



ארגון הרוקחות בישראל  
The Pharmaceutical Society of Israel

# הקפטולה

כתב העת של הרוקחים בישראל

**גיליון טיפול תרופתי מותאם אישית / 7 / 2015**

האם הציבור צריך לשלם עבור רפואה מותאמת אישית?

רגולציה של תרופות יתומות

מודלים של אוכלוסיות להתאמת מינון של תרופות במטופלים אינדיבידואליים

טכנולוגיות וחידושים הנוגעים לטיפול תרופתי מותאם אישית

**שריינו ביומיים!!!**

**21/12/2015**

**הכנס השנתי של ארגון  
הרוקחות בישראל**

מלון דייוויד אינטרקונטיננטל  
תל-אביב



# תוכן / 07.2015



## דברים חשובים

06 / דבר היו"ר, דבר העורך המדעי

## כתבות

08 / האם הציבור צריך לשלם עבור רפואה מותאמת אישית? / ד"ר ארן שביט

## מדורים

- 14 / מדור הרגולציה / רגולציה של תרופות יתומות / פיטר בלאו  
20 / מדור רוקחות קלינית / רפואה מותאמת אישית - שינוי עתידי של פני מקצוע הרוקחות / ד"ר אלינה אמיתי  
22 / מדור הפרמקוקינטיקה / מודלים של אוכלוסיות להתאמת מינון של תרופות במטופלים אינדיבידואליים / עומרי וולק, רונן שוסטר, ד"ר דוד סטפנסקי  
26 / מדור סקירה ספרותית מקצועית / טכנולוגיות וחיידושים הנוגעים לטיפול תרופתי מותאם אישית / ד"ר יעל צנציפר שטרייכמן  
28 / טיפול תרופתי בהריון והנקה / התאמת הטיפול התרופתי לאישה הרה או מניקה / מירי פבזנר  
35 / כרטיס סטודנט / האם תכנית הלימודים מותאמת לסטודנט האינדיבידואלי? / חן דהן, מתן מילס

## מתוך הארגון

- 38 / משולחנה של ועדת האתיקה / התמודדות של רוקחים עם בעיות אתיות בפרקטיקה היומיומית / פרופ' אלן גרינברג  
42 / שאלון גיליון טיפול תרופתי מותאם אישית / דוד סטפנסקי



ארגון הרוקחות בישראל  
The Pharmaceutical Society of Israel

עורך מדעי: ד"ר דוד סטפנסקי  
עורך משנה: חן פופילסקי  
חברי מערכת: ד"ר גיל תומר  
עריכה לשונית: מילן הרן  
פיתוח עיצוב וקונספט: עודד בן יהודה  
עיצוב גרפי: מדיה פארם  
דפוס: גרפוליט  
פרסום ושיווק: קבוצת מדיה פארם,  
טל' 077.3219980, גולן פרץ, אמיר דורון  
/ golan@mediafarm.co.il  
www.mediafarm.co.il

© ארגון הרוקחות בישראל (ע"ר)  
טל. 077.5503570 / פקס. 03.7601111  
ת.ד. 25345, תל אביב 61253  
info@psi.org.il / www.psi.org.il



### רוקחים/ות יקרים,

ארגון הרוקחות הינו הארגון המקצועי המשמעותי והגדול של רוקחי ישראל, ובו מעל ל-2,000 חברים. הארגון עוסק

במגוון היבטים שקשורים להוזה ולעתיד של ענף הרוקחות בארץ, ומייצג רוקחים מהמגזרים השונים בהם אנו פעילים - קהילה (קופות-חולים ופרטי), בתי חולים, משרד הבריאות, חברות תרופות, בתי אבות, יועצים מקצועיים ועוד. על מנת לשמור על הצביון הממלכתי של הארגון, ולהמשיך לייצג את כלל המגזרים, ישנם תחומים בהם הארגון בוחר שלא לעסוק, כגון שכר ותנאי העסקה ונושאים כלכליים/מסחריים נוספים. אנו בוחרים להתמקד בהיבטים המקצועיים של התחום, בלימוד והדרכה, ברוקחות קלינית ובייעוץ רוקחי, ונמנעים ממאבקים "סיזיפיים" במקומות בהם יכולת ההשפעה שלנו מוגבלת. אני קורא לכל מי שמעוניין להשפיע ולתרום בנושא מסוים לפנות אלי ולהשתלב בפעילות הארגון. הארגון

המותאם אישית יעלה שלב ברמת המדע והתחכום עם העלייה במספר הטיפולים המשלבים מספר תרופות, בפרט באונקולוגיה. בעתיד אנו עשויים לבדוק ביו-מרקרים ספציפיים עבור שילובים ספציפיים של תרופות. בנוסף ליתרונות הקליניים של הטיפול באוכלוסיות ממוקדות, יש לתחום זה חשיבות בהיבט הפרמקו-כלכלי. ניתן לצמצם את עלויות הטיפול התרופתי על ידי צמצום האוכלוסיות המטופלות, וכך לאפשר טיפולים יעילים נוספים במסגרת תקציבי הבריאות. בהקשר זה, ראוי לציין את המחקר והיזמות המרשימים הקיימים בישראל בתחום התרופות המותאמות אישית, שמתנהלים באקדמיה, בחממות טכנולוגיות ובחברות סטרט-אפ רבות. מרבית חברות התרופות הרב לאומיות פעילות בישראל מתוך כוונה לבנות שיתופי פעולה עם טכנולוגיות מקומיות בתחום מדעי החיים ואני בהחלט מקווה לראות מולקולות "ישראליות" נוספות מסייעות למטופלים ברחבי העולם.

### בברכה

ד"ר דניאל כץ, יו"ר ארגון הרוקחות בישראל

## דבר העורך המדעי



### עמיתים יקרים,

הנושא של הגיליון הזה - טיפול תרופתי מותאם אישית - הוא בעל חשיבות עליונה בעידן שלנו. הרי אנחנו יודעים היטב

שתרופה מסוימת צפויה להשרות פעילות רצויה רק בחלק מהמטופלים ואילו במטופלים אחרים היא יכולה להתברר כחסרת פעילות או אף טוקסית. לכן, יש צורך בהתאמת הטיפול התרופתי למטופל האינדיבידואלי, תוך התחשבות במאפיינים המיוחדים שלו. התאמה כזו יכולה להתבצע ברמות שונות, כפי שניתן לראות בכתבות ובמדורים שמופיעים בגיליון הנוכחי של "הקפסולה". מבט חטוף אחד לפעמים מאפשר לזהות שיוך של המטופל/ת לאוכלוסייה מסוימת שדורשת התאמות מיוחדות בטיפול התרופתי (הכתבה של מירי פבזנר על נשים הרות ומניקות). במקרים אחרים נדרשת בדיקה גנטית כדי לזהות פולימורפיזמים ומוטציות ספציפיות ולבחור תרופה שצפויה להשרות פעילות רצויה בפלח ייחודי של מטופלים (הכתבה של ד"ר אלינה אמיתי). ניתן להשתמש גם בכלים חישוביים כדי לחקור ולזהות את גורמי השונות הספציפיים

פועל בשיתוף פעולה עם הגורמים המשמעותיים בענף, בפרט עם אגף הרוקחות במשרד הבריאות, אם כי ישנם מקרים בהם קיימים חילוקי דעות ואנו לא מצליחים לשנות את דעתו של הרגולטור. אנו מקווים כי המגמה הלאומית של דה-רגולציה (רגולציה), תבוא לידי ביטוי גם בנושאי רוקחות ותרופות, שבהם כעת הרגולציה רבה. הגיליון הנוכחי וכן כנס הקיץ של ארגון הרוקחות עוסקים באחת מהמהפכות המשמעותיות ביותר בעולם הרוקחות והפרמקולוגיה - טיפול תרופתי מותאם אישית. חלק משמעותי מהתרופות למחלות קשות שאושרו והוכללו בסל התרופות הישראלי בשנים האחרונות הן תרופות מותאמות אישית שמיועדות לתת-אוכלוסיות המאופיינות במוטציה/ביו-מרקר ספציפי אשר מנבא את היעילות ולעיתים אף את הבטיחות של הטיפול. אנו נמצאים בעיצומה של המהפכה. המגמה של תרופות חדשות מותאמות אישית הולכת ומתחזקת עם התקדמות המדע. מהפכה זו משתלבת עם ההתקדמות המהירה בטכנולוגיות ההנדסה הגנטית, הדיאגנוסטיקה, פיתוח וייצור של תרופות ביולוגיות ובעתיד הלא רחוק - טיפולים תאיים. להערכתי, תחום הטיפול

(נתונים דמוגרפיים, גנטיים, מצבי מחלה, וכדומה), וההשלכה שלהם על הפרמקוקינטיקה ופרמקודינמיקה של התרופות (הכתבה של עומרי וולק, רונן שוסטר וד"ר דוד סטפנסקי). חידושים טכנולוגיים בתחום הננו-רפואה, המכשור הרפואי והכנת הפורמולציות הרוקחיות מאפשרים פיתוח של כלים דיאגנוסטיים לזיהוי של גורמי שונות נוספים, וליישומם לשם מתן של טיפולים תרופתיים מותאמים אישית (הכתבה של ד"ר יעל צנצפר שטרייכמן). בחלק מהמקרים, מחקר רפואי מביא לפיתוח של תרופות ייחודיות (תרופות יתמות), שמאפשרות לשימוש במסלולים מיוחדים שפותחו על ידי הרשויות הרגולטוריות, ויכולות לרפא או לשפר את איכות החיים של אוכלוסיות ייחודיות של מטופלים (הכתבה של פיטר בלאו). במקביל לכל ההתקדמויות האלה יש צורך בשיפור היישום של הכלים החדשים להשגת טיפול תרופתי יעיל יותר במטופלים האינדיבידואליים. הדבר דורש איסוף, תיעוד, ארגון ושימוש יעיל בנתוני השונות של המטופלים בקבלת החלטות על הטיפול התרופתי. למרות שלעיתים ידועים גורמי השונות וברורה חשיבותם, הדבר לא תמיד מתורגם על ידי הרוקחים לפרקטיקה של החלטות מקצועיות (הכתבה של פרופ' אלן גרינברג).

### בברכה,

ד"ר דוד סטפנסקי, העורך המדעי

ד"ר דוד סטפנסקי/ המחלקה לביוכימיה ופרמקולוגיה קלינית ובית הספר לרוקחות, הפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן-גוריון בנגב

# האם הציבור צריך לשלם עבור רפואה מותאמת אישית?

**תחילת השימוש בהערכות עלות-תועלת  
בבריאות נגעה בשאלה של הקצאת משאבים  
לטכנולוגיות שנועדו מלכתחילה לשימוש  
נרחב. היצע גובר של טכנולוגיות שנועדו  
לטיפול ב"מחלות יתומות" מחד והופעתן של  
טכנולוגיות מתחום הרפואה המותאמת אישית,  
מעלה את שאלת ההתמודדות עם בחינות עלות-  
תועלת לטיפולים שמיועדים למספר קטן של  
מטופלים ואפילו ליחידים ממש**



ד"ר ארון שביט<sup>1,2</sup> / רוקח ראשי, קופת חולים מאוחדת, <sup>2</sup>בית הספר לרוקחות, האוניברסיטה העברית בירושלים

## מימון ציבורי

ההתייחסות לכסף ציבורי כאל מוון שמוקדש לטובת הציבור ושגם מנוהל על ידי הציבור החלה ככל הנראה במאה השישית לפנה"ס באתונה. עד אז, התפיסה הייתה שאם נחוץ מימון לטובת הציבור (כמו בבניית מקדש לאלים וניהולו או בדאגה ליתומים), העשירים יתרמו את הכסף והם אלו שיפקחו עליו. השינוי התרחש במסגרת סידרה של רפורמות שהונהגו באתונה על ידי קלייסנתס,

שנועדו להבטיח את ריבונות העם, ולמנוע מצב שבו אדם או משפחה יכולים להשתלט על המנגנונים של ניהול המדינה. אמנם רפורמות אלו חלו כולן בתחומי הפוליטיקה והצבא ולא נגעו באופן ישיר לניהול הכספים הציבוריים, אולם מעצם טיבן העבירו את כל הניהול של כספי הציבור לידי של הציבור עצמו. אחת ההתפתחויות החשובות הבאות הייתה כאשר נקבע, שלאנשים המקבלים את הכסף לניהולם אסור להשתמש בו לצרכיהם הפרטיים. במאה החמישית

לפנה"ס, כשנדרשה החלטה כיצד לממן את בניית אניות הצי (שלימים הצילו את היוונים מהפרסים בקרב סלאמיס), האתונאים ראו לנגד עיניהם אחת משתי אפשרויות: לחלק את הכסף הציבורי בצורה שווה בין כל האזרחים האמינים (ואז כל אזרח יהיה אחראי לבנייתה ולציודה של אניית מלחמה אחת); או להפקידו בידי העשירים, כדי שאלו ינהלו אותו לטובת הציבור בשיטה המוכרת. למרות שהבחירה הייתה בסופו של דבר בשיטה הישנה לכאורה, עצם היכולת להכריע הועברה לרשות העם. בהמשך, פותחו מנגנונים של ניהול כספי הציבור בידי ועדות מפקחות ולא בידי העשירים. למנגנוני הפיקוח נוספו גם מנגנוני ענישה שאיפשרו ביחד ניהול יעיל יותר של כספי הציבור לטובת הציבור ועל ידי הציבור<sup>1</sup>. אחת הפעמים הראשונות שבהן באה לידי ביטוי ההכרה בכך שערך הצלת חיי אדם, תודות להשקעה ציבורית בבריאות, גדול משווי ההשקעה, מיוחסת לאיש האשכולות והמדינאי האנגלי ריצ'ארד פטי (Richard Petty) במאה ה-17<sup>2</sup>. בהמשך, הייתה זאת ככל הנראה מגפת הכולרה במאה ה-19 באנגליה, שהבהירה היטב את החובה של העשירים להשקיע את כספם בבניית תשתיות היגיינה עבור העניים בכדי לשמור על בריאות הכלל<sup>3</sup>. חלפו עוד שנים רבות עד שנעשה שימוש רשמי בהערכות עלות-תועלת מסודרות לשם קבלת החלטות על הקצאת משאבים לטכנולוגיות בריאות. אחת ההערכות הראשונות המוכרות הייתה ככל הנראה זאת של החיסון כנגד דלקת ריאות שבוצעה ב-1980 בארה"ב על ידי ה-US Office of Technology Assessment<sup>2</sup>.

## השימוש בהערכות עלות-תועלת להקצאת המימון הציבורי של הבריאות

הכוח המניע לשימוש בהערכות עלות-תועלת בכדי להתערב בצורה מושכלת במימון הציבורי של טכנולוגיות בריאות התברר ביתר שאת בשנות השמונים של המאה הקודמת. היה זה השילוב של שלושה גורמים עיקריים:  
1. ההכרה בכך שטכנולוגיות רבות נכללו במימון הציבורי לפני שנבחנו בצורה מעמיקה. כך נעשה שימוש נרחב



## **האתגר הגדול ביותר שניצב בפני מקבלי ההחלטות במערכת הבריאות היה כיצד לחלק את המשאבים הציבוריים המוגבלים בצורה היעילה ביותר בין טכנולוגיות הבריאות השונות. הביטוי לחלוקה יעילה זאת הוא, שעבור כל רמה נתונה של משאבים זמינים, הציבור מבקש למרב (למקסם) את סך כל תועלת הבריאות המתקבלת**

עלות תועלת בבריאות נגעה בשאלה של הקצאת משאבים לטכנולוגיות שנועדו מלכתחילה לשימוש נרחב. היצע גובר של טכנולוגיות שנועדו לטיפול ב"מחלות יתומות" מחד והופעתן של טכנולוגיות מתחום הרפואה המותאמת אישית, מעלה את שאלת ההתמודדות עם בחינות עלות

כיצד לחלק את המשאבים הציבוריים המוגבלים בצורה היעילה ביותר בין טכנולוגיות הבריאות השונות. הביטוי לחלוקה יעילה זאת הוא, שעבור כל רמה נתונה של משאבים זמינים, הציבור מבקש למרב (למקסם) את סך כל תועלת הבריאות המתקבלת<sup>3</sup>. תחילת השימוש בהערכות

בטכנולוגיות שלא מימשו את ההבטחה לתוספת בריאות, ולפרקים אף גרמו ליותר נזק מתועלת.  
2. העלייה הניכרת בהוצאות. העלייה שכשלעצמה נגרמה ממספר תהליכים: (א) הזדקנות האוכלוסייה; (ב) גידול רב במספר הטכנולוגיות; (ג) מחירה של כל טכנולוגיה חדשה היה יקר בהרבה מזאת שקדמה לה; (ד) הטכנולוגיות החדשות כרוכות בפחות אינוחות למטופל ולמטפל ועל כן השימוש בהן נרחב יותר.  
3. ציפיות הציבור גם להרחבת השימוש בטכנולוגיות חדשניות ומבטיחות וגם לזמינות המידע על כדאיות השימוש בהן בהשוואה לחלופות<sup>4</sup>.

אם כן, האתגר הגדול ביותר שניצב בפני מקבלי ההחלטות במערכת הבריאות היה

# החברה הבינלאומית לפארמקו־כלכלה וחקר תוצאים (ISPOR) הגדירה את הרפואה המותאמת אישית כשימוש במידע המושתת על סמנים ביולוגיים גנטיים או אחרים נכדי לשפר את הבטיחות, התועלת ותוצאי הבריאות באמצעות הכוונה יעילה יותר של ריבוד הסיכון, מניעה ו"תפירת" הטיפול התרופתי וגישות ניהול הטיפול

תועלת לטיפולים שמיועדים למספר קטן של מטופלים ואפילו ליחידים ממש. שאלת השימוש בהערכות עלות-תועלת במקרים אלו מתייחסת לשלושה תחומים: הבסיס הרעיוני של הערכות עלות-תועלת בבריאות, המתכונת המתודולוגית ושאלת היישום במתארים שונים.

## טובת הפרט, טובת הכלל והקשר ביניהן בהערכות עלות-תועלת - הבסיס הרעיוני

מבחינה היסטורית, אין בסיס רעיוני אחד להערכות עלות-תועלת בבריאות. שורשי הגישה נעוצים בתחומים שונים, כמו קבלת החלטות וחקר ביצועים. עם זאת, מקובל להשתמש בתיאוריה של כלכלת הרווחה כבסיס הרעיוני המנחה העיקרי<sup>5</sup>. בבסיסה של תאוריה זאת מונחות שתי הנחות היסוד (הבאות: 1) יחידים פועלים למרב פונקציית העדפות מוגדרת היטב (כלומר שתחושת הרווחה שלהם תלויה בין היתר בצריכה חומרית, והם פועלים בצורה רציונלית ועקבית למימוש פונקציית הרווחה שלהם); (2) סך הרווחה החברתית הוא פונקציה של אותן העדפות של היחידים<sup>6</sup>. מכאן, שסך הרווחה החברתית בבריאות תלוי בכל מקרה ברווחה של כל אחד ואחד בחברה. בגלל הרכיב המשמעותי של חוסר ודאות בכל הנוגע למצבי בריאות ולטכנולוגיות בריאות, הגישה של תוחלת התועלת (expected utility) מהווה את מסגרת הפעולה הנבחרת כדי לאמוד את רווחתו/העדפותיו של היחיד. מדידה כמותית של ההעדפות משוייכת לכל אחד מהתוצאים האפשריים ומכפלת בהסתברות שאותו תוצא יתרחש. כלומר: בין אם אנו בוחנים טכנולוגיה לטיפול ב"מחלה יתומה", ובין אם טכנולוגיה הקשורה לרפואה מותאמת אישית, עצם ההתייחסות לתוספת הרווחה של היחיד כלולה במסגרת שאלת הכדאיות של הטכנולוגיה לכלל הציבור. עם זאת, השאלה היא אם מתייחסים לבריאות כאל סך מושא התועלת או רק כחלק ממושא התועלת הכללי: רווחת האנשים מורכבת לא רק מבריאות אלא גם מגורמים אחרים. לכן, אם תינתן תוספת בריאות משמעותית, אבל לחלק קטן מהציבור, בסכום כסף שימנע תוספת של תועלת בריאות או אחרת

לחלק משמעותי יותר של הציבור, ובמקום בו תוספת התועלת הזאת היא משמעותית באותה מידה, כי אז סך התועלת החברתית יקטן בהשוואה לאפשרות הקצאה חלופית<sup>6</sup>. במתאר של מערכת הבריאות בישראל, בו מנגנון הרחבת סל שרותי הבריאות מתמקד בנושא הרווחה הקשורה בבריאות בלבד, נראה כי המענה לשאלה זאת ניתן. לכן חישוב תוחלת התועלת צריך להתמקד בבריאות בלבד. מובן שהשאלה הנותרת היא: באיזו צורה נכון לסכום את התוצאות של הפונקציות הפרטניות. ברור כי מתן משקל שווה לכל פרט באוכלוסייה ללא קשר למצבו (עני לעומת עשיר, חולה לעומת בריא וכו') לא תתאר נכון את סך הרווחה החברתית. עם זאת, אם הערכת עלות-תועלת הראתה שתוספת התועלת גדולה מתוספת העלות אז בכל מקרה מתקיים מצב של "פיצוי פרטו" שעל פיו מצבו של אף אחד לא מורע כתוצאה מהשיפור שחל במצבם של אחדים ולכן סך התועלת החברתית גדל<sup>6</sup>.

### המתכונת המתודולוגית

כדי להתייחס למתודולוגיה של הערכות עלות-תועלת לרפואה מותאמת אישית יש לפנות תחילה להגדרתה. החברה הבינלאומית לפארמקו־כלכלה וחקר תוצאים (ISPOR) הגדירה את הרפואה המותאמת אישית כשימוש במידע המושתת על סמנים ביולוגיים גנטיים או אחרים בכדי לשפר את הבטיחות, התועלת ותוצאי הבריאות באמצעות הכוונה יעילה יותר של ריבוד הסיכון, מניעה ו"תפירת" הטיפול התרופתי וגישות ניהול הטיפול<sup>7</sup>. חשוב להבין שאחד ההבדלים העיקריים בין הערכת כדאיות של תרופה לבין הערכת

שלא להיות יקרה, הרי שהשימוש הנרחב הצפוי הופך אותן להוצאה ממשית; שמירה על חסיון המידע הפרטי של המטופל הופכת לנושא מאתגר במיוחד בשלבי המחקר והפיתוח. בכדי לפתח בדיקות וטיפולים מותאמים אישית נדרשות מערכות מורכבות לאפיון, זיהוי ועיבוד מידע גנומי, גנוטיפי, תאי ומולקולארי מאלפי אנשים. כל זאת תוך שמירה על פרטיות המשתתפים וחסיון המידע. קביעת סטנדרטים בתחום הבריאות תמיד מהווה אתגר, וגם דבר זה מאט את קצב חדירת והטמעת הבדיקות והטיפולים המותאמים אישית, למעט במקרים בהם התועלת היא חד משמעית<sup>9,10</sup>.

גם יצרני הטכנולוגיות עלולים להציב מכשולים בדרך לאישורן של בדיקות אבחנתיות המבוססות על סמנים ביולוגיים. כך, למשל, ניתן להבחין בין בדיקות שפותחו ונבחנו ללא קשר לפיתוח הטיפול/התרופה, ובדרך כלל אחריה, לבין בדיקות שפותחו כחלק אינטגרלי מתהליך פיתוח התרופה/ הטיפול (Companion tests). בדיקות שנלוות למחקר הקליני של טיפול/תרופה עשויות לעכב את שלב המחקר ואף לייקר אותו. ליצרני הטכנולוגיות חשוב להגיע מהר לנתח שוק גדול, והבדיקות הנלוות, בעצם מהוות, עשויות להביא לחלוקת נתח השוק הפוטנציאלי לקבוצות משנה קטנות יותר. לכן התמריץ הכלכלי של היצרנים עשוי להמעיט מחשיבותן של הבדיקות הנלוות. זאת למרות שדווקא לבדיקות הנלוות עשוי להיות מקום חשוב ביותר במתן הטיפול המותאם המשתלם יותר<sup>10</sup>.

בנוסף, במערכות בריאות שבהן מתוגמלים ספקי השירותים, כגון הרופאים, בהתאם למספר הטיפולים והפרוצדורות שביצעו, המוטיבציה שלהם לאמץ בדיקות שעשויות להפחית את מספר הטיפולים קטנה. מאידך, מערכות שפועלות בהתאם לערך התועלת של טכנולוגיית הבריאות (Value based reimbursement) עשויות להקנות תמריץ חיובי לקידום בדיקות שנועדו לאפשר טיפול טוב יותר הן מבחינת יעילותן והן מבחינת בטיחותן<sup>10</sup>. כמו כן, בדיקה המבוססת על סמנים ביולוגיים היא בעלת ערך כשיש טיפול שניתן להתאים למטופל בעקבותיה. לכן, כשהטיפול עוד לא קיים, המוטיבציה להשקיע בפיתוח הבדיקה עלולה להיות קטנה יותר<sup>8</sup>.



בדיקה המושתתת על סמנים ביולוגיים עלולה להביא לתוצאה שלילית שגויה (false negative). כתוצאה מכך, לא יינתן הטיפול שעשוי היה להיטיב עם החולה. המשמעות היא שנחסכו הוצאות הטיפול מחד, אבל נמנעה תועלת בריאות, מאידך. העיסוק בתחום זה של הערכת אסטרטגיה טיפולית שעולה פחות אך גם מועילה פחות לא שכיח בקרב העוסקים בתחום הערכת הכדאיות של טכנולוגיות בריאות ומציב אתגר נוסף<sup>8</sup>.

### מבחן היישום

למרות ההבטחה הגלומה לכאורה ברפואה מותאמת אישית למתן טיפול מיטבי ובכך גם להקטנה של ההוצאות לבריאות, ההשקעה ברפואה מותאמת אישית של מקבלי החלטות היא איטית. הסיבות לכך הן רבות וכוללות: קושי לזהות אילו בדיקות אבחנתיות, טכנולוגיות מידע ומערכות טיפול באמת יביאו לחיסכון כספי; מכיוון שעשויות להידרש מספר שנים עד שתוכח יכולתה של בדיקה אבחנתית המתבססת על סמן ביולוגי לחסוך כסף בפועל (כמו למשל במקרה של בדיקת האנזים CYP2C19 לטובת הטיפול ב־clopidogrel), מקבלי החלטות עשויים להעדיף לדחות את הכללתה במסגרת המימון הציבורי; למרות שכל בדיקה אבחנתית לכשעצמה עשויה

קטן היקף ורטרוספקטיבי ואילו למודל עלות-תועלת נדרש מידע על תועלת כפי שנגזר פעמים רבות ממחקרים רחבי היקף, ומדדים הקשורים לשימושים בתשומות כפי שהם עולים ממחקרים פרוספקטיביים. כך מוכנסת למודל מידה גדולה יותר של אי-ודאות הן מסדר ראשון (מבנה המודל) והן מסדר שני (המדדים)<sup>8,9</sup>. המטרה של מודל העלות-תועלת היא להציג למקבלי החלטות את החלופה הטיפולית הכדאית ביותר, אולם במקרה שבו נכללות במודל גם בדיקות, קשה להפריד בין ההשלכות של הטיפול הנבחר לאלו של הבדיקה שהובילה אליו. בדיקות הרגישות במקרים אלו הופכות להיות מורכבות יותר הן לביצוע והן לפירוש, שכן השלכות הטיפול תלויות גם במשתני הטיפול וגם במשתני הבדיקה<sup>8</sup>. מעבר להשפעה הישירה על הבריאות שנובעת ממתן הטיפול, לקבלת המידע מהבדיקה יש ערך בפני עצמו. הכימות של ערך זה מאתגר ואין עדיין שיטה מוסכמת למדוד אותו. אפשרות אחת היא באמצעות גישה של Process utility, שמתארת את התועלת של התהליך עצמו ולא של תוצאיו. אפשרות אחרת היא באמצעות גישה של "Capability" theory שבוחנת את התועלת של העצמת הפרט מעבר לתועלת הבריאותית שהוא מקבל. גישה זאת נמצאת עדיין בשלבי פיתוח<sup>8</sup>.

היה מי שחזה שכבר בשנת 2015, בביקור אופייני במרפאה, יבחן הרופא את הפרופיל הגנטי האישי של החולה, את סגנון חייו ואת תוצאות הבדיקות המולקולריות האובייקטיביות שנערכו לו במהלך הזמן. אז, לפי חזון זה, בהתאם לאלגוריתמים שיפותחו במאמצי מחקר נרחבים, יוכל הרופא לנבא את סיכוייו של החולה לחלות במגוון רחב של מחלות ולהמליץ על סגנון החיים ועל הטיפולים המיטביים עבורו<sup>11</sup>. בפועל אנו עדיין רחוקים מתחזית זאת, אך בהחלט נמצאים על הנתיב. גם העיסוק בהערכות עלות-תועלת של בדיקות וטיפולים הקשורים ברפואה מותאמת אישית מתקדם. במחקר שסקר 59 הערכות עלות-תועלת של בדיקות נמצא, שההערכות שבוצעו היו ברמה מתודולוגית דומה לאלו של התרופות המקובלות, והצביע על כך שחלק הארי של הבדיקות הן כדאיות וחלקן אף הביא לחסכון כספי<sup>12</sup>. עם זאת, נמצא שהעיסוק בתחום עודנו ממוקד מאוד במספר קטן של מחלות (בעיקר סרטן ומחלות זיהומיות) ולא נמצא עדיין במוקד העשייה של כלל המחלות הקשורות בתמותה הגבוהה ביותר או בהוצאה הגבוהה ביותר. היה זה היפוקראטס שטען, ככל הנראה כבר במאה הרביעית לפני הספירה, שהשונות בין האנשים היא זו שמסכלת את מאמצי הרופאים לטפל בהצלחה בחולים. הניסויים הקליניים המבוקרים המוכרים לנו כיום כבסיס לטיפול הרפואי מנסים להתמודד עם שונות זו באמצעות השימוש בכלי הבקרה והסמיות. הגישה של הרפואה המותאמת אישית אמורה להציע אלגוריתמים טיפוליים שמותאמים אישית לכל חולה בהתאם למבנהו הגנטי האישי ונסיבות חייו<sup>13</sup>. אולם נראה כי הדרך לאלגוריתמים אלו עוד רחוקה מאוד, ולו רק בגלל ש־20-25 אלף הגנים בדנ"א האנושי מהווים רק אחוז אחד מהגנום. 99%

מכילים מערכות בקרה ושליטה מסועפות שאינן מוכרות לנו עדיין. כמו כן, הגנום נמצא כל הזמן באינטראקציה עם הסביבה, ממנה הוא מושפע ועליה הוא משפיע. גם בתחום זה, המכונה אפיגנטיקה (epigenetics), רב עדיין הנסתר על הגלוי<sup>14</sup>. מימון ציבורי מאפשר הנגשה של טכנולוגיות בריאות לציבור ומטרתו למרב (למקסם) את תועלת הבריאות של הציבור במסגרת התקציב המוגבל עלי-ידו. ניהול יעיל ואחראי של המימון הציבורי מחייב בחינה שיטתית וביקורתית של טכנולוגיות בריאות חדשות כוונתיקות, כאשר השאלה המנחה היא אם תוספת תועלת הבריאות שמבטיחה הטכנולוגיה הנבחנת מצדיקה את תוספת העלות הנדרשת להנגשתה לציבור. תועלת הבריאות של הציבור היא פונקציה של סך התועלת של הפרטים המרכיבים אותו. לכן, גם רפואה מותאמת אישית מצדיקה, ולמעשה מחייבת, הקצאה של מימון ציבורי. מכיוון שבדיקות המבוססות על סמנים ביולוגיים וטיפולים מוכוונים מתאימים כרוכות בהוצאה משמעותית, ומכיוון שהתועלת שלהן עשויה לבוא לידי ביטוי רק כעבור זמן רב מהחלתן, ומכיוון שמעורבת בהן אי וודאות רבה, הרי שהכלים של הערכת טכנולוגיות בריאות, ובהם מודלים להערכת עלות-תועלת הם חיוניים כדי להבטיח שההקצאה של המימון הציבורי היא היעילה ביותר במסגרת האפשרויות הזמינות. אחד המאמרים הוותיקים ביותר שהתפרסמו תחת הכותרת של רפואה אישית עוסק בכלל בשאלת עבודתו של רופא המשפחה בעידן של שינויים, שבהם צוות המומחים מאיים על תפקידו. דאגתו העיקרית של רופא המשפחה שכתב את המאמר היא, שבעידן המדעי כל כך יפסיקו הרופאים לראות את האדם שיושב מולם ויראו רק את "הבעיה"<sup>15</sup>. בדיקות המבוססות על סמנים ביולוגיים וטיפולים מוכוונים מותאמים עלולות אף להחמיר דאגה זאת. רפואה מותאמת אישית

יכולה להביא לטיפולים יעילים יותר, בטוחים יותר וכלכליים יותר מאלו הקיימים היום. בד בבד עם התקדמות המדע, עם ההתגברות על המכשולים הרגולטורים, המתודולוגיים והכספיים שאוזכרו לעיל חשוב להבין שמדובר בנדבך חשוב מאוד, אך רק אחד מנדבכי הטיפול באדם הנזקק לו, בהתאם לצרכיו ולהעדפותיו. ■

**מקורות**

1. דוד שפס: העם משתלט על ממונו: לידת המושג "כספי ציבור" באתונה העתיקה; זמנים רבעון להיסטוריה; 2015; 129: 8-15
2. Luce B.R. and Elixhauser A.: Standards for Socioeconomic Evaluation of Health Care Products and Services; Springer-Verlag; 1990
3. Cholera and the Super-Loo; The Economist; 2011 (July 30th): 49-50
4. Stevens A.: Health Technology Assessment: History and Demand; Journal of Public Health medicine; 2003; 25(2): 98-101
5. Weinstein C.W., Stason W.B.: Foundations of Cost-Effectiveness Analysis for Health and Medical Practices; The New England Journal of Medicine; 1977; 296: 716-721
6. Gold R.G., Siegel J.E., Russell L.B., Weinstein M.C.: Cost-Effectiveness in Health and Medicine; Oxford University Press; 1996
7. O'Donell J.C.: Personalized Medicine and the Role of Health Economics and Outcomes Research: Issues, Applications, Emerging Trends, and Future Research; Value in Health; 2013; 51-53
8. Annemans L., Redekop K., Payne K.: Current Methodological Issues in the Economic Assessment of Personalized Medicine; Value in Health; 2013; 16: s20-s26
9. Frueh F.W.: Regulation, Reimbursement, and the Long Road of Implementation of Personalized Medicine – A Perspective from the United States; Value in Health; 2013; 16: S27-S31
10. Jakka S. and Rossbach M.: An Economic Perspective on Personalized Medicine; The HUGO Journal; 2013; 7(1): 1-6
11. ד"ר אהרון שורץ: יותר מיתוס מחזון; אודיסאה; 2014; כרך 23
12. Phillips K.A., Sakowski J.A., Trosman J, et al.: The economic Value of Personalized Medicine Tests: What We Know and What We Need to Know; Genetics in Medicine; 2014; 16: 251-257
13. Gibson W.M.: Can Personalized Medicine Survive? Canadian Family Physician; 1971: 29-33

**נכדי לפתח בדיקות וטיפולים מותאמים אישית  
 נדרשות מערכות מורכבות לאפיון, זיהוי ועיבוד מידע  
 גנומי, גנוטיפי, תאי ומולקולארי מאלפי אנשים. כל זאת  
 תוך שמירה על פרטיות המשתתפים וחסיון המידע**



רשמו ביומנים  
**הפורום לרוקחות קלינית**

**30.11.2015**

מלון קראון פלאזה, תל-אביב

**התחום האפור בטיפול  
במערכת הנשימה**



ארגון הרוקחות בישראל  
The Pharmaceutical Society of Israel



מדור הרגולציה

# רגולציה של תרופות יתומות

# תרופה יתומה (orphan drug) הוא מסלול מיוחד לאישור ושיווק של תכשירים רפואיים על ידי מנהל התרופות האמריקאי, (ה־FDA), ורשות התרופות האירופאית, (ה־EMA). המסלול נועד לעודד פיתוח של תרופות עבור אוכלוסיות ייחודיות הסובלות ממצבים רפואיים נדירים כגון: סיסטיק פיברוזיס, ניימן פיק־C, תסמונת טורט, מחלת האנטר, טיי זקס, גושה, פברי, פומפיי ועוד ממינים שונים, מחלת האנטר, טיי זקס, גושה, פברי, פומפיי ועוד



פיטר בלאו, מנכ"ל בלאו שירותים פרמצבטיים

## הגישה במדינות מפותחות

הממשל האמריקאי היה הראשון שהתמודד עם האתגר של מחלות יתומות עוד בתחילת שנות השמונים. כבר בשנת 1983 נחקק בארה"ב חוק התרופות היתומות (Orphan Drug Act). זהו חוק מיוחד שיזם ה־FDA, אשר העניק לחברות הפארמה שמפתחות, מייצרות ומשווקות תרופות למחלות נדירות תמריצים כלכליים, החל משלב המחקרים הקליניים וכלה בפאזת השיווק. יש לציין כי חוק זה עוסק הן בתרופות כימיות וביוטכנולוגיות והן במכשור רפואי ובתוספי תזונה.

על פי חוק התרופות היתומות משנת 1983, תרופה יתומה מוגדרת כתרופה כימית או ביולוגית המיועדת למחלה נדירה ממנה סובלת אוכלוסיית חולים של עד 200,000 איש בארצות הברית (שכיחות של עד 7.5 חולים לכל 10,000 איש באוכלוסייה). בנוסף, מגדיר החוק כמחלה יתומה גם מחלות בשכיחות גבוהה יותר, בתנאי שההכנסות משיווק התרופה עבורן בתחומי ארצות הברית במהלך 7 השנים הראשונות לאחר השקתה אינו מכסה את עלויות המחקר, הפיתוח והייצור שלה. ההטבות שמציע מנהל המזון והתרופות האמריקאי לחברה המפתחת את התרופה כפיצוי על מספר החולים הקטן הן:

- שבע שנות בלעדיות בשיווק. אם החברה המפתחת רשמה פטנט, ההגנה מפני תחרות תהיה מקיפה יותר.
- הנחות מס, החל בזיכוי של 50 אחוזים במיסוי הפדרלי לביצוע מחקר קליני.
- מענקים וסובסידיות ממשלתיות למוסדות מחקר ולאוניברסיטאות המפתחות תרופות אלו, כגון: מתן מענקי מחקר, עזרה בהכנת ואישור פרטוקול המחקר והשתתפות בעלויות הפיתוח.

סיווג של חומר רפואי כתרופה יתומה (orphan drug) הוא מסלול מיוחד לאישור ושיווק של תכשירים רפואיים על ידי מנהל התרופות האמריקאי, (ה־FDA), ורשות התרופות האירופאית, (ה־EMA). המסלול נועד לעודד פיתוח של תרופות עבור אוכלוסיות ייחודיות הסובלות ממצבים רפואיים נדירים כגון: סיסטיק פיברוזיס, ניימן פיק־C, תסמונת טורט, מחלת הנטינגטון, מלנומה גרורתית שאינה נתיחה, ארס נחשים ממינים שונים, מחלת האנטר, טיי זקס, גושה, פברי, פומפיי ועוד. על פי הערכות ארגון הבריאות העולמי, קיימות היום כ־6,000 מחלות ותסמונות נדירות (!), והן פוגעות בכ־6 אחוזים מאוכלוסיית העולם (כ־25 מיליון אנשים בארה"ב בלבד!). מרבית המחלות הנדירות הן מחלות תורשתיות, שעלולות לגרום לנכות קשה ואף למוות בגיל צעיר. לחלק גדול מהן אין כיום פתרון רפואי. רובן המכריע של המחלות הנדירות אינן מוכרות כלל לציבור הרחב ורק חלקן המזערי מתפרסם במדיה ומאפשר העלאה של המודעות למחלות כגון המופיליה, תסמונת טורט וסיסטיק פיברוזיס. שוק הצרכנים הקטן לתכשירים אלו גורם לכך שאין לחברות הפארמה האינדוסטריאליות (innovative) עניין כלכלי לפתח אותם, היות שההוצאות הכרוכות בפיתוחם עולות על הרווחים הצפויים משיווקם. פיתוח תכשירים כאלה מחייב לפיכך סטייה מעקרונות השוק החופשי באמצעות התערבות ממשלתית.

עם השנים התרחבה החקיקה בנושא התרופות היתומות במדינות רבות. בשנת 1993 נחקק חוק דומה ביפן וארבע שנים מאוחר יותר גם באוסטרליה. בדצמבר 1999 הלכה גם סוכנות התרופות האירופאית, ה־EMA בעקבות מקבילתה האמריקאית וקבעה תקנות דומות. בתקנות המחלות היתומות של האיחוד האירופאי (Orphan Medicines Regulations) מספר החולים הקובע להגדרת התרופה כתרופה יתומה הוא 190,000.

התמריצים שמציעה סוכנות התרופות האירופאית לחברות המפתחות כוללים בין היתר:

- עשר שנות בלעדיות בשיווק.
  - מענקי מחקר ומלגות.
- כיום קיימת חקיקה ייחודית לנושא תרופות יתומות במדינות רבות, כמו קנדה, ארגנטינה, ברזיל, קוריאה, טייוואן, ועוד. על התרומה העצומה של חוק התרופות היתומות לעידוד המחקר והפיתוח בתחום המחלות הנדירות אפשר ללמוד מהנתונים הבאים:
- בעשור שקדם לחקיקת החוק האמריקאי פותחו בארצות הברית כ־10 תרופות יתומות בלבד. לעומת זאת, בשני העשורים הראשונים לאחר אישור החוק הוגשו כ־1,130 בקשות לקבלת מעמד של תרופה יתומה, ועד שנת 2011 אושרו לשיווק בארצות הברית כ־360 תרופות יתומות, שבהן טופלו כ־16 מיליון חולים. באירופה אושרו לשיווק מאז קבלת החוק בשנת 1999 מעל 300 תרופות יתומות. נתון מעניין נוסף שפורסם לפני מספר שנים מלמד, כי לצד הסיוע הרפואי לחולים במחלות נדירות, ניתן גם להרוויח, אפילו הרבה, מפיתוח תרופות יתומות. בשנת 2003 הניבו תשע

תרופות יתומות רווחים של יותר ממיליארד דולר כל אחת. הראשונה בהן היא Epogen (epoetin alfa) - תרופה רקומביננטית לטיפול באנמיה בחולי דיאליזה, שמחזור מכירותיה הסתכם באותה שנה בכ־2.4 מיליארד דולר.

## דרישות רישום בעולם

קיימים מספר הבדלים בין דרישות הרישום של התרופות היתומות לדרישות הרישום של תרופות "רגילות" בארה"ב, אירופה, יפן ואוסטרליה. **הוא בתחילת התהליך:** החברה המפתחת תרופה יתומה נדרשת להגיש בקשה מיוחדת לקבלת מעמד (סטטוס) של תרופה יתומה (orphan designation procedure).

באירופה (תהליך דומה קיים בארה"ב), בשלב הראשון על מגיש הבקשה להודיע ל-EMA על כוונתו לבקש לקבל מעמד של תרופה יתומה לפחות חודשיים טרם הגשת הבקשה הרשמית. הודעה זו מוגשת באופן אלקטרוני וכוללת מידע בנוגע ל: שם החומר הפעיל, ההתוויה המוצעת (כגון לטיפול, למניעה או לאבחון של מחלה נדירה), שם וכתובת מגיש הבקשה/היזום, תאריך מתוכנן להגשת הבקשה הרשמית ותאריך מוצע לפגישת טרום-הגשה, וקוד מזהה ייחודי לתכשיר.

ה-EMA מעודד את היזמים לקיים דיון לפני הגשת בקשה רשמית לקבלת סטטוס תרופה יתומה. בדרך כלל דיון זו נערך כשיחת ועידה אך ליזם ניתנת גם האפשרות לפגישה פנים אל פנים. היזם אינו נדרש לתשלום אגרה בגין פגישה זו. הניסיון מלמד כי לפגישות אלו ערך רב משום שיש להן השפעה ישירה על שיעור הצלחת הבקשה. תהליך הערכת הבקשה לקבלת מעמד של

תרופה יתומה נמשך 90 ימים ואין אפשרות לקבלת ארכה בשל חוסר בנתונים מדעיים או השמטת מידע אדמיניסטרטיבי. הבקשה צריכה לכלול בין היתר את הנתונים הבאים: תיאור המחלה או המצב הרפואי תוך הדגשת חומרתה, סכנת החיים הכרוכה בה או איכות החיים ההולכת ומדרדרת עם הזמן; שיעור הימצאות/שכיחות המצב הרפואי או המחלה באירופה, פוטנציאל להחזר ההשקעה (תמריצי מס, מענקי

## המתשל האמריקאי היה הראשון שהתמודד עם האתגר של מחלות יתומות עוד בתחילת שנות השמונים. כבר בשנת 1983 נחקק בארה"ב חוק התרופות היתומות (Orphan Drug Act). זהו חוק מיוחד שיזם ה־FDA, אשר העניק לחברות הפארמה שמפתחות, מייצרות ומשווקות תרופות למחלות נדירות תמריצים כלכליים, החל משלב המחקרים הקליניים וכלה בפאזת השייוק

**טבלה מספר 1:** דוגמאות לתרופות/התוויות במעמד תרופה יתומה אשר אושרו על ידי ה־FDA בשנת 2014

שם התרופה	מחלה יתומה
Cyramza (ramucirumab)	Gastric Cancer
Myozyme/Lumizyme (alglucosidase alfa)	Pompe Disease
Impavido (miltefosine)	Leishmaniasis
Avastin (bevacizumab)	Primary Peritoneal Carcinoma
Jakafi (ruxolitinib)	Polycythemia Vera
Signifor (pesireotide)	Acromegaly
Obizur (recombinant antihemophilic factor)	Hemophilia A

מחקר, עלויות ייצור ושיווק, הכנסות צפויות); פירוט שיטות אחרות לאבחון, מניעה או טיפול במצב הרפואי או המחלה תוך הדגשת המגבלות של הטיפולים הקיימים והיתרונות של התרופה החדשה ביחס לאלטרנטיבות הקיימות; תיאור של הפיתוח בו נמצאת התרופה כולל היבטים של איכות, פרמקולוגיה, פרמקוקינטיקה, טוקסיקולוגיה, נתונים פרה-קליניים וקליניים (יעילות, בטיחות); הסטטוס הרגולטורי של התרופה באירופה ומחוצה לה; רשימת ספרות.

ה־EMA מעודדת יזמים להגיש בקשות למעמד של תרופה יתומה במקביל אף בארה"ב ויפן לאור שיתוף הפעולה והקשר ההדוק הקיים בין רשויות הבריאות של מדינות אלו בכל הנוגע לטיפול בתרופות יתומות ובמחלות נדירות.

הערכת הבקשה מבוצעת על ידי שני אנשי מקצוע מטעם ה־EMA. בסיום ההערכה נכתב דו"ח מסכם, אשר מופץ בין חברי הוועדה לתרופות יתומות, ה־COMP. הבקשה נדונה בפגישת הוועדה הקרובה, ובה מתקבלת ההחלטה אם לאשר את הבקשה, לדחותה או לפנות אל היזם בשאלות. בכל מקרה תהליך זה נמשך עד 90 ימים מהגשת הבקשה הרשמית. במקרה של דחיה, ליזם ניתנת הזכות לערער.

ההחלטה הסופית מתקבלת על ידי הנציבות האירופאית, ה־European Commission תוך 30 ימים מקבלת ההמלצה של הוועדה לתרופות יתומות, והאישור מתפרסם באתר הרשמי של הנציבות.

ברבעון הראשון של 2015 זכו 61 בקשות למעמד של תרופות יתומות!

תהליך שתואר לעיל מתקיים אף עבור רישום של תרופות וטרינריות, רישום של מכשור או ציוד רפואי ורישום של תוספי מזון, במיוחד דיאטטיים, אשר מיועדים לטיפול, מניעה או אבחון של מחלות נדירות.

## הבדלים בולטים אחרים הקשורים לתהליך הרישום של תרופות יתומות בהשוואה לתרופות רגילות באירופה:

בשנת 2004, עם הקמת ה־EMA, קבע הפרלמנט האירופאי שהגשת בקשות לרישום תרופות יתומות עבור מחלות נדירות יטופל באופן מרכזי



ארגון הרוקחות  
בישראל  
The Pharmaceutical  
Society of Israel

# פארמהקלאב

2015

**מפגשים מקצועיים, ארוחת ערב והרצאת העשרה**

**להיות עם היד על דופק מקצוע הרוקחות**

**עם עמיתים וחברים...**

בשנת 2015 אנו ממשיכים את מסורת ה'פארמה קלאב' של ארגון הרוקחות בישראל. התוכנית תתקיים בארבעה מוקדים: ירושלים, נצרת, תל אביב ובאר שבע.

**להלן הנושאים הצפויים לשנת 2015:**

- חיסונים לשפעת ולהרפס זוסטר
- טיפול תרופתי לאחר קיצורי קיבה והשמנה
- הזנה תוך ורידית והשלכות תרופתיות
- עדכונים ב־COPD ועדכונים באסתמה
- תופעות לוואי מנוגדי כאב
- טיפולים ביולוגיים בפסוריאזיס ורומטואיד ארטריטיס
- ועוד נושאים רבים ומגוונים.

**נתראה במפגש הקרוב...**

**פארמהקלאב | אזור המרכז | 9.9.15**

חיסוני שפעת ועדכונים במחלות ריאה

**פארמהקלאב | באר שבע | 14.10.15**

הנקה ואתיקה בעולם הרוקחות

**פארמהקלאב | ירושלים | 21.10.15**

הנקה ואתיקה בעולם הרוקחות

**נעדכן אתכם על אירועים נוספים בהמשך...**

הרשמה: 077-5503570, טל' 08-9398988  
מספר המקומות מוגבל! (יש להירשם מראש כשבוע לפני כל אירוע)



## בעשור שקדם לחקיקת החוק האמריקאי פותחו בארצות הברית כ־10 תרופות יתומות בלבד. לעומת זאת, בשני העשורים הראשונים לאחר אישור החוק הוגשו כ־1,130 בקשות לקבלת מעמד של תרופה יתומה, ועד שנת 2011 אושרו לשיווק בארצות הברית כ־360 תרופות יתומות, שבהן טופלו כ־16 מיליון חולים

לעיתים, אך לא באופן גורף, יקבעו מסלולי אישור מהירים עבור תרופות יתומות באירופה ובארה"ב, אשר יובילו לזמני הערכה של הבקשות לרישום שהם קצרים יותר מאשר תרופות "רגילות".

הבדל נוסף הוא הפטור המוענק לחברות המפתחות תרופות יתומות מאגרת רישום: פטור מלא בארה"ב, ופטור חלקי באירופה לחברות בסדר גודל בינוני-קטן. תמריץ זה עשוי להגיע למיליוני \$ בארה"ב ולמאות אלפי \$ באירופה.

יחד עם זאת יש לציין כי רשויות הבריאות באירופה, ארה"ב, יפן ואוסטרליה דורשות מהחברות המפתחות תרופות יתומות היקף נתונים זהה ברמת תיק האיכות (quality

national procedure). יחידה (centralized procedure). עצם יעודן של תרופות יתומות לאוכלוסיות חולים מצומצמות מאפשר לחברות המפתחות לגייס פחות חולים למחקרים מבוקרים, ולעיתים אף לבצע מספר נמוך יותר של מחקרים קליניים בפאזות II ו-III בהשוואה להיקף המחקרים הקליניים שעל חברות אינוטיביות המפתחות תרופות "רגילות" לבצע. זהו פרמטר מהותי לאור ההשלכות הכספיות הטמונות בחובו, והאפשרות להגיש את הבקשה לשיווק תרופה יתומה בפרק זמן קצר יותר מזה הנדרש לתרופה "רגילה". מדיניות זו אומצה באופן מעשי על ידי ה-FDA וזכתה לכינוי "גמישות".

(centralized procedure). להחלטה הזאת משמעות דרמטית ביותר, כי אם התרופה תאושר לשיווק, אזי היא תירשם באופן אוטומטי בכל מדינות האיחוד האירופאי וניתן יהיה לשווקה באופן מיידי. מצד שני, אם הבקשה תידחה, לא ניתן יהיה לשווק את התרופה באף לא אחת ממדינות אלו. מסלול ההגשה המרכזי באירופה הוא נחלתם של סוגי תרופות נוספים כגון תרופות לטיפול בסרטן, איידס, סכרת ומחלות אוטואימוניות, אך יש לזכור שלחברות אינוטיביות המפתחות תרופות "רגילות" אחרות ניתנת האפשרות לבחור במסלולי רישום נוספים, כגון הגשה לא מרכזית (decentralized procedure) והגשה במדינה

dossier) לזה של תרופות "רגילות". ייצור של תרופת יתומות חייב לעמוד בסטנדרטים של תנאי יצור נאותים (GMP), ולידציה נדרשת לתהליך הייצור ולשיטות האנליטיות המשמשות לבדיקת התרופה היתומה, ונתוני היציבות נדרשים לעמוד בהנחיות המעודכנות של ה-ICH. מיותר לציין כי תהליך הפיתוח של תרופה יתומה, בדומה לתרופה רגילה, נדרש לעמוד בתנאים קליניים נאותים (GCP) וכל הנתונים הפרה-קליניים והקליניים, אשר מוכיחים את יעילותה ובטיחותה של התרופה היתומה צריכים להיכלל בבקשה לקבלת היתר שיווק, המוגשת לרשויות הבריאות במדינות אלו. הדרישות הרגולטוריות שלאחר השיווק (post-marketing) אינן מבדילות בין תרופה יתומה לתרופה "רגילה".

**דרישות הרישום בישראל** זהות עבור תרופה יתומה ותרופה שאינה מיועדת למחלות נדירות. היות שמשרד הבריאות נשען על אישור השיווק שניתן במדינה מוכרת כתנאי סף לרישום תרופה חדשה או תרופה קיימת להתוויה חדשה, כל הנתונים שהוגשו במדינה מוכרת חייבים להיות מוגשים גם בישראל. עם זאת, משרד הבריאות יאפשר את רישומה ושיווקה של תרופה יתומה חדשה או מתן התוויה חדשה של תרופה מאושרת עבור מחלה נדירה, גם אם היקף המחקרים הקליניים יהיה מצומצם ביחס לתרופה "רגילה", והכל בכפוף להצהרת בעל הרישום כי הנתונים המוגשים בעת הרישום דומים לנתונים שהובילו לאישור התרופה היתומה במדינה מוכרת. בהתאם להנחיות משרד הבריאות יש להגיש בקשה לרישום תרופה חדשה או התוויה חדשה, כולל תרופה יתומה, אשר מורכבת מחמישה תיקים:

- **תיק א':** טפסים אדמיניסטרטיביים, הצהרות ומסמכים אודות המפעל והתכשיר, הצעות עלונים ותוויות.
- **תיק ב':** נתונים פרה-קליניים וקליניים.
- **תיק ג':** מכתב סיכום קליני, תקציר הנתונים המופיעים בתיק ב', פרסומים מדעיים ורשימת ספרות ממוחשבת.
- **תיק איכות:** נתונים אודות איכות החומר הפעיל, החומרים הבלתי פעילים והתכשיר המוגמר בפורמט CTD.

• **תיק מעבדה,** כולל דוגמאות של התכשיר המוגמר וסטנדרטים.

## סטטוס החקיקה בישראל

בישראל אין תמימות דעים בנוגע לנתונים מדויקים על מספרן של המחלות היתומות. ההערכה הרווחת היא שבארץ יש כאלף מחלות נדירות, וכי מספר הסובלים מהן הוא 60,000-70,000 איש. נציבת הקבילות לחוק ביטוח בריאות ממלכתי קבעה כבר בסוף שנות התשעים כי "מצוקתם של חולים, אשר סובלים ממחלות נדירות, היא אחת הבעיות הקשות אשר טרם נמצא להן פתרון בחוק". הנציבה הצביעה על הצורך ב"פתרון אנושי הולם לחולים אלו, אשר מצוקתם קשה ומתמשכת".

בדו"ח לשנת 2003 העלתה הנציבה את סוגיית הקושי הכללת תרופות יתומות בסל התרופות "בהינתן תקציב מוגבל, אין דרך אחרת אלא לקבוע סל שירותים מוגדר, אי לכך במקרים של תסמונות נדירות אשר התרופות עבורן לעולם לא תוכנסנה לסל, ראוי שתהא ערכאה דוגמת ועדת חריגים". חשוב להדגיש כי בניגוד לדעה הרווחת לגבי העלות הלאומית הגבוהה, הכרוכה בסבסוד הטיפול במחלה נדירה לאור המומחיות הנדרשת מהרופא, המכשור המיוחד ועלות התרופה, הרי בסופו של דבר מדובר על תמיכה באוכלוסיית חולים מצומצמת ביותר, אשר בהכרח מובילה להוצאה לאומית זניחה.

למרות דברי הנציבה, אין עדיין חוק המסדיר את נושא המחלות היתומות בישראל. בשנים האחרונות נעשו מספר ניסיונות לעגן את הנושא בחקיקה. בשנת 2005 גיבשו חברי הכנסת נסים דהן ולאח נס הצעת חוק פרטית, הדומה במהותה למקובל בנושא זה בארצות הברית ובאיחוד האירופאי. הצעת החוק הגדירה מחלה יתומה כ"מחלה פיזיולוגית או נפשית ששיעור החולים בה בארץ נמוך מחולה אחד לכל 10,000 אזרחים". המימון לטיפול במחלות יתומות יגיע מתקציב חיצוני לסל התרופות, בדומה למקובל ביחס למחלות קשות. בנוסף, תינתן לתרופה יתומה בלעדיות בשוק הישראלי לתקופה של שבע שנים. הצעה זו לא הועלתה לדיון עקב

התפזרות הכנסת. בשנים 2006-2007 ניסו חברי הכנסת זבולון אורלב ואחמד טיבי לקדם את הצעת החוק המקורית ללא הצלחה, והיא נותרה "על הנייר". בשנת 2008 הונחה על שולחן הכנסת הצעת חוק פרטית נוספת, עליה עמלו חברי הכנסת דב חנין ואריה אלדד. הצעה זו ניסתה לתקוף את בעיית התרופות היתומות מזווית מעט שונה, דהיינו באמצעות הרחבת ההגדרה של המחלות הקשות בחוק ביטוח בריאות ממלכתי, כך שהיא תכלול גם מחלות יתומות. אישור ההצעה היה מאפשר להקצות לקופות החולים תקציבים נפרדים, לפי מספרם המדויק של החולים במחלות יתומות בכל אחת מארבע קופות החולים. גורלה של הצעת חוק זה לא שפר עליה, בדומה להצעות הקודמות.

לסיכום, ההסדר והפתרונות החקיקתיים עבור תרופות יתומות, המשמשות לטיפול במחלות נדירות קיימים מזה זמן רב במדינות מפותחות רבות בעולם, מדינות אשר חלקן מוגדר על פי תקנות הרוקחים כ"מדינות מוכרות". יתרה מזאת, הממשל האמריקאי מעודד כיום באופן אקטיבי הקמה של חברות ממשלתיות למחקר ופיתוח תרופות, שאחת ממטרותיהן היא פיתוח תרופות יתומות. חשוב כי מדיניות זו תאומץ גם על ידי ממשלת ישראל בכלל ומערכת הבריאות בפרט על מנת לעגן באמצעות חקיקה את זכויותיהם של החולים במחלות נדירות לקבלת טיפול הולם; מוסדות המחקר והחוקרים הישראליים הם מהמובילים בעולם, ועל המדינה למנף זאת לטובת קבוצות חולים הסובלים ממחלות נדירות, אשר משיקולים כלכליים נמצאים בתחתית התעדוף של חברות פארמה אינוטיביבות. ■

## מקורות

1. US Orphan Drug Act (ODA) and FDA's implementing regulations at 21 CFR part 316
2. Regulation (EC) No. 141/2000
3. Regulation (EC) No. 847/2000
4. Regulation (EC) No. 762/2004
5. Regulation (EC) No. 507/2006
6. Regulation (EC) No. 1901/2006
7. נוהל להגשת בקשות לרישום, שינוי וחינוש תכשירים רפואיים, משרד הבריאות, 2015

# רפואה מותאמת אישית – שינוי עתידי של פני מקצוע הרוקחות



ד"ר אלינה אמיתי / רוקחת קלינית, ראש היחידה לרוקחות קלינית, מרכז רפואי מאיר

פרויקט הגנום האנושי (Human Genome Profiling) הוא פרויקט מחקר בינלאומי שמטרתו הייתה זיהוי ומיפוי כלל הגנים של הגנום. הפרויקט יצא לדרך בשנת 1990, והתקיים בכ־20 אוניברסיטאות ומרכזי מחקר ברחבי העולם. בשנת 2003, הוכרז באופן רשמי על סיום הפרויקט<sup>1</sup>. אך מאז העבודה בתחום רק תופסת תאוצה. מוקמים מאגרי מידע יעודיים כגון: International HapMap Project, NIH Encyclopedia of DNA Elements, וחוקרים ברחבי העולם עובדים על פיתוח טיפולים ממוקדים המבוססים על רצפים גנטיים האחראים למחלות. פני הרפואה הולכים ומשתנים מ"סטנדרט טיפול אחיד בהתאם לאבחנה" ל"רפואה מותאמת אישית". שינוי זה עתיד להשפיע לא רק על אופן הטיפול בחולים, הוא עתיד לשנות גם את פני מקצועות הרפואה והרוקחות<sup>2</sup>. בעקבות צמיחה אדירה בתחום המחקר ופיתוח של תעשיית התרופות, תחום הטיפול התרופתי בחולה הפך להיות עתיר אפשרויות טיפול מצד אחד ומצד שני מורכב ממה שהיה בעבר. כתוצאה מכך מקצוע הרוקחות בכלל והרוקחות הקלינית בפרט מוצא עצמו בקו החזית של הטיפול התרופתי בחולה. הצורך להנגיש את המשמעות הקלינית של מידע תרופתי הן לרופא המטפל והן למטופל, הופך הכרחי וחלק בלתי נפרד מהבטחת יעילות ובטיחות הטיפול התרופתי. צורך זה עתיד להפוך

למהותי עוד יותר עם הפיכת ה־HGP, לפרקטיקה מקובלת ברפואה שתהווה בסיס לקבלת החלטות בדבר הטיפול התרופתי של המטופל. משמעות הדבר היא עצומה, היום הנושא מוכר בעיקר מתחום הטיפוליים האונקולוגיים, בהם זיהוי מאפיינים גנטיים מהווים אמצעי ניבוי חשוב לפוטנציאל התגובה של החולה לטיפול<sup>3</sup>. אך פרקטיקה זו צפויה להתרחב בעתיד הנראה לעין למגוון רחב של טיפולים תרופתיים בתחומים שונים. מבחינה פרקטית, הדבר בא לידי ביטוי כבר כיום ברמת הרגולציה. התייחסות לוואריאנטים גנטיים (pharmacogenomic) והמשמעות הקלינית של הנושא בא לידי ביטוי בדרישות ה־FDA, היום קיימות 6 תרופות בהם ה־FDA דורש בדיקות גנטיות לפני מתן הטיפול, כ־30 תרופות בהן מומלצת בדיקות גנטיות, ו־200 תרופות נוספות בהן מידע על ואריאנטים גנטיים (pharmacogenomic) מהווה חלק מתווית המוצר<sup>4</sup>. מידע זה בעל חשיבות רבה בקבלת החלטות טיפוליות ואפיון מדויק יותר של הסיכון עבור המטופל. אחת הדוגמאות בטבלה הוא: Codeine, הנתונים מצביעים על כך שאנשים ממוצא אתני מסוים (יוצאי צפון אפריקה, אוכלוסייה אתיופית ואוכלוסייה ערבית) הם ultra rapid metabolizers של codeine בגלל פעילות מוגברת של CYP2D6. כתוצאה מכך, מטופלים השייכים לקבוצה זו הם בסיכון מוגבר לחשיפה מוגברת ל-morphine (מטבוליט פעיל של codeine) תחת טיפול במינון תרופתי מקובל, וכתוצאה לחוות תסמינים מרכזיים כגון: ישנוניות קיצונית, בלבול, ואף דיכוי נשימתי<sup>5</sup>.

דוגמאות נוספות: poor metabolizers של התרופה Clopidogrel (Plavix) בגלל פעילות מופחתת של CYP2C19 על רקע גנטי והפיכה לא יעילה של clopidogrel (פרו־תרופה) לתרופה הפעילה. מידע לגבי הפעילות של CYP2C19 במטופל ספציפי הוא קריטי ובעל פוטנציאל להצלת חיי אדם על ידי זיהוי מראש של אותם החולים שלא יגיבו לטיפול בתרופה. זאת מאחר וטיפול ב־clopidogrel ניתן לאחר צנתור המטופל והחדרת סטנט (תומכן). מטבוליזם לא יעיל של clopidogrel מעלה את הסיכון ל-restenosis (היצרות נשנית של העורק שנפתח במהלך הצנתור ובו הותקן הסטנט), מה שעלול להוביל לאירוע לבבי חדש או חוזר<sup>5</sup>. מוטציה מסוג POLG ב־DNA המיטוכונדריאלי (מוטציה זו מאפיינת קבוצה של תסמונות נירולוגיות) מהווה קונטרה־אינדיקציה (Black Box Warning על ידי ה־FDA) לטיפול ב־Valproic Acid. מטופלים שאופיינו כבעלי מוטציה זו נמצאים בסיכון מוגבר לכשל כבדי בלתי הפיך ומוות על רקע הטיפול בתרופה. דוגמאות אלו ממחישות את המשמעות הרבה של רפואה מותאמת אישית לבטיחות ואיכות הטיפול במטופל. אנו נמצאים בעידן בו "עשייה כמיטב יכולתינו", איננה מספקת עוד לא את הסביבה המקצועית, לא את המטופלים ואף לא את הרגולטור. אנו נדרשים יותר ויותר להשגת יעדים קליניים בתחום איכות ובטיחות הטיפול, דבר שבא לידי ביטוי בתוכנית הלאומית של מדדי איכות שנקבע על ידי משרד הבריאות ומשמשים מדד להשוואה בין מרכזים רפואיים ופעילות בקהילה<sup>6</sup>.



טבלה 1. דוגמאות לתרופות בהן התייחסות לוואריאנטים גנטיים מהווה חלק מתווית המוצר:

תרופה	תחום טיפול	ואריאנט גנטי	קבוצת רפרנס	ציון בתווית
Abacavir	Infectious Diseases	HLA-B	HLA-B*5701 allele carriers	Boxed Warning, Contraindications, Warnings and Precautions
Carbamazepine	Neurology	HLA-B	HLA-B*1502 allele carriers	Boxed Warning, Warnings, Precautions
Carvedilol	Cardiology	CYP2D6	CYP2D6 poor metabolizers	Drug Interactions, Clinical Pharmacology
Clopidogrel	Cardiology	CYP2C19	CYP2C19 intermediate or poor metabolizers	Boxed Warning, Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Clinical Pharmacology
Codeine	Anesthesiology	CYP2D6	CYP2D6 ultra-rapid metabolizers	Boxed Warnings, Warnings and Precautions, Use in Specific Populations, Patient Counseling Information
Fluoxetine	Psychiatry	CYP2D6	CYP2D6 poor metabolizers	Clinical Pharmacology, Warnings, Precautions
Irinotecan	Oncology	UGT1A1	UGT1A1*28 allele carriers	Dosage and Administration, Warnings and Precautions, Clinical Pharmacology
Omeprazole	Gastroenterology	CYP2C19	CYP2C19 poor metabolizers	Drug Interactions
Phenytoin	Neurology	HLA-B	HLA-B*1502 allele carriers	Warnings
Prasugrel	Cardiology	CYP2C19	CYP2C19 poor metabolizers	Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
Tramadol	Analgesic	CYP2D6	CYP2D6 poor metabolizers	Clinical Pharmacology
Valproic Acid	Neurology	POLG	POLG mutation positive	Boxed Warning, Contraindications, Warnings and Precautions
Venlafaxine	Psychiatry	CYP2D6	CYP2D6 poor metabolizers	Precautions
Warfarin	Cardiology or Hematology	CYP2C9	CYP2C9 intermediate or poor metabolizers	Dosage and Administration, Drug Interactions, Clinical Pharmacology

## לא רחוק היום שבו יעדי איכות לאומיים יתבססו, בין היתר, על ואריאנטים גנטיים של מטופל

דוגמאות למדדים לאומיים: מתן טיפול אנטיביוטי מניעת בחלון זמן ייעודי לפני ניתוחי מעי, מתן טיפול תרומבוליטי בחלון זמן ייעודי לאחר אירוע איסכמי מוחי, מתן aspirin בשחרור מאשפוז לאחר אירוע של אוטם לבבי חד. לא רחוק היום שבו יעדי איכות לאומיים יתבססו, בין היתר, על ואריאנטים גנטיים של מטופל ביחוד בתחום של הימנעות מחוסר יעילות של טיפולים מצילי חיים והימנעות מתופעות לוואי קשות ומסכנות חיים. מידע גנטי של מטופלים עתיד להפוך חלק מרשומת המטופל, בדומה להגישות לתרופות או כל מידע חיוני אחר. בעידן של מעבר לרשומות ממוחשבות ומערכות תומכות החלטה רפואית במסגרת רשומות אלו, מידע זה יהווה את הבסיס לפרוש הקלינית של מידע תרופתי ואינטראקציות. שינויים אלו יציבו אתגר לא פשוט בראש ובראשונה בפני הרוקחים, שידרשו להיות מעודכנים במידע תרופתי החדש ביותר ולטווח מידע זה ליתר הצוותים המטפלים. ■

### מקורות

- NHGRI celebrates 10th anniversary of the Human Genome Project. NIH News.2013 <http://www.genome.gov/27553526> accessed 04.2015
- Akhtar S. Pharmacogenomics: are pharmacists ready for genotyped prescribing? Pharmaceutical Journal 2002;268:296-9
- Hedgecoe A. The politics of personalised medicine: pharmacogenetics in the clinic. Cambridge: Cambridge University Press, 2004.
- FDA Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling <http://www.fda.gov/> accessed 04.2015
- FDA Lists Genomic Biomarkers Predictive of Drug Interactions <http://www.fda.gov/> accessed 04.2015
- ניטור מודי איכות קליניים, משרד הבריאות <http://www.health.gov.il/> accessed 04.2015



## מודלים של אוכלוסיות להתאמת מינון של תרופות במטופלים אינדיבידואליים

שונות PK ו- $PD$  בין מטופלים מקשה על הטיפול התרופתי ומצריכה התאמה במשטר המתן של התרופה למטופל אינדיבידואלי כדי להגיע לפעילות תרופתית מיטבית. בחלק מהמקרים, ניתן על ידי 'טיטרציה' פשוטה של מינון התרופה להגיע למינון הרצוי של תרופה ספציפית



**עומרי וולק, רונן שוסטר, ד"ר דוד סטפנסקי /**  
 המחלקה לביוכימיה ופרמקולוגיה קלינית  
 ובית הספר לרוקחות, הפקולטה למדעי הבריאות,  
 אוניברסיטת בן-גוריון בנגב

## 1. סיבות להבדלים בתגובה לתרופות בין מטופלים שונים

מטופלים שונים מגיבים בצורה שונה לתרופות. לאחר נטילה של תרופה במינון שנחשב למקובל, רק בחלק מהמטופלים נקבל תגובה רצוייה; חלק מהמטופלים לא יגיבו לטיפול, ולעומתם מטופלים אחרים עלולים לפתח תופעות לוואי. שונות זו בתגובה לתרופות נגזרת מהשונות בפרמקוקינטיקה ובפרמקודינמיקה (PK ו-PD), דהיינו, הבדלים בין מטופלים בדפוסי מעבר התרופות בגוף ובתגובה לתרופה באתר המטרה. למשל, מימדי הגוף ישפיעו על נפח ההתפזרות של תרופות, פעילות של אנזימים מטבוליים ספציפיים ושל איברי פינוי (למשל כבד וכליות) תקבע את יעילות פינוי התרופות מהגוף, בעוד שרמות הביטוי של קולטנים ספציפיים יקבעו את אופי התגובה לריכוז נתון של תרופה, וכדומה.

משתנים גנטיים (למשל, רצף ה-DNA של אנזים מטבולי, משאבה או קולטן), ואפיגנטיים (למשל, שינוי רמות הביטוי של אנזים, משאבה או קולטן על ידי משוברים מהסביבה ומהעולם, כגון מתילציה או על ידי RNAi), ללא שינוי ברצף ה-DNA עלולים לגרום להבדלים משמעותיים מאוד ב-PK וב-PD בין מטופלים. לדוגמה, הבדלים בגנוטיפ של אנזימי ציטוכרום P450 ישפיעו בצורה משמעותית על הזמינות הביולוגית ועל זמן מחצית החיים של מגוון רחב של תרופות (למשל, CYP1A2 ו-CYP2C9 ו-theophylline ו-CYP2D6 ו-phenytoin ו-imipramine וכד'). במקרים אחרים, תגובה לטיפול תרופתי נגזרת משילוב של מספר גורמי שונות. למשל, גנוטיפ לפי CYP2C9 ולפי ה-vitamin K epoxide reductase complex 1 gene (VKORC1), יקבעו את התגובה של המטופל לטיפול ב-warfarin.

שונות PK ו-PD בין מטופלים מקשה על הטיפול התרופתי ומצריכה התאמה במשטר המתן של התרופה למטופל אינדיבידואלי כדי להגיע לפעילות תרופתית מיטבית. בחלק

מהמקרים, ניתן על ידי 'טיטריציה' פשוטה של מינון התרופה להגיע למינון הרצוי של תרופה ספציפית. אבל, בהרבה מקרים יש צורך לזהות את גורמי השונות העיקריים כדי לקבוע מראש כיצד המטופל צפוי להגיב לתרופה מסוימת ולבצע התאמת מינון בצורה יותר יעילה. כיוון שמדובר על הרבה מאוד גורמים שיכולים להשפיע על PK ו-PD של תרופה ספציפית, זיהוי של גורמי שונות היא משימה לא פשוטה גם כאשר ישנם כלים לסריקת הגנום והפנוטיפ של רקמות המטופלים. אחת הגישות שמאפשרות זיהוי של גורמי השונות והשפעתם על ה-PK וה-PD של תרופות היא שימוש במודלים של אוכלוסיות (population pharmacokinetic and pharmacodynamic models, PopPK ו-PopPD).

## 2. זיהוי של גורמי שונות (covariates) על ידי מודלים של אוכלוסיות

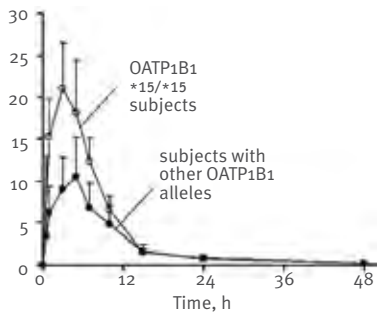
מודלים של אוכלוסיות לזיהוי גורמי שונות של מטופלים והתאמה של מינון התרופות הוצעו לשימוש על ידי Lewis Sheiner (ראה איור 1) ב-1972<sup>1</sup>, ובהמשך פותחו ובוססו על ידי Sheiner וחוקרים נוספים<sup>2</sup>. היישום הראשון של מודלים של אוכלוסיות היה זיהוי הגורמים המשפיעים על הפרמקוקינטיקה של digoxin והתאמה אינדיבידואלית של מינון למטופלים שנטולים תרופה זו<sup>1</sup>.

הגישה של מודלים של אוכלוסיות מתבססת על איסוף נתונים אודות גורמי שונות במטופלים שמשותפים בניסוי קליני, במקביל לנתונים פרמקוקינטיים ו/או פרמקודינמיים. גורמים אלו כוללים רקע דמוגרפי (גיל, משקל, שטח פני הגוף, מין, גזע וכד'), מדדים פיזיולוגיים ופתופיזיולוגיים (תפקודי כבד וכליות, מצבי מחלה, מדדים קליניים, נתונים על רקע גנטי וכד'), נטילה של תרופות נוספות, ועוד. עיבוד של נתונים אלה נעשה בעזרת תוכנות מחשב ייעודיות, שמאפשרות זיהוי של מידת ההשפעה של גורם שונות (covariate) ספציפי על מדד

**איור 1.** Lewis B. Sheiner (1940-2004). פרמקולוג קליני וחוקר בתחום הביורפואה מאוניברסיטת סן פרנסיסקו בארה"ב (UCSF), שהציע להתחשב בגורמי שונות פרמקוקינטיים ולהתאים מינון תרופות למטופלים אינדיבידואליים בעזרת תוכנת מחשב שפיתח<sup>1</sup>



**איור 2.** ריכוזי rosuvastatin בפלזמה של מתנדבים בריאים בעלי רקע גנטי שונה של טרנספורטר ה-OATP1B1 אחרי נטילה פומית של 10 mg תרופה<sup>3</sup>



פרמקוקינטי או פרמקודינמי ספציפי. כך, למשל, הגזע של המטופל משפיע בצורה משמעותית על הפרמקוקינטיקה של rosuvastatin: ישנה הצטברות מוגברת של התרופה במטופלים אסיאתיים, בהשוואה למטופלים לבנים (caucasian) (ראה איור 2). במחקר מעמיק נמצא שרצף ה-DNA של טרנספורטר Organic anion-transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1) משפיע על יעילות המעבר של סובסטרטים שלו (כולל rosuvastatin) מהדם לכבד, וגורם להבדלים בפינוי של תרופות אלה בין מטופלים בעלי רקע גנטי שונה (אסיאתיים,

**טבלה 1.** שימוש בנתונים שהתקבלו בעזרת מודלים של אוכלוסיות להתאמת מינון של תרופות<sup>4</sup>. בוצעה סריקה של נתוני רישום של מעל 2500 תרופות. ב-88 מתוכן נמצאו נתונים שהתקבלו בעזרת מודלים של אוכלוסיות, שכללו את מידת ההשפעה של גורמי שונות על הפרמקוקינטיקה של תרופה ספציפית.

	Generic	Gender	Age	Race	Drug-drug interactions	Smoking	Alcohol	Disease state	Renal impairment	Metabolic status
<b>Total</b>	23	27	34	20	19	9	1	4	7	1
<b>Substantial effect</b>	-	8	12	0	9	4	0	0	3	1
<b>Lack of effect</b>	-	19	22	20	10	5	1	4	4	0

מספר גורמי שונות נוספים שיש להתחשב בהם לצורך טיפול מיטבי בתרופה זו (ראה טבלה 2 אשר מסכמת נתונים שמופיעים בעלון המידע התרופתי של rosuvastatin<sup>5</sup>). בנוסף להורדת המינון בחולים אסיאתיים (בגלל שכיחות גבוהה של בעלי גנוטיפ \*15/\*15 OATP1B1 באוכלוסייה זו), יש צורך להוריד את מינון התרופה למטופלים שסובלים מאי-ספיקה כלייתית חמורה, או למטופלים שנוטלים cyclosporine, gemfibrozil, ותרופות אנטי-ויראליות (lopinavir/ritonavir). בעזרת מודלים של אוכלוסיות ניתן לזהות את מידת ההשפעה של כל אחד מגורמי השונות על הפרמקוקינטיקה של rosuvastatin (עליה ב-AUC פי 2, 3 או יותר), ולקבוע המלצות לשינוי במשטר

אחד מהשני בתכונותיהם, כך עולה היכולת לזהות גורמי שונות ספציפיים של ידי מודלים של אוכלוסיות.

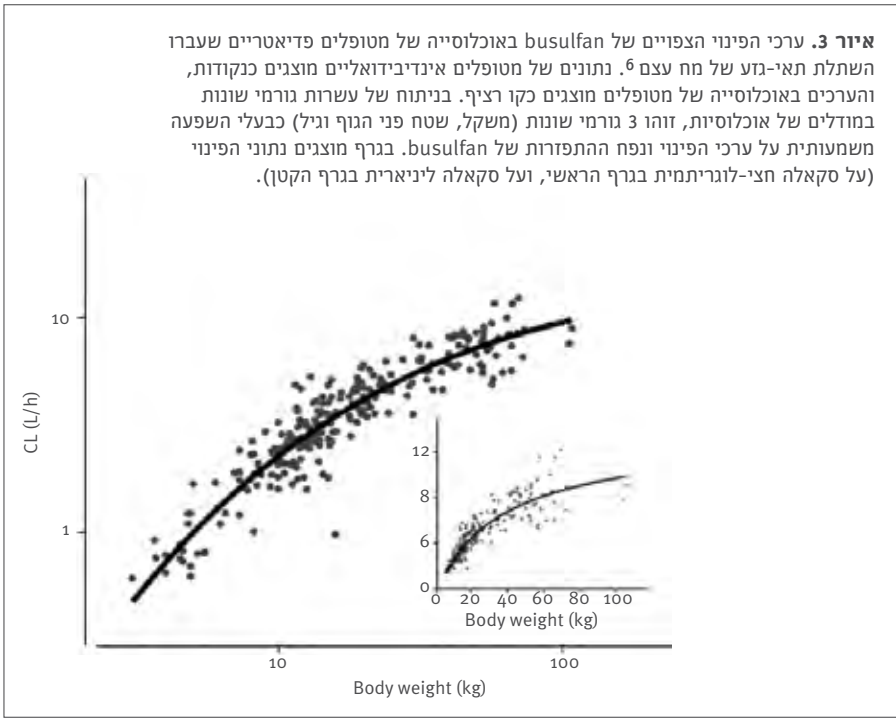
### **3. דוגמאות של זיהוי של גורמי שונות ושימוש בהם להתאמת מינון של תרופות**

בפרק זה נציג שתי דוגמאות של התאמת מינון של תרופות על סמך גורמי שונות. חשיבות הטרנספורטר ה-OATP1B1 לפרמקוקינטיקה של rosuvastatin כבר צויינה בפרק הקודם. מחקרים שנעשו בעזרת מודלים של אוכלוסיות ושימוש בכלי מחקר נוספים (כגון מודלים פיזיולוגיים, physiologically-based PK models, PBPK) הביאו לזיהוי של

(לבנים וכד'). מאן, ידיעת הרקע הגנטי של המטופל לפי ה-OATP1B1, בשילוב עם הנתונים הפרמקוקינטיים (ראה איור 2), מאפשרת זיהוי של נתון זה כגורם שונות שאחראי לערכי פינוי (clearance) ירודים של תרופות, כגון rosuvastatin, במטופלים עם גרסה פולימורפית \*15/\*15 Asn130Asp (and Val174Ala) של הטרנספורטר (בעיקר אוכלוסייה של מטופלים אסיאתיים)<sup>3</sup>. בעקבות כך, יש צורך להוריד לחצי את המינון של rosuvastatin במטופלים בעלי רקע גנטי \*15/\*15 OATP1B1 עקב מעבר מופחת של התרופה מהדם לכבד. דוגמאות של גורמי שונות נוספים שזוהו בעזרת מודלים של אוכלוסיות מופיעות בטבלה 1 שמסכמת ממצאי מחקר שפורסמו לפני מספר שנים<sup>4</sup>. כפי שניתן לראות, גורמי שונות פרמקוקינטיים ספציפיים היו ידועים אז רק לחלק מהתרופות והם כללו: מין, גיל, שימוש בתרופות ספציפיות, עישון, מחלות כליה וגורמים נוספים. מאז פרסום המאמר הזה, עלתה שכיחות השימוש במודלים של אוכלוסיות, וזוהו גורמי שונות נוספים רבים, גם עבור תרופות חדשות, וגם עבור תרופות ותיקות יותר.

חשוב לציין שמודלים של אוכלוסיות מאפשרים זיהוי של גורמי שונות, אך לא את מנגנון ההשפעה שלהם. בירור הקשר בין גורם שונות ספציפי לפרמקוקינטיקה ופרמקודינמיקה של תרופה דורש מחקר מעמיק בעזרת כלים מתאימים (פרמקולוגיים, גנטיים, וכד'). כדי לזהות בצורה יעילה את גורמי השונות של תרופה ספציפית, יש צורך ליישם מודלים של אוכלוסיות על נתונים שהתקבלו בניסויים קליניים שנעשו בקבוצה הטרוגנית של מטופלים. ככל שבניסויים אלה השתתפו יותר מטופלים (רצוי מאות ואף אלפי משתתפים), וככל שהם היו שונים

**איור 3.** ערכי הפינוי הצפויים של busulfan באוכלוסייה של מטופלים פדיאטריים שעברו השתלת תאי-גזע של מח עצם<sup>6</sup>. נתונים של מטופלים אינדיבידואליים מוצגים כנקודות, והערכים באוכלוסייה של מטופלים מוצגים כקו רציף. בנייתו של עשרות גורמי שונות במודלים של אוכלוסיות, וזוהו 3 גורמי שונות (משקל, שטח פני הגוף וגיל) כבעלי השפעה משמעותית על ערכי הפינוי ונפח ההתפזרות של busulfan. בגרף מוצגים נתוני הפינוי (על סקאלה חצי-לוגריתמית בגרף הראשי, ועל סקאלה ליניארית בגרף הקטן).



**טבלה 2.** התאמת המינון של rosuvastatin למטופלים אינדיבידואליים, על סמך נתונים שמופיעים בעלון המידע התרופתי<sup>5</sup>. נתונים אלה התקבלו בעזרת מודלים של אוכלוסיות ומודלים פיזיולוגיים (physiologically-based pharmacokinetic models, PBPK).

גורם שונות	שינוי בשטח מתחת לעקום (AUC) זמן-ריכוז	מנת העמסה	מנת החדקה
ביקורת	-	10-20 mg	5-40 mg
חוסר תפקוד כבדי	עלייה פי 1.1-1.2	10-20 mg	5-40 mg
חוסר תפקוד כלייתי	עד בינוני - אין שינוי חמור - עלייה פי 3	10-20 mg 5 mg	5-40 mg
גזע	אסיאתיים – עלייה פי 2	5 mg	5-20 mg
טיפול ב-cyclosporine	עלייה פי 7		5 mg
טיפול ב-gemfibrozil	עלייה פי 1.9		10 mg
טיפול ב-lopinavir/ritonavir	עלייה פי 5		10 mg

## מקורות

1. Sheiner LB, Rosenberg B, Melmon KL. Modelling of individual pharmacokinetics for computer-aided drug dosage. Comput Biomed Res 1972, 5 (5), 411-59.
2. Pillai GC, Mentre F, Steimer JL. Non-linear mixed effects modeling - from methodology and software development to driving implementation in drug development science. J Pharmacokinet Pharmacodyn 2005, 32 (2), 161-83.
3. Choi JH, Lee MG, Cho JY, Lee JE, Kim KH, Park K. Influence of OATP1B1 genotype on the pharmacokinetics of rosuvastatin in Koreans. Clin Pharmacol Ther 2008, 83 (2), 251-7.
4. Duan JZ. Applications of population pharmacokinetics in current drug labelling. J Clin Pharm Ther 2007, 32 (1), 57-79.
5. Rosuvastatin prescribing information.
6. Bartelink IH, Boelens JJ, Bredius RG, Egberts AC, Wang C, Bierings MB, Shaw PJ, Nath CE, Hempel G, Zwaveling J, Danhof M, Knibbe CA. Body weight-dependent pharmacokinetics of busulfan in paediatric haematopoietic stem cell transplantation patients: towards individualized dosing. Clin Pharmacokinet 2012, 51 (5), 331-45.
7. Admiraal R, van Kesteren C, Boelens JJ, Bredius RG, Tibboel D, Knibbe CA. Towards evidence-based dosing regimens in children on the basis of population pharmacokinetic pharmacodynamic modelling. Arch Dis Child 2014, 99 (3), 267-72.
8. Guidance for Industry. Population Pharmacokinetics. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. 1999.

אוכלוסיות מאפשר זיהוי של גורמי שונות וקביעת החלטות לגבי התאמת מינון של תרופות במטופלים אינדיבידואליים. מאז היישום הראשון של מודלים של אוכלוסיות ב-1972, נתונים של אלפי מחקרים קליניים עברו עיבוד בעזרת מודלים אלה, ותרמו להסקת מסקנות לגבי התאמת המינון של תרופות במטופלים. נתונים שהתקבלו על סמך מודלים של אוכלוסיות שימשו בסיס להחלטת הגופים הרגולטוריים (FDA, EMA) לשינויים במשטר המתן של תרופות באוכלוסיות ספציפיות של מטופלים (לפי גיל, מין, מצבי מחלה, נטילה של תרופות נוספות, וכד'). כמו כן, בחלק מהמקרים עיבוד של נתונים פרמקוקינטיים ופרמקודינמיים על ידי מודלים של אוכלוסיות ביטל צורך לבצע ניסויים באוכלוסיות מיוחדות של מטופלים וקיצר זמני רישום של חלק מהתרופות החדשות<sup>8</sup>. בשנים האחרונות נצפית עלייה בשימוש במודלים של אוכלוסיות, בגלל פיתוחים בתחום המחשב והתוכנות לעיבוד נתונים פרמקוקינטיים ופרמקודינמיים, ובגלל אגירה יעילה יותר של נתוני שונות של מטופלים אינדיבידואליים, כולל נתונים דמוגרפיים, הרגלי צריכת תרופות, הגנום והפרוטאום (genomics ו-proteomics), וכולי. ייתכן שבעוד מספר שנים תוכנות מחשב שמבוססות על מודלים של אוכלוסיות יוכנסו למערך הכלים של הרופא המטפל ושל הרוקח הקהילתי, וישמשו לרישום וניפוק תרופות מותאם אישית למטופלים אינדיבידואליים על סמך גורמי שונות שנאספו ותועדו בצורה יזומה ומקיפה. ■

המתן של התרופה במטופלים שמשתייכים לאוכלוסייה מסוימת (שאחד או יותר מגורמי השונות רלוונטיים עבורם).

דוגמא נוספת לשימוש במודלים של אוכלוסיות מתייחסת להתאמת המינון של תרופות אנטי-סרטניות בילדים. עקב מגבלות אתיות, מעט מחקרים נעשים באוכלוסיית הילדים (במיוחד כאלה שחולים במחלת הסרטן). רוב המידע על הפרמקוקינטיקה והפרמקודינמיקה של תרופות אנטי-סרטניות מתקבל מתוך מחקרים שנעשים בקרב מטופלים מבוגרים. בגלל ההבדלים המשמעותיים במבנה הגוף ובפעילות של איברי הפנימי בין הילדים לבין המבוגרים, יש צורך בהתאמת המינון של תרופות אנטי-סרטניות במטופל פדיאטרי אינדיבידואלי על בסיס גורמי שונות ספציפיים. במחקר שנעשה בשנים 2009-2000 ב-4 מרכזים רפואיים, נלקחה דוגמת דם בודדת מ-245 מטופלים פדיאטריים שעברו השתלת תאי הגזע של מח עצם וקיבלו טיפול תוך-ורידי של busulfan. שימוש במודל של אוכלוסיות הביא לזיהוי של 3 גורמי שונות ספציפיים (משקל, שטח פני הגוף וגיל), ומידת ההשפעה שלהם על ערכי הפינוי ונפח ההתפזרות של busulfan. חלק מממצאי המחקר מוצגים באיור 3 (הקשר בין המשקל של המטופל וערך הפינוי של busulfan). על בסיס מחקר זה, ניתן לעריך את המדדים הפרמקוקינטיים העיקריים של busulfan למטופל פדיאטרי חדש על סמך הנתונים של משקל, שטח פני הגוף, וגיל, ולבחור מינון מותאם אישית של התרופה למטופל אינדיבידואלי. בדרך דומה, נעשה שימוש במודלים של אוכלוסיות לצורך זיהוי של גורמי שונות של תרופות אנטי-סרטניות נוספות באוכלוסיית הילדים<sup>7</sup>. כפי שניתן לראות, מודלים של אוכלוסיות מאפשרים עבודה עם נתונים ניסויים דלילים (sparse data), כגון נתון בודד של ריכוז התרופה למטופל, שניתנים לאיסוף באוכלוסייה פדיאטרית, והסקה של מסקנות חשובות על גורמי השונות על סמך נתונים אלה.

## 4. מקומם של מודלים של אוכלוסיות בטיפול התרופתי בהווה ובעתיד

עיבוד של נתונים פרמקוקינטיים ופרמקודינמיים על ידי מודלים של

# טכנולוגיות וחידושים הנוגעים לטיפול תרופתי מותאם אישית



ד"ר יעל צנצ'יפר שטרייכמן / Pharm. D.

**"If it were not for the great variability among individuals, Medicine might as well be a science and not an art"**  
Sir William Osler, 1982

## מהי יעילותו של חיסון מותאם אישית כנגד מלנומה (סרטן העור) והאם הוא עובד?

מידע שנאסף במסגרת מחקר של בית הספר לרפואה שבאוניברסיטת וושינגטון מראה, שחיסון המותאם אישית למלנומה יכול ליצור תגובה אימונית חזקה כנגד מוטציות ייחודיות הקיימות בגידולים של מטופלים. החיסון בהתאמה האישית ניתן ל-3 מטופלים עם מלנומה מתקדמת, ונמצא שהוא מעלה את המספר והגיוון של תאי ה-CD הנלחמים בסרטן. ממצא זה מציג שיפור משמעותי בטיפולי האימונותרפיה בסרטן, כי הוא מעניק אסטרטגיית טיפול למערכת החיסון לחפש ולהשמיד את הסרטן.

הרעיון של חיסון אנטי-סרטני למלנומה הועלה כבר לפני כשני עשורים. עם זאת, החוקרים מציעים גישה חדשנית ומשופרת לחיסון: בשלב הראשוני ממפים את רצף הגנום של הגידולים, ולוקחים דגימות מרקמות בריאות של המטופל על מנת לזהות חלבונים עם המוטציה, המכונים נאו-אנטיגנים (neo-antigens), הייחודיים לתאי הגידול. לאחר מכן, תוך שימוש באלגוריתם ממוחשב ובדיקות מעבדה, החוקרים יכולים לצפות ולבחון לאיזה מן הנאו-אנטיגנים

הללו ישנה הסבירות הגבוהה ביותר לעורר תגובה אימונית פוטנטית ולכן כדאי לכלול אותו בחיסון. החיסונים ניתנו לחולי מלנומה שעברו ניתוח להסרת הגידול, אך תאי הסרטן שלהם כבר התפשטו לבלוטות הלימפה - אינדיקציה לכך שהמלנומה עלולה להישנות. אם בדיקה במטופלים נוספים תראה שהחיסון יעיל, ייתכן שבעתיד החיסון יוכל להינתן למטופלים אחרי הניתוח על מנת לעורר את מערכת החיסון לתקוף תאי סרטן ולמנוע את הישנותו.

המחקר מצביע על כך שהחיסונים הללו יכולים לעודד תגובה חיסונית מאוד חזקה. "האנטיגנים של הגידול, אשר הוכנסו לחיסון, עוררו מגוון רחב של תגובות בקרב תאי מערכת החיסון מסוג Killer T cells, האחראים להשמדת הגידול", טען ד"ר Linette המוביל את המחקר הקליני. החוקרים מאמינים שלחיסון יש פוטנציאל טיפולי המבוסס על הגיוון הרב של תאי T. עדיין מוקדם מידי לקבוע אם החיסונים הללו יהיו אפקטיביים לטווח הארוך. יש לציין שעד כה אף אחד מהמטופלים לא חווה תופעות לוואי.

"מדובר פה בהתאמה האישית הטובה ביותר שחיסון יכול להגיע אליה", גורסת ד"ר Elaine Mardis, המנהלת את המוסד לננום באוניברסיטת וושינגטון. "הגישה שמתוארת פה שונה בבסיסה מהגילוי השגרתי של המוטציות, שמתמקד רק בזיהוי הגנים המוטנטיים המניעים את התפתחות הסרטן. הרעיון מאחורי הגישה החדשה הוא חיפוש סידרה של אותם חלבונים מוטנטיים בגידול, שהכי סביר להניח כי הם יזוהו על ידי מערכת החיסון כזרים". המלנומות ידועות לשמצה בגלל המספר הגדול של המוטציות הגנטיות שנגרמות

בעקבות החשיפה לקרינת UV. דגימות ביופסיה של מלנומות בדרך כלל נושאות מעל 500 גנים עם מוטציות. השימוש באלגוריתם המבנא מייעל את החיפוש אחרי חיסון אשר מזהה נאו-אנטיגנים שלא רק מתבטאים על הגידול, אלא שאפשר גם להניח שהם יזוהו על ידי מערכת החיסון של המטופל כאנטיגנים זרים. כתוצאה מכך החיסון יגייס את תאי ה-CD האפקטיביים ביותר שילחמו במלנומה.

**לסיכום**, אם נחשוב על הנאו-אנטיגן כעל דגל של כל תא סרטני, כל מטופל מלנומה יכול לשאת מאות דגלים שונים. כחלק מהפיתוח של החיסון כנגד הנאו-אנטיגנים, החוקרים מסוגלים לזהות את הדגלים על תאי הסרטן של המטופלים, וכתוצאה מכך ליצור חיסון המותאם אישית לכל גידול. בכל חיסון יש סידרה של שבעה נאו-אנטיגנים ייחודיים. מדובר כאן באסטרטגיה חדשה לרפואה מותאמת אישית בתחום האימונותרפיה של הסרטן. הרבה חוקרים שיערו שניתן יהיה להשתמש בנאו-אנטיגנים על מנת לשפועל את מערכת החיסון, אך עד עתה לא ניתן היה לדעת בוודאות אם הגישה הזאת עובדת. אחת מהחולשות של המחקר היא המספר הקטן של המטופלים (3) אשר לא מאפשר הסקת מסקנות בעלות משמעות סטטיסטית כלשהיא. עדיין יש הרבה עבודה, אבל זהו שלב חשוב שפותח את הדלתות בפני רפואה מותאמת אישית לטיפול בחולי סרטן. ככל הנראה, הגישה החדשה הזאת תוכל להתאים לטיפול בסוגי סרטן נוספים עם שיעור מוטציות גבוה, כגון: סרטן ריאות, סרטן שלפוחית השתן וסרטן קולורקטלי.

**למקור:** <http://news.wustl.edu/news/Pages/Personalized-melanoma-vaccine-marshall-powerful-immune-response.aspx>

## רפואה פסיכיאטרית מותאמת אישית - השינוי מגיע גם לישראל

Neuropharmagen (ניורופרמג'ן) היא בדיקה גנטית חדשנית שפותחה על ידי חברת AB-Biotics ומהווה פריצת דרך בתחום הפרמקוגנטיקה. ספרד הייתה אחת מהמדינות הראשונות שהנהיגו את הבדיקה, ומאז השימוש בה בעולם התרחב, וכעת הוא מגיע גם לישראל.

הבדיקה מספקת מידע פרמקוגנטי אודות 51 תרופות המשמשות לטיפול שגרתי בתחום הניירופסיכיאטריה, אשר לגביהן יש מידע גנטי מספק. היא מסייעת לרופא באיתור התרופה המתאימה ביותר למטופל על סמך ניתוח ה-DNA שלו, המופק מדגימת רוק. חברת כצט משווקת את הבדיקה בישראל.

הבדיקה הגנטית מספקת את המידע הגנטי הרחב ביותר ונותנת מידע על יעילות התרופה, המטבוליזם ופרופיל תופעות הלוואי שלה, כך שניתן לחזות את הסיכון לפיתוח תסמינים אקסטרא-פירימדייליים, כלומר תופעות לוואי שנגרמות על ידי התרופות האנטי-פסיכוטיות ומשפיעות על תנועתיו של המטופל, כולל קישיון שרירים, פרקינסוניזם, אקיניזיה (חוסר יכולת להתחיל תנועה) ואקטיזיה (חוסר יכולת להישאר במנוחה).

הבדיקה של Neuropharmagen עוזרת לקצר את הזמן עד למציאת הטיפול האפקטיבי ביותר שייחודי לכל מטופל. הבדיקה מאפשרת איתון מהיר יותר של המטופלים ועל ידי כך שיפור של איכות החיים שלהם, תוך שמירה על בטיחות המטופלים ועל היעילות של התרופה.

איך זה עובד? הבדיקה מתבצעת על ידי לקיחת 1 מ"ל דגימת רוק, שממנה יבודד הדנ"א. במעבדה מתבצע ניתוח של מרקרים ב-DNA המשפיעים על היעילות, המיון האופטימאלי ותופעות הלוואי של התרופה. בעזרת מספר שיטות נבחרים יותר מ-100 אתרי שונות גנטית, הקיימים באופן טבעי בדנ"א.

לאחר כחודש יציע הגנטיקאי סידרה של המלצות ספציפיות שמתבססות על תוצאות הבדיקה. המלצות אלו ואלגוריתם תרפויטי יעזרו לרופא הפסיכיאטר להעריך

את היעילות של התרופה ואת המינון האופטימאלי, ועל ידי כך לבחור בטיפול המתאים ביותר עבור כל מטופל. כמו כן יוכל הרופא לקבוע אם המטופל מצוי בסיכון גבוה מהממוצע לסבול מתופעות לוואי אקסטרא-פירימדיליות.

עלות הבדיקה איננה זולה ועומדת על 1,070 יורו (עבור בדיקת הפאנל של 51 תרופות), או 770 יורו (עבור בדיקה של 26 תרופות). הבדיקה מיועדת למטופלים הסובלים מדיכאון, מהפרעה דו-קוטבית או מסכיזופרניה. היא מתאימה הן למטופלים חדשים, אשר לגביהם יש התלבטות בנוגע לבחירת הטיפול הראשוני ולמזעור תופעות לוואי, והן למטופלים אשר אינם מגיבים לטיפול/ עמידים/ בעלי אי סבילות תרופתית.

לסיכום, באמצעות בדיקת רוק פשוטה ניתן יהיה לחזות יעילות של תרופה, מינון אופטימאלי, וכן לקבוע אם המטופל מצוי בסיכון גבוה מהממוצע לפתח תופעות לוואי אקסטרא-פירימדיליות בעקבות הטיפול התרופתי. בכך ניתן יהיה לעזור למטופל לשוב לאיזון ולשגרת חייו.

**למקור:** <http://biotics.neurofarmagen.com/EN/11/home.html>

## בדיקת דם חדשה המבוססת על ננו-חלקיקים יעילה יותר מבדיקת ה-PSA ומאפשרת זיהוי מוקדם יותר של סרטן הערמונית

מאמר שפורסם לאחרונה ב-ACS טוען, שכאשר מערבים ננו-חלקיקים של זהב עם סרום, מתרחשת ספיחה של חלבונים שונים לננו-חלקיקים, ויצירת שכבה על פני השטח של הננו-חלקיקים.

נמצא כי במטופלים עם סרטן הערמונית יש כמות גדולה יותר של IgG (immunoglobulin G) בשכבת החלבונים שנוצרת על פני הננו-חלקיקים בהשוואה למטופלים ללא סרטן הערמונית (בקרה). בוצעו שני מחקרי פיילוט על דגימות של סרום שנאספו בבית חולים בפלורידה, והתקבלו ממטופלים עם חשד לסרטן הערמונית. לבדיקת הננו-חלקיקים הייתה רגישות של 50% בגילוי סרטן הערמונית בשלביו הראשונים, וספציפיות של 95%-90%.

הרגישות של בדיקת ה-PSA היא 21% לזיהוי של כל הסוגים של סרטן הערמונית ו-51% לזיהוי של סרטן בדרגה גבוהה (ציון Gleason של 8 ומעלה) ברמת סף של 4.0 ננוגרם/מ"ל עם ספציפיות של 91%. רמת סף של 3.0 ננוגרם/מ"ל, מעלה את הרגישות ל-32% ול-68% בהתאמה, ומורידה את הספציפיות ל-85%.

הרעיון המרכזי של הבדיקה הוא לאתר תגובה חיסונית נגד הסרטן. הכמות המוגברת של IgG אנושי המצוי בשכבת המעטפת של החלבונים מקושרת לנוגדנים שהגוף מייצר אצל חולי הסרטן כחלק ממנגנון ההגנה העצמי נגד הגידול. הגוף מייצר נוגדנים נגד Tumor associated antigens. הנוגדנים הללו מגיעים לאזור הגידול וגם נקשרים לננו-חלקיקים.<sup>1</sup> כיוון שחלקיקי הננו קולטים ומפזרים אור היטב, ניתן לבצע אנליזה של פיזור האור, והדבר מאפשר לאבחן מטופלים עם סרטן ערמונית ולהעריך את השלב שלו. הנוגדנים שהגוף מייצר בתגובה לתהליך הגידולי התגלו בדם של מטופלים שלקו בהרבה סוגים של סרטן.<sup>1</sup>

**לסיכום,** בדיקת הדם המבוססת על ננו-חלקיקים של זהב, היא פשוטה, זולה (עלות של דולר אחד) ודורשת נפח קטן של דם (מספר טיפות). מערבים את הדם עם הננו-חלקיקים והתוצאות מתקבלות תוך מספר דקות. בדיקת סקירה זו היא רגישה ומדוייקת יותר והשיגה תוצאות טובות יותר מבדיקת ה-PSA שמשמשת היום כבדיקת הפרקטיקה לזיהוי של סרטן הערמונית. הבדיקה החדשה תרמה גם לצמצום מספר הבדיקות הפולשניות. מחקרי המשך שמתבצעים עכשיו יאפשרו לאפיין את הפוטנציאל הקליני של הבדיקה החדשה.<sup>1</sup> ■

## מקורות

1. Tianyu Zheng, Nickisha Pierre-Pierre, Xin Yan, Qun Huo, Alvin J.O. Almodovar, Felipe Valerio, Inoel Rivera-Ramirez, Elizabeth Griffith, David D. Decker, Sixue Chen, and Ning Zhu. ACS Appl. Mater. Interfaces, 2015, 7 (12), pp 6819-6827 <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acsami.5b00371>
2. Up to date. Prostate Specific Antigen (PSSA). Sensitivity and specificity. April 2015 <http://www.uptodate.com/contents/screening-for-prostate-cancer#H5>

# התאמת הטיפול התרופתי לאישה הרה או מניקה

**מתן ייעוץ רוקחי לאישה הרה או מניקה הוא נושא מאתגר. רופא או רוקח, העומד בפני דילמה לגבי התאמת טיפול תרופתי לאישה הרה או מניקה, נדרש לקחת בחשבון את המכלול של השיקולים לא רק את השפעת הטיפול על האם, אלא גם על העובר או התינוק. במאמר אסקור את עקרונות המעבר של תרופות דרך השיליה או לחלב אם, את הנתונים שיש לקחת בחשבון בעת קבלת החלטה בגין ההתאמה של תכשיר ומינון לאישה הרה או מניקה ואת מקורות המידע הקיימים להערכת הסיכון עבור האם והעובר או התינוק**

נזק פוטנציאלי לעובר, אלא גם למנוע הפלות בהריונות רצויים רק מתוך החשש לפגיעה בעובר כשאין סיכון. שנית, חשוב לא לוותר על טיפול באם כשאין סיכון לנזק בעובר<sup>2</sup>. יש לזכור שאי טיפול במחלות כרוניות מסוימות, למשל מחלות מעי דלקתיות וסכרת עלול להשפיע לרעה על תוצאות ההריון. בהקשר לתקופת ההנקה מחקרים מראים, שאחד מהגורמים להפסקת הנקה אצל נשים הוא החשש מגרימת נזק לתינוק עקב נטילת תרופות על ידי האם<sup>3</sup>. ההמלצה של משרד הבריאות הישראלי, בהתאם להמלצות של ארגון הבריאות העולמי ושל ארגוני הבריאות בעולם, היא שהאם תוכל להמשיך להניק עד סביבות גיל 6 חודשים והמשך הנקה בתוספת מזון משלים לחלב אם עד גיל שנה ואף יותר מכך, כל עוד ההנקה מתאימה לאם ולתינוק<sup>4</sup>. מחקרים רבים אשר עקבו אחר תינוקות יונקים במשך חודשים ואף שנים הראו שלחלב אם יתרונות תזונתיים בהשוואה לפורמולות לתינוקות מבחינת התפתחות המוח, הראייה והשמיעה. יתרונות מוכחים

במהלך ההריון הוא דבר נפוץ: ראשית, הגיל בו נשים מתכננות להביא ילדים עולה. שנית, ההריון עצמו מלווה בסימפטומים שונים כגון צרבות, בחילות ועוד, שגורמים לנשים שהן בריאות בדרך כלל ליטול יותר תרופות מהרגיל. שלישית, ישנן מחלות כגון אפילפסיה, זאבת, יתר לחץ דם, שפעם נחשבו למחלות המהוות התוויית נגד לכניסה להריון. כיום נשים, החולות במחלות הללו, נכנסות להריון ובטיפול בתכשירים מתאימים התוצאות של ההריונות הללו השתפרו משמעותית<sup>2</sup>.

הנטייה האינטואיטיבית היא להמליץ על הימנעות מטיפול תרופתי כלשהוא בהריון כדי למנוע נזק פוטנציאלי לעובר. גישה זאת אינה נכונה. ראשית, במחקר שנערך בארה"ב נמצא כי מחצית מההריונות אינם מתוכננים, לכן הרבה פעמים נשים נחשפות לתרופות מבלי לדעת שהן בהריון, וכשהן מגלות בדיעבד הן חוששות מאוד מהשפעות טרטוגניות. לכן במהלך הייעוץ למטופלת חשוב להיות מונע לא רק על ידי הרצון למנוע



מירי פבנזר / רוקחת ומדריכת הנקה מוסמכת

**האם שימוש בתרופות בקרב נשים הרות ומניקות הוא נפוץ ומדוע אי אפשר לייעוץ באופן גורף להימנע מטיפול תרופתי על מנת להקטין את הסיכון?**

אם אתם עובדים כרוקחים בקהילה או בבתי החולים, סביר להניח שנתקלתם לא אחת בשאלות בנוגע לשימוש בתרופות במהלך ההריון. במחקר שנערך בארה"ב וכלל נתונים שנאספו בשנים 1976-2008 לגבי 30,000 נשים הרות הסתבר, כי השימוש בתרופות בקרב נשים הרות נמצא בעלייה מתמדת בעשורים האחרונים ובשנת 2008 מחצית מהנשים ההרות שנשאלו במסגרת המחקר דיווחו על שימוש בתרופה אחת לפחות במהלך ההריון<sup>1</sup>. ישנן מספר סיבות לכך שהשימוש בתרופות





נוספים הם הגנה מפני זיהומים במערכת העיכול, השמיעה והנשימה הודות לתכונות האימונוולגיות של חלב אם. לתינוקות שניזונים מלאה במשך 4 חודשים לפחות יש סיכון מופחת לסכרת, קרוהן, צליאק וסוגי סרטן הנפוצים בילדות, בעיקר לוקימיה. כמו כן במאות מחקרים הוכח שהנקה מגנה מפני אלרגיות בילדים הנמצאים בקבוצות סיכון לאלרגיות. נוסף ליתרונות עבור התינוק יש להנקה יתרונות גם עבור האם. למשל, הנקה מפחיתה את הסיכון לסרטן השד וסרטן השחלות. בהתחשב ביתרונות ההנקה לאם ולתינוק איגוד רופאי הילדים האמריקאי פרסם ב־2013 הצהרה הקובעת כי היתרונות של ההנקה גוברים על הסיכון שבחשיפה לרוב התכשירים התרופטיים דרך החלב<sup>5</sup>. על כן אין הגיון בהמלצה גורפת להימנע מהנקה או לשאוב ולזרוק את החלב בעת כל טיפול תרופתי. ליעוץ הרוקחי ישנה השפעה על המשכיות ההנקה ולכן ישנה חשיבות רבה לגיבוש החלטה מקצועית ונכונה.

## אז איך מחליטים? כללי אצבע, ארגז כלים להחלטה ומקורות מידע

**1. ראשית אתייחס להיריון: השלייה מהווה מחסום חלקי בלבד למעבר של תרופות.** מעבר החומרים דרך השלייה מהאם לעובר ומהעובר לאם מתבסס בערך בשבוע החמישי לחיי העובר. חומרים בעלי משקל מולקולרי הנמוך מ־600 דלתון עוברים דיפוזיה חופשית דרך השלייה בהתאם למפל הריכוזים. כיוון שלרוב התרופות משקל מולקולרי הנמוך מ־600 דלתון, חשוב לקחת בחשבון שכמעט כל חומר הניתן למטרות תרופטיות עובר מהאם לעובר. עם זאת לא בהכרח הקצב ורמת המעבר מספיקים על מנת שריכוז החומר בעובר יהיה משמעותי. כמו כן חשוב לדעת שבשלייה קיימים efflux transporters אשר מעבירים את הסובסטרטים שלהם מהעובר חזרה למחזור הדם של האם. בשנים האחרונות זוהו מספר טרנספורטרים כגון P-gp, MRP1, BCRP, שיש להם תפקיד מרכזי בהגנה על העובר מפני החשיפה לתרופות ולחומרים אנדוגניים. בשורה התחתונה ההערכה

היא שרק 2% מהמומים המולדים נגרמים על ידי תרופות וחומרים כימיים<sup>6</sup>.

## הגורמים המשפיעים על רמת המעבר והקצב הם:

- מסיסות בשומן: השלייה היא מחסום שומני ולכן תרופות שמסיסות יותר בשומן עוברות ביתר קלות.
- גודל המולקולות: מולקולות גדולות (מעל 600 דלתון) כגון הפרין ואינסולין לא עוברות. עם זאת ישנם יוצאים מהכלל. תרופות מסוימות עוברות בתהליכים המתווכים על ידי רצפטורים ספציפיים. בשלייה קיימים טרנספורטרים המבצעים מעבר אקטיבי של חומרים מסוימים וחומרים אלו יצטברו בריכוזים גבוהים יותר מעבר לשלייה. למשל תרופות ביולוגיות כגון מעכבי TNF, שהם מולקולות גדולות, עוברים את השלייה החל מהשליש השני להיריון בתהליכים המתווכים על ידי רצפטורים ספציפיים.
- מידת הקישור לחלבונים ומידת

- היוניזציה: פלזמת העובר מעט יותר חומצית מפלזמת האם ולכן תרופות בסיסיות נלכדות ברקמות של העובר.
- 2. התזמון בהיריון הוא קריטי.** בירור של שלב ההיריון שבו נמצאת האישה הכרחי להערכת הסיכון של הטיפול התרופתי לעובר ולכן חשוב ביותר לשאול את האישה כבר בתחילת היעוץ באיזה שבוע של ההיריון היא נמצאת.
- 3. חשיפה לטרטוגנים** בשבועיים הראשונים מזמן ההפריה עלולה לגרום להפלה ספונטנית, אך לרוב לא תגרום למומים. זו התקופה של "הכל או כלום".
- ככלל השפעות הטרטוגנים על מערכת הגוף השונות הן חמורות ביותר במהלך האורגנוגנזיס. אורגנוגנזיס הוא סדרה של תהליכים, ההופכים מסה אמורפית של תאים לאיבר בעובר המתפתח, והוא מתרחש בשלב האמבריוני, הנמשך עד שבוע 8, בטרימסטר הראשון. בסיום השלב האמבריוני, רוב מערכות הגוף כבר קיימות. השלב האמבריוני מאופיין בחלוקה, תזוזה ודפרנציאציה מהירה מאוד של תאים ודבר זה הופך אותו לפגיע מאוד.

# ההמלצה של משרד הבריאות הישראלי, בהתאם להמלצתו של ארגון הבריאות העולמי ושל ארגוני הבריאות בעולם, היא שהאם תוכל להמשיך להניק עד סביבות גיל 6 חודשים באופן מלא, ותמשיך להניק בתוספת מזון משלים לחלב אם עד גיל שנה ואף יותר מכך

## מה הם השינויים המתרחשים בהיריון?

- שינויים המשפיעים על ספיגה של תרופות בצינור העיכול:
  1. בנשים הרות ישנה ירידה בקצב הפינוי מהקיבה וירידה בתנועתיות של המעי עקב השפעת הפרוגסטון, אם כי נמצא שהשפעתם של גורמים הללו על הזמינות הביולוגית היא מינורית<sup>11</sup>.
  2. בנשים הסובלות מהקאות מרובות ספיגת תרופות במתן אורלי תושפע, כמובן.
  3. עם העלייה בגיל הממוצע של הנשים ההרות יש להתחשב גם במחלות כרוניות נפוצות העלולות להשפיע על הספיגה, כגון מחלות מעי דלקתיות<sup>12</sup>.
- שינויים המשפיעים על ההתפזרות של תרופות:
  1. החל משבוע 8 ישנה עלייה בנפח הדם, שיכולה להגיע עד ל-50% יותר בהשוואה למצב שלפני ההיריון (השיא הוא בסביבות שבוע 32). לכן נפח ההתפזרות של התרופה עולה<sup>11</sup>.
  2. תכולת המים בגוף האישה ההרה עולה ב-8 ליטר במהלך ההיריון, כלומר הנפח שבו התרופות יכולות להתפזר עולה משמעותית<sup>10,11</sup>. ירידה בריכוז האלבומין עקב העלייה בנפח הדם גורמת לירידה בקישור לחלבונים בדם ולעלייה בנפח ההתפזרות ובפרקציה החופשית של התרופה אשר זמינה לאלימינציה. חשוב לשים לב שהיחס בין התרופה החופשית לתרופה הקשורה משתנה. לעובדה זאת יש השלכות קריטיות על ניטור רמות התרופה בדם המטופלת - כשמנתחים תוצאות מעבדה המתקבלות לאחר בדיקת רמות תרופה בדם המטופלת יש להתייחס לפרקציה החופשית בלבד<sup>12</sup>.

- פחות תופעות לוואי או שהיא יותר ספיציפית לבעיה שממנה סובלת האם. הסיבה לכלל זה היא שמאז ההכרה, שעובר פגיע לנזקים שעלולים להיגרם על ידי הטיפול התרופתי שהאם נוטלת, שהתגבשה בעקבות הקטסטרופה של תלדומיד בתחילת שנות השישים, נערך מחקר אינטנסיבי במטרה לזהות פוטנציאל לפגיעות התפתחותיות של תרופות. לשם כך נאסף מידע מדיווחים ומחקרים אפידמיולוגיים - מחקרי קוהורט ומטה-אנליזות. לעומת זאת במקרה של תרופות חדשות הניסיון עם החשיפה בבני אדם הוא דל ולכן הפקטורים המשמשים להערכת נזק מול תועלת הם ניסויים במבחנה (in vitro) ובבעלי חיים או מידע לגבי תרופות דומות.
- 5. צריך לקחת בחשבון שבהיריון יש שינויים פיזיולוגיים שעלולים להשפיע על פרמקוקינטיקה של תרופות. עקב שינויים אלה לעיתים נדרשת התאמת מינון על מנת למנוע ירידה באפקטיביות התרופה. לדוגמה, במקרה של תרופות נוגדות פרוקסטין או לחילופין עלייה בסיכון לתופעות לוואי או טוקסיות, חשוב לנקוט זהירות מוגברת, בעיקר כשמדובר בתרופות עם חלון תרופתי צר.

- מומים מבניים חמורים, כגון מומים בצינור העצבי, מומי לב וחרך שסוע מתרחשים בעיקר בשלב הזה.
- החל משבוע 9 מתחיל השלב הפטאלי. בשלב הפטאלי רוב האיברים כבר קיימים וממשיכה הגדילה וההתפתחות המורפולוגית והתפקודית. חשיפה לטרטוגנים במהלך השלב הפטאלי היא בעלת השפעה פחות חמורה מבחינת מבנה האיברים, אך ישנו סיכון לעיכוב גדילה, מומים תפקודיים, הפרעות במטבוליזם וקוצינגונוזיס.
- שימוש בתרופות אנטיפסיכוטיות, נוגדות דכאון ואופיאטים בשבועות האחרונים של ההיריון עלול לגרום לתסמיני גמילה וקשיי הסתגלות ביילוד אחרי הלידה.
- למרות הנאמר לעיל, יש לקחת בחשבון שלגבי תכשירים מסוימים, הסיכון למומים גדל דווקא בשלבי היריון מתקדמים. למשל: נטילה של NSAID עלולה לגרום להיצרות של הצינור העורקי, ובעקבות כך ליתר לחץ דם ריאתי, במנגנון של דיכוי הייצור של פרוסטגלנדינים. סכנת היצרות הצינור העורקי עולה באופן משמעותי מגיל 27 שבועות להיריון. כמו כן, שימוש בתכשירים אלו החל משבוע 24-25 של ההיריון עלול לגרום למיעוט מי שפיר. לכן מומלץ, לא ליטול תרופות מקבוצה זו לאחר השבוע ה-26 להיריון. (במקורות שונים מופיעה המלצה שונה לגבי השבוע שממנו יש להימנע ממתן. הטווח של ההמלצה הוא החל משבועות 26-32)<sup>2</sup>.
- 4. תרופה ישנה שידועה כבטוחה לעובר עדיפה לרוב על פני תרופה חדשה, גם אם לתרופה החדשה יש

**טבלה מספר 1:** לאורך ההיריון מתרחשים שינויים באנזימים מטבוליים המשפיעים על המטבוליזם של התרופות בכבד. דוגמאות של השינויים:

אנזים	דוגמאות של תכשירים שהאנזים מעורב במטבוליזם שלהם	השפעת ההיריון על פעילות האנזים
CYP3A4	midazolam	פעילות האנזים עולה
CYP2D6	TCA, most SSRIs, SNRIs	פעילות האנזים עולה
CYP2C9	NSAIDs	פעילות האנזים עולה
CYP1A2	theophylline, caffeine	פעילות האנזים יורדת
CYP2C19	phenytoin	פעילות האנזים יורדת

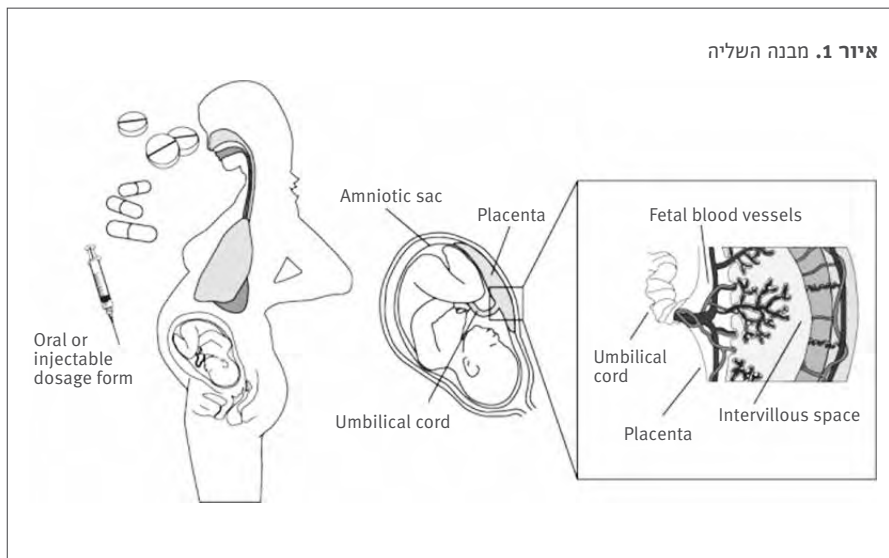
נשים הרות לא תמיד יש חשיבות קלינית. עם זאת לגבי תרופות מסוימות, למשל נוגדי פרכוסים ו-theophylline, השינוי בפינוי עלול לגרום לירידה באפקטיביות הטיפול. כמו כן ישנה עלייה בפינוי של תרופות, העוברות מטבוליזם בכליות, כגון digoxin, phenytoin, lithium ואמינוגליקוזידים<sup>10,11</sup>.

בנוסף להתייחסות לפרמקוקינטיקה של התרופות באם, חשוב להתייחס גם לפרמקוקינטיקה של התרופות בעובר. במחצית הראשונה של ההיריון הכבד והכליות של העובר אינם בשלים עדיין ולכן דה־טוקסיפיקציה של תרופות מתרחשת במידה מועטה בלבד. כשהתרופות מופרשות, הן מופרשות למעשה למי שפיר, ומשם מתרחשת ספיגה או בליעה חוזרת. עקב כך במחצית הראשונה של ההיריון ישנו חשש להצטברות התרופה בעובר.

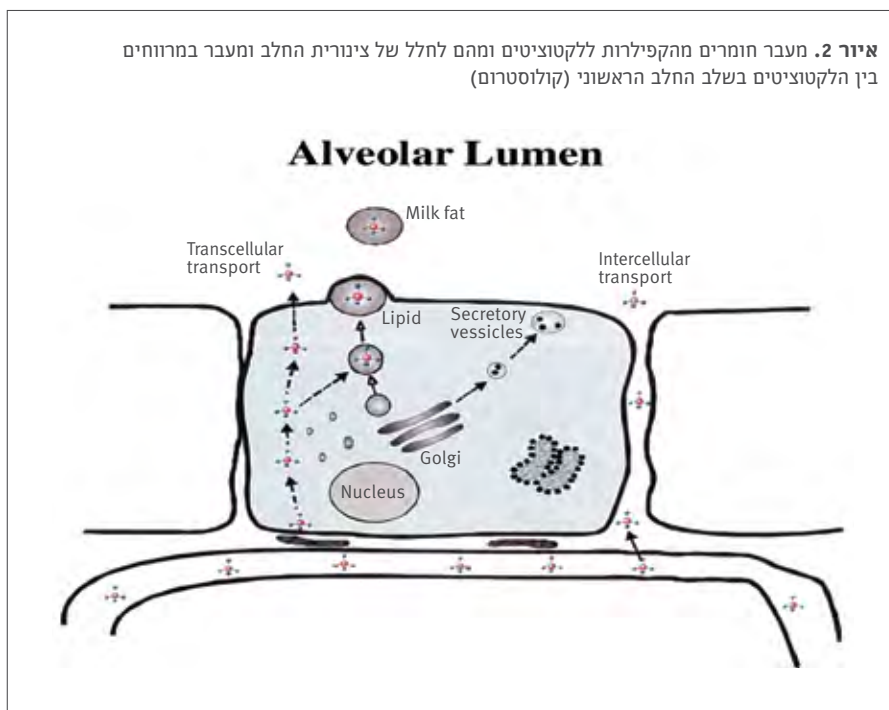
### לסיכום, כיצד יכול רוקח להעריך את הסיכון הכרוך בשימוש בתרופה בהיריון ולקבוע אם נדרשת התאמת מינון?

ראשית, יש לברר את שלב ההיריון ולשקול את הסיכון בחשיפה בשלב הרלוונטי. שנית יש לברר את גיל המטופלת, מחלות רקע ונתונים בריאותיים העלולים להשפיע, כגון הקאות מרובות או בעיות בתפקוד הכבד או הכליות. שלישית יש לשקול אם לתרופה יש חלון תרפויטי צר ואם עלול להיגרם נזק מתת טיפול או ממת יתר. כאמור השינויים הפיזיולוגיים המתרחשים בהיריון משפיעים על הפרמקוקינטיקה של תרופות, ולכן לעיתים נדרשת התאמת מינון. לאחר מכן כדאי לפנות למקורות מידע אליהם אתייחס בהרחבה בהמשך ובמצב אופטימלי לסקור יותר ממקור אחד על מנת לקבל תמונה רחבה לגבי הסיכון לטרטוגניות על סמך המחקרים והידע שהצטבר עד כה. אם אין מספיק מחקרים וניסיון מצטבר בקשר לשימוש בתרופה ספיציפית, יש לבדוק במקורות המידע לגבי המסיסות בשומן, המשקל המולקולרי, הקישור לחלבונים ומידת היוניזציה של התרופה, ולהעריך על סמך נתונים אלו את מידת החשיפה של העובר.

איור 1. מבנה השליה



איור 2. מעבר חומרים מהקפילרות ללקטוציטים ומהם לחלל של צינורית החלב ומעבר במרווחים בין הלקטוציטים בשלב החלב הראשוני (קולוסטרום)



- **שינויים המשפיעים על פינוי של תרופות:**
  1. עלייה בקצב הסינון הכלייתי (GFR) ב-50% בטרמסטר הראשון החל מהשבוע ה-14 להיריון. נתון זה משפיע על ריכוז התרופות בדם ועל זמן מחצית החיים של תרופות. בטרמסטר השלישי קצב זרימת הדם לכליות כמעט מוכפל. בפועל, לשינוי בפינוי הכלייתי אצל
- **שינויים המשפיעים על מטבוליזם של תרופות:**

עקב כך יתכן שצריך להקטין או להגדיל מינון של התכשיר הנבחר בהתאם למטבוליזם שהוא עובר, תוך התחשבות בעובדה שישנם תכשירים שהמטבוליטים שלהם הם פעילים והתחשבות במצב הקליני של המטופלת מבחינת חומרת הסימפטומים ותופעות הלוואי<sup>11,12</sup>.

**• פקטורים המשפיעים על מעבר התרופה מהאם לתינוק דרך חלב אם:**

**1. פקטורים התלויים בחלב:**

חלב אם משתנה בהרכב החלבונים והשומנים שבו גם במהלך כל הנקה וגם במהלך תקופת ההנקה בהתאמה לצרכים התזונתיים המשתנים של התינוק. הרכב החלב משפיע על מעבר התרופה מפלזמת האם לחלב<sup>3:1</sup>.

**2. פקטורים התלויים באם:**

- חלב אם נוצר ע"י תאים מייצרי חלב, לקטוציטים, שאליהם עוברים חומרים מהדם של האם דרך הדפנות של הקפילרות. מהתאים המייצרים החלב מופרש לתוך צינורות המובילים אל הפטמה. בימים הראשונים של ההנקה המרווחים הבין תאיים בין התאים המייצרים חלב הם גדולים, וזה מאפשר מעבר של תרופה לחלב לא רק דרך דופן הקפילרות והתאים המייצרים חלב, אלא גם במרווחים הבין תאיים ישירות מהדם אל צינורות החלב. כלומר, בשלב הקולוסטרם, שהוא החלב הראשוני, התרופות חודרות

לחלב יותר מאשר בשלב החלב הבוגר. עם זאת חשוב לקחת בחשבון שבשלב הקולוסטרם כמות החלב המיוצרת ביממה היא קטנה ולכן כמות התרופה המגיעה לתינוק היא קטנה מאוד<sup>14</sup>.

- פקטורים הפוגעים ביכולת של האם לבצע מטבוליזם של התרופה, למשל אם הסובלת מבעיית כבד או כליות, ייגרמו לחשיפה מוגברת של התינוק לתרופה<sup>1</sup>.

- אופן מתן התרופה לאם משפיע על החשיפה:

1. מתן טופיקלי מהווה סיכון נמוך מאשר מתן סיסטמי כי הספיגה לזרם הדם מהעור היא קטנה ולכן ישנן משחות רבות שמותרות בהנקה<sup>15</sup>.
2. לתכשירים הניתנים בשאיפה יש אפקט מקומי והספיגה הסיסטמית מתכשירים כאלה היא קטנה<sup>16</sup>.
3. אם אין קרע בעור התוף, הספיגה הסיסטמית בעקבות מתן של טיפות אוזניים היא קטנה מאוד<sup>17</sup>.
4. בטיפות עיניים השימוש נחשב למקומי, עם ספיגה קטנה דרך נימי הדם בעין. אחרי טפטוף הטיפה יש ללחוץ על הזווית הפנימית של העין. פעולה זו

תמנע את הספיגה ותגביל את התרופה לפעולה מקומית בתוך העין<sup>18</sup>.

**3. פקטורים התלויים בתינוק:**

**1. גיל ומצב התינוק:**

שנמצאים בסיכון גבוה ביותר הם תינוקות פנים, תינוקות שרק נולדו, תינוקות שמצבם הבריאותי אינו יציב ותינוקות עם בעיה כלייתית בתינוק עם בעיה כלייתית, תרופה שאמורה לעבור פיניו בכליות לא תתפנה כצפוי ורמתה בדם תהיה גבוהה<sup>16</sup>. כיוון שהגיל משפיע על יכולת התינוק לספוג, לפרק ולפנות את התרופה, נתון זה הוא קריטי להחלטה בנוגע לסיכון בנטילת התרופה על ידי האם. כמו כן תינוק בחודשי החיים הראשונים יונק לעיתים הרבה יותר תכופות מאשר תינוק שכבר התחיל לאכול מזון מוצק ולכן פקטור הגיל הוא קריטי לקביעת הסיכון.

**2. הרגלי היניקה של התינוק:**

תינוקות שיונקים לעיתים קרובות במיוחד או תינוקות שאוכלים בכל ארוחה נפח גדול של חלב ייחשפו לכמות גדולה יותר של התרופה<sup>18</sup>. כדאי לזכור שאם תרופה נחשבת לבטוחה לשימוש בתינוקות, למשל paracetamol, לרוב ניתן לתת אותה לנשים מניקות, כי רוב התרופות מגיעות לריכוזים בחלב שהם נמוכים משמעותית מהרמה התרפויטית בתינוק.

**4. פקטורים התלויים בתרופה:**

1. משקל מולקולרי - בדומה למעבר דרך השליה, תרופות בעלות משקל מולקולרי נמוך יעברו לחלב האם בקלות רבה יותר<sup>13</sup>.
2. מידת היוניזציה - לחלב אם pH של 7.0-7.2. תרופות עם pKa גבוה נמצאות בחלב במצב מיוני ולכן אינן יכולות לחזור לפלסמה של האם ו"נלכדות" בחלב. סיבה נוספת ללכידה של תרופה בחלב יכולה להיות מערכת טרנספורט שמעבירה תרופה לחלב באופן אקטיבי. למשל ישנה מערכת טרנספורט המעבירה יוד באופן אקטיבי לחלב, ומטרתה לוודא שהתינוק מקבל מספיק יוד הדרוש לתפקוד בלוטת התריס.

**טבלה מספר 2:** דגשים קליניים להקטנת חשיפה, התאמת מינון וניטור תופעות לוואי<sup>12</sup>

ספר/אתר	הערות
Gerald G. Briggs, Roger K. Freeman, Sumner J. Yaffe, Drugs in Pregnancy and Lactation	כל 3 שנים יוצאת מהדורה חדשה. מקור טוב למידע עבור טיפול תרופתי בהיריון. מכיל מידע מצומצם יותר לגבי תרופות בהנקה כולל התייחסות של איגוד רופאי הילדים האמריקאי
Christof Schaefer, Paul W.J. Peters, Richard K Miller, Drugs during pregnancy and lactation	ספר המכיל מידע מפורט הן לגבי היריון והן לגבי הנקה
Thomas W. Hale, Hilary E. Rowe, Medications & Mothers' Milk	כל שנתיים יוצאת מהדורה חדשה. מכיל מידע מפורט לגבי תרופות בהנקה עם סיווג לחמש קטגוריות: L1-L5, כאשר L1 הכי בטוחה ו-L5 הכי מסוכנת, ופירוט לגבי פרמקוקינטיקה, סקירת מחקרים בנוגע למידת המעבר לחלב, השפעות אפשריות על התינוק ומנת ילד יחסית. כמו כן מצוינות חלופות לתרופות שאינן מומלצות בהנקה. קיים אתר אינטרנט: <a href="http://www.infantrisk.com">http://www.infantrisk.com</a> וכן אפליקציה בתשלום לאנשי רפואה עם מידע נגיש לגבי תרופות בהנקה.
LactMed	אתר ללא תשלום. מכיל מידע לגבי תרופות בהנקה עם התמקדות במחקרים שבדקו רמות באם ובתינוק והשפעות אפשריות על התינוק ועל ההנקה. אינו מכיל מידע לגבי מאפיינים הקשורים לפרמקוקינטיקה של תרופות ומנת ילד יחסית.
Micromedex	מכיל רשימה של תכשירים טרטוגניים, קלסיפיקציה אוסטרלית ואמריקאית של התכשירים בהיריון (כרגע על פי הקלסיפיקציה הישנה של FDA), מכיל דיווח של איגוד הרופאי הילדים האמריקאי של תרופות בהנקה. מקור פחות מתאים למידע לגבי תרופות בהיריון והנקה עקב חוסר פירוט, התייחסות לקלסיפיקציה הישנה והמבלבלת וחוסר התייחסות למחקרים.

ממושך במנות חוזרות, גם תרופה בעלת RID נמוך עלולה להצטבר בחלב.

## נורות אדומות: תכשירים המחייבים זהירות מיוחדת בהנקה

- תרופות אנטיסרטניות וציטוטקסיות
- תרופות רדיואקטיביות
- טיפול משולב במספר תרופות פסיכיאטריות או אנטיאפילפטיות
- חומרי ניגוד המכילים יוד
- אופיאטים
- קודאין: קודאין הופך למורפין על ידי האנזים CYP2D6. באנשים שהם ultra rapid metabolizers הריכוז בפלסמה של מורפין גבוה ב-50% מאשר באדם ממוצע. לכן ישנו חשש לדיכוי מסכן חיים של מערכת העצבים המרכזית בתינוק היונק שאמו היא ultra rapid metabolizer.
- ב-2013 הוציא ה-FDA עדכון עבור אנשי מקצוע בנוגע לשימוש בקודאין בנשים מניקות, הקובע כי חשוב לנטר את האם והתינוק מבחינת תופעות לוואי בכלל וסדציה בפרט, ולהשתמש בקודאין לפרק זמן הכי קצר שאפשר<sup>1</sup>.

## לסיכום, כיצד יכול רוקח להעריך את הסיכון הכרוך בשימוש בתרופה בהנקה?

ראשית, חשוב לברר את גיל התינוק וההיסטוריה הרפואית שלו- האם הוא פג? האם בריא? את אופי ההנקה - האם ההנקה מלאה או חלקית? האם יש רווחים גדולים בין הארוחות או שהתינוק יונק לעיתים תכופות מאוד? שנית, יש לברר את גיל האם וקיום של מחלות רקע העלולות להשפיע על המטבוליזם. שלישית, יש להתייחס לצורת המתן בה ניתנת התרופה ולמידת החשיפה כנגזרת מצורת המתן. לאחר מכן יש לפנות למקורות מידע שאפרט בהמשך, על מנת לקבל נתונים לגבי תכונות התרופה, כגון משקל מולקולרי, זמן מחצית חיים ומנת ילד יחסית, או בהיעדר נתון זה היחס בין הריכוז בפלזמה לריכוז בחלב. בנוסף - בחלק ממקורות המידע ישנה התייחסות למחקרים שבדקו את ההשפעות האפשריות על היילוד ועל כמות החלב

# בהתחשב ביתרונות ההנקה לאם ולתינוק איגוד רופאי הילדים האמריקאי פרסם ב־2013 הצהרה הקובעת כי היתרונות של ההנקה גוברים על הסיכון לחשיפה דרך החלב ברוב התכשירים התרופויטיים

ביולוגית נמוכה יועדפו בתקופת ההנקה. מסיבה זו שימוש ב־sumatriptan בהנקה עדיף על פני השימוש ב־rizatriptan: זמינות ביולוגית 15% לעומת זמינות ביולוגית של 45%<sup>14</sup>.  
8. נפח ההתפזרות של התרופה: פרקציה קטנה של תרופה בעלת נפח התפזרות מוגבל נמצאת בפלסמה ולכן מעט מהתרופה יכול לעבור לחלב האם<sup>8,1</sup>.

## **אחת השיטות הפופולריות לאומדן נזק התרופה בהנקה היא אומדן מנת ילד יחסית: RID (Relative infant dose), ולכן כאשר אתם מחפשים מידע בנוגע לשימוש בתרופה כלשהיא בתקופת ההנקה, חפשו ערך זה.**

מנת ילד יחסית מחושבת על ידי חילוק של המנה שאליה הילד נחשף דרך החלב (מג/קג/יום) במנה שהאם קיבלה (מג/קג/יום). אם הערך שמתקבל קטן מ-10% זה אומר שניתן להתשמש בתרופה בסבירות גבוהה ללא סיכון.

הניסיון מראה שעבור רוב התרופות הערך של RID נמוך מ-1%, לכן השימוש בתרופות אינו מהווה לרוב התווית נגד ההנקה<sup>1</sup>.

## **בעת ההתייחסות ל-RID במכלול השיקולים לגיבוש ההחלטה חשוב לזכור כי:**

- לא לגבי כל התרופות ידועה מנת ילד יחסית. אם RID אינו ידוע יש להתייחס לנתונים נוספים לגבי התרופה, המשפיעים על המעבר לחלב, שהוזכרו לעיל.
- יש לשים לב גם לזמן מחצית חיים מפני שתרופות עם זמן מחצית חיים ארוך, גם אם הן עוברות בכמות קטנה מאוד לחלב האם, עלולות להצטבר בחלב האם, ויש לכך השלכות על הריכוז בפלזמה של התינוק.
- יש לשים לב שכשתרופה ניתנת לפרק זמן

עקב הקיום של משאבה זו יש להימנע מתרופות המכילות יוד רדיואקטיבי בהנקה.  
3. קישור לחלבונים - תרופות שיותר קשורות לחלבונים בפלסמה יגיעו בריכוז נמוך יותר לחלב, למשל: warfarin<sup>1</sup>, NSAIDs.  
4. מסיסות בשומן - תרופות שמסיסות בשומן, למשל תרופות הפעילות במערכת עצבים המרכזית, יעברו ממברנות ביתר קלות ויימצאו בריכוז גבוה יותר בחלב<sup>14</sup>.  
5. זמן מחצית חיים - תרופות בעלות זמן מחצית חיים ארוך יימצאו יותר זמן בדם של האם ובהתאמה גם בחלב אם. למשל ל-naproxen יש זמן מחצית חיים ארוך ביחס ל-ibuprofen ולכן נעדיף להשתמש ב-ibuprofen<sup>14</sup>.  
6. ריכוזי שיא בפלזמה - ברוב המקרים הגורם המשפיע ביותר על מעבר התרופה לחלב הוא הריכוז של התרופה בפלזמת האם. כשהרמה בפלזמה מתחילה לרדת, על פי חוקי שיווי המשקל התרופה עוברת מהחלב בחזרה לפלזמה. חשוב לקחת בחשבון מתי רמות התרופה בפלזמת האם הן מקסימליות על מנת לתזמן את ההנקה בהתאם. ההמלצה הכללית היא לקחת התרופה מיד אחרי הנקה<sup>14</sup>.

7. זמינות ביולוגית של התרופה - הכוונה היא לכמות התרופה שמגיעה לזרם הדם של המטופל לאחר הספיגה והמטבוליזם. תרופות בעלות יעילות ספיגה נמוכה, תרופות שנהרסות על ידי החומציות בקיבה, למשל omeprazole ופפטידים גדולים, ותרופות שעוברות מטבוליזם משמעותי בכבד הן בעלות זמינות ביולוגית נמוכה. תרופות עם זמינות

# בדצמבר 2014 הוציא ה־FDA הנוחיות חדשות בנוגע לסיווג תרופות שמותרות לשימוש בתקופת ההיריון וההנקה. שיטת הסימון החדשה תכנס לתוקף ביוני 2015 ותכלול מידע מפורט המבוסס על מחקרים עדכניים

- Gideon Koren, M.D., Anne Pastuszak, M.Sc., and Shinya Ito, M.D., Drugs in Pregnancy, N Engl J Med 1998; 338:1128-1137
- Roberto G. Chaves, Joel A. Lamounier, Breastfeeding and Maternal Medications, J Pediatr (Rio J). 2004;80(5 Suppl):S189-S198:
- [http://www.health.gov.il/hozer/bz25\\_2012.pdf](http://www.health.gov.il/hozer/bz25_2012.pdf)
- מדריך לאנשי מקצוע להזנת התינוק והפעוט
- Christof Schaefer, Paul W.J. Peters, Richard K Miller, Drugs during pregnancy and lactation, 3rd ed, 2014
- Gerald G. Briggs, Roger K. Freeman, Sumner J. Yaffe, Drugs in Pregnancy and Lactation, 9 ed. 2013
- <http://www.embryology.ch/anglais/jfetal-period/entwicklung01.html>
- <https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/HumanAbnormalDevelopment>
- Maged M. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. Front Pharmacol. 2014; 5:65
- Dawes M, Chowieniczky PJ. Drugs in pregnancy. Pharmacokinetics in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2001;15:819-26
- Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics. A mechanistic-based approach. Clin Pharmacokinet. 2005; 44:989-1008.
- Koren G. Pharmacokinetics in Pregnancy: Clinical Significance. Presented at: "Clinically Relevant Pharmacokinetic Changes in Pregnancy", May 27, 2011, Montreal, Quebec
- <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm425317.htm>
- Thomas W. Hale, Hilary E. Rowe, Medications & Mothers' Milk. 16 ed 2014
- Pande S, Nischal K C, Mahajan S. Safety of dermatologic agents in lactation. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2004;70:190-3
- <http://acaai.org/asthma>
- King T, Brucker M. Pharmacology for Women's Health. 2011
- Use of eye drops in pregnancy. UK teratology information service. <http://bmc.swbh.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/03/EYE-DROPS-IN-PREGNANCY.pdf>
- <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124889.htm>
- Walters B., Holmes A. Evaluating medication use in pregnancy and lactation: what every pharmacist should know. J Pediatr Pharmacol Ther. 2013; 18(3): 247-258

מפורט המבוסס על מחקרים עדכניים, שיתנו לאנשי הרפואה מידע זמין, שיופיע בין היתר בעלון לרופא ויקל עליהם בקבלת ההחלטות. המידע יתייחס לסיכון לעובר בהתאם למנה, משך המתן וגיל ההיריון ולסיכון לאם ולעובר אם המחלה לא תטופל תרופתית. בהקשר להנקה ההתייחסות תכלול מידע לגבי המידע שבה התרופה חודרת לחלב האם, דגשים קליניים להקטנת חשיפה, התאמת מינון וניטור תופעות לוואי<sup>20</sup>.

## טלפונים של מרכזים טרטולוגיים:

התשובות הניתנות ביחידות לייעוץ תרופתי מבוססות על מקורות ומאגרי מידע שאינם זמינים לרוב הרוקחים, וכן על מחקרים עדכניים בכלל ומחקרים הנעשים ביחידות לייעוץ תרופתי בפרט.

- מרכז טרטולוגי אסף הרופא 08-9779309
- מרכז טרטולוגי של משרד הבריאות: 02-5082825
- מרכז טרטולוגי ביילינסון: 03-9376911

לסיכום, ההמלצות הניתנות על ידי הרוקח לאישה הרה ומניקה הן בעלות השפעה חשובה הן על המצב הבריאותי של האם ובהתאם על תוצאות ההיריון והן על המשכיות ההנקה. הבנה של הפקטורים המשפיעים על מידת החשיפה של העובר או התינוק לתרופה והתבססות על מקורות מידע מהימנים יאפשרו בחירה של התכשיר והמינון הבטוח והיעיל ביותר לאם בהיריון ובתקופה שאחרי הלידה<sup>20</sup>.

## מקורות

- Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernandez-Diaz S. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2011;205(1):51.e51-58

שהאם מייצרת. במידת הצורך ניתן להפנות את האישה לרופא המטפל לצורך שקילת חלופות שמתאימות יותר בהנקה. בעת מתן המידע לאם חשוב להתייחס גם לתיזמון המומלץ של המתן, כלומר נטילה לאחר הנקה. כאשר ממכלול הנתונים עולה שיש להמליץ לאם להימנע מהנקה למספר שעות, חשוב להדריך את המטופלת לשאוב במקום הניק על מנת למנוע גודש.

## ספרים ומקורות מידע מומלצים

עקב המורכבות של קבלת ההחלטה לגבי שימוש בתרופה מסוימת בהיריון ובהנקה חשוב להיעזר במקורות מידע אמין. לעיתים במקורות שונים מופיעה המלצה שונה ולכן כדאי לפנות ליותר ממקור אחד. העלון לצרכן של התרופה אינו מהווה מקור מידע מתאים כי לגבי רוב רובם של התכשירים מצוין שאין להשתמש בהיריון והנקה, או שיש להיוועץ ברופא ללא פירוט או מידע נוסף.

לפני שאפרט מהם מקורות המידע המומלצים, ברצוני להתייחס לסיווג הניתן על ידי ה־FDA לשימוש בתרופות בהיריון. הסיווג הישן של ה־FDA, שהוא הסיווג הקיים כרגע במקורות מידע רבים, מחלק את התרופות על בסיס המידע הקיים בבני אדם ובבעלי חיים לחמש קטגוריות: מקטגוריה A שכוללת תרופות שהוכחו כבטוחות ועד לקטגוריה X שכוללת תרופות שמהוות תהוות נגד בהיריון עקב טרטוגניות מוכחת. סיווג זה גרם לבלבול ולקושי בקבלת החלטות בקרב אנשי הרפואה. כמו כן הוא לא מתעדכן על פי המחקרים החדשים ולא כולל שום פירוט ומידע למעט הדירוג<sup>20</sup>.

בדצמבר 2014 הוציא ה־FDA פירסם הנוחיות חדשות בנוגע לסיווג תרופות בשימוש בתקופת ההיריון וההנקה. שיטת הסימון החדשה תכנס לתוקף ביוני 2015 ותכלול מידע



**חן דהן** / סטודנטית שנה ב' לרוקחות, אוניברסיטת בן-גוריון בנגב  
**מתן מילס** / סטודנט שנה ג' לרוקחות, אוניברסיטת בן-גוריון בנגב

# האם תכנית הלימודים מותאמת לסטודנט האינדיבידואלי?

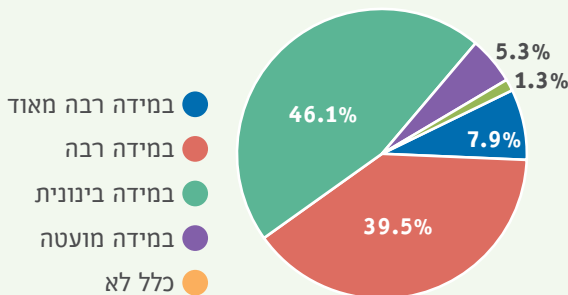
**מקצוע הרוקחות הוא בין המקצועות העתיקים בעולם. באופן מסורתי מיומנותיו של הרוקח היו נרחבות וכללו יכולת זיהוי של צמחים, מיצוי החומרים הפעילים, הרכבת התרופה והמתן לחולה. לימים, הפכה ההכשרה ממעשית – התמחות כשוליה אצל רוקח מומחה – לאקדמית**

לדוגמא: באוניברסיטת בן-גוריון הקורס הניתן בסטטיסטיקה נקרא ביוסטטיסטיקה ובאוניברסיטה העברית נלמדים קורסי פיזיקה לתלמידי רוקחות. החל מהשנה השנייה מתחילים לימודי הליבה במקצועות הכימיה והפרמקולוגיה ובשנה השלישית נכנסים לעובי הקורה ונלמדים מקצועות הליבה הרוקחיים. באוניברסיטה העברית הלימודים נפרשים על פני שלוש שנים אקדמיות, שהן שישה סמסטרים, וכוללים 190 נקודות זכות. בשנה הרביעית יוצאים הסטודנטים להתנסות מעשית - סטאז'. באוניברסיטת בן-גוריון הלימודים נפרשים על פני שלוש וחצי שנים אקדמיות, שהן שבעה סמסטרים, וכוללים 198 נקודות זכות. בחציה השני של השנה הרביעית יוצאים הסטודנטים להתנסות המעשית. ניתן להבדיל בין הלימודים בשני המוסדות לפי הדגשים במהלך הלימודים. באוניברסיטה העברית הדגשים הם על ענף המחקר והתעשייה: תכנית הלימודים כוללת כמות מעבדות גדולה, כשלושה קורסים העוסקים בטכנולוגיה רוקחית ומספר מצומצם של קורסים שעוסקים בפתופיזיולוגיה ופרמקולוגיה של מחלות ספציפיות יחסית לאוניברסיטת בן-גוריון. בעברית נושאים אלה נלמדים באופן כללי בשני קורסים: "מבוא לפרמקולוגיה" ו"הבסיס הפרמקולוגי לטיפול במחלות". באוניברסיטת בן-גוריון הדגש הוא קהילתי: כבר בשנה השנייה נלמדים שני קורסים של "מבוא לרוקחות", בהיקף שנתי של 8 נקודות זכות ולימודי המערכות השונות מועברים בקורסים נפרדים עבור כל מערכת.

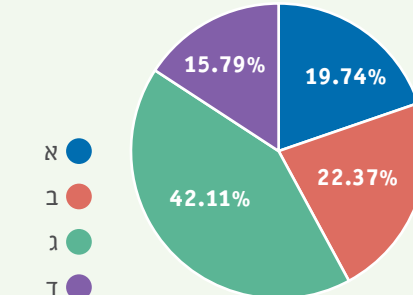
בישראל כיום פועלים שני בתי ספר בהם ניתן לרכוש את מקצוע הרוקחות. הלימודים לתואר בשתי התוכניות נמשכים ארבע שנים והם בנויים כך, שבשנה הראשונה נלמד ידע מדעי בסיסי שבונה תשתית לקראת השנים הבאות. הקורסים העיקריים הם בתחומים כגון מתמטיקה, כימיה (על כל ענפיה), פיסיקה, סטטיסטיקה, אנטומיה וביולוגיה. קורסים אלו מותאמים עבור סטודנטים למדעי הבריאות בכלל והרוקחות בפרט.

שינוי זה בא בעקבות הצורך להתאים את המקצוע לתמורות בעולם הרפואה ובתעשייה. הרוקח למעשה הפך מייצרן התרופה בלבד (לעתים אף בלי להבין את המנגנון שבו היא פועלת) לסמכות טיפולית בכל הנוגע לתחום התרופתי. במדור זה נסקור את ההכשרה הרוקחית העדכנית הניתנת באקדמיה בישראל ונביא את דעתם של הסטודנטים על תכניות הלימודים ועל הרלוונטיות שלה למקצוע.

**שאלה 1: עד כמה לדעתך תכנית הלימודים רלוונטית לעיסוק במקצוע הרוקחות - על כל ענפיו?**



**פילוח השנים של העונים על הסקר - שנה בתואר**



# התואר ברוקחות נחשב לתואר עמוס מאוד. יחס נקודות הזכות למשך לימודים עולה על כל שאר התארים באקדמיה. הלימודים, הן בעברית והן בנג'גוריון, מקיפים ומגוונים וכוללים קורסים נרחבים מעולם הרפואה, המדעים המדוייקים ואף המדוייקים והסוציולוגיה.

התואר ברוקחות נחשב לתואר עמוס מאוד. יחס נקודות הזכות למשך לימודים עולה על כל שאר התארים באקדמיה. הלימודים, הן בעברית והן בנג'גוריון, מקיפים ומגוונים וכוללים קורסים נרחבים מעולם הרפואה, המדעים המדוייקים ואף המדוייקים והסוציולוגיה.

**השאלה הנשאלת היא:** האם הלימודים כפי שהם כיום אכן מציינים את הרוקח הצעיר ב"ארגז כלים" שיאפשר לו להתמודד עם אתגרי המקצוע? האם הלימודים מצליחים לספק את צרכי האינדיבידואל ולפתח אותו ברמה המקצועית והאישית? וברוח הנושא של הגיליון שלפניכם - האם הרוקח הצעיר יודע מספיק על מנת לבנות טיפול תרופתי מותאם למטופל ספציפי - עם התחשבות בכלל הגורמים המשפיעים על טיפול זה? במסגרת המדור בוצע סקר בקרב 76 סטודנטים משני המוסדות. בסקר נשאלו סטודנטים מכל השנים שש שאלות. שאלה נוספת הוצגה למי שנמצאים בשנת הלימוד האחרונה של התואר. הנתונים מוצגים לפניכם:

**ניתוח הנתונים:** מהסתכלות על פילוח הנתונים ניתן להסיק, כי תכניות הלימודים הקיימות נותנות מענה במידה טובה אך לא במידה מצוינת. עבור מרבית השאלות נמצא כי רוב הסטודנטים חשים שביעות רצון במידה בינונית עד רבה (שאלות 1, 2 ו-7). ניתן לומר כי תכנית הלימודים בנויה בצורה הגיונית ותכניה אכן תואמים את המקצוע שאליהם הסטודנטים מוכשרים. יחד עם זאת, יש עוד מה לשפר. שאלות 4 ו-5 עוזרות לחדד מעט את הכיוון

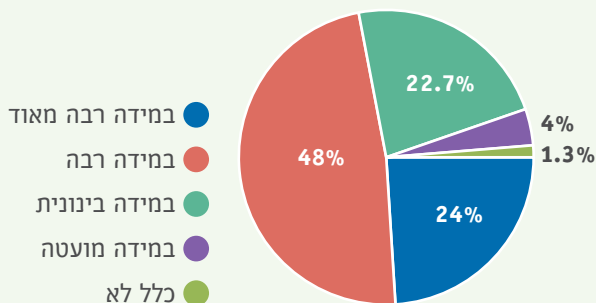
מקצועות פרקמולוגיים - כימיים (או לחילופין - להגדיל את היקף הקורסים הקיימים). לחילופין: יש להנחיל לרוקחים לעתיד את התפישה והתחושה כי מכלול הקורסים חשוב, וכי גם לידע הנרכש בקורסים שהם פחות פופולאריים יש מקום בתפקיד של הרוקח. לדוגמא, לצמחי מרפא יש מקום של כבוד הן בתחום תרופות המרשם והן בתחום תוספי התזונה. מבוא לרוקחות נותן את הכלים הבסיסיים עבור אלו שלא ראו בית מרחקת מבפנים מימיהם. אולי, יש לשלב את שתי המסקנות לכדי אחת - ניתן לצמצם היקף של קורסים אלו ובנוסף לתקף את תוכניהם כך שיהיו ממוקדים יותר ועדכניים יותר לתחום הרוקחות כיום.

שאלה 3 היא השאלה עם מגמת התשובות המשמחת והמעודדת ביותר. ניכר כי מרבית הסטודנטים מרגישים שבמהלך התואר הם התפתחו, אפילו מאוד, ברמה האישית. ניתן לייחס זאת לעובדה שהגיל הממוצע בתואר זה נמוך ביחס לשאר התארים באוניברסיטה. בנוסף, ניתן להסיק כי תכנית הלימודים מעשירה ונותנת לאינדיבידואל יכולת ניתוח והתבוננות על העולם, שאלמלא תואר זה, ככל הנראה לא הייתה לו. הרוקחות ייחודית מעצם היותה כור היתוך של תחומי מדע

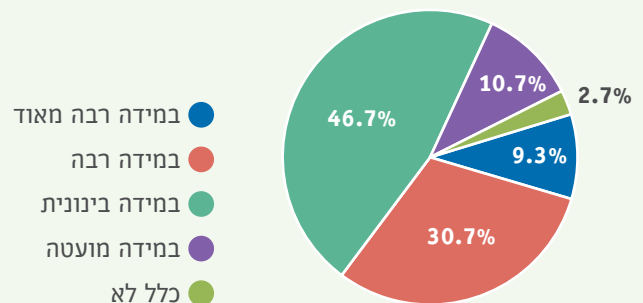
שאליהם הסטודנטים שואפים, ולמעשה את ההשכלה שהיו רוצים לקבל עם מבט לעתידם המקצועי. נמצא כי מרבית הסטודנטים נהנים מן הערך המוסף דווקא במקצועות הליבה שהם מקצועות רוקחיים קלאסיים - דבר המשותף לכל הקורסים המדורגים במקומות הראשונים - הן עבור הרמה האישית והן עבור הרמה המקצועית: ניתן להסיק מנתון זה שני דברים עיקריים: האחד, אוכלוסיית הסטודנטים לרוקחות רואה בד בבד את ההתפתחות האישית והמקצועית. עובדה זו היא עובדה משמחת, כי היא מעידה על אוכלוסייה איכותית שרואה במקצועיות ערך עליון. רוקחים לעתיד רוצים להיות מקצועיים וזה גם מה שיגרום להם סיפוק ברמה האישית.

השני, דווקא הקורסים המעשירים וה"חוויתיים", כדוגמת מבוא לרוקחות, צמחי מרפא, תזונה ועוד קיבלו דירוג נמוך, אם בכלל נכנסו לרשימה. יש כאן מקום לחשבון נפש של האחראים על תכנית הלימודים לרוקחות בישראל. חשבון נפש זה יכול להוביל לשתי מסקנות: יש לתקף את תכנית הלימודים, להוציא תכנים שהם פחות רלוונטיים למקצועות הרוקחות השונים על גוניהם ולכלול יותר

**שאלה 3: עד כמה התפתחת ברמה האישית בעקבות לימודי הרוקחות?**



**שאלה 2: לדעתך, עד כמה תכנית הלימודים (תואר ראשון) מכשירה לטיפול פרטני מותאם אישית עבור מטופל?**





# ניכר כי מרבית הסטודנטים מרגישים שבמהלך התואר הם התפתחו, אפילו מאוד, ברמה האישית. ניתן לייחס זאת לעובדה שהגיל הממוצע בתואר זה נמוך ביחס לשאר התארים באוניברסיטה. בנוסף, ניתן להסיק כי תכנית הלימודים מעשירה ונותנת לאינדיבידואל יכולת ניתוח והתבוננות על העולם, שאלמלא תואר זה, נכל הנראה לא הייתה לו. הרוקחות ייחודית מעצם היותה כור היתוך של תחומי מדע רבים, ובניגוד לתארים במדעים המדוייקים - היא גם מעניקה כלים מעשיים שמקנים מקצוע

רבים, ובניגוד לתארים במדעים המדוייקים - היא גם מעניקה כלים מעשיים שמקנים מקצוע. עצם המגוון בלימודים עצמם, והרב ענפיות של המקצוע לאחר מכן, מאפשרים לתת מענה גדול יותר לפרט. התשובה לשאלה 3 היא גם אולי החשובה ביותר בדבר ההכרעה על מתן מענה לאינדיבידואל. אך אליה וקוץ בה - השאלה האחרונה, שנענתה על די הבוגרים, מורידה מתהילתה של שאלה 3. למרות שברמה האישית יש מענה לאינדיבידואל, ניכר כי מרבית הבוגרים שענו על הסקר לא חשים מוכנים "לצאת לשטח" במידה שבה ציפינו וקיוונו (לראייה, אף סטודנט לא סימן את האפשרות הגבוהה ביותר). ניתן לייחס את המוכנות להתפתחות ברמה האישית, אך המגמה מהסקר שנחתמת בשאלה זו מראה כי אין מספיק תחושת ביטחון ברמה המקצועית - ניתן לאמת תחושה זו על ידי שלילת "הפיתוח האישי" כסיבה בשאלה 3. המסקנה העולה כאן אינה חד משמעית כי הסקר הזה נערך טרם שלב הסטאז' בו רוכשים ניסיון וביטחון. מעניין יהיה לבצע סקר דומה בעוד מספר חודשים ולראות את מגמת התשובות. בנוסף, תחושת המוכנות נובעת גם מתחושת ביטחון בתחום

פרט. יש מי שירצה ללמוד למבחן רק בשביל לעבור אותו ויקבל בדיוק את מה שביקש. שעות ספורות לאחר סיומו של המבחן - הידע יתפוגג כלא היה. יש מי שירצה להעמיק ידיעותיו, לקרוא במקורות מידע, לשאול מרצים, לקרוא תשובות בפורומים ולהתעניין ביישומים המעשיים של החומר בקורסים. הוא זה שיצא עשיר בידע אל עולם התעסוקה ויהפוך למטפל מקצועי שניתן לסמוך עליו ולהסתמך על דבריו. ■

העיסוק וניתן לראות משאלה 6 כי מרבית הסטודנטים אינם יודעים באיזה אפיק של הרוקחות יעסקו. אולי דווקא לאחר סטאז' ובחירת תחום עיסוק, יראו הסטודנטים את החשיבות של הקורסים בעלי הערך המוסף? אולי אז יחושו מוכנים יותר "לצאת לשטח" לדעתנו, התואר הוא כחומר ביד היוצר ומידת הפיתוח (הן האישי והן המקצועי) של האינדיבידואל נובעת מתכני התואר אך גם מאופיו של כל

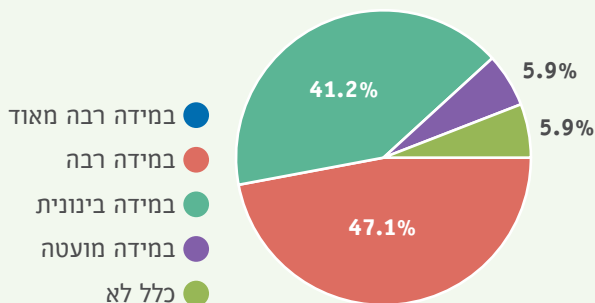
## שאלה 5: מה לדעתך הקורס שתרים לך הכי הרבה ברמה האישית? (לאו דווקא רלוונטי להכשרתך כרוקח, קורס שנהנית ללמוד ו/או פיתח אותו)

שאלה זו הייתה שאלה פתוחה. מוצגות 3 התשובות השכיחות ביותר.  
21 סטודנטים השיבו לשאלה זו פרמקותרפיה, 12 סטודנטים השיבו פרמקולוגיה ו-7 סטודנטים השיבו מבוא לפרמקולוגיה.

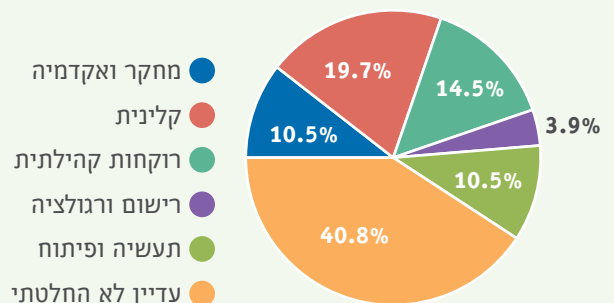
## שאלה 4: מה לדעתך הקורס שתרים הכי הרבה להשכלתך המקצועית?

שאלה זו הייתה שאלה פתוחה. מוצגות 3 התשובות השכיחות ביותר.  
11 סטודנטים השיבו לשאלה זו כימיה אורגנית, 7 סטודנטים השיבו אנטומיה ו-6 סטודנטים השיבו פרמקולוגיה.

## שאלה 7: למסיימים בלבד (שנה אחרונה בתואר): עד כמה את/ה מרגישה/ מוכן "לצאת לשטח"?



## שאלה 6: באיזה ענף של הרוקחות אתה מתכוון להתמקצע?



# התמודדות של רוקחים עם בעיות אתיות בפרקטיקה היומיומית



פרופ' אלן גרינברג / יושב ראש ועדת האתיקה של ארגון הרוקחות בישראל

כשהתיישבתי לכתוב את המאמר הזה, חשבתי שהנושא צריך להיות מעניין עבור רוקחים העובדים בשטח. עם זאת, מצאתי את עצמי מתמווד עם השאלה: מה באמת מעניין את הרוקחים? במסגרת הנסיון למצוא מענה הבנתי, שבמשך השנים האחרונות, שבהן כתבתי מאמרים על דילמות אתיות שונות, מעולם לא קיבלתי התייחסות מהשטח למאמרים.

בבואי לבחון סוגיה זו, מצאתי כי יכולות להיות לכך מספר סיבות. ייתכן כי המאמרים שלי היו משעממים והנושאים שבחרתי אולי לא היו רלוונטים עבור הקוראים, או שהסיבה נעוצה בחוסר תגובה טבוע (inherent) אשר מאפיין את עולם הרוקחות.

במאמר זה אני רוצה לדון באפשרות האחרונה. אתייחס למאמר שכותרתו: "קבלת החלטות אתיות, פסיביות ורוקחות" (2008). המאמר דן במחקר על קבלת החלטות אתיות אצל רוקחים באמצעות מודל בן ארבעה שלבים, אשר פותח על ידי Rest (1986). ארבעת השלבים למודל הם:

- תשומת לב אתית - התפיסה או המודעות לבעיות אתיות שמתעוררות בזמן העבודה.

- חשיבה אתית - הפעלת החשיבה כדי למצוא את ההצדקה להחלטות.
- כוונה אתית - קבלת ההחלטה לפעול תוך התגברות על חששות ואינטרסים אישיים.
- פעולה אתית - השלב הסופי של תהליך

מארבעת השלבים שתוארו לעיל, אם כי מסיבות שונות.

## 1) תשומת לב אתית:

כאשר רוקחים עסקו בבעיות אתיות, אותן בעיות בדרך כלל לא נבעו מקונפליקט בין ערכים שונים אלא מקונפליקטים פרוצדורליים או משפטיים. הדילמות נבעו מתוך הירידה לפרטי פרטים בתהליך השגרתי של הנפקה או מכירת תרופות בבתי המרקחת הקהילתיים.

דוגמאות המדגימות בעיה זו הן בעיות הנובעות ממרשמים שלא מולאו כהלכה, או בקשות של לקוחות לתרופות לפני מועד המרשם. לרוקחים בשטח קשה לזהות סוגיות אתיות אמיתיות ולתאר אותן, אם וכאשר התרחשו. כישלון לזהות סוגיות אתיות נקרא חוסר תשומת לב אתי והוא הסימן הראשון לפסיביות. חלק מהרוקחים היו מודעים יותר לאפשרות הקיום של בעיות, אבל לא היה להם די זמן לחשוב עליהן.

קבלת ההחלטות, שבו מתבצעת הפעולה אשר מבוססת על השלבים הקודמים. כותבי המחקר ציינו, כי - בניגוד לצפי הראשוני - התוצאות הבולטות של מחקר זה לא התרכזו בדילמות האתיות שהיו לרוקחים תוך כדי תהליך קבלת ההחלטות, אלא בבעיה הרבה יותר עמוקה של פסיביות. בעיית הפסיביות חלה על כל אחד



**לעתים קרובות רוקחים מזהים טעויות או סטנדרטים בלתי קבילים אצל עובדי נריאות אחרים - רופאים, אחיות ורוקחים, אבל אינם מגיבים, למרות שחוסר הפעולה עלול לגרום נזק לחולים אחרים בעתיד**



## רוקחים אינם מסוגלים לזהות בעיות אתיות בפרקטיקה היומיומית שלהם, ואם הם כן מצליחים לזהות בעיות – הניתוח לא ברור מספיק וגם תהליך גיבוש ההחלטה והפיכתה לפעולה מעשית הוא בעיתי

מתוך חשש מפני הליכים משמעותיים. ניתן למצוא נחמה מסוימת בבחינה של מקצועות אחרים, כגון סיעוד, המפגינים פסיביות דומה.

אשמח לקבל תגובות על מאמר זה מרוקחים. המאמר מבוסס על מחקר שנעשה בבריטניה (Cooper et al., 2008). בחודשים הקרובים ועדת האתיקה של ארגון הרוקחות בישראל מתחילה לבצע מחקר דומה כדי לבחון את המצב של האתיקה הרוקחית בישראל. ■

### מקורות:

1. Cooper RJ, Bissell P, Wingfield J; Ethical decision-making, passivity and pharmacy; J Med Ethics 2008;34:441-445
2. Rest J. Moral development; advances in research and theory. New York: Praeger Publishers, 1986

### 2) חשיבה אתית

רוקחים התקשו לנתח בעיות ולבטא אותן במונחים של ערכים והשלכות. הם השתמשו לעתים קרובות בכלל "הזהב" הפשטני של "מה אם זה היה קורה להורים או לילדים שלי?". כלל זה אמנם יעיל, אך אינו נותן מענה במקרים מורכבים, שבהם מעורבים שיקולים רחבי היקף של מדיניות והיבטים ציבוריים מסובכים. כמו כן, לעתים קרובות שיקולים משפטיים שלטו במחשבות של הרוקחים. מעטים מהם עשו שימוש במה שנלמד בחינוך הרוקחי, בהכשרתם או בקודים אתיים.

### 3) כוונה אתית

בשלב שלישי זה צריכה להיווצר כוונה לפעול, והוא מושפע מחששות אישיים, ונשלט על ידי הפחד מתביעה משפטית או מהליך משמעותי. חוסר היכולת להתגבר על המעצורים נתפס גם הוא כפסיביות.

### 4) פעולה אתית

השלב האחרון הוא הפעולה ברוח ההחלטה שהתקבלה. רוקחים רבים לא היו מסוגלים לעשות את המהלך שהם האמינו בנכונותו, והם חיכו למישהו אחר שיפתור ויסייע להם במצבים בעייתיים. דוגמא קלאסית ישראלית לשלב זה היא הבעיה הידועה של רוקחים בכירים בקופות החולים או בבתי חולים, החותמים על הזמנות לתרופות שאינן רשומות במשרד הבריאות בישראל, כאשר אין להם אמצעים להבטיח את האיכות של תרופות אלה. יש לזכור שהדרישה להבטחת האיכות על ידי הרוקח מופיעה בחקיקה. במקרה זה אני סבור שהרוקחים נכשלו בחובת הזהירות כלפי הציבור בכך שאפשרו למערכת פגומה להמשיך לתפקד. במהלך השנים הרוקחים התלוננו, שלחו מכתבים וקיימו דיונים רבים ופגישות אינסופיות בנושא. היה ניתן לפתור דילמה אתית זו על ידי הפעולה הפשוטה של סירוב לחתום, שהיא הפעולה האתית המתאימה שהיה ראוי לנקוט. לעתים קרובות רוקחים מזהים טעויות או סטנדרטים בלתי קבילים אצל עובדי בריאות אחרים - רופאים, אחיות ורוקחים, אבל אינם מגיבים, למרות שחוסר הפעולה עלול לגרום נזק לחולים אחרים בעתיד. בבריטניה רופא מסויים היה מסוגל

### מסקנות

לרצוח יותר ממאתיים חולים באמצעות סמים שנופקו לו על ידי רוקחים, שלא התייחסו לחרגה בכמויות או בתדירות האספקה. במקרים רבים הרוקחים מקבלים עליהם את סמכותו של הרופא ללא חשיבה על האחריות המקצועית האישית של הרוקח.

כל הדוגמאות מציגות תמונה מדיאגה של פסיביות בקבלה ובהוצאה לפועל של החלטות אתיות בפרקטיקה של הרוקחות. יש כמובן רוקחים שנוקטים גישה אתית פעילה יותר, אך מספרם הקטן רק מדגיש את הבעיה של הרוב. רוקחים אינם מסוגלים לזהות בעיות אתיות בפרקטיקה היומיומית שלהם, ואם הם כן מצליחים לזהות בעיות - הניתוח לא ברור מספיק וגם תהליך גיבוש ההחלטה והפיכתה לפעולה מעשית הוא בעיתי. לעתים קרובות הרוקחים פועלים



**תוכנית לימודי המשך 2015 של ארגון הרוקחות בישראל**

**השתלמות מקצועית איכותית בזמן שלך! אל תישאר מאחור!**

**ללמוד ולהבחן מהבית מבלי לפגוע בשעות העבודה. תוכנית השתלמות והכשרה מקצועית מותאמת במיוחד לצרכי הרוקח הישראלי.**

מדעי הרפואה בכלל והרוקחות בפרט, מתפתחים במהירות. היום כאשר תפקיד הרוקח בקהילה מתפתח לכוון ייעוץ והדרכה רוקחית, יש צורך להתעדכן ולהעשיר את הידע של הרוקח בישראל. תוכנית לימודי המשך לרוקחים הינה תוכנית המיועדת לחזק את הידע המקצועי של הרוקח לאחר לימודיו האקדמיים.

**תוכנית לימודי המשך נכתבה על ידי מיטב הרוקחים הקליניים בישראל ומותאמת לסביבה הרוקחית הישראלית.** התוכנית הינה תוכנית למידה מרחוק, כך שהלימודים זמינים לכל רוקח בנוחיות המירבית של לימוד ביתי בשעות הפנאי. התוכנית כוללת שמונה יחידות לימוד. לכל יחידת לימוד מצורפת בחינה בשיטה אמריקאית וכן שאלון הערכה. התוכנית תחל במרץ 2015 אולם ניתן להצטרף אליה בכל שלב במהלך 2015.

נא להחזיר את פתרונות הבחינה בפקס או בדוא"ל. למשתתפים תינתן תקופה של כ-6 שבועות ללימוד כל יחידה, למענה על הבחינה ולהחזרתה בפקס או בדואר אלקטרוני לצורך בדיקה. המשתתפים יקבלו דיווח על הישגם לאחר כל יחידת לימוד.

למסיימים (הצלחה) ציון מעל 70% (את הבחינות של כל יחידות הלימוד תוענק תעודה המעידה על הישגם).

**נושאי הקורס לשנת 2015:**

קנאביס רפואי ומיקומו בבית המרקחת	יעוץ רוקחי
חיסונים - בגיל הילדות, לאוכלוסיות בסיכון ובטיחות החיסונים	פניות שכיחות לרופא הילדים והטיפול בהן
מחלות של בלוטת התריס והטיפול התרופתי בהן	מחלות אוטואימוניות
הגדלה שפירה של הערמונית	רוקחות תעשייתית - פיתוח וייצור תרופות

**מחיר הקורס: לחברי ארגון הרוקחות בישראל: 520 ₪, לשאינם חברים בארגון הרוקחות: 990 ₪**

הערה: לקבלת טופס הרשמה לארגון הרוקחות בישראל (דמי חבר = 250 ש"ח ל-12 חודשים) יש לשלוח פקס ל-03-7601111 או דואר אלקטרוני אל [education@psi.org.il](mailto:education@psi.org.il).

**הרשמה:**

נא למלא את הפרטים בכתב ברור ולשלוח ל: ארגון הרוקחות בישראל (ע"ר). ת.ד. 25345, תל אביב 61253, פקס: 03-7601111 או דוא"ל [education@psi.org.il](mailto:education@psi.org.il). לפרטים נוספים ניתן להתקשר לטלפון: 077-5503570, 050-2165648

שם הרוקח/ת: \_\_\_\_\_ מס' רישיון \_\_\_\_\_ ת.ז. \_\_\_\_\_ מקום עבודה: \_\_\_\_\_

כתובת מדויקת לדיוור החומר: \_\_\_\_\_ טלפון סלולארי: \_\_\_\_\_

כתובת דואר אלקטרוני (חשוב - אם אין נא לציין) @ \_\_\_\_\_

ברצוני לקבל את חומר הלימוד:  בתקליטור  בדואר אלקטרוני

מצ"ב:

המחאה ע"ס \_\_\_\_\_ ₪

תשלום בסך \_\_\_\_\_ ₪ בכרטיס אשראי מס' \_\_\_\_\_ תוקף \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

נא לסמן:  תשלום אחד  3 תשלומים

חתימת הרוקח/ת \_\_\_\_\_



טל. 077.5503570  
פקס, 03.7601111  
ת.ד. 25345, תל אביב.  
-  
Tel. +972.77.5503570  
Fax. +972.3.7601111  
P.O.Box 25345, Tel Aviv 61253  
-  
info@psi.org.il  
www.psi.org.il

ארגון הרוקחות  
בישראל  
The Pharmaceutical  
Society of Israel



## טופס הצטרפות ועדכון פרטים

תאריך \_\_\_\_\_

לכבוד ארגון הרוקחות בישראל,

הנני \_\_\_\_\_

מכתובת \_\_\_\_\_

ת.ד. \_\_\_\_\_

בעל/ת רישיון לעסוק ברוקחות מס' \_\_\_\_\_ מבקש/ת להיות חבר/ה בארגון הרוקחות בישראל.  
מטרות העמותה ותקנונה ידועים לי, וכחבר העמותה אני מתחייב לקיים את הוראות התקנון והחלטות מוסדותיה.  
הנני מסכים להיכלל במאגר המידע של הארגון ולקבל מעת לעת הודעות מהארגון בדפוס, בדואר אלקטרוני ו/או ב-SMS.

חתימה: \_\_\_\_\_

### דמי חבר

דמי החבר ל-12 חודשים, ע"ס 250 ש"ח

1. בהמחאה המשוכה על בנק \_\_\_\_\_ חשבון \_\_\_\_\_ מס' המחאה: \_\_\_\_\_
2. בכרטיס אשראי של חברת \_\_\_\_\_ בתשלום אחד
3. בכרטיס אשראי של חברת \_\_\_\_\_ ב-3 תשלומים: תשלום ראשון בסך 90 ש"ח, ועוד שני תשלומים בסך 80 ש"ח כ"א
4. סטודנט/ית תואר ראשון ברוקחות וסטאז'ים ברוקחות - דמי חבר ל-12 חודשים: 50 ש"ח (יש לצרף צילום כרטיס סטודנט)
5. גמלאי/ת - גברים מגיל 65 ומעלה, נשים מגיל 60 ומעלה - דמי חבר ל-12 חודשים: 125 ש"ח (יש לצרף צילום ת.ד.)

מספר כרטיס אשראי \_\_\_\_\_ תוקף כרטיס האשראי \_\_\_\_\_

חתימה: \_\_\_\_\_

### לקבלת כרטיס חבר

מצ"ב:

1. תמונה צבעונית - ניתן לשלוח בדואר או תמונה סרוקה לדואר אלקטרוני [membership@psi.org.il](mailto:membership@psi.org.il)  
 ברצוני כרטיס ללא תמונה
2. צילום של רישיון לעסוק ברוקחות מס' \_\_\_\_\_ - ללא הצילום לא יונפק כרטיס (אין צורך בעת חידוש כרטיס)
3. צילום של תעודת זהות (הספח עם התמונה) - ללא הצילום לא יונפק כרטיס (אין צורך בעת חידוש כרטיס)

### עדכון פרטים אישיים (נא לכתוב בכתב ברור - אנגלית באותיות דפוס)

שם פרטי \_\_\_\_\_ שם משפחה \_\_\_\_\_ מס' ת.ד. \_\_\_\_\_  
שם משפחה באנגלית \_\_\_\_\_ שם פרטי באנגלית \_\_\_\_\_  
מס' רישיון לעסוק ברוקחות \_\_\_\_\_ ת.לידה \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
שנת סיום לימודי הרוקחות \_\_\_\_\_ תואר \_\_\_\_\_ מדינה \_\_\_\_\_  
כתובת בבית \_\_\_\_\_ מיקוד \_\_\_\_\_  
מקום העבודה \_\_\_\_\_ מיקוד \_\_\_\_\_  
טלפון בבית \_\_\_\_\_ סלולרי \_\_\_\_\_ פקס \_\_\_\_\_  
דואר אלקטרוני \_\_\_\_\_ @ \_\_\_\_\_

רוקחים המעסיקים על פי התקשי"ר יכולים לקבל החזר דמי חבר מהמסיקס. המבקשים אישור כתוב לכך יפנו אלינו ל [info@psi.org.il](mailto:info@psi.org.il)

# שאלון קפסולה / גיליון טיפול תרופתי מותאם אישית

מחבר: דוד סטפנסקי

## שאלון הקפסולה / להתקדם, לדעת, להישאר בתמונה

## ארגון הרוקחות בישראל פועל בכל דרך כדי לקדם את מקצוע הרוקחות ואת הרוקחים בישראל

אנו מעניקים כלים רבים לרוקח להתעדכן ולהתמקצע: עלון מקצועי עשיר, עדכונים שוטפים אלקטרוניים, אתר אינטרנט המתעדכן תדיר, עדכוני מידע תרופתי, כנסים, ערבי פארמה-קלאב מקצועיים ותוכנית לימודי המשך.

ארגון הרוקחות בישראל מאמין כי מתן סביבת לימוד נרחבת שכזאת מאתגרת ומעודדת את הרוקח לשיפור מיומנויות, תמיכה במטופלים, העצמת הידע וחיזוק מערכת הבריאות בישראל.

התמקצעות ועדכון בידע מקצועי הם חובתו של כל רוקח בחייו המקצועיים, עקב כמות המידע העצומה המתחדשת תדיר בתחומי הרפואה, התרופות והרוקחות.

### 01. הרפורמות של קליינטות באתונה העתיקה ונודו:

- לשפר את המצב הבריאותי של הלגינרים
- להגביר את המודעות לחיסונים למחלות המדבקות ולהקטין את כמות המכרסמים שנושאים מחלות אלה
- להבטיח את ריבונות העם ולמנוע מצב שבו אדם או משפחה יכולים להשתלט על מנגנוני המדינה
- להקטין את הפער באיכות הטיפול הרפואי בין העשירון העליון והעשירון התחתון של אוכלוסיית אתונה

### 02. גורם שונות של התרופה clopidogrel אשר משפיע בצורה משמעותית מאוד על הפעילות הפרמקולוגית של התרופה ודורש בירור לצורך התאמת הטיפול בתרופה במטופלים אינדיבידואליים הוא:

- הגיל והמין של המטופל/ת
- יעילות הפינני של clopidogrel על ידי הכבד והכליות
- פעילות האנזים CYP2C19 אשר הופך את ה-clopidogrel לתרופה פעילה
- כמות העותקים של האנזים CYP4A4 אשר מפרק את clopidogrel למטבוליטים שלו

### 03. הסיווג של ה-FDA לגבי תרופות בשימוש בתקופת ההיריון וההנקה:

- יוחלף ביוני 2015 על ידי שיטת סיווג חדשה ומפורטת יותר
- הועתק משיטת הסיווג באיחוד האירופאי, סין וחבר העמים
- מכיל קבוצות 1-3 (לא טוקסי), 4 (לא מומלץ לשימוש), ו-5 (אסור לשימוש)
- מבוסס על הרקע הגנטי של המטופלת האינדיבידואלית שצפויה לקבל טיפול בתרופה ספציפית

### 04. המדד המקובל לאומדן הנוזק של תרופה בהנקה הוא:

- מדד הליפופיליות של התרופה ( $\log P$ )
- מקדם המעבר של התרופה לחלב אם ( $\log M$ )
- מנת ילד יחסית (relative infant dose, RID)
- מנה מנורמלת לפי משקל התינוק (normalized infant dose, NID)

### 05. תרופות יתומות מוגדרות כתרופות:

- שפותחו על ידי חוקרים יתומים
- שנחוצות עבור פחות מ-7.5 חולים לכל 10,000 איש באוכלוסייה
- השפיעות שלהן הופסק באמצע בגלל קשיים כלכליים של חברות פרמצבטיות
- שמתאימות לטיפול בבעיה רפואית בודדת שצפויה להיפתר תוך פרק זמן קצר (למשל, שחפת או עגבת)

### 06. מטופלים בעלי פעילות מוגברת (ultra rapid metabolizers) של אנזים CYP2D6 אשר נוטלים codeine לטיפול בשיעול ומצאים בסיכון מוגבר של:

- חשיפה מוגברת ל-codeine, המטבוליט של codeine, אשר יכול לגרום להתמכרות המטופל, ולטוקסיות בעובר (בעקבות מעבר החומר דרך מחסום דם-מוח השלייה) ו/או בתינוק (דרך חלב האם)
- חשיפה מוגברת ל-codeine וביטול רפלקס השיעול (שיש לו תפקיד חשוב בניקוי של דרכי הנשימה) לפרקי זמן ממושכים מאוד
- פיתוח התמכרות ל-codeine. לכן אסור לנפק למטופלים אלה יותר מ-10 כדורים של התרופה (10 מ"ג לכדור), לעומת המטופלים בעלי פעילות איטית יותר של CYP2D6, שמומחר לנפק להם מינונים גבוהים יותר של התרופה
- אינטראקציות פרמקוקינטיות על רקע של תחרות בין התרופות על CYP2D6

### 07. מודלים של אוכלוסיות (population models) מתאימים ל:

- ניבוי של הרגלי צריכת תרופות באוכלוסייה מסוימת (למשל, במאושפיים בבתי-חולים ציבוריים)
- ניבוי של הסיכון להתפתחות חיידקים מוטנניים (למשל, של S. pneumoniae) עקב שימוש לא מושכל באנטיביוטיקה
- זיהוי מנחות הגידול וההתרבות של אוכלוסיות מוגדרות בתוך כלל אוכלוסיית המדינה (למשל, מספר הילדים עד גיל 8 בארץ)
- זיהוי של גורמי השונות שמשפיעים על הפרמקוקינטיקה ו/או הפרמקודינמיקה של תרופה ספציפית (למשל, הגודל של המטופל והמינון של תרופות ממשפחת הסטטינים)

### 08. על סמך הסקר שנעשה בקרב תלמידי הרוקחות הארץ, רוב התלמידים:

- קיבלו הכשרה מקיפה לטיפול פרטני מותאם אישית במטופלים
- מרגישים מוכנים "לצאת לטוח" ולעסוק ברוקחות
- מתכוונים להתמקצע במחקר רוקחי
- אף אחת מהתשובות איננה נכונה

### 09. ניתן לפתח חיסון מותאם אישית כנגד המלנומה (סרטן העור) אשר יגרום להרג של תאי הסרטן על ידי:

- תאי B
- תאי BB
- תאי RBC
- תאי T

### 10. לפי הכתבה שבוחנת את ההיבטים האתיים בעבודה של הרוקחים, התופעה הבאה רווחת בפרקטיקה הרוקחית:

- פסיביות
- חשיבה אתית
- חשיבה "מחוץ לקופסה"
- תקשורת יעילה עם אנשי הסגל הרפואי

נא להחזיר לפקס: 03-7601111 או לדוא"ל: [education@psi.org.il](mailto:education@psi.org.il)

שם: \_\_\_\_\_ משפחה: \_\_\_\_\_

מספר רישיון: \_\_\_\_\_ ת.ז. \_\_\_\_\_

מייל: \_\_\_\_\_