הבעיה בזיהום המוצר ע"י מרכיב דמוי הפרין, שגרם לתגובות אלרגיות. המקרה החמור מעלה בעיה של ריבוי יצרני API ממדינות כגון סין והודו, בהן הפיקוח רופף לעומת המקובל באירופה ובארה"ב. משום כך נשקלת בארה"ב חקיקה שתאפשר שיווק תרופות המכילות API אך ורק ממפעלים שעברו ביקורת של ה-FDA.

הודעות ה-FDA בנוגע לזריקות הפרין של Baxter:
[http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/
heparin/default.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/heparin/default.htm)

דיעות נוספות:

[http://www.boston.com/news/health/articles/
2008/03/06/fda_finds_contaminant_in_blood_
thinner_heparin_samples/?rss_id=Boston.com+-
+Health+news&referer=sphere_related_
content&referer=sphere_related_content](http://www.boston.com/news/health/articles/2008/03/06/fda_finds_contaminant_in_blood_thinner_heparin_samples/?rss_id=Boston.com+-+Health+news&referer=sphere_related_content&referer=sphere_related_content)

נשקלת נוכחות קבועה של ה-FDA בהודו

עקב דאגה גוברת לאיכות המזון והתרופות שמיובאים לארה"ב מהודו, נשקלת פתיחת נציגות קבועה של ה-FDA בהודו. בביקורם האחרון בהודו במהלך ינואר 2008 הודיעו FDA Commissioner Andrew Von Eschenbach ו-US Health and Human Services (HHS) secretary Michael Leavitt כי ברצונם לסייע לרשות הרגולטורית ההודית לקיים מערך פיקוח טוב יותר, ובכך לשפר את איכות המוצרים המגיעים לארה"ב. החלטה סופית בעניין טרם התקבלה.

לידיעה:

[http://in-pharmatechnologist.com/news/
printNewsBis.asp?id=82658](http://in-pharmatechnologist.com/news/printNewsBis.asp?id=82658)



P. Tomshine and M. Healy. Development of a digestive health status instrument: tests of scaling assumptions, structure and reliability in a primary care population. *Aliment Pharmacol Ther*; 12: 1067-1078, 1998

12. Talley NJ, Collin-Jones D, Koch KJ, Koch M, Nyren O, Stanghellini V. Functional dyspepsia: a classification with guidelines for diagnosis and management. *Gastroenterol Int*; 4: 145-160, 1991

13. Frank L, Kleinman L, Ganoczy D, et al. Upper gastrointestinal symptoms in North America: prevalence and relationship to healthcare utilization and quality of life. *Dig Dis Sci*; 45: 809-18, 2000

14. Sumit R. Majumdar, Stephen B. Soumerai, Francis A. Farraye, Marianne Lee, James A. Kemp, James M. Henning, Peggy Schrammel, Robert F. LeCates, and Dennis Ross-Degnan. Chronic Acid-Related Disorders Are Common and Underinvestigated. *Am J Gastroenterol*; 98: 2409-2414, 2003

15. William D. Chey, M.D., F.A.C.G., A.G.A.F., F.A.C.P., Benjamin C.Y. Wong, M.D., Ph.D., F.A.C.G., F.A.C.P.2, and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of Helicobacter pylori Infection. *Am J Gastroenterol*; 102: 1808-1825, 2007

16. Tommy Westerlund, Peter Allebeck, Bertil Marklund, Inga-Lisa Andersson, Jan-Olof Branstad and Magnus Sjoblom. Evaluation of a model of counseling patients with dyspepsia in Swedish community pharmacies. *Am J Health-Syst Pharm*.; 60: 1336-41, 2003

17. Michel Petit. Treatment of gastroesophageal reflux disease. *Pharm World. Sci.*; 27: 432-435, 2005

18. Kenneth R. DeVault and Donald O. Castell. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of Gastroesophageal reflux disease. *American Journal of Gastroenterology*; 100: 190-200, 2005

(*) Spiller R, Aziz Q, Creed F, Emmanuel A, Houghton L, Hungin P, Jones R, Kumar D, Rubin G, Trudgill N, Whorwell P; Clinical Services Committee of The British Society of Gastroenterology. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut*. 2007 Dec; 56(12):1770-98. Epub 2007 May 8

אם טיפול סימפטומטי ב-OTC נראה מוצלח, יש לבצע מדי פעם הערכה מחודשת של מצב החולה ושל הצורך בתרופות אלו.

הכותבים: מגר' נור קרא - רוקחת קלינית, בית הספר לרוקחות, האוניברסיטה העברית בירושלים
פרופ' אמנון הופמן - יו"ר המחלקה למדעי הרוקחות, ראש התוכנית ללימודי רוקחות קלינית, בית הספר לרוקחות, האוניברסיטה העברית בירושלים

מקורות:

1. Brian C. Jacobson, Timothy G. Ferris, Tara L. Shea, Emmanuel M. Mahlis, Thomas H. Lee and Timothy C. Wang. Who is using chronic acid suppression therapy and why? *Am J Gastroenterol*; 98: 51-58, 2003
2. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Evaluation of Dyspepsia. *Gastroenterology*; 129: 1753-1755, 2005
3. American Gastroenterological Association Technical Review on the Evaluation of Dyspepsia. *GASTROENTEROLOGY*; 129: 1756-1780, 2005
4. Dyspepsia - management of dyspepsia in adults in primary care - Quick reference guide. Clinical Guideline 17, Developed by the Newcastle Development and Research Unit, National Institute Clinical Excellence, August, 2004
5. Nicholas J. Talley, M.D., Ph.D., F.A.C.G.,1 Nimish Vakil, M.D., F.A.C.G.,2 and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for the Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol*; 100: 2324-2337, 2005
6. Sihvo S. and Hemminki E. Self-medication of dyspepsia: how appropriate is it? *Sand J Gastroenterol*; 32(9): 855-61, 1997
7. Krishnan HS, Schaefer M. Evaluation of the impact of pharmacist's advice giving on the outcomes of self-medication in patients suffering from dyspepsia. *Pharm. World Sci.*; 22: 102-8, 2000
8. Bertil Marklund, Tommy Westerlund, Jan-Olof Branstad and Magnus Sjoblom. Referrals of dyspeptic self-care patients from pharmacies to physicians, supported by clinical guidelines. *Pharm World Sci.*; 25(4): 168-172, 2003
9. G. N. Tytgat, K. Mccoll, J. Tack, G. Holtmann, R. H. Hunt, P. Malfertheiner, A. P. S. Hungin & H. K. Batchelor. New Algorithm for the treatment of GERD. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 1365-2036, 2007
10. Foxx-Orenstein A.: IBS-review and what's new. *MedGenMed*. 2006 Jul 26; 8(3):20.
11. M. Shaw, N.J Talley, S. Adlis, T. Beebe,

התשאול כי אכן בוצעה הערכה שכזו וכי החולה נמצא במעקב רפואי קבוע.

באשר לסותרי חומצה, NICE מתייחס לשימוש ארוך-טווח בהם כאל טיפול לא נכון. הם רק מקלים על סימפטומים בטווח הקצר ולא מונעים אותם⁽²⁾, ואף אין להם ערך טיפולי מוסף של ריפוי פגיעות ברקמה (lesions) מסוג אזופגיטיס או כיב פפטי.

אילו הנחיות על הרוקח לתת כאשר הוא מחליט לנפק OTC לדיספסיה ו-GERD?

יש להסביר לחולה על חשיבות ביצוע מעקב סימפטומים: בדיקת גורמים מחמירים/מזרחים דיספסיה/GERD.

יש לעודד את החולים לבצע מספר שינויים באורח חייהם, כולל ייעוץ לגבי הרגלי אכילה בריאים, ירידה במשקל והפסקת עישון.

ייעוץ לגבי שימוש נכון בתרופות OTC ומרשם: בד"כ לגבי GERD - H2RA ניטלים פעמיים ביום ואילו PPI פעם ביום. מומלץ להקפיד על פרה-מדיקציה לטריגרים של צרבות, בד"כ ע"י H2RA. האפקט של PPIs ניתן לאופטימיזציה ע"י מתן נכון: יש לקחת את התרופה תמיד לפני האוכל (כחצי שעה לפני). במינון חד-יומי, מומלץ בד"כ ליטול את התרופה לפני ארוחת הבוקר, אלא אם כן התסמינים הם בעיקר ליליים (בשכיבה)⁽¹⁷⁾.

להימנע משימוש כרוני בלתי מבוקר: חשוב שהחולים יעברו הערכה רפואית לפני שימוש ב-PPI מעבר ל-14 ימים, מחשש להיותם בסכנה ל-Barrett's esophagus או פתולוגיה אחרת המחייבת סקירה אנדוסקופית⁽¹⁷⁾.

לא לדחות הפניה לרופא: בהיעדר יעילות טיפול או החמרה בסימפטומים, יש להפנות את החולה לרופא המשך בירור. יש להסביר לחולה בשפה ברורה מהן ההשלכות של טיפול לא נכון וכי הסימפטום של דיספסיה/צרבת עלול לבטא בפועל: זיהום במעיין שניתן לפתור בקלות ע"י טיפול אנטיביוטי, בעיה בסוגר קיבה-ושט, הפרשת-יתר של חומצה או בעיה מבנית אחרת הדורשת טיפול יסודי יותר.

לסיכום, דיספסיה ו-GERD הן בעיות נפוצות שהאבחנה שלהן מבוצעת לרוב על בסיס קליני, ללא הפניה שגרתית לביורר אנדוסקופי. לכן, בעזרת הכלים הנכונים לתשאול, יכול הרוקח הקהילתי לספק אף הוא מענה טיפולי הולם. עם זאת, חשוב לזכור כי דיספסיה או מטפלים לא רק בסימפטום, מפני שאפשר שיש לנו עניין עם מחלת רקע בעלת השלכות וסיבוכים ארוכי-טווח. ולכן, בניגוד למיגרנה שבה יעילות הטיפול נמדדת בסרגל של סימפטומים (היעדר כאבים/הפרעה למהלך או לאיכות החיים), התסמונת הקלינית של דיספסיה עלולה לבטא מצב שמחייב טיפול מרפא ולא סימפטומטי בלבד. משום כך, גם



שאלה מס' 1 - תשובה: ה

Gabapentin היא תרופה אנטי-קונבולסנטית, הדומה במבנה ל-gama-amino-butyric acid (GABA), שהוא נורטרנסמיטור אינהיבטורי הפועל במוח. למרות הדמיון המבני, Gabapentin אינה מגיבה עם הרצפטור ל-GABA, אינה עוברת מטבוליזם ל-GABA או לאגוניסט שלו, ואינה משפיעה על הקליטה מחדש או על הפירוק שלו. מנגנון הפעולה של התרופה Gabapentin לאפקט אנטי-קונבולסנטי, אינו ידוע.

שאלה מס' 2 - תשובה: א

התרופה Gabapentin מופרשת בעיקר בכליה על ידי סינון גלומרולרי, והיא אינה משפיעה על פעילות אנזימי הכבד. לפיכך אין לה אינטראקציות בין-תרופתיות רבות, והיא אינה משנה את ריכוזן של תרופות אנטי-אפילפטיות אחרות.

שאלה מס' 3 - תשובה: ד

התרופה Gabapentin מאושרת בישראל לטיפול באפילפסיה (מגיל 12), ולטיפול בכאב ניוורפתי לאחר הרפס או בעקבות סוכרת (מגיל 18). לתרופה שימושים לא מאושרים (עדויות מועטות) רבים, ביניהם:

- כאב ניוורפתי ממקור סרטני ובנשאי HIV
 - טיפול בגלי חום בנשים פוסט-מנופאוזליות, ובמטופלות ב-Tamoxifen
 - מניעת מיגרנה
 - Tardive dyskinesia
 - Trigeminal neuralgia
 - Social phobia
- ועוד

חדש על המדף

Oralmedic

לטיפול באפטה, מעלים אותה תוך 10 שניות ומפיג את הכאב מידית.

מרכיבים: HybenX (Hydroxybenzenesulfonic acid, Hydromethoxybenzenesulfonic Acid, Sulphuric acid, Water, FD&C Red 4

הוראות שימוש ומידע בטיחותי חשוב:

ראה עלון מצורף

יצרן: CE Epien medical Inc, St Paul, MN55110, USA

יבוא ושיוק:

כמיפל בע"מ, בית יהודה, גיבורי ישראל 44, אזור תעשייה ספיר, נתניה 42293

שירות לקוחות:

1800-500-000



Fenta 12

הרכב: פנטניל - אופיואיד פוטנטי לשיכוך כאבים חזקים.

מינון: 12.5 מק"ג לשעה.

פעילות רפואית: משכך כאבים כרוניים חזקים המצריכים טיפול באופיואידים. פנטה מיועדת רק לחולים שכבר נוטלים (במשך שבוע לפחות) טיפול אופיואיד כשהו מדי יום, סביב השעון, ונמצאו סבילים לטיפול באופיואידים אחרים.

כל מדבקה מיועדת ל-3 ימי טיפול (72 שעות).

יצרן: נובוסיס גרמניה עבור מעבדות רפא בע"מ

שיווק: מעבדות רפא בע"מ

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

Omepra 10, Omepra 20, Omepra 40

הרכב החומר הפעיל:

- כל כמסה של אומפרה 10 מכילה 10 מ"ג אומפרזול.
- כל כמסה של אומפרה 20 מכילה 20 מ"ג אומפרזול.
- כל כמסה של אומפרה 40 מכילה 40 מ"ג אומפרזול.

פעילות רפואית: מעכב הפרשת חומצה במערכת העיכול, לטיפול בכיב קיבה ובכיב תריסריון. טיפול משולב עם אנטיביוטיקה ב-Helicobacter pylori הקשור בכיב עיכולי, טיפול ארוך טווח בדלקת הוושט מזרם חוזר (Reflux Oesophagitis) וב-Zollinger Ellison Syndrome.



טיפול אחזקתי למניעת התלקחות חוזרת בחולים עם תגובה מועטה של הכיב או בדלקת חמורה של הוושט מזרם חוזר. טיפול ומניעת כיב קיבה או כיב תריסריון הנגרם כתוצאה מטיפול ב-NSAIDs.

יצרן:

Liconsa - ספרד

משווק ע"י:

מעבדות רפא בע"מ

Folex 400 New Formulation

הרכב: Ferrous (as fumarate) 100mg, Folic acid 400mcg

מינון: 1 Capsule daily

פעילות רפואית: מניעה וטיפול בחוסר ברזל וחומצה פולית בנשים לא הרות, נשים הרות ומניקות ובגברים

שיווק: מעבדות רפא בע"מ

יצרן: מעבדות רפא בע"מ



Minirin Melt 60 mg and 120 mg Sublingual tablets

הרכב: Desmopressin (as acetate) 60 mg & 120mg

התוויה: Nocturnal enuresis

יצרן: Ferring AB, Sweden

בעל רישום: Ferring Pharmaceuticals Ltd

למידע נוסף: טל': 04-6309500



**רוקח מבד, אם שמחים לבשר על חמקת
חתימתי אקוספליוזי* (רימובנט) מ-ג-ג**

אקוספליוז, מוסת חמקת, CB-הולקסילזת ומאמנת, סימדת לשימוש באספלים מוסבלים
מוחמסב ינד (סממממ) או מוסבלים מוסרדי סוקק (ג-ג-ג-ג) וג מוסל סיסן
מסנים ממן סמכד לנג 2 או דיסליפידים, וסיוול ונד בוסקי לרימסו מפילס ומפנד.

6 אקוספליוזי סוכחות כמפחמקת את פעילות חמקת של

חמקת האמרוקוביסמאידיוז:

- ↓ הפחמקת במוסקל ובחוקף חממממ
- ↓ שיפור ברמות HbA1c בחולי סמכד
- ↑ חמלאת רמח HDL
- ↓ הפחמקת רמח טריגליצרידים

**ג- 90% מוחמקס חמסיב של אקוספליוזי על HDL, HbA1c
ואריגליצרידים חמ מעבר לצפשי סירידח במוסקל בלכד**

אקוסבלים אמרו לשימוש בוליים במוק או מוסבלים לרימסו ומנים מוקת
את חמכמז נוק לחמק מוסכד "ממלז".
לשימוש מוסנים נוק למכד לחכד מוסמי ומנים יסדאל סמממ-90

כדור אחד, סימן אחד, פעם אחת ביום



T. F. Meyer FK, et al. Effects of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor antagonist, on weight and cardiovascular risk factors in overweight or obese patients: RIO-HDL. American Journal of Cardiology 2006;99:107-15. Dapkin AJ, et al. Effects of Rimonabant on Metabolic Risk Factors in Chronically Treated with Dyslipidemia. Metabolism 2006; 55:2123-31. S. Schum AJ, et al. Efficacy and Intolerance of Rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. Internal Medicine 2006; 146:729-736. 4. SIOBHACE 2006. 5. SIOBHACE 2006. 6. SIOBHACE 2006. 7. SIOBHACE 2006. 8. SIOBHACE 2006. 9. SIOBHACE 2006. 10. SIOBHACE 2006. 11. SIOBHACE 2006. 12. SIOBHACE 2006. 13. SIOBHACE 2006. 14. SIOBHACE 2006. 15. SIOBHACE 2006. 16. SIOBHACE 2006. 17. SIOBHACE 2006. 18. SIOBHACE 2006. 19. SIOBHACE 2006. 20. SIOBHACE 2006.

יש ללבוש בולון לרוקח לפני חמקת

Fostimon 75 IU, 150 IU

Each vial of Fostimon contains 75 **הרכב:** IU, 150 IU of urofollitropin (FSH).
1 ml of reconstituted solution contains 75 IU, 150 IU of urofollitropin.
A treatment with FSH followed: **התוויה:**
by the administration of human chorionic gonadotrophin (HCG) is indicated to induce ovulation in infertile women suffering from hypothalamus or hypophyseal disorders and in spanomenorrhoeic or amenorrhoeic women. These women belong to the WHO group II and have generally already been treated with clomiphene citrate. Most have polycystic ovarian syndrome. FSH offers good therapeutic prospects for patients whose LH:FSH ratio has to be adjusted, avoiding an exogenous supply of LH. FSH may be used alone or in concomitance with human menopausal gonadotrophin (HMG) in order to stimulate multiple follicular growth in patients involved in medically assisted reproduction (ART) programs (IVF-ET, GIFT).
IBSA Institut Biochimique SA, **יצרון:** Switzerland

בעל רישום: Tzamal Bio-Pharma Ltd



תיקון טעות
במהדורה הקודמת
דצמבר 2007 נפלה טעות בתוספת ההתוויה. להלן ההתוויה כפי שאושרה ע"י משרד הבריאות:

Humira 40 mg
הרכב: Adalimumab 40 mg/0.8 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 to Infliximab.