



ארגון הרוקחות בישראל
The Pharmaceutical Society of Israel

הקפסולה

כתב העת של הרוקחים בישראל

איכות הטיפול התרופתי / 2015 / 01

מהפך היקף ושיפור באיכות התכשירים הרפואיים בישראל
מעדויות לפרקטיקה - תרומתו של הרוקח הקליני לשיפור איכות הטיפול התרופתי - הלכה למעשה
המורכבות של טיפול תרופתי באוכלוסיה גריאטרית
איכותן של תרכובות מזון לתינוקות



SPECIAL
AGENT

7

Eucreas
vildagliptin/metformin

עם גאלבוס - הורדה מספרית
טובה יותר ב-HbA1c ביחס
ל-DPP4i האחרים בקבוצה 1,2,3

מגיע ליעד בביטחון

Eucreas
vildagliptin/metformin

EUCREAS® 50mg/500mg | EUCREAS® 50mg/850mg | EUCREAS® 50mg/1000mg

Important note: Before prescribing, consult the full prescribing information. | **Presentation:** Vildagliptin/Metformin hydrochloride fixed combination 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg film-coated tablets. | **Indications:** Eucreas is indicated in the treatment of type 2 diabetes mellitus. • Eucreas is indicated in the treatment of type 2 diabetes patients who are unable to achieve sufficient glycemic control at their maximally tolerated dose of oral metformin alone or who are already treated with the combination of vildagliptin and metformin as separate tablets. • Eucreas is indicated in combination with a sulphonylurea (i.e. triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise in patients inadequately controlled with metformin and a sulphonylurea. • Eucreas is indicated in triple combination therapy with insulin as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in patients when insulin at a stable dose and metformin alone do not provide adequate glycaemic control. | **Dosage:** • Adults: Based on the patient's current dose of metformin, Eucreas may be initiated at either 50 mg/500 mg or 50 mg/850 mg or 50 mg/1000 mg tablet strength twice daily, one tablet in the morning and the other in the evening. • Patients receiving vildagliptin and metformin from separate tablets may be switched to Eucreas containing the same doses of each component. • For patients inadequately controlled on dual combination with metformin and a sulphonylurea: The doses of Eucreas should provide vildagliptin as 50 mg twice daily (100 mg total daily dose) and a dose of metformin similar to the dose already being taken. When Eucreas is used in combination with a sulphonylurea, a lower dose of the sulphonylurea may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia. • For patients inadequately controlled on dual combination therapy with insulin and the maximal tolerated dose of metformin: The doses of Eucreas should provide vildagliptin as 50 mg twice daily (100 mg total daily dose) and a dose of metformin similar to the dose already being taken. • Daily doses higher than 100 mg of vildagliptin are not recommended. • Taking Eucreas with or just after food may reduce gastrointestinal symptoms associated with metformin. | **Special populations:** • Eucreas should not be used in patients with creatinine clearance < 60 ml/min. • Eucreas should not be used in patients with hepatic impairment. Elderly patients taking Eucreas should have their renal function monitored regularly. Pediatric population: Eucreas is not recommended for use in children and adolescents (<18 years) | **Contraindications:** • Hypersensitivity to vildagliptin or metformin hydrochloride or to any of the excipients • Diabetic ketoacidosis or diabetic pre-coma • Renal failure or renal dysfunction defined as creatinine clearance < 60 ml/min (because metformin is contraindicated in this patient population) • Acute conditions with the potential to alter renal function, such as: dehydration, severe infection, shock, intravascular administration of iodinated contrast agents • Acute or chronic disease which may cause tissue hypoxia, such as: cardiac failure (metformin is contraindicated in patients with heart failure; therefore Eucreas is contraindicated in this patient population), respiratory failure, recent myocardial infarction, shock • Hepatic impairment • Acute alcohol intoxication, alcoholism • Lactation | **Precautions/Warnings:** • Eucreas is not substitute for insulin in insulin requiring patients and should not be used in patients with type 1 diabetes. • Risk of lactic acidosis. • Monitoring of renal function. • Patients with hepatic impairment, including those with pre-treatment ALT or AST > 3x ULN, should not be treated with Eucreas. Liver function tests (LFT) should be performed prior to the initiation of treatment. Liver function should be monitored during treatment with Eucreas at three-month intervals during the first year and periodically thereafter. Should an increase in AST or in ALT of 3x ULN or greater persist, withdrawal of Eucreas therapy is recommended. Patients who develop jaundice or other signs suggestive of liver dysfunction should discontinue Eucreas. Following withdrawal of treatment with Eucreas and LFT normalization, treatment with Eucreas should not be re-initiated. • Monitoring for skin disorders, such as blistering or ulceration, is recommended. • In post-marketing experience there have been spontaneously reported adverse reactions of acute pancreatitis. Patients should be informed of the characteristic symptom of acute pancreatitis. In most cases, resolution of pancreatitis has been observed after discontinuation of vildagliptin. If pancreatitis is suspected, vildagliptin and other potentially suspect medicinal products should be discontinued. • Sulphonylureas are known to cause hypoglycaemia. Patients receiving vildagliptin in combination with a sulphonylurea may be at risk for hypoglycaemia. Therefore, a lower dose of sulphonylurea may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia. Treatment should be discontinued 48 hours before elective surgery with general anaesthesia and should not usually be resumed earlier than 48 hours after the test. • The intravascular administration of iodinated contrast agents in radiological studies can lead to renal failure. Therefore, due to the metformin active substance, Eucreas should be discontinued prior to, or at the time of, the test and not reinitiated until 48 hours afterwards, and only after renal function has been re-evaluated and found to be normal. • Should not be used during pregnancy. • Should not be used during breast-feeding (lactation). | **Interactions:** • Interactions with vildagliptin: low potential for drug interactions, no pharmacokinetic clinically relevant interactions with other oral antidiabetics (pioglitazone, metformin, glyburide), amlodipine, digoxin, ramipril, simvastatin, valsartan or warfarin were observed after co-administration with vildagliptin. The hypoglycemic effect of vildagliptin may be reduced by certain active substances, including thiazides, corticosteroids, thyroid products and sympathomimetics. • Interactions with metformin hydrochloride: cationic drugs that are eliminated by renal tubular secretion (e.g. cimetidine), alcohol, intravascular administration of iodinated contrast media, glucocorticoids, beta-2 agonists, diuretics, ACE inhibitors. | **Adverse reactions:** • Vildagliptin: Rare cases of angioedema. Rare cases of hepatic dysfunction (including hepatitis). • Vildagliptin monotherapy - Common: dizziness; Uncommon: headache, constipation, Oedema peripheral, arthralgia, hypoglycemia; very rare: upper respiratory tract infection, nasopharyngitis. • Metformin monotherapy - Very common: nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, loss of appetite. Common: metallic taste. Very rare: decrease of vitamin B12 absorption, lactic acidosis, liver function test abnormalities or hepatitis, skin reactions such as erythema, pruritus and urticaria. • Other effects with combination of Vildagliptin and Metformin - Common: headache, tremor, dizziness, nausea, hypoglycemia; Uncommon: fatigue. • Combination of vildagliptin with metformin and SU - common: hypoglycemia, dizziness, tremor, hyperhidrosis, asthenia. • Combination of vildagliptin with insulin (with or without metformin) - common: decrease blood glucose, headache, chills, nausea, gastro-esophageal reflux disease; uncommon: diarrhea, flatulence. • Post-marketing experience -; frequency not known: pancreatitis, Hepatitis (reversible upon drug discontinuation), Abnormal liver function tests (reversible upon drug discontinuation), urticaria, bullous or exfoliative skin lesions. | **Packs:** 60 tablet packs. **EUC NSS 04.2014 Based on IL PI: EUC API APR14 CL V7**

Galvus
vildagliptin

GALVUS® 50mg

Important note: Before prescribing, consult the full prescribing information. | **Presentation:** Vildagliptin 50 mg tablets. | **Indications:** • Galvus is indicated as an adjunct to diet and exercise in patients with type 2 diabetes mellitus: As monotherapy, if diet and exercise are not sufficient, or in combination with metformin or a sulphonylurea if treatment with these oral antidiabetics does not offer sufficient control of blood glucose. • As triple oral therapy in combination with a sulphonylurea and metformin when diet and exercise plus dual therapy with these agents do not provide adequate glycaemic control. • Galvus is also indicated for use in combination with insulin (with or without metformin) when diet and exercise plus a stable dose of insulin do not provide adequate glycaemic control. • Galvus is indicated as an adjunct to diet and exercise in patients with type 2 diabetes mellitus. | **In combination with a thiazolidinedione, in patients with insufficient glycaemic control and for whom the use of a thiazolidinedione is appropriate.** | **Dosage and administration:** • The recommended dose of Galvus is 50 mg or 100 mg daily for monotherapy. The 50 mg dose should be administered once daily in the morning. The 100 mg dose should be administered as two divided doses of 50 mg given in the morning and evening. • When used in combination with metformin, in combination with a thiazolidine, in combination with metformin and a SU or in combination with insulin (with or without metformin), the recommended daily dose of vildagliptin is 100 mg, administered as one dose of 50 mg in the morning and one dose of 50 mg in the evening. • When used in dual combination with a sulphonylurea, the recommended dose of vildagliptin is 50 mg once daily administered in the morning. A lower dose of the sulphonylurea may be considered to reduce the risk of hypoglycemia. • Daily doses higher than 100 mg are not recommended. • Galvus can be administered with or without a meal. • In patients with moderate or severe renal impairment or End Stage Renal Disease (ESRD), the recommended dose of Galvus is 50 mg once daily. • Galvus is not recommended in pediatric patients | **Contraindications:** Hypersensitivity to vildagliptin or to any of the excipients. | **Warnings and precautions:** • Galvus should not be used in patients with type 1 diabetes or for the treatment of diabetic ketoacidosis. Galvus should be used with caution in patients with ESRD on haemodialysis. • Galvus should not be used in patients with hepatic impairment, including patients with pre-treatment alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) > 3x the upper limit of normal (ULN). • Liver function tests should be performed prior to the initiation of treatment with Galvus in order to know the patient's baseline value. Liver function should be monitored during Galvus treatment at three-month intervals during the first year and periodically thereafter. Should an increase in AST or ALT of 3x ULN or greater persist, withdrawal of Galvus therapy is recommended. Following withdrawal of treatment with Galvus and LFT normalization, treatment with Galvus should not be re-initiated. • Clinical experience in patients with NYHA functional class III treated with vildagliptin is still limited and results are inconclusive. Not recommended for patients with congestive heart failure of NYHA class IV. • Monitoring of skin disorders, such as blistering or ulceration, is recommended. • In post-marketing experience there have been spontaneously reported adverse reactions of acute pancreatitis. Patients should be informed of the characteristic symptom of acute pancreatitis. In most cases, resolution of pancreatitis has been observed after discontinuation of vildagliptin. If pancreatitis is suspected, vildagliptin and other potentially suspect medicinal products should be discontinued. • Contains lactose. | **Women of child-bearing potential, pregnancy:** Due to lack of human data, Galvus should not be used during pregnancy. | **Breast-feeding:** Galvus should not be used during lactation. | **Interactions:** • Vildagliptin has a low potential for drug interactions. • No clinically relevant pharmacokinetic interactions with other oral antidiabetics (pioglitazone, metformin, glyburide), amlodipine, digoxin, ramipril, simvastatin, valsartan or warfarin were observed after co-administration with vildagliptin. The hypoglycemic effect of vildagliptin may be reduced by certain active substances, including thiazides, corticosteroids, thyroid products and sympathomimetics. | **Adverse reactions:** • Rare cases of angioedema. Rare cases of hepatic dysfunction (including hepatitis). • Monotherapy - common: dizziness; uncommon: headache, constipation, arthralgia, hypoglycaemia, oedema peripheral; very rare: upper respiratory tract infection, nasopharyngitis. • Combination with metformin - common: headache, tremor, dizziness, nausea, hypoglycemia; uncommon: fatigue. • Combination with a sulphonylurea - common: headache, tremor, dizziness, asthenia, hypoglycemia; uncommon: constipation; very rare: nasopharyngitis. Combination with a thiazolidinedione - Common: weight increase, oedema peripheral; uncommon: hypoglycaemia, headache, asthenia. • Combination with metformin and SU - common: hypoglycemia, dizziness, tremor, hyperhidrosis, asthenia. • Combination with insulin (with or without metformin) - common: decrease blood glucose, headache, chills, nausea, gastro-esophageal reflux disease; uncommon: diarrhea, flatulence. • Post-marketing experience: - Rare: hepatitis (reversible with drug discontinuation); frequency not known: urticaria, pancreatitis, localized exfoliation or blisters. | **Packs:** 56 tablet packs. **GAL NSS 4.2014 Based on IL PI - GAL API APR14 CL V9**

NOVARTIS
PHARMACEUTICALS

נוברטיס פארמה סרוויסס אי.י.ג'י, שחם 36, פתח-תקווה טל. 03-9229244 פקס 03-9201111
רופא/ה הנכבד/ה, למידע נוסף יש לעיין בעלון לרופא כפי שאושר על ידי משרד הבריאות הישראלי

* Not head to head data, data from Meta analysis, 80 clinical studies included | **References:** 1. Pscherer S. et al. HbA1c reduction in type 2 diabetes patients in clinical practice: comparison between vildagliptin and other DPP-4 inhibitors. PERUSION 2011; 24: 206-211 2. Aroda V.R. et al. Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review. Clin Ther.2012;34(6):1247-1258. 3. Erratum. Clin Ther.2014;36(2):307-308

SPECIAL
AGENT

7



Eucreas[®]
vildagliptin/metformin

מגיע ליעד בביטחון

• עם גאלבוס - הורדה מספרית טובה יותר ב-HbA1c
ביחס ל-DPP4i האחרים בקבוצה*^{1,2,3}

• עומד בדרישות FDA ו-EMA לבטיחות קרדיווסקולרית^{4,5,6}

• אינו מעלה את הסיכון להיפוגליקמיה אפילו בשילוב עם אינסולין^{7,8}



* Not head to head data, data from Meta analysis, 80 clinical studies included

References: 1. Pscherer S. et al. HbA1c reduction in type 2 diabetes patients in clinical practice: comparison between vildagliptin and other DPP-4 inhibitors. *PERFUSION* 2011; 24: 206-211 2. Aroda V.R. et al. Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review. *Clin Ther.*2012;34(6):1247-1258. 3. Erratum. *Clin Ther.*2014;36(2):307-308 4. Guidance for Industry, Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), December 2008 Clinical/Medical. 5. Schweizer A et al; Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population. *Diabetes Obes Metab.* 2010 Jun;12(6):485-94. 6. Galvus summary of product characteristics, 30.7.2014 7. Lukashevich V et al; Efficacy of vildagliptin in combination with insulin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment. *Vasc Health Risk Manag.* 2013;9:21-8. 8. GALVUS PI, GAL API APR14 CL V9

רופא/ה נכבד/ה, למידע נוסף יש לעיין בעלון לרופא כפי שאושר על ידי משרד הבריאות הישראלי | להתווייה המלאה ול-NSS יש לעיין בעמוד 88

תוכן / 01.2015



דברים חשובים

06 / דבר היו"ר, דבר העורך

כתבות

08 / מהפך ה־QW ושיפור באיכות התכשירים הרפואיים בישראל / הילה וייל

16 / מעדויות לפרקטיקה - תרומתו של הרוקח הקליני לשיפור איכות הטיפול התרופתי - הלכה למעשה / ד"ר אלינה אמיתי, ד"ר אולגה ברודסקי, ד"ר מראם סלאמה, ד"ר ענבל יפרח דמארי, ד"ר פאני אופק, ד"ר רן ניסן, ד"ר אבי סוויד, ד"ר שי מושל

26 / הטמעת הטיפול בנוגדי הקרישה הפומיים החדשים במרכז הרפואי אסף הרופא / פאני אופק

30 / המורכבות של טיפול תרופתי באוכלוסיה גריאטרית / ברוריה רקח, ליאור מרום

38 / איכותן של תרכובות מזון לתינוקות / מירי פבזנר

48 / פורום רוקחים בתעשייה - סיכום שנת 2014 ומה צפוי לנו ב־2015 / רם מליס

מדורים קבועים

12 / מדור הרגולציה / תכשירי 29' - משמעות השינויים בדרישות היבוא והשיווק / פיטר בלאו

22 / מדור פרמקוקינטיקה / בעיות של חלופיות בין תכשירים רפואיים שעברו בהצלחה מבחני ביו־אקוויולנס / רונן שוסטר, עומרי וולק, ד"ר דוד סטפנסקי

34 / מדור רוקחות טבעית / שוק תוספי התזונה בישראל - תמונת מצב 2014 / רונית מינקוב

44 / משולחנה של וועדת האתיקה / האם קיימת הזכות לסירוב הספקה של תרופות מרשם על ידי הרוקח / פרופ' אלן גרינברג

46 / מדור סקירה ספרותית מקצועית / טכנולוגיות וחידושים המשפרים את איכות הטיפול ברחבי העולם / ד"ר יעל צנציפר שטרייכמן

מתוך הארגון

51 / תוכנית לימודי המשך 2015 של ארגון הרוקחות בישראל



ארגון הרוקחות בישראל

The Pharmaceutical Society of Israel

עורך מדעי: ד"ר דוד סטפנסקי

עורך משנה: חן פופילסקי

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



בלעדי

סדרת
התמ"ל היחידה
עם פרוביוטיקה
בכל השלבים



מטרנה

הכי קרוב לאמא

לראשונה בישראל* מטרנה Extra Care היחידה עם פרוביוטיקה בכל השלבים

תמ"ל מטרנה עם שילוב רכיבים ייחודי:

- ✓ רכיב BIO פרוביוטי מסוג Bifidus Lactic
- ✓ רכיב פרה-ביוטי מסוג GOS
- ✓ שמן בטאפלמיסט לספיגה מיטבית ועיכול קל, מכיל שמן דקל כמקור לחומצת שומן פלמיטית המהווה כרבע מהשומן בחלב אם.
- ✓ LC-PUFA (ממשפחת אומגה 3 ו-6), במינון האפקטיבי והגבוה ביותר.
- ✓ נוקליאוטידים.

מטרנה לציודך בכל שלב ושלב כדי לעשות את הטוב ביותר למען התפתחות התינוק.



www.materna.co.il

לתשומת לב – חלב אם הוא המזון הטוב ביותר לתינוק.

*מבין סדרות התמ"ל על בסיס חלבי



דורים חשובים

רוקחים יקרים,

ארגון הרוקחות בישראל הוא הארגון המקצועי המרכזי בענף, ובו מעל 2,000 חברים. הארגון מייצג את האינטרסים המקצועיים של כלל הרוקחים במדינה, ומטרתו להעצים את מקצוע הרוקחות ולהתאימו לתקופה הנוכחית. בשנה האחרונה פעלנו לקידום המרכיב הקליני / טיפולי של תפקיד הרוקח, במקביל לאגף הרוקחות במשרד הבריאות (נהלים 112, 113) • יצרנו את פורום הרוקחות הקלינית,

בו חברים מרבית הרוקחים הקליניים בישראל, המקיים דיונים "און ליין" ומפגשים ייעודיים • אנו מקיימים קורס לייעוץ רוקחי בשיתוף פעולה אקדמי (22 מפגשים, 130 משתתפים), בו המרצים הם רוקחים (קורס נוסף אמור להיפתח באפריל). הארגון מעורב ומשפיע על ההיבטים השונים של התפתחות מקצוע הרוקחות בישראל, הן דרך הוועדה המקצועית: נהלים, חקיקה, חברות בוועדה המייעצת לרישוי רוקחים, שיתוף פעולה עם אגף הרוקחות, והן דרך פעולות ההדרכה, הכנסים, האתר והמבזקים,

הסכמים וקשרים אסטרטגיים עם קופות החולים ורשת סופר פארם ועוד. עוצמת והשפעת הארגון תגדל ככל שרוקחים רבים יותר יצטרפו ויהיו פעילים בארגון המקצועי היחיד בישראל שפועל למען כלל הרוקחים. אני מקווה לראותכם בכנס השנתי של הארגון, ב־28.1.2015, ולשמע על איכות ברוקחות בקהילה, בתעשייה ובבתי חולים.

בברכה,

ד"ר דניאל כץ

יו"ר ארגון הרוקחות

דור העורך המדעי

עמיתים יקרים,

בגיליון זה תמצאו מגוון של כתבות בנושא "איכות הטיפול בתרופות ובמוצרים נלווים". כפי שאתם יודעים, תחום זה עובר שינויים משמעותיים בישראל בשנים האחרונות. משרד הבריאות הגדיר את התפקיד של qualified person (הכתבה של הילה וייל) ופרסם נהלים חדשים של יבוא והשימוש בתכשירים הרפואיים (הכתבה של פיטר בלאו). רוקחים קליניים זיהו אוכלוסיות של מטופלים בסיכון, והוציאו לפועל מספר רב של פרוייקטים לשיפור איכות הטיפול התרופתי במטופלים אלה (ראו את מקבץ הפרוייקטים בכתבה של ד"ר אלינה אמיתי ושותפיה, הפרוייקט לשיפור הטיפול בנוגדי הקרישה הפומיים החדשים שמתואר בכתבה של ד"ר פאני אופק, וסיפור מקרה של מטופל גריאטרי בכתבה של ד"ר ברוריה רקח וליאור מרום). יחד עם זאת, ישנם מספר תחומים 'אפורים' שנושא האיכות עדיין לא הוטמע בתוכם, כגון צמחי מרפא ותוספי תזונה נוספים (הכתבה

של רונית מינקוב). יש מקום לשיפור גם בתחומים של חלופיות של תכשירים רפואיים (הכתבה של ד"ר דוד סטפנסקי, רונן שוסטר ועומרי וולק), בחירה מושכלת של תרכובות מזון לתינוקות (הכתבה של מירי פבזנר), הנגשת בדיקות דם במטופלים, מעקב אחרי ההחלטות לגבי מתן תרופות ומניעת טעויות וגרימת נזק למטופל עקב הטיפול התרופתי במהלך האשפוז, בשחרור מבית חולים, ובקהילה (מדור העדכונים של ד"ר יעל צנציפר), וגם בתחומים נוספים. לצערי, הציבור הישראלי לא מודע לשינויים בתחום איכות הטיפול בתרופות ובמוצרים נלווים. הוא נפגש בעיקר עם רוקחי דלפק, ומרגיש את ההדרדרות במעמד (אולי גם באיכות) של הרוקחות הקהילתית בארץ בשנים האחרונות. מוטב שכל אחד מאיתנו הרוקחים יעמיד את נושא האיכות במקום גבוה בסדר העדיפויות, יבחן בצורה מתמדת וישפר בהדרגה את איכות השירות הניתן למטופל/ללקוח במקום העבודה שלו/ה בקהילה, בבית החולים, במפעל התרופות,



בתפקיד ניהולי, וכדומה. הדרכים היעילות שיכולות לעזור במשימה הלא פשוטה הזו הן היצע של קורסים ומפגשים מקצועיים ייעודיים (כגון פורום רוקחים בתעשייה, הכתבה של רם מליס) שמעודדים מפגש, התעדכנות והעשרה מקצועית של רוקחים, דיון משותף בפורומים ורוקחים על סיפורי מקרה ספציפיים (למשל, סיפור המקרה שמוצג בכתבה של פרופ' אלן גרינברג על הזכות לסירוב בהספקה של תרופות מרשם על ידי הרוקח), ומעקב אחרי העדכונים המקצועיים (למשל, דרך הבלוגים והמבזקים של ארגון הרוקחות בישראל). אני מקווה שהגיליון שאתם מחזיקים בידיים והכנס 'לרקוח איכות' של ארגון הרוקחות בישראל יעזרו לכם לקדם את נושא האיכות בעבודה המקצועית שלכם.

בברכה,

ד"ר דוד סטפנסקי, העורך המדעי

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

למטופלים שלך
מגיע יותר...

**כבר
מהרגע
הראשון!**

Bifidobacterium
BB-12®
מאושר כ- GRAS
כבטוח לתינוקות
וילדים



חדש!

טיפות פרוביוטיקה ביוטיקיד לשימוש יעיל ונוח עבור תינוקות וילדים!

טיפות המכילות את החיידק הידידותי Bifidobacterium BB-12® שהינו זן פטנטי ייחודי המשקף את המחקרים האחרונים והחדשים ביותר שנערכו בתחום הפרוביוטיקה. מתאים במיוחד לפלורת המעיים העדינה של תינוקות וילדים, לטיפול ומניעת מחלות האופייניות לקטנטנים כגון שלשולים, כאבי בטן וגזים.

ניתן להשיג:



***2535** 

www.supherb.co.il

מידע זה אינו רפואי ואינו התווית. בכל מקרה של בעיה רפואית יש לפנות לרופא המטפל.

מהפך ה-QP ושיפור באיכות התכשירים הרפואיים בישראל

הילה וייל / M.Sc. Pharm, QP במשרד רבקה סלונים

החלת נוהל אישור אצווה לשיווק על ידי היבואן הציב בפני יבואני התרופות בישראל את הדרישה למנות רוקח אחראי Qualified Person, QP המחויב לנהלי Good Manufacturing Practice, GMP בעת שחרור אצוות של תכשירים רפואיים

ייצור נאותים, 2008), ונמשך בהחלת החובה לשחרור אצוות על ידי (QP) Qualified Person בינואר 2012 לפי נוהל Ex - 004. דרישת משרד הבריאות מהרוקח האחראי, כפי שהיא מנוסחת בתקנות הרוקחים, היא "להבטיח שכל אצווה של תכשיר רפואי המשוחררת לשיווק, תיוצר ותיבדק לפי התנאים בפקודה ובתקנות התכשירים ובהתאם לתנאי הרישום של התכשיר הרפואי". בעבר, רק על רוקח אחראי במפעל המייצר תרופות בישראל היה להבטיח את העמידה בתקנות בעת שחרור אצוות, ואילו אישור שחרורן של אצוות יבוא היה מתבצע על ידי הרוקח המחוזי של משרד הבריאות. כיום, כל חברה המייבאת תכשירים רפואיים חייבת להעסיק רוקח אחראי QP, המחויב לתקנות הרוקחים ולנהלי Good Manufacturing Practice GMP בעת שחרור אצוות לשוק הישראלי. המחזור האחרון של הקורס להכשרת QP על ידי בית הספר לרוקחות בירושלים הסתיים

כשל כלייתי. בעקבות האירוע שזכה לכינוי "אסון אליקסיר הסולפה", חוקק הנשיא פרנקלין דלאנו רחזולט ב־1938 את חוק התרופות, המזון והקוסמטיקה, שהביא להחמרה ניכרת בהליכי בדיקתן של תרופות חדשות ואישור איכותן של תרופות קיימות. במונחים היסטוריים, ביסוס ה־Food and Drug Administration (FDA) מהפך, וכיום, הודות לרגולציה המסודרת המופעלת על ידי רשויות הבריאות ברחבי העולם, דומה שאירוע טרגי בסדר גודל של "אסון האליקסיר" לא יוכל לחזור. דומה שהסטנדרט שמפעיל FDA, כמו גם רשויות רגולטוריות כגון European Medicines Agency (EMA), מוכר לכל אדם מן הישוב, וקשה להאמין שלפני פחות ממאה שנה הצורך בהסדרה ובפיקוח על תרופות לא היה ברור כפי שהוא ברור כיום. גם בישראל מתחולל סוג של מהפך בפיקוח על האיכות והבטיחות של הטיפול התרופתי, שהחל עם תיקון תקנת הרוקחים (תנאי

בשנות השלושים של המאה הקודמת, נתגלה חומר חדש ושמו סולפנילאמיד (Sulfanilamide), היעיל להשמדת חיידקים מסוימים. בעקבות תגלית זו



הילה וייל

וגילוי הפניצילין, נורתה יריית הפתיחה לשימוש בתרופות אנטיביוטיות ולייצור תעשייתי של תרופות בכלל. רוקח וחוקר אמריקאי, שביקש לתת מענה לדרישת השוק לסולפנילאמיד בצורה נוזלית, הכין תכשיר מומתק בטעם פירות יער על ידי המסת החומר הפעיל ב־diethylene glycol, מבלי לבדוק את רעילותו. התכשיר Elixir Sulfanilamide הושק בשוק האמריקאי בספטמבר 1937 וניתן על ידי רופאים לחולים שמרביתם ילדים. במהרה הגיעו למנהל הפדרלי דיווחים על מותם של יותר ממאה מן המטופלים בתכשיר בשל



התכשיר לרישום או לאחר חידוש רישומו, מופנה הטיפול בשחורה של כל אחת מאצוות התכשיר ל-QP. בפועל, ה-QP מבצע מעין מבדק (audit) בטרם שחורה של כל אצווה, על מנת לוודא כי היא עומדת בתנאי רישום התכשיר ובדרישות החוק לייצור בתנאי GMP. הנושאים שאותם סוקר ובודק ה-QP לפני שחרור אצווה כוללים בין היתר את אתרי הייצור, האריזה, האנליזה והשחרור והתאמתם לתיק הרישום; פרטי ספקי חומר הגלם הפעיל; מפרט האריזה, הכולל את סוג חומרי האריזה וכן את הצורך בהתאמת אריזה; עמידת האצווה במפרט השחרור האנליטי; הצהרת QP של היצרן כי האצווה יוצרה לפי תנאי GMP ולפי תיק הרישום, וכי לא אירעו חריגות מגורריות או קריטיות בעת ייצורה ובדיקתה. ה-QP נדרש להכיר את תיק הרישום היטב ולעקוב אחר השינויים החלים בתיק הרישום ומועד יישומם. היכרות ה-QP עם מדדי האיכות

מוכרות על ידי הרשויות הרגולטוריות באירופה, ולהיפך - הבדיקה האנליטית של תכשירים ממדינות המוכרות בישראל מייתרת את הצורך לבצע בדיקות אנליטיות לצורך שחרורם של תכשירים מיובאים. עם זאת, כיוון שישראל אינה חברה ב-EU, שבו שחרור אצווה על ידי QP באחת מהמדינות החברות מוכר כשחרור רשמי על ידי המדינות האחרות, ה-QP בישראל נדרש לבצע שחרור מחודש - re-certification של אצוות מיובאות. במאמר זה אנסה לעמוד על כמה מההיבטים שבהם בא לידי ביטוי השיפור באיכות תכשירים רפואיים מיובאים בעקבות מהפך ה-QP בישראל.

תיק הרישום ושחרור אצוות לשיווק על ידי היבואן

תהליך רישומו של תכשיר בישראל מתחיל בהגשת התיק לאישורו של משרד הבריאות בידי הרוקח הממונה. לאחר אישור

ב-2013, וכיום על מנת לקבל אישור ל-QP יש להציג ניסיון מוכח של שנתיים בתעשייה הפרמצבטית. במקביל להחלת הנוהל, הורחבה במשרד הבריאות היחידה לפיקוח על תנאי ייצור נאותים ותדירותן של ביקורות GMP תוגברה, בין היתר, וכוללת ביקורות פתע אצל יבואני תרופות ויצרני תכשירים רפואיים. אנו בעיצומו של תהליך המציב רף חדש וגבוה יותר לעמידה בכללי GMP והמעביר את האחריות לאיכותן של תרופות משוקות ממשרד הבריאות אל ה-QP של היבואנים והיצרנים. רף הדרישה נובע מהצורך לעמוד בסטנדרטים של הרשות האירופית עם הצטרפותה של ישראל ל-PIC/s (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme בשנת 2009. בתהליך שהחל אז ונמשך עד היום, חתומה ישראל על הסכם של הכרה הדדית מול הרשות האירופית: ביקורות על ידי הרשויות הרגולטוריות בישראל



של התכשיר, בנוסף לנתונים המוגשים בתיק הרישום, מעמיקה בזכות הסקירה של דו"חות האיכות השנתיים של היצרן PQR, Quality Review. דו"חות אלו מסכמים את רמת האיכות כפי שהיא מתבטאת במספר החריגות ובמספר האצוות שנפסלו בייצור, לדוגמה, כמו גם בשינויים בתהליך הייצור, במכשור הייצור, בספקי חומרי הגלם ועוד. חברות גלובליות מייצרות ומשווקות תכשירים רפואיים לכל העולם. דרישות השוק או הדרישות של רשויות הבריאות המקומיות עשויות להיות שונות ממדינה למדינה. כפועל יוצא, חברות גלובליות מתחזקות מפרטי שחרור שונים עבור כל ארץ ייצוא, ואחריות של ה-QP היא לוודא כי האצווה המיועדת לישראל, שהיא רק אחד מן השווקים הגלובליים - ולא הגדול שבהם, כמובן - עומדת בתנאי תיק הרישום. ה-QP מוודא כי האצווה יוצרה לפי המפרט הרשום בישראל, לפי הנתונים בתעודת האנליזה ובתעודת התאימות - Certificate of Conformance. למעשה, ה-QP תורם לשימור ולחיזוק של "משולש הזהב" השותף בייצור תכשירים שעומדים בדרישות GMP, ושצלעותיו כוללות את הרגולציה (רישום), בקרת האיכות (Quality Control, QC) והבטחת איכות (Quality Assurance, QA). במשך מחזור חייו של תכשיר משווק, חלים שינויים הנעים בין שינויים מינוריים, כגון הוספת סיומת מסחרית לשם היצרן, ועד לשינויים מגוריים, כגון קיצור חיי מדף או עדכון פרופיל אי-הניקיונות. לאחר אישור השינויים המוגשים על ידי הרוקח הממונה ומאושרים על ידי משרד הבריאות, ה-QP עוקב אחר תאריך יישומם ומוודא כי המידע על השינוי, שאושר על ידי הרגולציה, הוטמע במפרט בקרת האיכות המעודכן ואושר שחרורה של האצווה לאחר העדכון על ידי מערכת האיכות של היצרן. כל זאת, כמובן, במסגרת הזמן שהוגדר בהתחייבות ליישום השינוי מול משרד הבריאות.

Good Distribution Practice (GDP)

ישראל, בתור ארץ ים תיכונית שבה שורר אקלים חם מרבית השנה, מהווה אתגר מבחינת שמירה על תנאים נאותים במסלול שילוחם של תכשירים רפואיים. בכפר הגלובלי שבו אנו חיים, מכולה המכילה

הנוהל המחייב במדינות ה-EU ובארה"ב^{9,11}, קובע כללים ברורים לתפעול ואיפיון המסלול למשלוח תכשירים רפואיים. כפי שניתן להבין, עמידה בתנאי GDP היא נדבך נוסף ומחייב לא פחות מעמידה בתנאי GMP בייצור תכשירים רפואיים. כללי GDP מחייבים את יצרן התכשירים הרפואיים לבצע ולידציה (תיקוף) של תהליך משלוח התכשירים, על ידי בדיקתו בתנאי אקלים שונים וקיצוניים, ואיפיון צורת משלוח התכשירים - אם בתיבות קירור ייעודיות או במכולות המחוברות לחשמל ושומרות באופן אקטיבי על תנאי האחסון הנדרשים, או באופן פאסיבי על ידי כיסוי המשטחים במשלוח בשמיכות תרמיות. על מנת לוודא כי מסלול המשלוח יתופעל באופן הנדרש, הן היצרן והן היבואן נדרשים להסמיך את הספקים העוסקים בשילוח ובהפצה - מן המפעל אל הנמל בישראל, משם למחסן התרופות ובסופו של דבר לבתי המרקחת - בתהליך הכולל מבדקים וחתימה על הסכמי איכות. כלי איכות נוסף הוא מבדקי יציבות של תכשירים רפואיים בתנאי קיצון ובמחזורי של קפיאה וחימום לסירוגין. יצרני תרופות המייצאים למדינות ברחבי העולם בתנאי אקלים שונים לפי הגדרות ICH Guidelines¹² דואגים לביצוע מבדקים אלו על מנת לספק נתונים תומכים ביציבות תכשיריהם לאורך חיי המדף גם לאחר חשיפה לטמפרטורות חריגות. לאור זאת, ה-QP יכול להסתמך על נתוני היציבות המואצת בעת שחרור אצווה שנחשפה לטמפרטורה חורגת, או לשלוח דוגמה לביצוע אנליזה חוזרת על ידי היצרן.

משלוח תרופות עשויה לצאת במסלול ימי מאונטריו, קנדה ולמצוא עצמה כעבור כחודש בנמל אשדוד בישראל, וזאת לאחר מסע מגוון שכלל עצירות בנמלי ביניים בספרד ובאיטליה. גם משלוחים אוויריים צפויים לעבור מספר נמלי תעופה ומחסני ביניים, למשל בבלגיה או בגרמניה בדרכם אל מחסן התרופות בישראל. רכיב מהותי באישור איכותה של אצווה ועמידתה בתנאי הרישום הוא נתוני הטמפרטורה התקינים המתקבלים מפריקת רגשי הטמפרטורה, ועל ה-QP להצהיר בפני משרד הבריאות כי צורפו רגשי טמפרטורה למשלוח. טיפול בחריגות טמפרטורה הוא לחם חוקן של ה-QP. בעוד שחריגות בייצור, באריזה או באנליזה של התכשירים הרפואיים הן בתחום אחריותו של ה-QP של המפעל המייצר, הרי שבקרה של חריגות בתנאי המשלוחים הן באחריותו הכמעט בלעדית של ה-QP בישראל בבואו להחליט האם חלה השפעה לרעה על איכות התכשיר. חריגות בתנאי המשלוח כוללות לא רק טמפרטורות גבוהות יותר או נמוכות יותר מתנאי האחסון הרשומים, אלא גם חריגות המתבטאות בהיעדר רגשי טמפרטורה או בכמות רגשים שלא לפי ההסכם עם חברת השילוח או עם היצרן. סוג נוסף של חריגה הוא רגשי טמפרטורה שלא הופעלו או רגשי טמפרטורה שאינם מכוילים לתנאים הנדרשים להובלת התכשירים, הן מבחינת משך השילוח, שעשוי להימשך כחודש, והן מבחינת טווח הטמפרטורות. נוהל Good Distribution Practice, GDP,

אך בכך המעקב אחר האצווה והאחריות לאיכותה אינם מסתיימים: לרוב, כאשר תכשיר נחשף לתנאי קיצון, כגון תכשיר שתנאי אחסונו בטמפרטורת החדר נחשף לטמפרטורת משלוחים הגבוהה מ-40 מעלות, יש להמשיך ולעקוב אחר יציבותו ועמידתו במפרט האנליטי לאורך חיי המדף. זו אחת מהפעולות ארוכות הטווח שהיא באחריותו של ה-QP כפעולה מתקנת של חריגות טמפרטורת המשלוחים. כך, במקרה הגרוע ביותר, אם תתגלה תוצאה החורגת מהמפרט (OOS, Out of Specification), יוכל ה-QP להכריז על החזרה מהשוק (Recall) של האצווה על מנת להבטיח את השמירה על בריאות המטופלים.

מפרט אריזה והתאמת אריזה

איכותם של תכשירים רפואיים לאורך חיי המדף נשמרת בראש ובראשונה בזכות אריזתם הייעודית. על ה-QP הסוקר את תיק האצווה לוודא כי מפרט חומרי האריזה, תהליך האריזה וחומרי האריזה זהים לנתונים שאושרו על ידי משרד הבריאות בתיק הרישום. כיוון שישראל היא שחקן קטן בשוק העולמי, חברות בינלאומיות עשויות ליזום שינויים בהרכב חומרי האריזה ובאתרי האריזה ללא התחשבות בנתוני הרישום בישראל. שינויים אלו לא יהיו גלויים לעין החולים, כמובן, אך מבחינת ה-QP יש לעקוב אחריהם ולאשר את התאמתם על מנת לערוב לאיכות התכשירים לאורך חיי המדף. שינויים מגזריים בחומרי האריזה עשויים לכלול הוספת התוויות, החמרות בעלון, קיצור או הארכת חיי מדף או שינויים בהוראות האחסון. שינויים מינוריים יותר כוללים, בין היתר, שינוי גרפי באריזה, שינוי שם מסחרי של היצרן או שינוי כתובת היבואן. כל השינויים באשר הם, בין מגזריים או מינוריים, מחייבים את מעורבותו של ה-QP החל משלב היוזמה לביצוע השינוי, דרך מעקב אחר האישור של חומרי האריזה ועד לשלב הגעת האצווה עם חומרי האריזה או העלוניו המעודכנים. הנהלים העדכניים של משרד הבריאות לקבלת אישור לאצווה ראשונה ולהודעה של שינוי בחומרי אריזה^{13,14} מחייבים את ה-QP להגיש אצוות אלו

לאישור משרד הבריאות, להבדיל מן הגרסה הקודמת של הנוהל, שבה האחריות לאצווה ראשונה הייתה מוטלת על הרוקח הממונה של בעל הרישום. תכשירים מיובאים המכילים מידע מודפס בשפת ארץ הייצור, צריכים לעבור תהליך של התאמת אריזה על ידי הדבקת תוויות או החלפת עלונים לנוסח המאושר בישראל. תהליך התאמת אריזה מוגדר כתהליך ייצור המתבצע לפי כללי GMP, וה-QP מחויב לסקור תהליך זה לפני השחרור של אצווה מותאמת. דרישה נוספת של משרד הבריאות מוגדרת בתקנה 20 לסימון תכשירים רפואיים בארבע שפות¹⁵, שנכנסה לתוקף במאי 2013. מטרת התקנה הייתה הנגשת המידע על אריזות תכשירים רפואיים על ידי סימוןם בעברית, בערבית, באנגלית וברוסית. במבצע שארך חודשים ספורים, הותאמו מחדש אלפי אריזות של תכשירים רפואיים על מנת לעמוד בתקנה זו. הייתה זו אחריותם של ה-QP של היבואנים לאשר את מפרט התוויות והתאמתן לדרישות החוק ולדרישות תיק הרישום של כל תכשיר, לפקח על תהליך ההדבקה ולאשר שחרור מחודש של התכשירים המותאמים.

אחריות מתמשכת לאיכות

לכאורה, אחריותו של ה-QP תמה עם החתימה על תעודת האצווה וההודעה

למשרד הבריאות על שחרורה. אך לא כך הדבר: ה-QP נדרש להמשיך ולתת מענה לאירועים העלולים להשפיע על איכות התכשירים לאורך שרשרת ההפצה. אלו עשויים לכלול דיווח על יחידות פגומות המתקבל מבתי המסחר לתרופות, דיווח מבתי מרקחת על חריגות טמפרטורה באחסון תכשירים בקירור, או תלונות איכות ממטופלים. על מנת לתת מענה מקצועי ומקיף, ה-QP מפעיל את שיקול דעתו ואת ניסיונו, תוך כדי שימוש במערכת האיכות ובהערכת סיכונים, על מנת לאפיין את רמת הסיכון למטופל ולשאוף להקטינה עד כמה שניתן.

העתיד לפנינו

מה צופן העתיד? מבט חטוף במתרחש במדינות אירופה מגלה שיש עוד למה לשאוף¹⁶. ישנן מדינות שבהן נדרש ה-QP לעבור הכשרה ייעודית: QP שעבר הכשרה לשחרור טבליות לא יוכל לעבור להיות QP לשחרור תכשירים להזרקה ללא תקופת הכשרה שבסופה עליו לעמוד למבחן. לעומת זאת, על מנת להיות QP בישראל, יש להוכיח ניסיון של שנתיים בתעשייה. אך נדמה שלמרות פרק הזמן הקצר יחסית שעבר מאז יישום חוק QP בארץ, חלה התקדמות ניכרת בהטמעת כללי GMP וסטנדרטים בינלאומיים לאיכות תכשירים רפואיים. ■

מקורות:

1. "Wallace Reveals How Federal Agents Traced Elixir to Halt Fatalities". New York Times. November 26, 1937
2. The 1938 Food, Drug, and Cosmetic Act, Legislative History, vol. 2, p. 93.
3. Code of Federal Regulations, <http://www.ecfr.gov>
4. תקנות הרוקחים (תנאי ייצור נאותים) ה'תשס"ט 2008. www.health.gov.il/LegislationLibrary/Rokhut27.pdf
5. Ex-004/04, אישור אצווה לשיווק ע"י היבואן, www.health.gov.il/hozer/EX004_04.pdf
6. EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines.
7. <http://www.picscheme.org>,
8. Agreement on Conformity of Assessments and Acceptance of Industrial Products, effective January 2013.
9. European Commission Guideline 2013/C 343/01.
10. USP General Chapter <1083> Good Distribution Practices, Chapter <1079> Good Storage and Shipping Practice.
11. WHO, Good Distribution Practice for Pharmaceutical Products.
12. ICH Guidelines Q1: Stability Testing.
13. נוהל 9. הודעה על אצווה ראשונה. www.health.gov.il/hozer/DR_9.pdf
14. נוהל 118. הודעה על שינוי תיווי ואריזה של תכשיר משוק. www.health.gov.il/hozer/DR_118.pdf
15. תקנה 20. סימון אריזות של תכשירים רפואיים.
16. Qualified Persons in Europe Association Forum: <http://www.qp-association.eu>



פיטר בלאו

תכשירי 29ג' – משמעות השינויים בדרישות היבוא והשיווק

תקנה 29 לתקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו-1986 מאפשרת יבוא ושיווק תכשירים רפואיים (להלן "תכשירים"), שאינם רשומים בפנקס התרופות של מדינת ישראל. תקנה 29 מונה את החריגים לעיקרון רישום תכשירים, בין היתר:

- יבוא ושיווק תכשירים שאינם רשומים בישראל
- שימוש בתכשירים רשומים שלא על פי התוויתם המאושרת (off label)
- שימוש בתכשירים רשומים שלא על פי תנאי רישומם

1. חשיבות המסלול לייבוא ולשיווק תכשירים רפואיים שאינם רשומים בארץ

אם כך, בדומה למדינות מפותחות רבות בעולם, גם בישראל קיים מסלול רשמי לשימוש בתרופות, אשר נתוני היעילות, הבטיחות והאיכות שלהן לא נבדקו על ידי רשות הבריאות המקומית. באופן זה יכול החולה לקבל טיפול מותאם למצבו הרפואי, בדרך כלל טיפול מציל חיים ו/או כרוני. במקביל, עומדים בפני הצוות הרפואי פתרונות וכלים טיפוליים מגוונים יותר, אשר במקרים לא מעטים הם אלו שקובעים את הצלחת הטיפול ומשפיעים ישירות על איכות חייו של המטופל, ואף מאפשרים הארכת חיים של חולים הסובלים ממחלות קשות ואשר נשקפת סכנה לחייהם.

יחד עם זאת, חשוב לזכור כי שימוש לא זהיר ולא מבוקר בתרופות שאינן רשומות ו/או בהתוויות שלא אושרו עלול להוביל לעיתים להחמרה במצבו הרפואי של המטופל, זאת בעיקר מהסיבה שתורפות אלו ונתוני האיכות, היעילות והבטיחות שלהן לא עברו בדיקות מעבדה והערכה מקצועית על ידי

הגורמים האמונים על כך במשרד הבריאות ואף לא על ידי היבואן. אין מעקב שגרתי אחר שינויים בפרופיל היעילות והבטיחות של תרופות אלו ולא ניתן להבטיח כי מידע בטיחות חדש שפורסם בחו"ל ועלול להשפיע על שיקולי הצוות הרפואי לשימוש בתרופה, אכן זמין בנקודת הזמן הקריטית של קבלת ההחלטה על הטיפול.

זכור לי היטב האירוע הטרגי של קריסת הגשר מעל נחל הירקון בעת טקס הפתיחה של המכביה ה-15 בשנת 1997, בו קיפחו את חייהם 4 ספורטאים ו-69 נפצעו. המפורסמת שבהם היא האוסטרלית סאשה אלטרמן, אשר נפגעה באופן אנוש ועברה למעלה משלושים ניתוחים. כיוון שהגשר חבט במים, נוצרה מערבולת וחומרים רעילים מתחתית הירקון עלו מעלה. הפגיעה בבריאותה של סאשה, כמו גם של ספורטאים אחרים ששהו במים, הייתה חמורה. סאשה טופלה בתכשירים אנטיביוטיים שהיו זמינים באותה תקופה מקבוצות תרופיות שונות, אך הרופאים לא הצליחו להיפטר מזיהום חיידקי בראשה, אשר סיכן את חייה. התפנית במצבה של סאשה חלה עם תחילת הטיפול

בתרופה שהייתה בשלבי מחקר קליני מתקדם ולא אושרה עדיין על ידי רשויות הבריאות בעולם, Trovafloxacin (שם מסחרי TROVAN®) - אנטיביוטיקה מקבוצת ה-fluoroquinolones. חייה של סאשה ניצלו! למרות הצלחה זו, לא שפר גורלה של Trovafloxacin, והתרופה הוצאה מהשוק זמן לא רב לאחר שאושרה בארה"ב ובאירופה עקב תופעות לוואי של רעילות כבדית. מקרה מרגש אחר בו זכיתי ליטול חלק התרחש בשנת 1998, בעת ששימשתי כרוקח הממונה של חברת תרופות צעירה שזה אך הוקמה בישראל, פיזר ישראל. ביום חמישי פנתה אליי הרוקחת האחראית של המרכז הרפואי סורוקה, ופרסה בפניי את מצבה ההולך ומדרדר של חולה בשנות הארבעים לחייה, אשר סובלת מזיהום חיידקי שעמיד לטיפולים האנטיביוטיים האגרסיביים ביותר שעמדו לרשות הצוות המטפל. בדיקות המעבדה העלו כי שילוב של ampicillin (מקבוצת הפניצילינים) ו-sulbactam (מעכב ביתא-לקטאמאז) עשוי להציל את חייה. לוח הזמנים היה קריטי, משום שהיה צורך לייבא את התרופה, שעדיין לא נרשמה

בישראל, בפרק זמן של 24 שעות. נרתמו (הצוות הולוגיסטי והרגולטורי בפייזר) מיד למשימה מאתגרת זו. לאחר קבלת אישור משרד הבריאות לייבוא התכשיר UNASYN® מטורקיה, פנינו לקולגות בחברת פייזר הממוקמת באיסטנבול על מנת שידאגו למשלוח דחוף של התרופה. הבעיה הייתה בזמינות טיסה לישראל. לאחר מספר לא מועט של שיחות טלפון לחברות תעופה שונות, הצלחנו להעלות את המשלוח, תחת השגחתו האישית של הטייס בחברת התעופה Malev ההונגרית, כאשר התרופה יוצאת מאיסטנבול אל בודפשט ומשם לישראל. בנתב"ג המתין למשלוח רכב ייעודי, אשר הוביל את התכשיר UNASYN® אל המרכז הרפואי סורוקה. ביום שישי החל הטיפול בחולה, ובסופו שוחררה לביתה לשמחת כולנו. המקרים לעיל מעידים עד כמה חיוני להסדיר אף את תחום האיוכות הקשור לתרופות שאינן רשומות בישראל. לתרופות אלו עשויות להיות הצלחות מרשימות, אך יש לקחת בחשבון גם את הסיכונים הטמונים בטיפול תחת תקנה 29.

2. שינויים במסלול לייבוא ולשיווק תכשירים רפואיים שאינם רשומים בארץ

חוזר המנהל הכללי של משרד הבריאות משנת 2007 "אישור תכשיר רפואי על פי תקנה 29 לתקנות הרוקחים" מונה 3 דרישות בלבד מגורם הרוכש תרופה שאינה רשומה בישראל על מנת להבטיח את איוכות התרופה:

- א. הרכש יבוצע ממדינה מוכרת כהגדרתה בתקנות הרוקחים.
- ב. הרכש יהיה ממפעל או מבית מסחר לתרופות מוכר על ידי הרשויות בארצו.
- ג. כל אצווה מכל משלוח תלווה בתעודת איוכות של היצרן.

ב־13 במרץ 2014 הפיץ אגף הרוקחות טיוטה לנוהל חדש "רכש מוסדי ורכש פרטי של תכשירים על פי תקנה 29 לתקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ד-1986" לצורך קבלת הערות גורמים בשוק הפארמה, כחלק מהכוונה להסדיר תנאים מקיפים לאבטחת איוכות של תכשירים המיובאים במסלול זה, כולל תנאי שיווקם.

ב־13 באפריל 2014 פרסם אגף הרוקחות את הנוהל הסופי, אשר שמו שונה ל"אבטחת

איוכות ייבוא מוסדי ופרטי של תכשירים על פי תקנה 29 לתקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ד-1986", ומזוהה כנוהל מספר 129. תחולת הנוהל נקבעה ל־13 באוקטובר 2014. ב־18 ביוני 2014 עדכן אגף הרוקחות את נוהל 129, שזה אך אושר: בעקבות מקרים שבהם יובאו לישראל תחת תקנה 29 אצוות של תכשירים עבורם נמצאו שינויים בהשוואה לאצוות אותם תכשירים המשווקים בחו"ל, החליט משרד הבריאות להקדים ב־4 חודשים (במקום 13 באוקטובר 2014) את הדרישה לכך שאצווה המיובאת לישראל תהיה חלק מאצווה המשווקת במדינה מוכרת בחו"ל. אם כך יבואן יקבל אישור יבוא תחת תקנה 29 אך ורק לאצוות המותרות לשיווק ומשווקות בפועל במדינה מוכרת. במקרים חריגים בהם קיים הכרח כי אצווה תיוצר באופן בלעדי עבור ישראל, קבע הרגולטור כי הרוקח האחראי (QP) של בית מסחר לתרופות בעל אישור יצרן/יבואן יגיש בקשה מקדימה בנושא, ומשרד הבריאות ישקול כל בקשה לגופה.

החל מיוני 2014 יבואן אשר התכשירים שבכוונתו לייבא עומדים בתנאי נוהל 129 יכול להגיש במערכת המקוונת (הנקראת "מסלול") בקשה לייבוא תקופתי על פי תקנה 29 אליה עליו לצרף נספח 1 לנוהל 129 (בקשת אישור יבוא מאגף הרוקחות) חתום על ידי הרוקח האחראי. חשוב לציין כי אישור משרד הבריאות מתקבל באופן מהיר, תוך 24-48 שעות.

3.1 יבוא מוסדי לפי הנוהל 129

אם קיימים יותר מ-50 מטופלים, יש לראות בייבוא יבוא מוסדי. אחד השינויים המהותיים בהשוואה לפרקטיקה הנהוגה עד להחלת הנוהל, היא הדרישה לייבוא באמצעות בתי מסחר בעלי אישור יצרן/יבואן בלבד. כפועל יוצא מכך, אותם גופים שמייבאים כבר תקופה ממושכת תכשירים תחת תקנה 29 או גורמים המעוניינים להתחיל לייבא תכשירים שאינם רשומים מחויבים להקים מערכת איוכות העומדת בדרישות GMP - תנאי יצור נאותים - שקבע משרד הבריאות בתקנות הרוקחים, ולהעסיק רוקח אחראי (QP). מדובר אם כן על דרישה לשדרוג של רמת הבקרה על תהליכי הייבוא, ההובלה, האחסון וההפצה של תכשירים שאינם רשומים והמיובאים תחת תקנה 29

באופן די דומה לזה של תכשירים הרשומים בפנקס התרופות של מדינת ישראל: על היבואן לפעול על פי נהלים רשמיים (SOPs) שקבע ועל פי חוזי איוכות מול הגורמים השונים המעורבים בתהליך, כגון היצרן, חברת השילוח הבינלאומי, המוביל המקומי ועוד.

כפי שצוין לעיל, על היבואן להציג בעת הגשת הבקשה לאישור הייבוא אסמכתא המעידה על רישום התכשיר במדינה מוכרת [כהגדרתה בתקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ד-1986], כמו גם הצהרה על **שיווק בפועל** של האצווה במדינה מוכרת. באישור חריג של מנכ"ל משרד הבריאות או מי שהוסמך על ידו מאפשר משרד הבריאות לייבא אצווה גם אם יוצרה במיוחד ובמלואה עבור ישראל. במקרה זה על היבואן לצרף לבקשה לייבוא תעודת אנליזה עם תעודת שחרור של QP, והצהרה על עמידה בתנאי הרישום במדינה מוכרת.

משרד הבריאות מגדיר מיהם הגופים שמהם ניתן לרכוש תכשירים שאינם רשומים בישראל על פי סדר העדיפות הבא: 1. יצרן. 2. בעל הרישום בחו"ל. 3. בית מסחר המהווה מפיץ מורשה במדינה שממנה מייבאים.

שינוי חשוב נוסף הוא הדרישה **לקיום חוזה** בין היבואן לאחד משלושת הגופים שצוינו לעיל ובו **התחייבות הספק במדינה מוכרת לדווח על כל מידע בנושאי בטיחות ואיוכות** הקשור לתכשיר כאמור בתקנה 26' ותקנה 26 יא' (ד') לתקנות הרוקחים.

הנוהל עוסק אף בפן ההובלה והאחסון של תכשירים המיובאים תחת תקנה 29: בדומה לתכשירים רשומים, מחייב משרד הבריאות את היבואנים לעמוד בתנאי הובלה והפצה **נאותים (GDP)**, לאחסן את התכשירים בהתאם להנחיות היצרן, ולצרף **אוגרי טמפרטורה** לכל משלוח לצורך תיעוד רציף של הטמפרטורה מהשלב שבו האצווה יצאה מהמחסן בחו"ל ועד הגעתה לבית המסחר המקומי בעל **אישור יצרן/יבואן**.

אם כך, בנוסף לתעודת אנליזה המעידה על איוכותה של האצווה המיובאת, ה־QP מטעם היצרן או הספק בחו"ל צריך לצרף לכל משלוח הצהרה על כך שהאצווה נבדקה, הותרה לשיווק ומשווקת בפועל במדינה מוכרת, אוחסנה והובלה לישראל בהתאם לעקרונות ה־GDP הנהוגים באותה מדינה ועל פי המפרטים של היצרן, וכי לא אירעו

גופים שמייבאים נבר תקופה ממושכת תכשירים תחת תקנה 29 או גורמים המעוניינים להתחיל לייבא תכשירים שאינם רשומים מחויבים להקים מערכת איכות העומדת בדרישות GMP – תנאי יצור נאותים – שקבע משרד הבריאות בתקנות הרוקחים, ולהעסיק רוקח אחראי (QP)

חריגות לאורך הייצור, האריזה והבדיקות האנליטיות, לרבות חריגות המצדיקות החזרה מהשוק.

בדומה לדרישות משרד הבריאות הנוגעות לתכשירים רשומים, על היבואן חלה החובה לשמור דוגמא אחת מכל אצוות תכשיר המיובאת על פי תקנה 29 לפרק זמן של שנה מעבר לתאריך התפוגה, אלא אם הכמות המיובאת קטנה מ-500 יחידות.

דרישה חדשה זו נודעה להבטיח אפשרות לבדיקת האצווה אם יתקבל דיווח על פגם כלשהו. משרד הבריאות רשאי להורות ליבואן לבצע בדיקות מדגמיות לאצוות מיובאות סמוך למועד שיווקן בישראל.

“חידוש” מהותי נוסף נוגע לחובת **שחרור רשמי** של אצווה מיובאת תחת תקנה 29 על ידי **רוקח אחראי (QP)** של בית המסחר לתרופות בעל אישור יצרן/יבואן. במסגרת תהליך השחרור לשיווק בישראל על הרוקח האחראי לוודא:

- תקינותם של הפרטים שצוינו לעיל
- כי לאריזה צורף עלון בשפה האנגלית או לאשר את תקינות תרגום העלון לאנגלית אם התקבל עלון בשפה אחרת.
- כי צורף “דף מידע למטופל” בשפות עברית וערבית לכל אריזת תכשיר המנופק בקהילה ואשר מסווג כטוקסיקה או ספרגדה, וכי תוכנו תואם לעלון המקורי של היצרן והתרגום אושר על ידי מתרגם מקצועי. לחילופין, ה-QP ידאג לפרסם דף מידע באופן ממוחשב ולהבטיח את זמינותו למטופלים של המוסד הרפואי בו מנופק התכשיר.
- משרד הבריאות הגדיר את הנתונים שדף המידע יכלול, בין היתר: התוויה, הוראות שימוש, אפשרות לחצייה/כתישה, התוויות נגד, אזהרות, תופעות לוואי ידועות ותנאי אחסון. [תחולת הדרישה לדף מידע היא מ-1 באפריל 2015]
- כי על אריזת התכשיר מופיע השם הגנרי באנגלית. נדרש אישור של משרד הבריאות לסימון השם הגנרי באותיות לטיניות
- כי אריזת התכשיר מפרטת חוזק וצורת מתן (באנגלית) כמו גם את תוקף התכשיר (באנגלית או בלטינית).
- חשוב לזכור כי לא ניתן לייבא תכשירים שאינם מסומנים כנדרש, כגון: בקבוקונים, אמפולות או בליסטרים בודדים (שאינם

ארזים), למעט במקרים חריגים המחייבים אישור מוקדם של משרד הבריאות, ובתנאי שהיבואן מחזיק ברשותו אישור של משרד הבריאות לביצוע תיווי ראשוני או שניוני.

משרד הבריאות באמצעות נוהל 129

מטיל על היבואנים את האחריות:

- א. לבצע החזרה מהשוק במידת הצורך (ראה/י בהמשך).
- ב. לבצע מעקב תרופתי תקופתי.
- ג. לספק הצהרה המעידה על בטיחותם של תכשירים המכילים חומרים מהחי, אשר עלולים לגרום להידבקות ב־BSE (bovine spongiform encephalopathy).
- ד. לקבל תעודת שחרור רשמית של חיסונים ומוצרי פלסמה, החתומה על ידי הרשות במדינה ממנה נעשה הייבוא (כגון אישור OMCL – official medicines control laboratories).
- ה. לתעד את הכמויות, המחירים והחשבוניות של התכשירים המיובאים תחת תקנה 29, ולהציגם למשרד הבריאות במידת הצורך.

נוהל 129 פונה גם ל**רוקח המנופק** תכשירים תחת נוהל 29 **בקהילה** ומדגיש כי חלה עליו החובה להסביר למטופל אודות התרופה (כאמור בנוהל 112 “תשאל והדרכה רוקחית בעת ניפוק תרופות בבית המרקחת), ולציין בפני המטופל כי התרופה יובאה במסגרת מסלול 29 מוסדי על כל המשתמע מכך.

3.2 יבוא פרטני וטיפול חמלה לפי נוהל 129

אם ישנם פחות מ-50 מטופלים, הייבוא יחשב לייבוא פרטני. לסוג תכשירים זה קיימות דרישות מקלות, בין היתר: א. אפשרות לייבא מבית מרקחת אשר אושר על ידי הרשות המקומית במדינה מוכרת למכירת תרופות בארץ המוצא ולייצוא.

- ב. אין חובת רישום במדינה מוכרת.
- ג. אפשרות לקבל אישור בדיעבד ממשרד הבריאות בנוגע לסימון שם גנרי באותיות לטיניות על גבי אריזת התכשיר (עבור תכשירים מצילי חיים ודחופים).
- ד. אין חובת קבלה של תעודת שחרור רשמית של חיסונים ומוצרי פלסמה חתומה על ידי הרשויות במדינה ממנה נעשה הייבוא.
- ה. אין חובה לצרף לאריזה עלון בשפה האנגלית או דף מידע למטופל.
- ו. אין חובה כי אריזת התכשיר תציין את החוזק וצורת המתן באנגלית.

נוהל 129, בדומה לנוהל 3 “הודעה על פגם; החזרת תכשיר מן השוק” ולתקנה 26 יא’ לתקנות הרוקחים, מדגיש שוב את אחריות של היבואן/הרוקח האחראי לכל מקרה של חשד לפגם באיכות התכשיר שיובא תחת תקנה 29, בין היתר: הכנת נוהל רשמי התואם לדרישות משרד הבריאות, בדיקת המלאי, איתור צינורות ההפצה והכמויות שהועברו אליהם, איתור אנשי הקשר בצינורות ההפצה, ניסוח הודעה לפרסום פומבי או לצינורות השיווק, איסוף התכשיר מצינורות ההפצה, ספירתו ותיעודו, ולבסוף דיווח לרוקח המחזיז ולמכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה.

לסיכום, השינויים האחרונים שיזם משרד הבריאות נועדו להגביר את הפיקוח על תהליכי הייבוא, ההובלה וההפצה של תכשירים על פי תקנה 29. במקביל, נדרשים היבואנים להיערכות מתאימה, ולהשקעת משאבים לצורך עמידה בדרישות האיכות החדשות. תהליך זה הוא חלק מהיעד שקבעו הרשויות בישראל לצמצום ממדי השימוש בתכשירים תחת תקנה 29, ולעידוד רישומם של תכשירים המיובאים במסלול זה. ■

medic

Home



index



Video



My Medic



Search



Search by brand, generic ingredient, drug class or manufacturers



אתר מדיק



מדיק מובייל



ספר מדיק

medic.co.il | הרשמו עכשיו באתר וקבלו מנוי שנתי בהנחה מיוחדת

מדיק הוצאה לאור בע"מ | טלפון: 09-9581960 | לרכישת מנוי: רוני יחזאל-זמיר 054-7568656 | דוא"ל sales@medic.co.il

מעדויות לפרקטיקה – תרומתו של הרוקח הקליני לשיפור איכות הטיפול התרופתי – הלכה למעשה



ד"ר ענבל פרחי דמארי



ד"ר מראם סלמה



ד"ר אולגה ברודסקי



ד"ר אלינה אמיתי

ד"ר אלינה אמיתי / ראש היחידה לרוקחות קלינית, מרכז רפואי מאיר, שרותי בריאות כללית

ד"ר אולגה ברודסקי / רוקחת קלינית, יחידת טיפול נמרץ כללי, מרכז רפואי מאיר, שרותי בריאות כללית

ד"ר מראם סלמה / רוקחת קלינית, חטיבה פנימית, מרכז רפואי כרמל, שרותי בריאות כללית

ד"ר ענבל יפרח דמארי / רוקחת קלינית, מכבי שרותי בריאות

ד"ר פאני אופק / רוקחת קלינית, מרכז רפואי אסף הרופא

ד"ר רן ניסן / רוקח קליני, מרכז רפואי גריאטרי שיקומי, בית רבקה, שרותי בריאות כללית

ד"ר אבי סוויד / מנהל תחום רוקחות קלינית, חטיבת הרפואה, קופת חולים מאוחדת

ד"ר שי מושל / רוקח קליני, חטיבת הרפואה, קופת חולים מאוחדת



ד"ר שי מושל



ד"ר אבי סוויד



ד"ר רן ניסן



ד"ר פאני אופק

ובתחומים רבים אחרים. גם בישראל, בדומה למדינות אחרות ברחבי העולם, לא אחת עלה נושא תרומתם המקצועית של הרוקחים הקליניים לאיכות הטיפול התרופתי וחשיבותם למערכת הבריאות. ב־2002 פרסם משרד הבריאות חוזר בנושא רוקחות קלינית ובו קבע כי הוא רואה חשיבות רבה להעסקתו ולהשתלבותו של הרוקח הקליני בצוות הרפואי הן בבתי החולים והן במרפאות

¹. תרומתו של הרוקח הקליני במגוון תחומים תוארה רבות בספרות המקצועית. הרוקח הקליני לוקח חלק פעיל לצד הרופא המטפל ובמסגרת צוותים רב תחומיים בשיפור איכות הטיפול התרופתי בקהילה ²⁻⁵, הטיפול בחולה הקשיש ⁶, פסיכיאטריה ⁷, טיפול נמרץ ⁸, שיפור תוצאים כלכליים ^{9,10}, שיפור איכות חיי המטופל ¹¹ ועוד. הרוקחים הקליניים זכו להכרה כ"משאב" חיוני בתחום בטיחות הטיפול התרופתי ¹²⁻¹³

לרוקחים הקליניים הכשרה ייעודית בתחום הטיפול התרופתי בחולה. הכשרה זו כוללת: עקרונות מדעיים מתחומי הפרמקולוגיה, הטוקסיקולוגיה, הפרמקוקינטיקה, הפרמקותרפיה ודגש על ההיבט הקליני בתחומים כגון: תהליכי המחלה, פרמקולוגיה קלינית, פרמקוקינטיקה קלינית, תקשורת, כלכלה רוקחית ומידע תרופתי. הכשרה זו מקנה להם את היכולת לשפר את איכות ובטיחות הטיפול התרופתי



מושכל באנטיביוטיקה. מעבר מטיפול אנטיביוטי תוך ורידי (IV) לטיפול פומי (PO) מהווה סטנדרט לאיכות הטיפול האנטיביוטי. למעט חולים במצב קליני קשה וחולים עם בעיות בספיגת התרופה דרך מערכת העיכול, על פי הספרות, קרוב ל-40% מהחולים המטופלים באנטיביוטיקה במתן תוך ורידי מתאימים לעבור להמשך טיפול פומי לאחר 2-3 ימים. IV Amoxicillin-Clavulanic acid

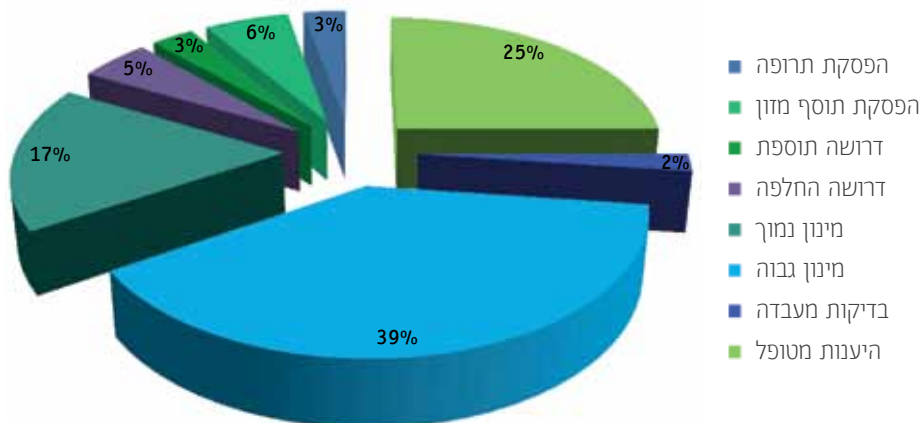
תרומתו של הרוקח הקליני בתחום המחלות הזיהומיות והשימוש באנטיביוטיקה

ארגונים מקצועיים כגון: Infectious Diseases Society of America (IDSA) ו-Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), חוזרים ומדגישים את חשיבות ההתערבות הפעילה של מרכזים רפואיים בשימוש

הקהילה. ב-2010, דוח מבקר המדינה התייחס לרוקחים קליניים המועסקים בבתי חולים ובקהילה כבעלי מקצוע שהוכיחו את חשיבותם וכדאיות העסקתם למערכת הרפואית.

כתבה זו באה לשפוך אור על הפרקטיקה שעומדת מאחורי העדויות בספרות ולתאר, הלכה למעשה, את פועלם של הרוקחים הקליניים לשיפור איכות ובטיחות הטיפול התרופתי במערכת הבריאות הישראלית.

תרשים 1: פילוח סוגי ההמלצות שניתנו במסגרת הפרויקט בקופת חולים מאוחדת



(Augmentin) נבחרה לצורך הביצוע של תהליך התערבות יזום במטרה לצמצם ימי שימוש באנטיביוטיקה תוך ורידית. היות ומדובר באחת מהאנטיביוטיקות הנמצאת בשימוש רחב בבית חולים הכרמל, ובנוסף לתרופה זאת זמינות ביולוגית גבוהה (כ-95%) במתן פומי, התרופה התאימה מבחינה אופטימלית לביצוע פיילוט התערבות. במהלך תקופת הפיילוט ריכזה ד"ר מראם סלאמה את כלל המטופלים שטופלו ב־ IV Augmentin בבית החולים, וביצעה הערכה של הטיפול תוך התייחסות לנקודות הבאות: התוויה רפואית לטיפול, האם ההתוויה מחייבת מתן תוך ורידי, התאמת מינון התרופה לתפקוד כלייתי, משך הטיפול האנטיביוטי והמחצית הקליני הכללי של החולה. במקביל במחלקות בית החולים נעשה תהליך הטמעה. הצוותים הרפואיים קיבלו הסבר על מהות וחשיבות המעבר מטיפול אנטיביוטי תוך ורידי לפומי. בתום חצי שנה מתחילת ההתערבות, נסקרו 187 טיפולים ב־ IV Augmentin: 28% לא היו זקוקים לטיפול תוך ורידי, ולאחר ההתערבות 64% מתוכם הועברו לטיפול פומי. בנוסף ב־14% מהמקרים ובזכות ההתערבות נעשתה התאמה של מינון התרופה לתפקוד הכלייתי של המטופל. למעבר מטיפול אנטיביוטי תוך ורידי לטיפול פומי יש מספר יתרונות, ביניהם: ירידה בעלויות הטיפול, קיצור משך האשפוז (והצורך להמשיך קבלת טיפול באשפוז). להפחתת משך האשפוז חשיבות רבה מאוד גדולה בהפחתת של סיבוכים הנובעים מהאשפוז עצמו (זיהומים) או מצורת המתן התוך ורידי (דלקות באזור החדרת העירוי - line phlebitis). Augmentin IV הוא דוגמה אחת לתרופה הנמצאת בשימוש נפוץ במתן תוך ורידי. אופן מתן זה לא תמיד מוצדק מבחינת מצבו הקליני של החולה. במסגרת הפיילוט הוצף הצורך לביצוע הערכה של הטיפול האנטיביוטי לפני תחילתו ובמשך כל תקופת הטיפול במהלך האשפוז. כמו כן הודגמה היכולת לשפר את איכות הטיפול בחולה באמצעות ביצוע הערכה זו ועבודה על פי עקרונות מוגדרים למעבר מטיפול תוך ורידי לטיפול פומי. עבודה זו תורחב בעתיד לפרויקט ייעודי בתחום הבקרה על טיפול אנטיביוטי.

תרומתו של הרוקח הקליני לשיפור הטיפול התרופתי ב"חולי Polypharmacy"

הזמנת הייעוץ, נעשה ניתוח התיק הרפואי על ידי רוקח קליני וההמלצות הועברו חזרה לרופא הגריאטרי. כחודשיים לאחר העברת ההמלצות לרופא הפונה, נבדק היישום של המלצות שניתנו. פיילוט זה נמשך שלושה חודשים וכלל 36 מטופלים משמונה מרפאות שונות של הקופה. הגיל הממוצע היה 79.4, 67% היו נשים, מספר האבחנות הממוצע 8 ומספר התרופות הממוצע 11. מספר ההמלצות שניתנו על ידי הרוקחים הקליניים עמד על 157 (כארבע המלצות בממוצע למקרה), מתוכן 35% התקבלו על ידי הרופאים. 39% מההמלצות התמקדו בהוספת תרופה להתוויה שאינה מטופלת ו־25% היו הפסקת טיפול שאין לו הצדקה לפי מאפייני המטופל (תרשים 1). להתערבות זו היה תפקיד חשוב בחשיפת שירותי הרוקחות הקלינית בפני רופאי מאוחדת ובהפיכת הרוקחות הקלינית לסמכות וכתובת עבור הצוותים הרפואיים בכל הקשור לסוגיות בטיפול תרופתי.

תרומתו של הרוקח הקליני לטיפול בחולה הקשיש

אחת האוכלוסיות הרגישות ביותר בהקשר של טיפול תרופתי, בפרט לתופעות לוואי של טיפול זה, היא אוכלוסיית החולים הגריאטריים. אוכלוסייה זו נזקקת לא אחת לטיפול נוגד קרישה לשם מניעת אירועי

ככל שעולים הגיל ומספר התרופות אותן המטופל נוטל, הטיפול התרופתי כשלעצמו הופך להיות גורם סיכון לתחלואה ולתמותה. מתוך דוח מבקר המדינה לשנת 2010 עולה, כי הקשישים היוו כ־10% מאוכלוסיית ישראל, שמנתה אז כ־7.6 מיליון נפש. רבים מהקשישים מטופלים במספר תרופות לאורך זמן, ויש הנוטלים 20 תרופות או יותר. טיפול מרובה תרופות (Polypharmacy) משמעותו טיפול קבוע בתרופות מסוגים שונים בו־זמנית. דוח מבקר המדינה מתייחס לרוקחים קליניים כאל בעלי מקצוע שהוכיחו את חשיבותם וכדאיות העסקתם למערכת הרפואית. לאור ממצאי הדוח הוקם בקופת חולים מאוחדת תחום רוקחות קלינית בניהולו של ד"ר אבי סוויד, כשאחת ממטרותיו הראשונות הייתה לאפיין את הבעיות הנובעות מריבוי תרופות באוכלוסייה הקשישה וליצור שיתוף פעולה בין המערך הגריאטרי למערך הרוקחות הקלינית לצורך שיפור איכות ובטיחות הטיפול התרופתי של מבוסחי הקופה. לשם כך ד"ר אבי סוויד וד"ר שי מושל ביצעו פיילוט שבמהלכו רופאים גריאטריים הפנו בקשות יזומות לצורך ביצוע ייעוץ תרופתי על ידי רוקח קליני. לאחר

טבלה 1: התפלגות בצריכת Clexane 40 mg על ידי מחלקות במרכז הגריאטרי השיקומי "בית רבקה" בשנים 2010-2014.

שנה	2010	2011	2012	2013	2014
שימוש בזריקות Clexane 40 mg (יחידות)	211,908	211,265	185,447	158,242	132,266
הוצאה יחסית לשנה הקודמת (ש)	-	0%	-12%	-15%	-16%

ההטמעה ו"חינוך" לרישום נכון עם המשך ירידה בצריכת Clexane גם במהלך 2014 (טבלה 1). תהליך זה הביא לשימוש מושכל יותר ב-Clexane וכתוצאה מכך להפחתה בעלויות ולהקטנת הסיכון לתופעות לוואי הקשורות בתרופות.

תרומתו של הרוקח הקליני לשיפור בטיחות הטיפול בתרופות "בנות סיכון" (High risk medications)

הרוקחים הקליניים מעורבים גם בפעילות רוחבית לשיפור איכות ובטיחות הטיפול התרופתי עבור כלל המטופלים. בשנים האחרונות יותר ויותר מרכזים רפואיים מצטרפים לתהליך בינלאומי של הבטחת איכות הטיפול במסגרת תכנית האקדמיטציה, המוטמעת בשיתוף עם חברת ה-JCI (Joint Commission International). אחד הסטנדרטים החשובים בתהליך זה הוא הבטחת בטיחות הטיפול התרופתי בכלל, ובפרט בתרופות המוגדרות כתרופות בסיכון גבוה.

אחת הדוגמאות המובהקות של תרופות בקטגוריה זו הם אלקטרוליטים מרוכזים. במרכז הרפואי אסף הרופא נעשה תהליך צמצום רוחבי של מלאי האמפולות המרוכזות של אשלגן כלוריד (KCL) בכלל מחלקות בית החולים, במטרה לצמצם למינימום את הסיכון לטעויות בדילול האמפולות המרוכזות, דבר העלול להוביל לתוצאות פטאליות.

במקביל להפחתה במלאי האמפולות המרוכזות הוכנסו לשימוש תמיסות מסחריות מוכנות ומדוללות המכילות מגוון מינוני אשלגן. אחד האתגרים שעמד בפני הצוותים בשטח במסגרת התהליך הוא המגוון הרחב של תמיסות מסחריות מוכנות מצד אחד ומצד שני אפשרות של היעדר התאמה מדויקת בין ריכוזי האשלגן הקיימים בתמיסות המוכנות להוראות הרפואיות לתיקון אשלגן. במטרה לזהות ולאפיין את המכלול של הקשיים הפוטנציאליים שיכולים לנבוע מן המעבר משימוש באמפולות מרוכזות של אשלגן כלוריד לתמיסות מסחריות מוכנות, נעשה שימוש בשיטת ה-FMEA (Failure mode and effect analysis). זהו תהליך פרואקטיבי המשמש לזיהוי ולטיפול בבעיות טרם

ב-Clexane, באמצעות הצגת קווים מנחים עדכניים ומשכי הטיפול המומלצים על פי הספרות. כמו כן הושם דגש על חשיבות המעבר ל-Warfarin (Coumadin) בחולים הזקוקים לטיפול נוגד קרישה קבוע עבור אינדיקציות אחרות. נוסף על ההדרכות הופעל "מנגנון שיקוף" עבור נתוני זמן אמת של היקף ומשך הטיפול ב-Clexane במחלקות בית החולים. הדבר נעשה באמצעות הפקת דוח מרכז עבור כל המטופלים שיש להם הוראה כרונית או ממושכת ל-Clexane וכן נתונים על אחוז החולים בכל מחלקה שיש להם הוראה ממושכת, נכון ליום הפקת הדו"ח. מידע זה הופץ לצוותים הרפואיים. בנוסף בוצעו תזכורות קבועות לגבי חשיבות תהליך השינוי של מדיניות רישום Clexane מניעתית באמצעות מייל לתפוצת הצוות הרפואי וכן בישיבות מחלקתיות.

תוצאות ההתערבות היו ירידה מתמדת בצריכת Clexane: במחצית הראשונה של 2011 נופקו למחלקות בית החולים כ-13,500 יחידות Clexane וכעבור שנה (מחצית ראשונה של 2012) הניפוק עמד על כ-11,400 זריקות Clexane ובמחצית השנייה של 2012 על כ-9,900 יחידות. החיסכון הכלכלי הסתכם בכ-32,000 ש"ח בהשוואה בין 2011 ל-2012. מגמת ההפחתה בהוצאות המשיכה בעיקר בשנת 2013 שבמהלכה ההתערבות על ידי הרוקח הקליני נמשכה. ההתערבות הסתיימה בסוף שנת 2013, אך ניתן לראות הצלחה בתהליך

(VTE) Venous thromboembolism, על רקע ירידה בניידות. הטיפול המקובל לאינדיקציה זו בחולים עם תפקוד כלייתי שמור, הוא Enoxaparin (Clexane) 40 mg/day. משך הטיפול המניעתי המומלץ שנוי במחלוקת בקרב הצוות הרפאי. בהיעדר הנחיות ברורות, לא אחת החולים מטופלים בתרופה לפרקי זמן ארוכים. טיפול ממושך ב-Clexane מעלה את הסיכון לדמם ולסיבוכים, בפרט באוכלוסייה הגריאטרית, בה מתגברת הרגישות לתופעות לוואי ולתגובות לא רצויות של תרופות. במטרה "לתחום בזמן" טיפולים מניעתיים ב-VTE וכפועל יוצא להפוך את הטיפול לבטוח יותר וגם להפחית עלויות על רקע שימוש לא נחוץ ב-Clexane, במרכז גריאטרי שיקומי "בית רבקה" הוחלט על הטמעת תהליך שיוביל לשינוי תפיסתי לגבי הצורך בביצוע הערכה מחודשת תקופתית על ידי הרופא המטפל לגבי המשך הטיפול בתרופה.

- הקטנת מספר ההוראות ל-Clexane שמשכן מעל 35 ימי טיפול
- הפחתה בצריכה של Clexane 40 mg ביסוס תהליך לרישום מושכל של Clexane והערכה עדכנית של הצורך להמשיך טיפול בתרופה לצורך כך, ד"ר רן ניסן יזם תכנית הדרכות לרופאי בית החולים בנושא "הסיכון שבשימוש ב-Clexane למשך פרקי זמן ממושכים". ההדרכות כללו "יישור קו" בנושא משך הטיפול המומלץ והמקובל

כתבה זו באה לשפוך אור על הפרקטיקה שעומדת מאחורי העדויות בספרות ולתאר, הלכה למעשה, את פועלם של הרוקחים הקליניים לשיפור איכות ובטיחות הטיפול התרופתי במערכת הבריאות הישראלית

התרששותן ומזהה כשלים וחסמים אפשריים. במסגרת הצוות הרב מקצועי שעסק באנליזת FMEA, ד"ר פאני אופק הייתה אחראית על החלק הקליני של השימוש בתכשירי אשלגן. במסגרת זו היא גיבשה פרוטוקול לשימוש נכון בתכשירי אשלגן, בהתאם לקליניקה של המטופל. הפרוטוקול כלל התייחסות מפורטת לכל תכשירי האשלגן הקיימים בבית החולים (טבליות, תמיסות פומיות, תמיסות עירוי מסחריות מוכנות ואמפולות מרוכזות). ניתן מידע על אינדיקציות בהתאם לחומרת ההיפוקלמיה, ותכולת האשלגן בכל אחד מהתכשירים. כמו כן הפרוטוקול כלל גם יחידות המרה לצורך מעבר מתכשיר לתכשיר ואוסף של תשובות לשאלות נפוצות שעלו מ"השטח" בשלבי ההטמעה הראשוניים. הפרוטוקול הופץ בכל מחלקות בית החולים ובחודשים הראשונים להטמעה ד"ר פאני אופק וצוות בית המרקחת התגייסו לצורך מתן תמיכה שוטפת באמצעות מענה טלפוני לצוותי בית החולים בנושא טיפול ומתן תכשירי אשלגן כלוריד.

לאחר ארבעת חודשי תהליך ההטמעה של מעבר משימוש באמפולות המרוכזות בלבד לשימוש משולב עם תמיסות עירוי מסחריות, נעשה מדגם חד יומי שבמהלכו נדגמו אקראית 307 חולים מכלל מחלקות בית החולים, מתוכם 19 טופלו בתמיסת אשלגן (מכל סוג), כאשר 18 מהם טופלו בהתאם לפרוטוקול שהוטמע. שילוב שיטת ה-FMEA לחיזוי בעיות אפשריות ומתן מענה ממוקד לבעיות פוטנציאליות בתחום הטיפול התרופתי על ידי רוקחת קלינית, כחלק מצוות רב מקצועי, תרם לשימוש בטוח יותר בתרופה המוגדרת "בסיכון גבוה". תהליך זה אף תרם לבטיחות הטיפול התרופתי וצמצם את הסיכון לטעויות ולכשלים בתקופה של שינוי מדיניות. דבר זה חשוב בכלל ובפרט כאשר מדובר בקבוצת התרופות המוגדרת כ"תרופות בסיכון גבוה".

תרומתו של הרוקח הקליני לשיפור איכות הרשומה הרפואית

שיפור איכות ובטיחות הטיפול התרופתי יכולה להתקדם במטופל, בתרופה, אך גם בתהליך. מערכת רשומה רפואית אלקטרונית

(EMR – Electronic Medical Records) נועדה לסייע לצוות המטפל לארגן את המידע הרב הנוגע למטופלים ולייעל את השימוש בו. שימוש שגוי ברשומה רפואית אלקטרונית עלול להוביל לרישום לקוי של התרופות הפעילות בתיק המטופל. ההשלכות לכך ניכרות במהלך הטיפול הרציף ובנטייה "לסמוך" על המטופל שידע איזה תרופות עליו לרכוש וליטול בפועל. משמעות גדולה יותר ניכרת בעת מעבר בין גורמים מטפלים שונים או מסגרות טיפול שונות (כמו אשפוז-קהילה), אשר לא אחת נתמכים על המידע הרפואי המתועד בתיק ועל פיו פועלים. בקופת חולים מכבי, מרחב נתניה, הוחלט על פרויקט לשיתוף פעולה בין רוקח קליני ורופא משפחה לשיפור איכות הרשומה הרפואית. מטרת הפרויקט היו:

- הערכה של מידת העדכון התרופתי ברשומה הרפואית.
 - עדכון רשימת התרופות בהתאם לצרכים הקליניים ולרכישות המטופלים בפועל.
- במסגרת הפרויקט אותרו מטופלים שיש להם מעל 15 פקודות פעילות לתרופות בתיקם הרפואי הממוחשב. ד"ר ענבל יפרח דמארי ביצעה סקירה של הטיפול התרופתי ב־60 תיקי מטופלים במטרה לאתר אי התאמות בין הרישום בתיק הרפואי לבין הרכישות וצרכי המטופלים בפועל.
- בתיקים אלו נמצא ממוצע של 19 תרופות פעילות למטופל. במקביל נעשתה התייחסות לסוגיות פרמקולוגיות וקליניות הקשורות לטיפול התרופתי של החולים הללו (כגון: בעיות מינון, אינטראקציות, כפילות תרופייטית, בעיות היענות ועוד). לאחר גיבוש ההמלצות נערכה פגישה עם הרופאה, שבמסגרתה הועברו כל ההמלצות ונערכו בפועל שינויים ברשומה הרפואית של המטופלים.
- בסקירת התיקים הרפואיים עלה, כי 47% מבין התרופות הפעילות שהופיעו ברשומות הרפואיות כלל לא היו מעודכנות וכללו תרופות שהופסקו או הוחלפו, תרופות שמינוןן השתנה ועוד. בממוצע נמחקו 10 תרופות למטופל וכתוצאה מכך מספר

פרויקטים אלו הם רק כמה דוגמאות לעשייה המרובה לשיפור האיכות והבטיחות של הטיפול התרופתי בבתי החולים וקהילה.

התרופות הפעילות המעודכנות בתיק המטופל ירד מ-19 תרופות בממוצע למטופל ל-9.5 תרופות.

חשוב לציין, כי לפחות מחצית מהתרופות שהופסקו פר מטופל (כ־5 תרופות בממוצע), נרכשו בפועל על ידי המטופלים באופן קבוע או לסירוגין.

מבחינה קלינית, בממוצע ניתנו 7.5 המלצות למטופל. כ־30% מההמלצות אלו התייחסו לנטילת תרופות בהיעדר התוויה ברורה. 75% מההמלצות אלו התקבלו ויושמו בפועל על ידי הרופא. פרויקט עדכון הרשומה תרם לצמצום הסיכון לרכישת תרופות מיותרות מחד, ולטעויות תרופתיות מאידך. בנוסף עדכון התרופות בתיק הרפואי מביא, קרוב לוודאי, לצמצום ההוצאה הכספית על הטיפול התרופתי.

תרומתו של הרוקח הקליני לאיתור ומניעה של בעיות בטיפול התרופתי (Drug related problems – DRPs)

גיל מבוגר וטיפול מרובה תרופות הם גורמי סיכון ידועים לבעיות בטיפול התרופתי, אך קיימים גורמי סיכון נוספים. במקרים מסוימים אשפוז בכלל וסוג האשפוז בפרט בשילוב עם הגורמים הנ"ל מעמידים את המטופל בסיכון מוגבר לבעיות בטיפול התרופתי. בעיות בטיפול התרופתי (Drug related problems – DRPs) מהוות גורם סיכון בלתי תלוי לתחלואה, הארכת משך האשפוז, עלייה בעלויות הטיפול הרפואי ואף תמותה. במרכז רפואי מאיר, דר' אלינה אמיתי ודר' אולגה ברודסקי יזמו פיילוט לזיהוי ואפיון DRPs בחולים קשישים עם שבר בצוואר הירך שאושפזו במחלקה האורתופדית. אוכלוסייה זו מאופיינת בשילוב של גורמים המעמיד אותה בסיכון מוגבר ל-DRPs. מצד אחד לרוב מדובר במטופלים קשישים עם ריבוי תרופות ומחלות רקע, ומצד שני מדובר בסוג אשפוז שמראש מכון בעיקר לטיפול בבעיה האקוטית בלבד. שילוב

כבר ניתן לומר בגאווה שהרוקחות הקלינית בישראל היא בהחלט חלק מהעולם הזה. ■

תודות:

גב' לאה זאק - מנהלת שירותי הרוקחות, מרכז רפואי כרמל, **ד"ר אופיר לבון** - מנהל היחידה לפרמקולוגיה וטוקסיקולוגיה קלינית מרכז רפואי כרמל, מנהלי המחלקות, מרכזרפואי כרמל, שירותי בריאות כללית; **ד"ר אורן שביט** - רוקח ראשי, קופת חולים מאוחדת; **מג"ר אילנה שמענוביץ** - מנהלת שירותי רוקחות, מרכז רפואי שיקומי, בבית רבקה; **גב' חני פלד וגב' שוש כהן** - הנהלת הסיעוד, מרכז רפואי שיקומי, בבית רבקה, שירותי בריאות כללית; **ד"ר אורנה טל** - סגנית מנהל המרכז הרפואי; מרכז רפואי אסף הרופא; **גב' סופי ברקוביץ** - מנהלת שירותי הרוקחות, מרכז רפואי אסף הרופא; **גב' ענבל גזית** - אחראית אבטחת איכות, היחידה לניהול סיכונים, מרכז רפואי אסף הרופא; **גב' יפה קורצווייל** - מתאמת נושא נהלים והנחיות מקצועיות, מרכז רפואי אסף הרופא; **ד"ר רחלי מגנזי** - ראש התכנית לבריאות הציבור וניהול מערכות בריאות, אוניברסיטת בר אילן; **ד"ר עדי רון** - מנהל רפואי מרחבי, נתניה רבתי, מכבי שירותי בריאות; **גב' אתי שטיינפלד** - רוקחת מחוז השרון, מכבי שירותי בריאות; **ד"ר סוזי קובץ** - יועצת פנימית למחלקה האורתופדית, מרכז רפואי מאיר; **ד"ר מירה מרם** - סגנית מנהל המרכז הרפואי, מרכז רפואי מאיר, שרותי בריאות כללית; **פרופ' אמנון הופמן**, בית הספר לרוקחות, האוניברסיטה העברית בירושלים

טבלה 2: התפלגות ה-DRPs בפרויקט שבוצע במרכז הרפואי מאיר לפי המסגרת שאליה הם שייכים (בית חולים/קהילה).

DRP רלוונטי לקהילה (%)	DRP רלוונטי לאשפוז (%)	
20	24	הוספת תרופה
49	29	הפסקת תרופה
17	47	שינוי במינון של תרופה
14	-	המלצות אחרות

לסיכום

פרויקטים אלו הם רק כמה דוגמאות לעשייה המרובה לשיפור האיכות והבטיחות של הטיפול התרופתי בבתי החולים ובקהילה. הרוקחים הקליניים עוברים מסלול הכשרה ארוך, שבמהלכו הם רוכשים כלים לפעילותם המקצועית. כאשר כלים אלו מיושמים ומתורגמים לעשייה ב"שטח" בשילוב יוזמה, גישה פרואקטיבית ורצון אמיתי לשנות, התוצאה היא יצירת תהליכים שעומדים בסטנדרט של קווים מנחים בינלאומיים וספרות עדכנית. עניינו תמיד נשואות אל התמורות המקצועיות ב"עולם הגדול". היום

נסיבות אלו הוא "קרקע פורייה" להיווצרות בעיות על רקע טיפול תרופתי.

במהלך תקופת הפיילוט שנמשך 8 חודשים, אחת לשבוע נערך "סבב שברי צוואר ירך" במחלקות האורתופדיות. למעשה מדובר בביקור ייעודי שמטרתו ביצוע יעוץ תרופתי עבור כל המטופלים עם שברי צוואר ירך שאושפזו במחלקות האורתופדיות. ההמלצות התחלקו לשני סוגים: המלצות הנוגעות לאשפוז האקוטי, כגון: המלצות בתחום הטיפול בכאב, טיפול אנטיביוטי וטיפול בנוגדי קרישה, והמלצות הנוגעות לטיפול הכרוני שאותו המטופל "הגיע מהבית" (תרשים 3).

בתקופת הפיילוט כלל ההמלצות אומתו על ידי רופא פנימאי המשמש כיועץ קבוע במחלקות האורתופדיות. בסיום הפיילוט וסיכום הנתונים ל-69% מהחולים (72/104) זוהו לפחות DRP אחד. מספר ה-DRPs הכולל היה 145. ל-63% מהחולים (45/72) בהם זוהו DRPs הומלץ על שינוי הטיפול התרופתי. במהלך הפיילוט ניתנו 96 המלצות.

רוב ה-DRPs היו קשורים להתוויה או לבטיחות של התרופה ונבעו מטיפול יתר (טיפול שאינו נחוץ או טיפול במינון גבוה מדי), או תת טיפול (טיפול חסר או טיפול במינון נמוך מדי). בעקבות הפיילוט הרוקחת הקלינית הפכה לחלק בלתי נפרד מהמערך האורתופדי והוטמע תהליך חדש לגבי המלצות בתחום "הטיפול מהבית". כל ההמלצות לגבי הטיפול הכרוני של המטופל מתווספות בצורת נספח "יעוץ רוקח קליני" למכתב השחרור של המטופל ועוברות לטיפול רופא המשפחה בקהילה.

מקורות:

- Bates DW, Cullen DJ, Laird N. et al. ADE Prevention Study Group. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events: implications for prevention. JAMA 1995;274:29-34.
- Beney J, Bero LA, Bond C. Expanding the roles of outpatient pharmacists: effects on health services utilization, costs, and patient outcomes. Cochrane Database Syst Rev 2000;CD000336.
- Carter BL, Helling DK. Ambulatory care pharmacy services: the incomplete agenda. Ann Pharmacother 1992;26:701-708.
- Hatoum HT, Akhras K. 1993 Bibliography: a 32-year literature review on the value and acceptance of ambulatory care provided by pharmacists. Ann Pharmacother 1993;27:1106-1119.
- Singhal PK, Raisch DW, Gupchup GV. The impact of pharmaceutical services in community and ambulatory care settings: evidence and recommendations for future research. Ann Pharmacother 1999;33:1336-1355.
- Tett SE, Higgins GM, Armour CL. Impact of pharmacist interventions on medication management by the elderly: a review of the literature. Ann Pharmacother 1993;27:80-86.
- Jenkins MH, Bond CA. The impact of clinical pharmacists on psychiatric patients. Pharmacotherapy 1996;16:708-714.
- Kane SL, Weber RJ, Dasta JF. The impact of critical care pharmacists on enhancing patient outcomes. Intensive Care Med 2003;29:691-698.
- Schumock GT, Meek PD, Ploetz PA, Vermeulen LC. Economic evaluations of clinical pharmacy services 1988-1995. Pharmacotherapy 1996;16:1188-1208.
- Willett MS, Bertch KE, Rich DS, Ereshefsky L. Prospectus on the economic value of clinical pharmacy services: a position statement of the American College of Clinical Pharmacology. Pharmacotherapy 1989;9:45-56.
- Pickard AS, Johnson JA, Farris KB. The impact of pharmacist interventions on health-related quality of life. Ann Pharmacother 1999;33:1167-1172.
- Academic Health Centers, Leading Change in the 21st Century. Washington, DC National Academy Press 2003.
- Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. To Err Is Human. Washington, DC National Academy Press 2000.

מדור פרמקוקינטיקה

רון שוסטר, עומרי וולק, ד"ר דוד סטפנסקי
המחלקה לביוכימיה ופרמקולוגיה קלינית ובית הספר לרפואה,
הפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן-גוריון בנגב



ד"ר דוד סטפנסקי



עומרי וולק



רון שוסטר

בעיות של חלופיות בין תכשירים רפואיים שעברו בהצלחה מבחני ביו־אקוויולנס

הצלחה של תכשיר רפואי במבחן ביו־אקוויולנס מול תכשיר אחר איננה מבטיחה יעילות ובטיחות זהות של שני התכשירים בקהל המטופלים. בכתבה זו אנחנו סוקרים את הנתונים הקיימים על חלופיות של תכשירים ביו־אקוויולנטיים ממשיכות שונות ומציגים המלצות על החלפה גורית

1. תכשירים גנריים ומבחני ביו־אקוויולנס

בשני העשורים האחרונים היינו עדים לעלייה גלובלית ומתמדת בהוצאות הבריאות. כיוון שחלק נכבד מהטיפול הרפואי נעשה באמצעות תרופות, ניתן להניח שהורדת מחירי התרופות תתרום משמעותית להפחתת הוצאות הבריאות של המדינה והמטופלים כאחד. אחת האסטרטגיות המרכזיות והיעילות ביותר להורדת מחירי התרופות היא עידוד התחרות בשוק התרופות באמצעות תכשירים גנריים, דהיינו תכשירים בעלי אותו מרכיב פעיל, חוזק וצורת מתן כמו התכשיר המקורי. הרעיון של החלפת התכשירים המקוריים בתכשירים גנריים

עלה כבר בשנות השבעים המוקדמות, אולם פריצת הדרך האמיתית הגיעה ב-1984 עם חוק Hatch-Waxman של הקונגרס האמריקאי. החוק, ותקנות ה-FDA שבאו בעקבותיו, סללו את הדרך להקמת המסלול המקוצר לרישום תרופות חדשות (ANDA). מסלול ANDA פוטר את יצרני התכשירים הגנריים מהצורך להוכיח מחדש את בטיחות ויעילות התכשיר, ובמקום זאת דורש הוכחת ביו־אקוויולנטיות (BE) של התכשיר הגנרי לתכשיר המקורי. הדבר נעשה בדרך כלל באמצעות ניסויים קליניים בהיקף מצומצם יחסית: כמה עשרות מתנדבים בריאים מקבלים את התכשיר המקורי, ולאחר תקופה מסוימת מחליפים לתכשיר הגנרי (או להפך), תוך כדי ניטור רמות התרופה בדם. במידה ויש מרווח בטחון (CI) של

90% ששני התכשירים משיגים רמות דומות בדם (יחסי C_{max} ו- t_{max}) בין 80%-125% התכשירים נחשבים לביו־אקוויולנטיים. הגישה הסטנדרטית לביו־אקוויולנטיות סייעה משמעותית להחדרת התכשירים הגנריים לשוק, וכיום הם מהווים כ-66% מכלל התכשירים הנרשמים בארה"ב, אך רק 13% מהעלות הכללית. לעומת זאת, ישנן תרופות מסוימות שעבורן גישה זו לא בהכרח תבטיח פעילות פרמקולוגית זהה, והדבר עלול לגרום לפגיעה ביעילות התכשיר החדש או לסיכון בלתי סביר של הופעת תופעות לוואי. בכתבה זו יסקרו הסיבות להבדלים בפעילות וחלק מהמקרים בהם הבדלים אלו עלולים ליצור סיכון למטופלים. כמו כן נבדוק כיצד



התמודדו מדינות שונות עם סוגיה זו, וננסה לנסח המלצות לבדיקת היקפה של הבעיה בישראל ודרכי התמודדות עמה.

2. סיבות לבעיות של חלופיות תכשירים ביו־אקוויוולנטיים

קיימות מספר סיבות לכך שתכשיר שנמצא ביו־אקוויוולנטי לתכשיר אחר בניסויי ביו־אקוויוולנס יהיה בעל פעילות פרמקולוגית גבוהה או נמוכה יותר בקהל המטופלים. אחת הסיבות לכך היא שאוכלוסיית היעד לשימוש בתכשירים רפואיים (בדרך כלל אנשים מבוגרים ו־או אוכלוסייה גריאטרית) שונה מזו שמשמשת לבדיקות ביו־אקוויוולנס (בדרך כלל מתנדבים צעירים ובריאים). לכן, במטופלים

יכולים להתפתח הבדלים משמעותיים בין התכשירים מסיבות פרמקוקינטיות (למשל, עקב תפקוד ירוד של כבד, כליות, מערכת העיכול והמערכת הקרדיווסקולרית), או מסיבות פרמקודינמיות (שינוי בתפקוד מערכת הגוף, שינוי בכמות הקולטנים וברגישות לתרופה).

הבדלים בפעילות הפרמקולוגית של תכשירים שנמצאו ביו־אקוויוולנטיים יכולים לנבוע גם מסיבות פסיכרוסומטיות. הרבה מטופלים מאמינים שהתכשיר המקורי הוא 'טוב יותר' מהתכשיר הגנרי, ושתכשיר יקר הוא איכותי ופוטנטי יותר מאשר התכשיר הזול. מטופלים רבים לא רוצים להחליף את התכשיר שהם רגילים אליו, מצפים לבעיות עקב החלפת תכשיר זה בתכשיר לא מוכר להם, ולעיתים מוצאים בעיות אלה, אפילו

ללא שום בסיס מציאותי. גורמים פסיכו־סומטיים הם גורמים אמיתיים שניתנים לכימות בניסויים מבוקרים, והאפקט שלהם הוא גבוה במיוחד בהחלפת תכשירים שמשפיעים על מערכת העצבים המרכזית (תרופות נגד פרכוסים, כאב, דיכאון, וכדומה) ועל המערכת הקרדיווסקולרית (תרופות נגד הפרעות בקצב הלב, להורדת לחץ דם, וכדומה). האפקט כנראה מצומצם יותר עבור משפחות אחרות של התכשירים. סיבה נוספת לבעיות החלופיות של התכשירים הגנריים היא שינוי (drift) בתכונות התכשירים עם הזמן. תהליך הייצור של תכשירים רפואיים לא נשאר קבוע ומשתנה אחת למספר חודשים או שנים עקב שינוי הספקים של החומר הפעיל וחומרי עזר, שינוי בהרכב של חומרי עזר

בפורמולציה, או שינויים בצידוד שמשמש לייצור ולארזיה של התכשיר. לכן, שני תכשירים גנריים שאושרו לשימוש קליני במרווח של מספר שנים ביניהם בעצם עברו ניסוי ביו־אקוויולנטי בהשוואה לגרסאות שונות של התכשיר המקורי, וקיים סיכוי גבוה ששני תכשירים אלה לא יהיו ביו־אקוויולנטיים זה לזה. לעיתים תכשיר גנרי חדש מושווה בניסויי ביו־אקוויולננס לא לתכשיר המקורי (עקב חוסר זמינות או הפסקת הייצור שלו, למשל), אלא לתכשיר גנרי אחר. לכן, יכולה להיות 'נדידה' בתכונות התכשירים הגנריים עם הזמן, התרחקות שלהן מהתכונות של התכשיר המקורי שאושר לשימוש קליני, ובעיות בחלופיות בין התכשירים שאושרו לשימוש בתקופות שונות.

3. דוגמאות להחלפה גנרית שדרשה התערבות במשטר הטיפול

לעניין הדיון בסקירה זו החלפה גנרית פירושה ניפוק של תרופה גנרית בעלת אותו מרכיב פעיל ובאותו חוזק מינון וצורת מתן. פקודת הרוקחים בישראל מקנה לרוקח את הסמכות לבצע החלפה שכזאת, כל עוד נותן המרשם לא הורה לנפק את התכשיר בשמו המסחרי בלבד. הספרות המדעית דנה רבות בנושא זה ומגדירה מונחים כגון switchability, interchangeability של תרופות גנריות, כלומר האם ניתן להחליף שוב ושוב בין התכשיר הגנרי A לתכשיר המסחרי המקורי B או אף לתכשיר הגנרי C. ביצוע החלפה גנרית בתרופות האנטי-אפילפטיות (anti-epileptic drugs, AED) מעורר מחלוקת רבה, בעיקר משום שרמות התרופה בסרום לא תמיד משקפות את היעילות והבטיחות של הטיפול, והצלחת הטיפול נמדדת רק על ידי מזער תדירות ההתקפים. מטה־אנליזה שבוצעה בנושא¹ מצאה 7 מחקרים רטרוספקטיביים שדיווחו

על עלייה משתנה בשיעור האשפוזים ותדירות ההתקפים בעקבות ביצוע החלפה גנרית. כמו כן, שיעור ההחלפה החוזרת לתכשיר המסחרי (switchback) היה גבוה יותר בקבוצת התרופות האנטי-אפילפטיות לעומת תרופות אחרות. ראוי לציין, שכלל המחקרים הללו מומנו על ידי חברת התרופות אשר רשמה את התכשיר המסחרי המקורי, וכי אותה מטה־אנליזה סקרה גם 6 מחקרים פרוספקטיביים אשר לא מצאו הבדלים פרמקוקינטיים וקליניים משמעותיים בעקבות ביצוע החלפה גנרית. מתוך 6 מחקרים אלו, 4 מחקרים לא מומנו על ידי חברות תרופות, מחקר אחד מומן על ידי החברה המייצרת את התכשיר הגנרי ומחקר אחד מומן על ידי החברה המייצרת את התכשיר המסחרי המקורי.

מרבית המחקרים שנסקרו בוצעו לגבי התרופה carbamazepine ולכן עולה השאלה האם ניתן להכליל את מסקנותיהם לגבי כלל התרופות האנטי-אפילפטיות. החוקרים סיכמו כי לא ניתן לשלול קשר בין החלפה גנרית לעלייה בתדירות ההתקפים, אך יש לקחת בחשבון את מידת יציבות וחומרת המחלה בעת ביצוע ההחלפה הגנרית, גיל הנבדקים, תרופות מקבילות, היענות המטופל וסיווג ההתקפים. החוקרים ציינו כי אף מחקר שנסקר לא העריך או ניטר את כלל הפרמטרים הללו בריזמנית. מסקנתם הייתה כי הראיות החזקות ביותר מעידות שלרוב, החלפה גנרית אינה בעייתית ונסבלת היטב, אך בגלל ההשלכות החמורות ומסכנות החיים של ירידה ביעילות הטיפול יש לנקוט משנה זהירות בעת ביצוע החלפה שכזאת ולשמור ככל הניתן על אחידות בתכשירים הניתנים למטופל פרטני.

באופן דומה, גם תרופות נוגדות הפרעות הקצב (antiarrhythmics) נחשבות לבעלות פוטנציאל גבוה לסיכון בשל ביצוע החלפה גנרית, וגורו מחקרים רבים, רובם רטרוספקטיביים. בתרופה amiodarone,

לא נמצאה היארעות מוגברת של בעיות בתפקוד בלוטת התריס בעקבות החלפה גנרית בעוקבה קנדית של 60,220 מטופלים². בחינה רטרוספקטיבית של שיעור ההיארעות של אירועים טרומבוטיים לאחר החלפה גנרית של warfarin בעוקבה של 37,756 נבדקים הצביעה על מתאם חיובי ($HR = 1.57-2.29$; 95% CI 1.89). החוקרים ציינו כי יש צורך במחקרים ספציפיים יותר על מנת להעריך את הקשר הישיר בין ההחלפה הגנרית לסיכון³. מחקר נוסף בחן את התמונה, ההיענות והצריכה של משאבי בריאות נוספים (אשפוזים, תרופות נוספות, התייעצויות מומחים) באיטליה בעקבות החלפה גנרית של propafenone ולא מצא הבדלים משמעותיים⁴.

4. נהלי החלופיות של תכשירים גנריים במדינות שונות

עקב חוסר מידע מהימן לגבי החלופיות של תכשירים ביו־אקוויולנטיים, או צפי לבעיות רפואיות בעקבות החלפה בין תכשירים אלה, מספר מדינות הכניסו הגבלה על החלפה בין התכשירים הגנריים. בדנמרק קיים איסור להחליף תכשירים גנריים של מספר תרופות, כולל thyroxine ו־cyclosporin⁵. לגבי מספר תרופות נוספות (antiepileptics, antiarrhythmics, theophylline, lithium ותרופות אחרות) החלפה גנרית מותרת רק אם התכשירים עומדים בדרישות מחמירות של ההבדלים בערכי ה־AUC ו־Cmax (בטווח של 90-111%, ולא של 80-125% כפי שנקבע עבור מרבית התרופות). בנוסף, בדנמרק אסורה החלפה של תכשירים כשזו עלולה להחמיר בעיות של הצמדות המטופל לטיפול התרופתי, למשל בין תכשירים לשחרור מושהה של תרופה, תכשירים בעלי חוזק שונה, או כאלה שנבדלים בהופעתם או באריזתם (טבילות לעומת כמוסות, מנות בודדות או מארז רב פעמי, וכדומה). רשות התרופות הבלגית אוסרת על החלפה גנרית של 23 תרופות בעלות חלון תרפויטי צר ולא סיון טוקסי, כולל digoxin, theophylline, lithium, ותרופות אחרות⁶. בנוסף, קיים איסור על החלפה גנרית של תרופות אנטי-אפילפטיות, אנטי-סרטניות,

פקודת הרוקחים בישראל מקנה לרוקח את הסמכות לבצע החלפה גנרית, כל עוד נותן המרשם לא הורה לנפק את התכשיר בשמו המסחרי בלבד

לבעיות, ויש לה תרומה משמעותית לצמצום ההוצאות הרפואיות של המטופלים ושל המדינה. עם זאת, מידת הסיכון שנגזר מהחלפה גנרית במקרים הפרטניים אינה קבועה ולא ניתנת לצפייה מראש. תחזית כזו של הסיכון דורשת מחקרים מקיפים על האוכלוסייה הרלוונטית (מטופלים ישראליים ממגדרים שונים) שהתנסתה בהחלפה גנרית ובמהלכה נבדקו ההבדלים הן בבטיחות והן ביעילות של הטיפול עם התרופה הספציפית. כיום איסוף הנתונים על בעיות כתוצאה מהחלפה גנרית מתבצע בפועל על ידי מחלקות pharmacovigilance בחברות התרופות ובמשרד הבריאות. ככל שיותר מידע ודיווחים יורמו במסלולים אלה, נוכל להעריך את הסיכון כתוצאה מהחלפה גנרית של תרופה מסוימת בצורה מדויקת יותר. על סמך המידע הזמין, רצוי להימנע מהחלפה גנרית במספר מצבים שבהם קיים סיכון מוגבר למטופל. מצבים אלה כוללים תכשירים בעיתיים (חלון תרפויטי צר, תופעות לוואי חמורות, שונות PK גבוהה וכדומה), לרבות תרופות ממשפחות antiarrhythmics ו-antiepileptics. אם אין מנוס מביצוע ההחלפה של תרופות בעיתיות, יש להדריך את המטופל על ההחלפה ומשמעותה, תוך שימת דגש לסימנים של תופעות הלוואי החמורות. על הצוות הרפואי לנטר את מצבו של המטופל לאחר ההחלפה, לוודא את יעילות ובטיחות הטיפול, ולתקן את משטר המתן של התרופה במקרה הצורך. ■



רצוי להימנע מהחלפה גנרית במספר מצבים שבהם קיים סיכון מוגבר למטופל. מצבים אלה כוללים תכשירים בעיתיים (חלון תרפויטי צר, תופעות לוואי חמורות, שונות PK גבוהה וכדומה), לרבות תרופות ממשפחות antiarrhythmics ו-antiepileptics

מסוים יכול להיות מוחלף בזמן הניפוק בתכשיר אחר שהוגדר כבידאקוויוולנטי.

5. סיכום והמלצות

כפי שרובנו מכירים מהפרקטיקה היום-יומית, החלפה גנרית לרוב לא תגרום

גלולות למניעת הריון, ותכשירים מקבוצות נוספות.

בהולנד קיים איסור על החלפת תכשיר שמופיע במרשם בתכשיר אחר (מקורי בגנרי או להפך) ללא אישור של הרופא שרשם את המרשם ואישור של המטופל. בנוסף, ארגון הרוקחים ההולנדיים ממליץ להימנע מהחלפה גנרית של תכשירים בעלי חלון תרפויטי צר, עם פרופיל פרמקוקינטי לא לינארי, ותכשירים נוספים⁷.

יש לציין שרק במדינות מעטות (כגון דנמרק, בלגיה והולנד; ראה למעלה) חל איסור על החלפה גנרית של תרופות מסוימות. ברוב המדינות, כולל ארה"ב, בריטניה, קנדה ומדינות מפותחות נוספות אין איסור על החלפה גנרית עבור תרופות שהוגדרו כבידאקוויוולנטיות. באותן המדינות יש דרישות מחמירות יותר לבידאקוויוולנטיות של קבוצות מסוימות של תכשירים, כולל תכשירים בעלי חלון תרפויטי צר, פרופיל פרמקוקינטי לא לינארי, וכדומה. גם בישראל משרד הבריאות לא מגביל החלפה גנרית, ותכשיר

מקורות:

1. M. Yamada, T.E. Welty, Generic substitution of antiepileptic drugs: a systematic review of prospective and retrospective studies. *Ann Pharmacother* 45 (2011) 1406-1415.
2. M.A. Tsadok, C.A. Jackevicius, E. Rahme, V. Essebag, M.J. Eisenberg, K.H. Humphries, J.V. Tu, H. Behloul, J. Joo, L. Pilote, Amiodarone-induced thyroid dysfunction: brand-name versus generic formulations. *CMAJ* 183 (2011) E817-823.
3. S.R. Ghate, J.E. Biskupiak, X. Ye, M. Hagan, W.J. Kwong, E.S. Fox, D.I. Brixner, Hemorrhagic and thrombotic events associated with generic substitution of warfarin in patients with atrial fibrillation: a retrospective analysis. *Ann Pharmacother* 45 (2011) 701-712.
4. G.L. Colombo, E. Agabiti-Rosei, A. Margonato, C. Mencacci, C.M. Montecucco, R. Trevisan, Off-patent generic medicines vs. off-patent brand medicines for six reference drugs: a retrospective claims data study from five local healthcare units in the Lombardy Region of Italy. *PLoS One* 8 (2013) e82990.
5. Bioequivalence and labelling of medicines with regard to generic substitution. Danish Health and Medicines Authority. February 2012.
6. Règles opérationnelles pour la prescription en DCI dans la pratique médicale et pharmaceutique et dans le dossier médical électronique. Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé. Belgium, December 2011.
7. Guideline for generic substitution. Royal Dutch Pharmacists Association. February 2012.

הטמעת הטיפול בנוגדי הקרישה הפומיים החדשים במרכז הרפואי אסף הרופא

ד"ר פאני אופק / Pharm. D. רוקחת קלינית, מחלקת פנימיות, מרכז רפואי אסף הרופא

מדוע התערבות של רוקח קליני בנושא הטמעת השימוש הנכון ב-NOACs היא בעלת ערך רב?
ראשית, מדובר בקבוצת תרופות שהטמעת הידע לשימוש נכון בהן חיונית ביותר, כי כל טעות שנובעת מחוסר ידע או אי-הבנת השימוש בתרופות הללו עלולה להיות הרת

פקקת ורידים לאחר ניתוחי מפרק הירך או הברך.
כיום רשומות בישראל 3 תרופות השייכות לקבוצת ה-NOACs. PRADAXA (Dabigatran) (הראשונה שנרשמה, במרץ 2011), XARELTO (Rivaroxaban) ו-ELIQUIS (Apixaban).

נוגדי הקרישה הפומיים החדשים (NOACs=Novel Oral Anticoagulants) נושאים עמם משב רוח רענן ונראים מבטיחים מאד בהיבטים רבים,



ד"ר פאני אופק

כגון אפקט צפוי ללא צורך בניטור, מיעוט אינטראקציות עם תרופות אחרות ומזון ויחס יעילות/בטיחות משופר בהשוואה ל-COUMADIN. עם זאת שימוש מושכל ב-NOACs דורש אימוץ גישה חדשה השזורה באספקטים יומיומיים רבים. רוקח קליני שמכיר ומעמיק בתחום, ידע ויוכל לגשר על כשלים וטעויות שמטבע הדברים מלווים תהליכים של הטמעת תרופות חדשות.

טבלה 1A:

Leading suspect drugs ranked by number of direct reports to FDA 2011

Rank	Drug Name	Brand Name	Year Approved	Direct Reports
1	DABIGATRAN	PRADAXA	2010	817
2	WARFARIN	COUMADIN	1954	490

טבלה 1B:

Leading suspect drugs ranked by number of direct reports to FDA 2012

Rank	Drug Name	Brand Name	Cases	Prominent side effects
1	DABIGATRAN	PRADAXA	683	Hemorrhage
2	WARFARIN	COUMADIN	492	Hemorrhage

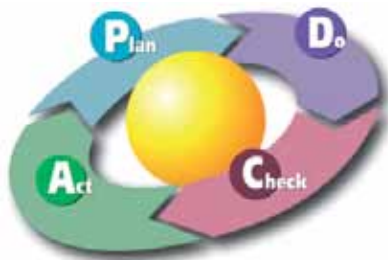
מבוא

נוגדי הקרישה הפומיים החדשים (NOACs) צמחו כאלטרנטיבה שפויה לאנטגוניסטים של ויטמין K (VKA), בראש ובראשונה להתוויות של מניעת שבץ ותסחיפים בחולים עם פרפור פרוזדורים ללא מחלה מסתמית, ולמניעת



שלב ה-Plan - קביעת המטרות
והתהליכים ההכרחיים להשגת היעדים.
המטרות:

- הטמעה נכונה של שימוש מושכל בתרופות אלו על מנת להביא ליעילות אופטימלית, עלייה בבטיחות והקטנה של מקרי הדמם.
- עלייה בשימוש ב-NOACs בציר הזמן.



התהליכים:

- הספקה של מידע רב ומקיף לצוות הרפואי (רופאים, אחיות ורוקחים). המידע יסופק באמצעות דפי מידע ומפגשים פרונטליים.
- הספקה של מידע למטופלים ולמשפחותיהם בנוגע לטיפול החדש.
- שימוש בכלי שיאפשר בקרה וניטור של התהליך.

רב, שכן עוד בטרם הספיק הקלינאי ללמוד את השימוש הנכון בתרופה אחת כבר יצאה לשוק תרופה נוספת דומה בהתוויותיה. במה יבחר הרופא? האם בתרופה הוותיקה ביותר משום שאותה הוא כבר מכיר וקיימים יותר דיווחים מהשטח לגבי יעילותה ובטיחותה? או שמא הכי טוב בינתיים להסתמך על שלושת המחקרים הקליניים הגדולים ועל השוואות בלתי ישירות, שכן הנתונים הזורמים מהשטח עדיין מעטים ואינם מרשימים ומשכנעים. בקיצור, השאלה אם התרופות ניתנות להחלפה ומתאימות באותה מידה לכל החולים בהתאם לאינדיקציות או שקיימים הבדלים ביניהן - עדיין מרחפת באויר.

שימוש במודל האיכות PDCA

לצורך תהליך ההטמעה אימצתי את מודל האיכות של Deming שנקרא PDCA⁵ (plan-do-check-act). מדובר במודל מעגלי (איטרטיבי) בעל ארבעה שלבים שנועד לשפר תהליכים קיימים או להטמיע מדיניות חדשה או מוצר חדש. מודל זה מאפשר המשכיות, שיפור ולמידה.

אסון. בשנים 2011 ו-2012 Dabigatran דורגה ב-FDA במקום הראשון במספר הדיווחים של תופעות לוואי (דמם). Warfarin נמצאת במקום השני (טבלה 1)¹. לאור נתונים אלה מתקיים דיון על כך שפרסום נתוני פארמקוויג'ילנס בעלי משמעות צריך להיות מלווה בהבנה, שגורמים רבים שאינם בעלי אופי פרמקולוגי טהור יכולים להשפיע על דיווחי תופעות לוואי בשלב ה-post marketing surveillance. במקרה של Dabigatran, ניתן שהידיעה שהיא גורמת לדימומים במידה דומה לזו של Warfarin (על פי נתוני מחקר ה-RE-LY)² ועצם קיומה כתרופה חדשה בשוק ביחס ל-Warfarin המשווקת כבר 60 שנה וידועה היטב כגורמת לדמם (Weber effect - עם הזמן קיימת הפחתה בשיעור הדיווחים)³ האיצו והגדילו את שיעור הדיווחים⁴.

בנוסף לנושא הבטיחות הרגיש בשל שייכות ה-NOACs למשפחת נוגדי הקרישה, בל נשכח שמדובר פה במציאות לא פשוטה של שלוש תרופות קרובות מאד בהתוויות שלהן, שנרשמו במשרד הבריאות בתוך תקופת זמן קצרה של כשנתיים. הדבר גורם לבלבול

להביא לבחירה מושכלת יותר של ה-
NOAC, על פי מאפיינים ספציפיים של
המטופל.

בחירת התרופה והמינון המתאימים - ומה בהמשך...

- שימת דגש והבאה למודעות הצוות
הטיפול והחולים את חשיבות ניטור
ההמוגלובין, תפקודי הכליות והכבד - הן
כנתוני בסיס טרם התחלת הטיפול והן
במהלכו.
- העלאת המודעות של הרופאים
והמטופלים בדבר חשיבות ההערכה
התקופתית המחודשת לבחינת הצורך
בהמשך מתן נוגדי קרישה, ובחינה
מחודשת של הסיכון לשבץ או דמם.
- פיתוח המודעות של המטופלים להיענות
גבוהה לטיפול. אני מסבירה למטופלים
את החשיבות הקריטית של נטילת
התרופה באופן מסודר יום-יומי וכי
הפסקה זמנית (אפילו פספוס של מנה
אחת בלבד) או הפסקה ממושכת יותר
המתבצעת ביוזמתו העצמאית של המטופל
ללא עצת רופא, גורמת לירידה דרסטית
בפעילות האנטיקואגולנטית המגנה
ועלולה להסתיים בשבץ איסכמי.
- פיתוח עירנות של המטופל לסממנים של
דמם כגון דופק מואץ, חולשה, עילפון ודם
בצואה.

- שלב ה-Check** - זהו השלב בו בוחנים
ולומדים את התוצאות.
- איסוף המרשמים הייעודיים במשך 3 שנים
רצופות ובדיקתם שימשו ככלי עזר ואפשרו
קבלת מדד למעקב ולהערכה של תוצאות
התהליך.
 - סקירת המרשמים אפשרה לאתר טעויות
ברישום ה-NOACs.

- ידי הרוקחים. באמצעותם יש לנו אפשרות
לבקר את הרישום בכל הקשור לזכאות
החולה לתרופה על פי דרישות הסל
(CHADS2 גדול מ-3), לבדוק אם קיימת
התאמה בין ההתוויה והמינון (התוויה
אורטופדית או פרפור פרוזדורים) ולוודא
שהחולה אכן מקבל את המינון המתאים
מבחינת גילו ומצבו הקליני (תפקוד כליתי
וכו'). בתהליך הבקרה שבוצע בבית
המרקחת בקשר לרישום התרופות הללו,
התגלו במהלך הזמן טעויות רבות בבחירת
התרופה, ובבחירת המינון.
- אחוד כל המסמכים שפורטו בתוספת
הנחיות כלליות נוספות.
- בשיתוף פעולה עם ד"ר אהובה גואידטי
שרון, שהיתה באותה עת מנהלת מחלקה
פנימית ה', הקמנו פורום קרישה שכלל
מומחים ממוסדנו העוסקים בתחום
הקרישה בעבודתם היומיומית. הפורום
התכנס עד כה פעמיים במטרה להעמיק
את הידע בתחום הקרישה ולדון בנושאים
רלוונטיים.
- במשך כל התקופה הזו העברתי הדרכות
בנושא לצוות בית המרקחת.
- כפי שהזכרתי קודם, קיים בלבול לא
קטן לגבי השאלה באיזה NOACs לבחור
לחולה מסוים הסובל מפרפור פרוזדורים.
בניסיון לתת מענה ערכתי טבלה שנועדה

טבלה 2:

שנה	סה"כ מרשמים	מרשמים שגויים*	אחוז (%)
2012	192	48	25
2013	334	71	21
2014	492	33	6.7

*מספר המרשמים השגויים הוערך בהתאם להערות שנרשמו על הטפסים המקוריים.

מדובר בקבוצת תרופות שהטמעת הידע לשימוש נכון בהן חיונית ביותר, כי כל טעות שנובעת מחוסר ידע או אי-הבנת השימוש בתרופות הללו עלולה להיות הרת אסון. בשנים 2011 ו-2012 Dabigatran דורגה ב-FDA במקום הראשון במספר הדיווחים של תופעות לוואי (דמם)

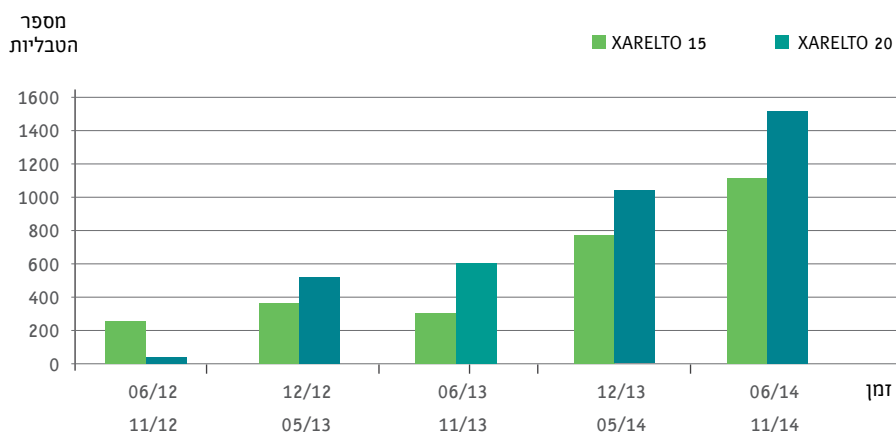
שלב ה-Do - שלב הביצוע והעשייה.

פעילות ברמה מחלקתית

- הכנת דפי מידע לכל אחת משלוש
התרופות
- הכנת דפי מידע כלליים:
 - ♦ טבלאות המפרטות את האינטראקציות
הבין תרופתיות של Xarelto[®],
Pradaxa[®] ו-Eliquis[®] עם תרופות
אחרות.
 - ♦ האסטרטגיה למעבר מטיפול בנוגדי
הקרישה הפומיים החדשים
ל-warfarin ולהיפך. כמו כן, המעבר
הנכון מהתרופות הפומיות החדשות
לנוגדי קרישה פרנטרליים (heparin,
enoxaparin) ולהיפך.
 - ♦ דפי מידע ל-Xarelto[®], Pradaxa[®]
ו-Eliquis[®] למתן לחולים עם פרפור
פרוזדורים המתחילים טיפול עם נוגד
קרישה פומי חדש בעת האשפוז בבית
החולים או כהמלצה בשחרור, ובו
הסבר על שימוש הנכון בתרופה.
 - ♦ במסגרת ימי הג'ורנל קלאב
שמתקיימים במחלקה, העברתי מדי
פעם הדרכות באמצעות מצגות לגבי
השימוש הנכון ב-NOACs.

פעילות ברמת בית החולים

- פרסום כל דפי המידע, ההנחיות
והפרוטוקולים שפורטו לעיל בפורטל של
בית החולים, באתר שירותי הרוקחות.
- עריכת מרשמים ייעודיים לתרופות
החדשות בשיתוף עם היחידה
לפרמקולוגיה קלינית והפצתם בפורטל
של בית החולים. המרשמים הייעודיים
המתקבלים בבית המרקחת נבדקים על



המטופלים ב-COUMADIN לשאת עמם כרטיס ובו מידע רלוונטי לגבי הטיפול האנטיקוגולנטי. זאת על מנת ליידע/להזהיר את הפארמדיקים או הרופאים בפרטי הטיפול במצבים של דחיות רפואית. נושא זה חשוב לא פחות כשמדובר באלו המטופלים ב-NOACs. מומלץ שמטופלים אלו ישאו עמם כרטיס מידע דומה. הרעיון הוא לעצב כרטיס גנרי ייעודי, שיחולק לכל המטופלים באחת מתרופות ה-NOACs ויכלול פרטים כגון: שם החולה וכתובתו, שם התרופה, המינון וזמני הנטילה, ההתווייה, מועד תחילת הטיפול ושמו וכתובתו של הרופא שהמליץ על התרופה.

- הכנת דפי מידע בדבר השימוש הנכון באנטיקוגולנטים ל-NOACs לכשירשמו בארץ. כיום, האנטיקוגולנטים נמצאים בשלב השלישי של מחקרים קליניים, וסביר להניח שהאלגוריתמים הקיימים כיום לטיפול בדמם כתוצאה משימוש ב-NOACs יהיו בקרוב לא רלוונטים. ■

תודות

במסגרת זו ברצוני להודות ל:
ד"ר אהובה גואידי שרון, שהייתה עד לפני כשנה וחצי מנהלת המחלקה הפנימית בה בצעתי את עבודתי. תודה שהיית הכוח המניע לחדשנות, יצירה והתלהבות תוך אמונה רבה ביכולת.
גב' סופי ברקוביץ, מנהלת בית המרקחת. תודה לך שבאישיותך המעודדת להישגיות והצלחה תמכת בי לכל אורך הדרך, יעצת ועשית כל שלאל ידך על מנת לסייע לי.
פרופ' שמעונה יוסלסון סופרסטיין. תודה על גישתך הנעימה, על שנטעת את השורשים באדמה, יעצת והדרכת אותי במהלך תקופת ההתמחות.

שלב ה-Act - השלב הרביעי הוא שלב בו

בוחנים אם קיימים הבדלים מהותיים בין המצב המתוכנן והמצב הנוכחי, מנתחים את הפער ומנסים לקבוע מה הם הגורמים לפער זה. אם התוצאות משיגות רצון ממשיכים ליישם את מודל ה-PDCA על ידי ליטוש, הרחבה ואיטרציה של המעגל הבא על מנת להביא לתהליך מתמשך של השתפרות. מתוצאות השלב השלישי אנו למדים שעמדנו יפה במטרות וביעדים שהצבנו לעצמנו.

כיוון שההטמעה באמצעות מודל זה מסתמנת כמוצלחת, נוכל להשתמש בו בהמשך להטמעת תרופות חדשות מקבוצת ה-NOACs בפרט ותרופות נוספות בכלל.

תכנית המשך במודל ה-PDCA

על מנת להמשיך במגמת ההשתפרות, החלטתי להרחיב את התכנית. המטרה בשלב ה-Plan היא להתמקד בנושא הבטיחות של התרופות באמצעות המהלכים הבאים:

- כידוע, קיימת המלצה לחולים

מקורות:

1. FDA drug safety communication: safety review of post-market reports of serious bleeding events with the anticoagulant Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate). (<http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm282724.htm>).
2. Connolly SJ. et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2009; 361:1139-1151.
3. Hoffman KB. Et al. The Weber Effect and the United States Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS): Analysis of Sixty-Two Drugs Approved from 2006 to 2010. Drug Safety 2014; 37:283-294.
4. Unger EF, et al. Dabigatran and Postmarketing Reports of Bleeding NEJM 2013; 368(14):1272-1274.
5. Mary Walton. Forewords by W. Edwards Deming. The Deming Management Method. 1988

המורכבות של טיפול תרופתי באוכלוסיה גריאטרית

ד"ר ברוריה רקח / Pharm. D.

ליאור מרום / Pharm. D. תלמידת



ליאור מרום



ברוריה רקח

מינון למצבים הכרוניים, כגון אי ספיקת כליות. במהלך הסקירה התרופתית יש לנסות לאתר תופעות לוואי תרופתיות ולהשתדל להימנע מטיפול בתופעות אלה על ידי תרופה נוספת. בנוסף, חשוב לתת את הטיפול בתדירות נוחה ולעדכן את המטופל על כל השינויים. מר אהרון יצחק מציג דוגמא אחת מיני רבות לריבוי מחלות וריבוי תרופות בגיל המבוגר ולחשיבותה של סקירה תרופתית תקופתית. מר אהרון יצחק, בן 86, פנה למרכז המידע לאחר שחש בשבועות האחרונות חולשה ברגליים וקשיי הליכה. בנוסף הוא רצה לברר אם יש יחסי גומלין בין התרופות שהוא נוטל. הרקע הרפואי שלו כולל בעיות בתחומים שונים: בהיבט הקרדיווסקולרי: הוא עבר ניתוח מעקפים והחלפת מסתם מיטראלי למסתם ביולוגי כ־10 שנים טרם פנייתו, השתלת קוצב לב בעקבות אירועי ברדיקרידיה וחסימה מתקדמת של הולכה ב־AV NODE

- מתן תרופה שעלולה לגרום לתופעות לוואי כאשר קיימות חלופות בטוחות יותר או יעילות יותר.^{2,3}
- טיפול יתר (כגון אי התאמת מינון לתפקוד כליתי).
- חסר טיפול (כולל כשל בזיהוי יחסי גומלין פוטנציאליים).
- תת-טיפול (כגון היעדר טיפול במחלת רקע או מינון נמוך מידי)^{4,5,6}.

האוכלוסייה המבוגרת רגישה במיוחד להשלכות של ניפוק לא הולם של תרופות בשל השכיחות הגבוהה של מחלות כרוניות, השימוש במספר תרופות רב, שינויים בערכים הפרמקוקינטיים והפרמקודינמיים והפחתה ביעילות של מנגנוני הומאוסטזיס שונים.⁷

הנחיות לרישום תרופות הולם בגיל המבוגר מדגישות את החשיבות של סקירה תקופתית שגרתית, שמטרתה עצירה של טיפול ללא אינדיקציה, רישום תרופות לאינדיקציות חדשות שהופיעו, והתאמות

טיפול תרופתי הוא ההתערבות הרפואית הנפוצה ביותר; על כן לא מפתיעה העובדה כי שיעור המטופלים הנוטלים 10 תרופות ויותר עלה במהלך השנים מ-1.9% בשנת 1995 ל-5.8% בשנת 2010. שיעור הצורכים מעל 10 תרופות מידי יום גבוה בייחוד באוכלוסייה המבוגרת, כ־22%-31% מאוכלוסיית בני 74 ומעלה צורכת מעל 10 תרופות מידי יום¹. רישום תרופות לא הולם (Inappropriate prescribing) היא בעיה קשה בגיל המבוגר.

רישום תרופות לא הולם מתייחס ל:

הטיפול התרופתי של המטופל כולל:

שם התרופה	מינון	יחידות	מספר פעמים ביום	מועדי הנטילה
Metoprolol	50	מ"ג	2	בוקר וערב
Levothyroxine	75	מ"ג	1	בוקר
Finasteride	5	מ"ג	1	ערב
Alfuzosin	10	מ"ג	1	ערב
Metformin	850	מ"ג	1	ערב
Furosemide	40	מ"ג	1	בוקר
Potassium Chloride	1800	מ"ג	2	בוקר וערב
Dorzolamide HCL	1	טיפה	2	בוקר וערב
Prednisone	5	מ"ג	1	בוקר
Warfarin	7.5	מ"ג	1	ערב
Aspirin	100	מ"ג	1	ערב
Cholestyramine	100	מ"ג	1	ערב
Atorvastatin	20, 10	מ"ג	1 לסירוגין (יום 10 ויום 20)	ערב



יציבה מזה שנה והפרעת קצב מסוג פרפור עליות, מספיק טיפול ב־ Warfarin בלבד ^{9,10}, כיוון שהסיכון לדימום משילוב עם Aspirin אינו מצדיק את התועלת האפשרית. מהרקע הרפואי שנמסר עולה, כי מחלת הלב האיסכמית יציבה, והומלץ למר אהרון יצחקי לברר עם הרופא המטפל אם קיים צורך בשילוב שתי תרופות אלו או שניתן להסתפק ב־ Warfarin בלבד.

ב. לא נמצאה סיבה מדוע מר יצחקי מטופל במינונים גבוהים של Potassium מידי יום. אומנם חולים המטופלים בתרופות משתנות סובלים לעיתים מאשלגן נמוך, אבל עם זאת יש צורך בניטור והתאמה של מתן האשלגן למידת החסר. בשיחה עם מר אהרון יצחקי נמסר לנו כי רמות האשלגן בדמו לא נטרו לאחרונה.

ג. הטיפול ב־ Cholestyramine נשמר בדרך כלל לחולים שאינם יכולים לסבול תרופות ממשפחת הסטטינים בשל

להפחתת קצב הלב. כאבי שרירים רב־שיגרוניים מטופלים בסטרואידים כדוגמת Prednisone. סוכרת מטופלת ב־ Metformin. היפותירואידזם מטופל ב־ Levothyroxine. הגדלה שפירה של בלוטת הערמונית מטופלת ב־ Alfuzosin, Finasteride. גלאוקומה מטופלת ב־ Dorzolamide HCL.

סקירת הטיפול העלתה מספר שאלות:

האם קיימות תרופות ללא אינדיקציה ברורה לנטילתן?

א. הטיפול התרופתי כולל Warfarin למניעת אירועי שבץ על רקע פרפור פרוזדורים ובנוסף Aspirin למניעת אירועים איסכמיים על רקע מחלת לב איסכמית. בשנים האחרונות פורסמו מספר הנחיות קליניות רשמיות אשר סיכמו כי בחולה עם מחלה איסכמית

ופרפור פרוזדורים. **בהיבט הראומטולוגי:** הוא אובחן כסובל מכאבי שרירים רב־שיגרוניים (polymyalgia rheumatica). **בהיבט האנדוקרנולוגי:** הוא סובל מסוכרת גבולית והיפותירואידזם. **בהיבט האורולוגי:** הוא סובל מהגדלה שפירה של בלוטת הערמונית. **בהיבט העיני:** הוא אובחן כסובל מגלאוקומה. **סקירת הטיפול התרופתי של מר אהרון יצחקי:**

האם קיימת התוויה לכל תרופה?

מחלת הלב האיסכמית כוללת טיפול ב־ Aspirin, Atorvastatin, פרפור פרוזדורים מטופל ב־ Warfarin למניעת אירועי שבץ ו־ Metoprolol המשמש

רישום תרופות לא הולם מתייחס למתן תרופה שעלולה לגרום לתופעות לוואי כאשר קיימות חלופות בטוחות יותר או יעילות יותר

יעילות לא ברורה ותופעות לוואי שונות בעיקר במערכת העיכול. כיוון שהטיפול התרופתי כולל Atorvastatin לא ברור מה מטרת הטיפול ב-Cholestyramine.

האם קיימים יחסי גומלין בין תרופתיים משמעותיים?

א. שילוב Warfarin, Prednisone ו־Potassium Aspirin עלול להגביר את הסיכון לדימום ובפרט דימום במערכת העיכול, בעיקר באוכלוסייה המבוגרת. במידת הצורך ניתן לשלב בין התרופות, תוך תשומת לב לסימני דמם. בשילוב תרופות אלה מקובל להוסיף תרופה ממשפחת חסמי משאבות פרוטונים (PPI), לשם הגנה על מערכת העיכול.

המרכז הרפואי הדסה עין כרם

צוות המרכז מורכב ממומחי הדסה בתחום של טיפול תרופתי וכולל מומחים בפרמקולוגיה קלינית ורוקחים קליניים. המרכז מספק אינפורמציה עדכנית ומהימנה המכוונת לכל פונה אודות התרופות שהוא נוטל, עונה לשאלות המופנות אליו ובנוסף מבצע סקירה על הטיפול התרופתי, אופן הנטילה והתאמת התרופות לרקע הרפואי.

http://www.hadassah.org.il/Hadassa/Heb_SubNavBar/Departments/services/hamerkazlemedatrufati.html

טלפון: 02-6778866

פקס: 02-6778166

מייל: seventy@hadassah.org.il

ב. שילוב Cholestyramine עם יתר התרופות: Cholestyramine עלולה להפחית מיעילות התרופות הניתנות, עקב הפחתה בספיגתן לדם. ניתן לשלב בין התרופות, וליטול Cholestyramine ארבע שעות לפני או שעותיים אחרי נטילת כל תרופה אחרת.

אינדיקציות ללא טיפול:

טיפול כרוני בסטרואידים ללא טיפול מניעתי לאוסטאופורוזיס: טיפול כרוני ב־Prednisone עלול לגרום להאצת תהליכי אוסטאופורוזיס. קיימים טיפולים מניעתיים לאוסטאופורוזיס המושרה על ידי נטילת Prednisone, כגון סידן ותרופות ממשפחת הביספוספנטים.

הקשר בין חולשה ברגליים וקשיי הליכה לטיפול התרופתי הכרוני:

תסמינים של חולשה ברגליים וקשיי הליכה עשויים להופיע בשל מגוון מצבים בריאותיים, לא דווקא תרופתיים. בכל חשש לתופעת לוואי תרופתית יש לבדוק את הקשר בין טיפול חדש או עלייה במינון להופעת תופעת הלוואי. התרופות Furosemide ו־Potassium עלולות לגרום לשינויים ברמות האשלגן, הנתרן והמגנזיום בדם. בין היתר שינויים אלו מתבטאים בתחושת חולשה ברגליים וקשיים בהליכה. יש לוודא שהמלחים נמצאים בטווח הערכים התקין באמצעות בדיקת דם. בנוסף, נטילה במקביל של תרופות רבות הגורמות לירידה בלחץ הדם, כגון: Metoprolol, Alfuzosin, Furosemide עלולה לגרום לירידה מוגזמת בלחץ הדם, וזאת עלולה להביא לתחושת שטוש, ערפול וסחרחורות. יש למדוד לחץ דם לעיתים קרובות ולוודא שאינו יורד יתר על המידה.

לסיכום: הטיפול התרופתי במר אהרון יצחק ממחיש את חשיבות הסקירה המדוקדקת של הטיפול התרופתי ואת ההשלכות של טיפול תרופתי לא הולם על איכות החיים ותוחלת החיים בגיל המבוגר. ה"מרכז למידע תרופתי לבני 70 ומעלה: הדסה-אשל" מופעל על ידי היחידה לפרמקולוגיה קלינית במרכז הרפואי הדסה עין כרם ומטפל בפניות יזומות של קשישים בשאלות הקשורות לטיפול התרופתי. ■

מקורות:

1. Duerden M, Avery T, Payne R. Polypharmacy and medicines optimisation. Making it safe and sound. The King's Fund, UK; Nov 2013.
2. Aparasu RR, Mort JR. Inappropriate prescribing for the elderly: Beers criteria-based review. Ann Pharmacother 2000;34:338-46.
3. Gallagher P, Barry P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly. J Clin Pharm Ther 2007;32:113-21
4. Wright RM, Sloane R, Pieper CF, Ruby-Scelsi C, Twersky J, Schmader KE, Hanlon JT., Underuse of Indicated Medications Among Physically Frail Older US Veterans at the Time of Hospital Discharge: Results of a Cross-Sectional Analysis of Data From the Geriatric Evaluation and Management Drug Study. Am J Geriatr Pharmacother. 2009;7:271-280.
5. Steinman MA, Landefeld CS, Rosenthal GE, Berthenthal D, Sen S, Kaboli PJ., Polypharmacy and Prescribing Quality in Older People. J Am Geriatr Soc 54:1516-1523, 2006.
6. Raine R, Ambler G, Hardoon S, Petersen I, Morris R, Bartley M, Blane D, Sociodemographic variations in the contribution of secondary drug prevention to stroke survival at middle and older ages: cohort study. BMJ 2009;338:b1279
7. Toren O, Kerzman H, Koren N, Baron-Epel O, Patients' knowledge regarding medication therapy and the association with health services utilization. European Journal of Cardiovascular Nursing 2006; 5:311-6.
8. Milton JC, Hill-Smith I, Jackson SHD, Prescribing for older people, BMJ 2008;336:606-609.
9. You JJ, Singer DE, Howard PA, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141:e531S.
10. Lip GY, Huber K, Andreotti F, et al. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary--a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 2010; 31:1311.



חדש בישראל: סימילאק אלימנטום

פורמולה היפואלרגנית *שתינוקת אוהבים*



עם הרכב ייחודי המותאם למצבי אלרגיה
ולבעיות עיכול הנובעות מרגישות לחלבון חלב פרה

**להשיג בבתי המרקחת הפרטיים
ובקופת חולים מכבי**

לתשומת לב, חלב אם הוא המזון הטוב ביותר לתינוק

אבוט מעבדות רפואיות בע"מ.

קרית עתידים, בנין 4, ת.ד. 58099 תל אביב, טל: 03-7691000, פקס: 03-6494973

סימילאק
בגלל המדע.

Abbott
A Promise for Life

רונית מינקוב / MSc.Pharm רוקחת מומחית בפרמקולוגיה קלינית ותוספי תזונה, ייעוץ תרופתי אישי משולב. מרכזת ומרצה קורסים מוכרים לגמול השתלמות לרוקחים ולמקצועות הרפואה. חברת וועדת האיגוד הקרדיולוגי ועמותת עתיד לעדכון ההמלצות למניעה וטיפול במחלות לב.



רונית מינקוב

שוק תוספי התזונה בישראל – תמונת מצב 2014

לפני תשע שנים השקנו מדור זה בכתבה שסקרה את תחום תוספי התזונה בעולם ובישראל. ציינו אז את העדר קיומו של תקן GMP לתוספי תזונה. הצגנו את הבעייתיות בפניה עומד הצרכן המבולבל, החשוף למערכת משומנת של פרסום ותחרות פרועה של תכשירים טבעיים המשווקים בבתי טבע, ובתי מרקחת, במרפאות ועוד. כעת, רצוננו לראות מה השתנה מאז בעולם ובישראל בנושא האיכות, היעילות והבטיחות של תוספי התזונה

תקן GMP לתוספי תזונה

בארה"ב הוחל מ-2007 (Current cGMP) לתוספי תזונה במסגרת חוק ייצור תוספי התזונה. מאז 2010 מחייב החוק את כל היצרנים לייצר תוספי תזונה על פי סטנדרטים מוגדרים ומפורטים⁴. הדרישות החדשות כוללות התייחסות למתקני הייצור, תנאי הסניטציה, נהלים כתובים, תווית, אריזה, זיהוי מרכיבי המוצר, התייחסות לאיכות חומרי הגלם, מעקב אחר יציבות לאורך חיי המדף, טיפול בתוספי תזונה פגומים, תיעוד תלונות, מניעת זיוף ועוד. יצרנים איכותיים אף מאמצים דרישות נוספות, כמו מעקב אחר יציבות גם לאחר שפג התוקף של המוצר. הדרישות החדשות מתייחסות לעיצוב של

שוק תוספי התזונה מגלגל מאות מיליוני שקלים בשנה וצומח בעולם ובישראל. קצב הצמיחה המוערך בארץ הוא כ-7% לשנה. תוספי התזונה נתפשים בישראל כבעלי ערך מוסף תזונתי ובטיחותי, עם תועלות בריאותיות ומיעוט תופעות לוואי¹. השוק הישראלי מתאפיין בשיטות שיווק אגרסיביות ותעמולתיות².

תוספי התזונה בעולם

בעולם אנו עדים לתהליכים מתמשכים של הקמת מערכות לחקר, נהלים, חוקים ודרישות רגולטוריות במטרה להגן על הצרכן מפני נזקים בריאותיים וכלכליים וליתן בידיו אפשרות ליהנות מתוספי תזונה איכותיים ונתמכי ראיות.

תוויות תוספי התזונה בעלות מבנה מדויק ומוגדר, כוללות אזהרות, מפרטות את המקורות של המרכיבים וטעונות אישור על ידי רשויות הבריאות טרם השיווק. החוק החדש אף מכתב דרכי אכיפה: ביקורים של פקחי ה-FDA במפעלים, דרישה לאנליזה בשלבי ייצור שונים, החרמת מוצרים פגומים וביטול רישיונות ייצור של מפעלים שבהם התגלו תקלות, המהוות איום על בריאותו של הצרכן. חוק זה אומץ גם בקנדה. שוק תוספי התזונה הצפון אמריקאי עבר טלטלה שהביאה לסגירה של מפעלי ייצור קטנים, שלא עמדו בחוקים החדשים, ולהתחזקות מפעלים שעומדים בדרישות הייצור הקפדניות ומשווקים מגוון מוצרים איכותיים. **באירופה** – ארגון הבטיחות האירופאי (European Food Safety)

(Authority=EFSA) והוועדה לצמחי מרפא (Committee on Herbal Medicinal Products=HMPC), הפועלת במסגרת רשות התרופות האירופאית (EMA = European Medicines Agency's) שוקדים על הסדרת תחום תוספי התזונה והצבתו ברמה בטיחותית סבירה.

טענה בריאותית

בארה"ב ובאירופה מותר ייחוס טענה בריאותית (Health Claim) לתוספי תזונה, המכילים מרכיבי תזונה שנמצא כי הם בעלי תועלת בריאותית. הרשויות מגדירות במפורט את צורת כיתוב הטענה על תווית המוצר. (כגון סידן לבריאות העצם). החוק הישראלי אינו מתיר ייחוס טענה בריאותית לתוסף תזונה.

DRI's

בעולם מקובלות המלצות המועצה למזון ותזונה (Food & Nutrition Board = FNB) לערכי הייחוס של צריכה תזונתית (DRI's) - ביניהם ההמלצות לצריכה יומית של אבות המזון, ויטמינים ומינרלים. (RDA - Recommended Dietary Allowance ; AI - Adequate Intake).⁵ ההמלצות מתייחסות לקבוצות גיל שונות וכוללות גם התייחסות למינונים יומיים מרביים שלא יגרמו לנזק לרוב האנשים הבריאים (Upper limit - UL). ההמלצות מתעדכנות לפי הצורך.

תקני איכות וולונטריים לתוספי תזונה

בצפון אמריקה קיימים תקני איכות, המבטאים את האיכות של תוספי התזונה, ומשמשים צרכנים שמעוניינים לצרוך תוספים איכותיים במחירים שפויים. התקן המכובד



ביותר הוא של NSF - גוף מקצועי שלא למטרות רווח העוסק בפיתוח של סטנדרטים, הסמכות, הכשרה וניהול סיכונים לבריאות ולבטיחות הציבור. באתר של NSF⁶ קיימת רשימת המפעלים המפוקחים על ידו⁷, המנהלים ייצור ושיווק בהתאם להגדרות המעודכנות של ה-cGMP האמריקאי. הרשימה מתעדכנת מדי יום. ה-Consumer Lab הוא גוף צרכני מקצועי המבצע מדי חודש בדיקות קפדניות לתוספי תזונה שנבחרים על ידו מן המדפים. הבדיקות כוללות, בין השאר, אנליזה, בדיקת הכיתוב על התווית, הנחיות המינון וסקירת המחיר. תוצאות שליליות מפורסמות בכל מקרה ותוצאות חיוביות מפורסמות אם היצרן מסכים לשלם עבור הפרסום.

שקיפות

בארה"ב קיים מאגר לאומי רשמי של תוויות לתוספי תזונה משווקים - Dietary Supplement Label Database (DSLDB), המאפשר קבלת מידע מדויק ומהימן על כל תוסף תזונה שמשווק בארה"ב. אתרי היצרנים והמשווקים מספקים תמונה מדויקת של תווית המוצר. ניתן להשתמש במידע לצורך בחירה מושכלת של התוסף שיבטא יחס עלות-תועלת מיטבי.

תוספי התזונה בישראל

תוספי התזונה בישראל הם מרובי "אבות" - מקצועות, אנפים ויחידות שונות במשרד הבריאות

- שירות המזון - אחראי לפיקוח על המזון בארץ על כל היבטיו. מתווה מדיניות ושיווק טיפול, ביניהן GMP בייצור ושיווק מזון, אישורי יבוא וכן פיקוח בשטח במטרה להבטיח תכשיר איכותי ובטיחותי⁸. שירות המזון אחראי, בין השאר, לרשימות של צמחי המאכל, פטריות, אצות ורכיבים כמזון חדש המותרים לשיווק בישראל בתור תוספי תזונה ו/או מזון חדש, כמו גם לרשימות מרכיבים המאושרים לשימוש כתוספי מזון. הרשימות מתעדכנות מעת לעת.
- ועדה לאישור תוספי תזונה שבראשה עומד רוקח בכיר מוציאה מהרשימות או

- מאשרת רכיב/מוצר חדש בתוסף תזונה ומצרפת אותו לרשימות המעודכנות. המחלקה לתזונה אחראית על איכות ובטיחות התזונה של האוכלוסייה הבריאה והחולה בישראל ועוסקת בקביעת מדיניות וקידום התזונה בישראל⁹.
- האגף לאכיפה ופיקוח אחראי להגנה על בריאות הציבור ומטפל, בין השאר, בפשיעה פרמצבטית הכוללת גם תוספי תזונה מזויפים וגנובים¹⁰.
- יעוץ בתחום תוספי התזונה מיוחס כחובה מעוגנת בנוהל רק לרוקחים, לאור הכללת תוספי התזונה כחלק ממכלול הטיפול התרופתי¹¹⁻¹².

תקנות בריאות הציבור (מזון) (תוספי תזונה), התשנ"ז 1997 - תקן GMP למזון

תוספי התזונה מנוהלים ומפוקחים על ידי שירות המזון במשרד הבריאות על פי תקנות בריאות הציבור (מזון) (תוספי תזונה), התשנ"ז 1997¹³. התקנות מגדירות את המונח תוסף תזונה ומפרטות את התנאים לייצור ולשיווק. תקן ה-GMP המחייב בישראל הוא GMP למזון¹⁴ ודרישותיו מינימליות ביותר, ובמיוחד בהשוואה ל-cGMP האמריקאי והקנדי. תקנות בריאות הציבור מזון כוללות שלוש תוספות: קצובה יומית מומלצת, קצובה מרבית והוראות סימון. הקצובה המרבית היא הקובעת את תכולת תוסף התזונה המרבית המותרת לשיווק בישראל ביחידה אחת. הקצובות על פי החוק מתייחסות לשתי קבוצות אוכלוסייה (נשים או גברים בני 25-50), שלא השתנו מאז 1997. המחלקה לתזונה מפרסמת מעת לעת עדכונים הנוגעים להגדרות RDA ו-UL בישראל המבטאים עדכונים מהעולם. עדכונים אלה מהווים המלצה בלבד ואינם בעלי תוקף חוקי¹⁵. לא תמיד קיים מתאם בין הגדרות מחלקת התזונה וההמלצות המקובלות בעולם. קיים חוסר מתאם בולט בין הטבלאות המומלצות על ידי מחלקת התזונה לבין הטבלאות המעוגנות בחוק ומכתיבות את תכולת תוסף התזונה המשווק בשוק הישראלי. לדוגמא, ויטמין D: UL המקובל בעולם עוזך ב-2010 על ידי ה-FNB והוא 4000U. מחלקת התזונה עדכנה את

ה-UL לפי הרמה שנקבעה בעולם ב-1997 - $UL = 50 \text{ mcg} = 2000U$
על פי תקנות בריאות הציבור תוספי תזונה $UL = 10 \text{ mcg} = 400U$ ויטמין D רשום בישראל כתוסף תזונה וכך יוצא שאדם הנמצא בחסר חמור וזקוק למינון יומי של $U4000$ יאלץ לבלוע כ-10 טבליות בזמן שבמדינות אחרות יוכל להסתפק בבלעת 2 טבליות בלבד.

תקן איכות בלעדי מחייב למרכיבי תוספי תזונה בישראל הוא Food Grade.

תווית תוסף התזונה הישראלי

הנחיות הנוגעות לתווית תוסף התזונה מפורטות בתוספת השלישית של החוק וכוללות בין השאר חובה לציין את שם היצרן וכתובתו, מרכיבים פעילים ושאינם פעילים, גודל אותיות ואזהרות בסיסיות ביותר. להבדיל מצפון אמריקה ואירופה תווית תוסף התזונה אינה מאושרת על ידי אגף המזון לפני שיווק תוסף התזונה. החוק לא מחייב לפרט את מקורות הרכיבים הפעילים ושאינם פעילים וקיים איסור לספק מידע הנוגע לאזהרות כמו גם עלון לצרכן. לדוגמה: אנשים הרגישים לדגים יתקשו לקבל מידע על תוסף ויטמין D המיוצר בישראל שלא יעורר אצלם תגובה אלרגית. אין חובת אחידות בציון שמות הרכיבים ולא תמיד ברור אם כמות המינרל מתייחסת ליון או למלח שלו.

היעדר שקיפות

להבדיל מארה"ב ואירופה, בישראל לא קיים מאגר לאומי רשמי של תוספי תזונה משווקים המפרט את התכולה המוצהרת של התוסף. על היצרנים לא חלה חובה להציג את תווית המוצר בפומבי והדרך היחידה לבדוק תכולה מוצהרת של מוצר היא להחזיק אותו ביד.

בקרה ופיקוח מינימליים, אין בקרה וולונטרית

תוספי תזונה המיוצרים ו/או משווקים בישראל לא נדגמים לאנליזה מפורטת של המוצר הסופי או בתהליך הייצור ולא קיימות דרישות לבקרת חומרי האריזה. תאריך התפוגה של תוסף התזונה נקבע על סמך

הצהרת היצרן ללא חובת תיעוד והוכחה. בישראל לא קיים גוף מקצועי צרכני המבצע בקרת איכות לתוספי תזונה משווקים. ניסיונות של תלמידים בביה"ס לרוקחות להשיג תעודת אנליזה / מפרט טכני נתקלו בסירוב בטענה של "מידע עסקי חסוי".

ריבוי מותגים פרטיים, מיעוט מוצרים הנאזרים על ידי היצרן

בשוק הישראלי הולכת ומתחזקת מגמה של ייצור מותג פרטי. רבים מתוספי התזונה מיוצרים ונאזרים בישראל או מיובאים לארץ בשקים (Bulk) ונאזרים פה. בשוק קיימים מוצרים זהים המיוצרים על ידי אותו יצרן ומשווקים תחת שמות שונים ובמחירים שונים, או מוצרים בעלי שם זהה מיוצרים על ידי יצרנים שונים במדינות שונות. לדוגמה: המותגים אלספה סופר, אומגה פורטה אלטמן ואומגה 3 גליל זהים בתכולתם, מיוצרים על ידי אותו יצרן בחו"ל, מיובאים בשקים ונאזרים בישראל. מנגד מותגי אלספה שונים מיוצרים במדינות שונות (רומניה, קנדה, גרמניה). הובלת מוצרים באריזות Bulk עלולה להיות בעייתית לגבי מרכיבים הרגישים לחום

מקורות:

1. Country Report Vitamins and Dietary Supplements in Israel May 2014 <http://www.euromonitor.com/vitamins-and-dietary-supplements-in-israel/report>
2. Dun & Breasted 2011 - Dietary Supplements
3. מנ"ר רונית מינקוב, רוקחות טבעית - הקפטולה כתב העת של הרוקחים בישראל גיליון 06/2006 2/2006
4. Current Good Manufacturing Practices (CGMPs) for Dietary Supplements Final Rule: Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Packing, Labeling, or Holding Operations for Dietary Supplements <http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/CGMP/ucm079496.htm>
5. www.nap.edu. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes. National Academy Press, Washington DC. 1997-2006. Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, National Academy of Sciences, Institute of Medicine, Food and Nutrition Board 2011
6. <http://www.nsf.org>
7. NSF Product and Service Listings Good Manufacturing Practices Registration Dietary Supplements <http://info.nsf.org/Certified/GMP/listings.asp>
8. <http://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/PH/FCS/Pages/default.aspx>
9. <http://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/PH/nutrition/Pages/default.aspx>
10. http://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/Enforcement_Monitoring/Pages/default.aspx
11. נוהל 112 - יולי 2013 תשאול והדרכה רוקחית בעת נפקוד תרופות בבית מרקחת וחדר תרופות.11. בקהילה http://www.health.gov.il/hozer/DR_112.pdf
12. נוהל 113- אוקטובר 2013 - ייעוץ רוקחי יום ומידע תרופתי על-ידי רוקח. http://www.health.gov.il/hozer/DR_113.pdf
13. תקנות בריאות הציבור (מזון) (תוספי תזונה), התשנ"ז-1997 - באתר משרד הבריאות 13. התשנ"ז-1997 - <http://www.health.gov.il/LegislationLibrary/health-mazon31A.pdf>
14. תקנות בריאות הציבור (מזון) תנאי ייצור נאותים, 1993-1997. התשנ"ג-1993. <http://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/PH/FCS/GMP/Pages/GMP.aspx>
15. Dietary Reference Intakes (DRI's) - דפי מידע http://www.health.gov.il/Subjects/FoodAndNutrition/Nutrition/Documents/70420914_2.pdf
16. Dietary Reference Intakes (DRIs): Tolerable Upper Intake Levels, Vitamins
17. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies. http://www.nal.usda.gov/fnic/DRI/DRI_Tables/UL_vitamins_elements.pdf

ולסיכום:

הצגנו כאן מעט מהבעייתיות של שוק תוספי התזונה בישראל. רבה המלאכה שיש לעשות על מנת לשפר את איכות התוספים המוצעים לצרכן הישראלי, ונדרשים שינויים רגולטורים ושינויים בתפישות ובהתנהלות של יצרנים ומשווקים. עד לכינון cGMP ישראלי לתוספי תזונה והקמת מאגר תוויות לאומי, הנגשת תווית המוצר ואספקת כלים אובייקטיביים לבדיקה והערכה של המוצרים תסייע לביסוס שקיפות ואמינות, לבחירה נכונה של תוספי תזונה ולכינון אמות מידה להערכת מחירים. טוב יעשו יצרנים ויבואנים ישראליים אם יאמצו תקנים מחמירים עוד טרם הגדרתם כחובה בשוק הישראלי ולו כדי שיוכלו להיות ברי תחרות לשלל המוצרים האיכותיים הנגישים לצרכן הישראלי באמצעות האינטרנט. ■



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.

נראה במפגש הקרוב...

פארמהקלאב נצרת 18.2.15

ניתוחי קיצור קיבה, השמנה והזנה תוך ורידית - סאנופי וניאופרם

פארמהקלאב תל אביב 25.2.15

הרפס זוסטר וחסונים, תופעות לוואי מנוגדי כאב - תפקידי הרוקח במניעה של תחלואות

נעדכן אתכם על אירועים נוספים בהמשך...

הרשמה: 077-5503570, טל' 08-9398988

מספר המקומות מוגבל! (יש להירשם מראש כשבוע לפני כל אירוע)

איכותן של תרכובות מזון לתינוקות

מירי פבזנר / רוקחת ובעלת עמוד פייסבוק ליעוץ תרופתי להורים לתינוקות ונשים הרות ומניקות

למרות המלצתו של משרד הבריאות על הנקה כתזונה המיטבית לתינוקות, היקף השימוש בתרכובות מזון לתינוקות (תמ"ל) בארץ הוא רחב מסיבות שונות. מאמר זה סוקר את המרכיבים העיקריים בתמ"ל, את סוגי הפורמולות הקיימות בשוק, כולל הפורמולות המנופקות בבתי המרקחת, ומתמקד בנושאי בקרת איכות ורגולציה, שמטרתם להבטיח שהתכשירים בטוחים ותורמים לגדילה ולהתפתחות תקינה של התינוקות הצורכים אותם

משרד הבריאות הישראלי, בהתאם להמלצתו של ארגון הבריאות העולמי ושל ארגוני הבריאות בעולם, ממליץ על הנקה כתזונה המיטבית



מירי פבזנר

לכל התינוקות, כולל פגים, לפחות עד תום השנה הראשונה לחייהם. כאשר ההנקה אינה אפשרית, או בשל בחירת האם, יש להזין תינוקות בתרכובות מזון לתינוקות על בסיס חלבון חלב פרה, או אם הדבר אינו מתאפשר בפורמולות אחרות, כפי שיפורט בהמשך.¹ מדי שנה נולדים בישראל כ־200,000 תינוקות. במחקר שערך משרד הבריאות בשנת 2008 בקרב תינוקות שטופלו בתחנות "טיפת חלב" עלה כי כבר בעת הביקור הראשון בתחנה קיבלו כ־44% מהתינוקות תרכובות מזון לתינוקות (תמ"ל) במידה זו או אחרת ושיעור השימוש עלה בביקורים הבאים.² הפורמולות לתינוקות משווקות בדרך כלל כאבקה המבוססת על חלב פרה

או על סויה. תהליך הייצור מורכב משני שלבים מרכזיים; בשלב הראשון מיוצרת תמיסה המורכבת מאבקת חלב, מאבקת מי גבינה ומתוספי תזונה המעורבבים במים. בשלב השני התמיסה עוברת במכשיר אשר באמצעות לחץ אוויר חם ומערך נוסף.²

1. ממה מורכבת תמ"ל? סטנדרטית?

(להשוואה בין הערכים התזונתיים של פורמולות שלב 1 (עד 6 חודשים) של היצרנים השונים - ראה טבלה 1)

1. כל אבות המזון: פחמימות, שומנים, חלבונים
2. ויטמינים ומינרלים חשובים
3. כיום חלק ניכר מהתמ"ל מועשרות במרכיבים שונים. פירוט לגבי שלושה מרכיבים מרכזיים מופיע בהמשך.

ALA (Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids)

הכוונה היא ל-Docosahexaenoic acid

(DHA) ו-Arachidonic acid (ARA) שמצויות בחלב אם. העלאת המודעות לחשיבות שלהן בתזונת תינוקות נבעה מכך שבמודלים של חיות ובמחקרים שונים ראו הצטברות של חומצות שומן אלה במוח במהלך שנת החיים הראשונה, וגילו את התרומה שלהן להתפתחות הראייה ומערכת העצבים. התובנות הללו הובילו למחקרים שמטרתם להבין, אם הכרחי להוסיף DHA ו-ARA לתמ"ל או שאפשר להסתפק באומגה 3 ו-6 שקיימות ברוב התמ"ל המשווקות היום, והן הפרקורסורים של LCPUFA.³ למשל, במחקר שנערך ב־2005 בטקסס נמצא כי תינוקות שקיבלו פורמולה שהכילה LCPUFA בשנת החיים הראשונה היו בעלי תפקודי ראייה טובים יותר מאשר תינוקות שניזונו מפורמולה שלא הכילה LCPUFA בבדיקה שנערכה בגיל שנה.⁴

ב. נוקליאוטידים

לנוקליאוטידים תפקיד מפתח במגוון תהליכים ביוכימיים תוך-תאיים. למרות שהגוף יודע לסנתז נוקליאוטידים,



מדי שנה נולדים בישראל כ־200,000 תינוקות. במחקר שערך משרד הבריאות בשנת 2008 בקרב תינוקות שטופלו בתחנות "טיפת חלב" עלה, כי כנר בעת הביקור הראשון בתחנה קיבלו כ־44% מהתינוקות תרכובות מזון לתינוקות (תמ"ל) במידה זו או אחרת ושיעור השימוש עלה בביקורים הבאים.

שלשול בקרב תינוקות בריאים. הירידה
במקרי השלשול יכולה לשקף העצמה של
התגובות החיסונית לפתוגנים במעי, או
השפעה של השמירה על שלמות הרירית
במעי - או שילוב של שני המנגנונים
גם יחד. השערה נוספת שהועלתה היא
שהנוקלאוטידים משפיעים על הפלורה
של המעיים, אך המחקרים בנושא מציגים
תוצאות סותרות.⁶

ג. פרוביוטיקה ופרהבייטיקה

הפרוביוטיקה היא מיקרואורגניזמים
חיים שצריכתם תורמת לבריאות.
חידקי הפרוביוטיקה הנפוצים ביותר הם
לקטובצילוס וביפידובקטריה. התרומה
של הפרוביוטיקה לבריאות תלויה בסוג
המיקרואורגניזם. בין היתרונות שנצפו
במחקרים: חיזוק המערכת החיסונית,
שיפור מחסום המוקצה של המעי
ועמידות לזיהומים במערכת העיכול.
הפרהבייטיקה היא מרכיבי תזונה שאינם
ניתנים לעיכול, אך תורמים לבריאות על

להעשרת הפורמולות בנוקלאוטידים יש
מספר יתרונות: הנוקלאוטידים משפרים
את התגובה החיסונית של הגוף לפתוגנים
(נמצא כי התגובה החיסונית לחיסונים
גדולה משמעותית אצל תינוקות יונקים
ותינוקות המקבלים תמ"ל עם נוקלאוטידים
וכי הציטוטקסיות של תאי NK עולה),
הנוקלאוטידים משפיעים על ריפוי רירית
המעי ומפחיתים משמעותית מקרים של

ישנם מצבים כגון גדילה מועצת שבהם
הצורך בנוקלאוטידים עולה על הייצור.
תינוקות יונקים מקבלים דרך חלב אם הן
נוקלאוטידים חופשיים והן נוקלאוטידים
מפירוק של תאים חיים המכילים DNA
ו־RNA העוברים בחלב האם לתינוק. פיתוח
שיטה לכימות כלל הנוקלאוטידים בחלב
אם (TPAN) היווה אבן דרך במחקר בנושא
תפקיד הנוקלאוטידים בתזונת היילוד.⁵

טבלה 1: השוואת הרכב בין פורמולות שלב 1 של חברות שונות.

מוצר	סוג	אנרגיה (קלוריות)	חלבונים (גר')	פחמימות (גר')	גלוקואוליגו-סכרידים (גר')	שומנים (גר')	חומצת שומן לנולית (אומגה 3) (מ"ג)	חומצת שומן ANA (מ"ג)	חומצת שומן DHA (מ"ג)	נתרן (מ"ג)	ויטמין A (מק"ג)	ויטמין D (מק"ג)	ויטמין E (מ"ג)
מטרנה	מטרנה חלבי	512	11	58		26.5	3600	380	99	175	688	10	9.8
	מטרנה צמחי	505	14	56		25	5190	490	99	240	506	7.2	11.8
	אקסטרה קייר	513	11	58	1.78	26.5	3600	380	99	175	688	10	9.8
	אקסטרה קייר קומפורט	509	ויטמין B1	56.7		25.8	3540	390	97	193	639	9	7.5
סימילאק	אדוונס פלוס	519	10.6	53	3	28.2	4960	480	107	135	429	6.5	14.2
	קומפורט	510	11.75	53.4	1.13	27.52	4290	420	105	224	395	6.4	12.8
	גינטל	518	11.01	56.19		27.7	4960	490	106	152	455	7.6	13.7
	טופ	520	10.6	56		28.2	4960	400		135	429	6.5	21.3
נוטריליון	איזומיל	517	13.7	52.4		28.1	5100	490		243	600	7.6	8.6
	רגיל	477	9.7	54.1	5.8	24.7	3290	600	83	125	399	8.7	8.1
	קומפורט	473	10.9	52.2	5.8	24.5	3050	610	80	146	362	8.7	5.4
	היפואלרגני	475	11	52.5	5.9	24.6	3100	570	80	181	364	8.8	7.4
	ללא לקטוז	514	10.2	57.2		27.3	3700	680	91	132	429	9.3	9
	סויה	514	12.8	54.5		27.3	3900	700		130	390	9.4	8.6

מוצר	סוג	אשלגן (מ"ג)	נחושת (מק"ג)	מנגן (מק"ג)	כלור (מ"ג)	כולין (מ"ג)	טאורין (מ"ג)	אינוסיטול (מ"ג)	קרניטין (מ"ג)	נוקלאוטידים (מ"ג)	הערות
מטרנה	מטרנה חלבי	540	370	50	475	120	45	30	7	23	
	מטרנה צמחי	585	400	300	335	82	36	96	11		חלבון סויה. ללא לקטוז
	אקסטרה קייר	540	370	40	475	120	45	30	7	23	
	אקסטרה קייר קומפורט	570	345	120	475	120	45	30	7	23	ככיל פרוביוטיקה - Lactobacil reuteri, ללא לקטוז
סימילאק	אדוונס פלוס	630	385	100	333	76	30			54.7	מכיל פרוביוטיקה B.lactis רק משלב 2
	קומפורט	737	364	98	407	61	33.9	26.3	9.8	54.2	חלבון מפורק חלקית, רק 2% לקטוז, מכיל אנטיאוקסידנט לוטאין שלטענת היצרן חיוני להתפתחות העיניים
	גינטל	418	350	324	334	62.3	34.2	30.4	8.4	54.7	ללא לקטוז, עם לוטאין - אנטיאוקסידנט שלטענת היצרן חיוני להתפתחות העיניים
	טופ	630	385	100	333	76	34	30	8.3	54.7	
נוטריליון	איזומיל	578	357	304	449		34			9	על בסיס חלבון סויה, מכיל FOS, לוטאין, ללא לקטוז
	רגיל	478	294	55	306	74	39	25		24	
	קומפורט	550	291	56	301	73	29	27	7.3	23	חלבון מפורק חלקית
	היפואלרגני	530	293	55	302	73	39	30	7.3	24	מכיל חלבוני חלב פרה אשר עברו פירוק חלקי על מנת להפחית את מידת האלרגניות/להקטין את החשיפה המוקדמת לאלרגנים מן החלב. לא מתאים לאלרגיים לחלב, אלא לתינוקות שההורים או האחים שלהם אלרגיים. בפיקח רפואי
	ללא לקטוז	506	326	347	319	78	41	29	7	25	ללא לקטוז
	סויה	506	312	321	323	78	41	26			ללא לקטוז

סלניום (מק"ג)	אבץ (מ"ג)	ברזל (מ"ג)	יוד (מק"ג)	מגנזיום (מ"ג)	זרחן (מ"ג)	סידן (מ"ג)	ויטמין C (מ"ג)	ביוטין (מק"ג)	B12 (מק"ג)	B6 (מ"ג)	חומצה פולית (מק"ג)	ניאצין (מ"ג)	B2 (מ"ג)	B1 (מ"ג)	ויטמין K (מק"ג)
21	3.8	5.9	110	50	280	435	90	20	1.7	0.59	99	4.4	0.9	0.72	46
28	5.7	8.7	88	55	290	550	110	19	1.84	0.33	124		0.71	0.53	63
21	3.8	5.9	110	50	230	435	159	20	1.7	0.59	99	4.4	0.9	0.72	46
22	3.9	7.4	112	50	270	410	116	19	2.2	0.59	100	4.7	1.2	0.84	45
8	3.8	9.1	100	39	216	400	76	19	1.45	0.31	72	5.4	1.1	0.6	51
17.8	4.12	6.25	99.3	38.1	381	534	102	22.6	2.24	0.34	75	4.89	0.75	0.44	49.3
10	3.8	7.07	68	33	273	433	52	22.8	1.03	0.31	71	4.56	0.46	0.49	41.8
8	3.8	9.1	100	39	216	400	76	19	1.45	0.31	72	5.4	1.1	0.6	51
	6	7.8	76	41	380	532	53	23	2.3	304	100	5.3	0.46	0.49	42
11	3.7	3.9	90	38	192	346	68	11	1.3	0.29	93	3.1	0.85	0.37	32
12	3.6	4	89	40	194	357	68	15	1	0.3	68	3.1	0.7	0.37	30
11	3.7	3.9	88	37	190	339	67	13	1.2	0.29	61	3.1	0.73	0.36	32
7.6	4.4	6.1	93	40	234	426	73	14	0.85	0.3	70	3.4	0.78	0.39	35
12	3.9	6.2	94	40	231	417	64	14	1.4	0.31	70	3.4	0.78	0.39	35

שיווק תחליפי חלב אם. הקודקס נוסח ב־1981 מתוך הבנה שהזנה לקויה של תינוקות פוגעת בגדילה ובהתפתחות והיא אחד הגורמים המרכזיים למוות בגיל הינקות. ב־2008 פורסם על ידי איגוד הבריאות העולמי מסמך המפרט את התוכן של הקודקס בשפה פשוטה, הברורה לא רק לאנשי מקצוע אלא גם לאוכלוסייה בכלל. הקודקס הבין-לאומי מגדיר בין היתר כללים לסימון האריות של הפורמולות וכללים לגבי איכות המוצרים.¹⁰

- הדירקטיבה האירופית: הדירקטיבה היא תקינה של האיחוד האירופי בנושא תזונת תינוקות ונחשבת לתקינה המתקדמת ביותר בתחום זה. הדירקטיבה המעודכנת פורסמה ב־2006 והיא מחייבת את כל יצרני מזון התינוקות באירופה. הדירקטיבה האירופית מאוד מפורטת ומכילה לא רק הגדרות ברורות לגבי סימון ופרסום הפורמולות, אלא גם ערכי מינימום ומקסימום מותרים של כל אחד מהמרכיבים, סוגי המלחים המותרים ופורמולציות מותרות של הויטמינים.¹¹
- התקינה של רשות המזון והתרופות האמריקאית: תקינה זו

התגובות האלרגיות, אך גם כאן נדרש מחקר נוסף. בכל מקרה ההשפעות ארוכות הטווח של פרוביוטיקה ופרהביוטיקה עדיין אינן ידועות.⁸

חשוב לציין שלמרות ההתקדמות בטכנולוגיית המזון, טרם הצליחו לייצר תרכובת הזזה לחלוטין לחלב אם ויש הבדלים בהרכב התזונתי בין חלב אם לבין הפורמולות השונות.⁹
יצרני התמ"ל שואפים לצמצם פער זה והמחקר בתחום ממשיך.

2. תקנות המגדירות דרישות לאיכות התרכובות מזון לתינוקות

שוק תחליפי חלב אם מתאפיין ברגולציה ובקרת איכות הדוקים על מנת להבטיח שהתכשירים בטוחים ותורמים לגדילה והתפתחות תקינה של התינוקות הצורכים אותם. בעולם קיימות תקינות שונות המחייבות את היצרנים לעמוד בדרישות מחמירות:

- הקודקס הבינלאומי של ארגון הבריאות העולמי: הקודקס אומץ כתקן על ידי משרד הבריאות הישראלי. הקודקס הוא מקבץ המלצות לרגולציה של

ידי סטימולציה של שגשוג וגדילה של הפרוביוטיקה (גם של התוסף וגם של החיידקים הטובים האנדוגניים במעי). סוגי הפרהביוטיקה הנפוצים הם FOS (fructooligosaccharide) ו־GOS (galactooligosaccharide). כאשר פרוביוטיקה ופרהביוטיקה ניתנים יחד השילוב נקרא סימביוטיקה.⁷ ב־2011 פורסם מסמך של האיגוד האירופי לגסטרואנטרולוגיית ילדים ובו נסקרו מאמרים רבים בנושא תרומת הפרוביוטיקה, הפרהביוטיקה והסימביוטיקה לבריאות תינוקות. מסקנות המסמך הן שחלק מהמחקרים הראו שתוספת של פרוביוטיקה לתמ"ל עבור תינוקות שגילים מעל 4 חודשים הקטינה את הסיכוי לזיהומים במעי ואת הצורך באנטיביוטיקה והקטינה את התדירות של הקוליק. יחד עם זאת, חשוב לקחת בחשבון שהמחקרים נבדלו ביניהם בסוגי החיידקים, המינון ומשך המתן ובאיכות הסטטיסטית שלהם. על כן נדרש להמשיך את המחקר בנושא על מנת להגיע למסקנה ברורה לגבי תרומת הפרוביוטיקה לאיכות התמ"ל. לגבי הפרהביוטיקה, נצפה במחקרים שהיא תורמת לריכוך הצואה, להקטנת הזיהומים במעי ולהפחתת

טבלה 2: סוגי הפורמולות הקיימות בשוק מלבד הפורמולות הסטנדרטיות:

קטגוריה	הסבר	דוגמאות
פורמולה על בסיס סויה	תרכובות מזון על בסיס חלב סויה שונות משמעותית מתמ"ל על בסיס חלב פרה מבחינת מקור החלבון, סוג הפחמימות, הרכב חומצות האמינו, תכולת הפיטוסטרוגנים. הפורמולות יכולות להתאים לתינוקות בעלי אלרגיה לחלב פרה שאינם אלרגיים לחלבוני סויה, לתינוקות הסובלים מגלקטוזמיה (פגם גנטי שאינו מאפשר ניצול הסוכר גלקטוז שהוא תוצר פירוק של גלוקוז), לסובלים מאי סבילות מולדת ללקטוז ולתינוקות ממשפחות שמעדיפות להימנע ממזון מן החי (טבעוניים וצמחוניים).	מטרנה צמחי, סימילאק איזומיל, נוטרילון סויה
תרכובות מזון עבור תינוקות המגלים אלרגיה לחלב פרה	אלרגיה לחלב פרה היא תופעה הנובעת מתגובה חיסונית חריגה לאחד מחלבוני החלב לפחות. הידרוליזה של חלבוני חלב פרה (בעיקר קזאין) מקטינה את הריגוש של המערכת החיסונית כלפי התמ"ל ולכן לתינוקות אלו יש לתת תמ"ל היפואלרגיית המבוססת על חלבון מפורק באופן חלקי לפפטידים או באופן מוחלט לחומצות אמינו חופשיות.	פורמולות על בסיס הידרוליזאט: נוטרימגן, פרג'סטמיל פורמולה על בסיס חומצות אמינו חופשיות: נאוקט נוטרילון היפואלרגי מילי חלבוני חלב אשר עברו פירוק חלקי בלבד ולכן יתאים לילדים שלהוריהם או לאחיהם יש אלרגיה לחלב, ולכן הם בסיכון גבוה לפתח אלרגיה, אך לא לילדים האלרגיים לחלב פרה.
תרכובות מזון על בסיס חלב פרה ללא לקטוז	מיועד לתינוקות המתקשים בעיכול הלקטוז, עקב חסר אנזים מולד או נרכש (בעיקר לאחר נסטרואנטריטיס או מחלת שלשולים ממושכת). אי סבילות ללקטוז אינה תגובה אלרגית ואינה מעידה על רגישות-יתר לחלבון חלב פרה ולכן תכשירים אלה מבוססים על חלב פרה, ואינם מיועדים לתינוקות עם אלרגיה לחלב פרה. חשוב לציין שפורמולות ללא לקטוז מכילות שאריות קטנות של גלקטוז ולכן לא יתאימו לסובלים מגלקטוזמיה.	סימילאק ג'נטל, נוטרילון ללא לקטוז, מטרנה אקסטרה קייר קומפורט
תרכובות מזון לתינוקות עם רפלקס	דומה מאוד לתכונות של תכשירים אחרים על בסיס חלב פרה מבחינת כל המרכיבים. לצורך מניעת החזר המזון מהקיבה לושט הוסיפו לפורמולות אלו מרכיב עמילני שעובר הסמכה-הצמנה בחשיפתו לחומצת הקיבה	נוטרילון AR, אנפמיל
תמ"ל עבור פגים	מטרתן לתת מענה לצרכים התזונתיים המיוחדים של פגים. מכילות רמה גבוהה יותר של קלוריות, תוספות של חלבונים, מינרלים, ויטמינים ויסודות קורט.	מטרנה אקסטרה קר סנסיטיב, סימילאק נאושוור, נוטרילון לפגים
תרכובות מזון המיועדות לתינוקות שזקוקים לטיפול תזונתי מיוחד	מדובר בתרכובות המתאימות לתינוקות הסובלים מבעיות רפואיות במערכת העיכול, מאי-ספיקת כליות, סיסטיק פיברוזיס, תסמונת המעי הקצר, שלשולים כרוניים, רגישויות לסוגים רבים של מזון ועוד.	פרגסטמיל- מיועד לתינוקות עם בעיות בספיגה של שומן, תינוקות הרגישים לחלבון לא מפורק, תת תזונה, CF, תסמונת המעי הקצר ושלשולים קשים. נאוקייט- נאוקייט מספק הזנה מפורקת ומלאה לתינוקות עם אלרגיה לחלב פרה ורגישות לחלבון במזון. נאוקייט מתאים גם למחלות נוספות הדורשות הזנה מפורקת כמו תסמונת המעי הקצר וחוסר ספיגה.

במחסני היבואן (בתנאי שיש מחסן מאושר ובתנאים ה. הולמים לאחסון המזון הנ"ל), תמורת מתן ערבות בנקאית והתחייבות לא לשווק עד להגעת האישור משירותי המזון והתזונה - מחלקת הייבוא.

2. ייצור מקומי¹³

א. יש להוסיף לרישיון היצרן תנאי על פיו על היצרן לבדוק במעבדה מוכרת כל אצוות יצור.

ב. יש לפקח על בקרת האיכות במפעל 4 פעמים בשנה לפחות. בזמן הביקורת יש לבדוק שקיימות תוצאות של הבדיקות הנ"ל ורישום דיווחים על חריגות למהנדס המזון המחוזי וביצוע RECALL כנדרש.

ג. בעת הפיקוח יש לדגום אקראית את

מתייחסות הן לייבוא תמ"ל והן לייצור שלו בארץ. ההנחיות המתייחסות לייבוא קובעות כי:

1. יש לדגום כל אצווה למכלול הבדיקות הנדרשות:

א. בדיקות מעבדה: בדיקות לתכולה של אבות המזון: חלבונים, שומנים, ויטמינים ומינרלים, בדיקות מיקרוביולוגיה ונוכחות של טוקסינים, חומרי מעבדה ומתכות כבדות.

ב. בדיקה פיזית ובדיקת המסמכים הנלווים למשלוח ולכל אצווה, כולל טופס מקורי של בדיקות מעבדה לכל אצווה.

ג. את תוצאות הבדיקות יש להעביר למנהל/ת מחלקת יבוא, לקבלת האישור לשחרור לשווק.

ד. לאחר הדיוגם ניתן לשחרר לאחסון

עודכנה ב־2014 והיא מחייבת את כל יצרני מזון התינוקות בארצ"ב. התקינה כוללת דרישה לעמוד בסטנדרטים של GMP הספציפיים לפורמולות של תינוקות, חיוב היצרנים להוכיח שהפורמולות שלהם תורמות לגדילה תקינה (על פי קריטריונים מוגדרים) ודרישה שהתכשירים יעברו בדיקה לתכולת רכיבי המזון גם לפני תחילת השייוק וגם בסוף חיי המדף של המוצר¹².

בארץ הפיקוח על פורמולות לתינוקות מתבצע על ידי שירות המזון הארצי שהוא אחת היחידות של משרד הבריאות. בשנת 2004 משרד הבריאות הישראלי פרסם הנחיות לטיפול בתרכובות מזון לתינוקות ומזון ייעודי להזנה משלימה¹³. ההנחיות

מקורות:

1. מדין משרד הבריאות לאנשי מקצוע להזנת התינוק. http://www.health.gov.il/hozer/bz25_2012.pdf
2. מסמך פניות ציבור בנוגע למחירי תרכובות מזון לתינוקות. <https://www.knesset.gov.il/mmm/data/pdf/mo2815.pdf>
3. Auestad N, et al. (2003), Visual, cognitive, and language assessments at 39 months: a follow-up study of children fed formulas containing long-chain polyunsaturated fatty acids to 1 year of age. *Pediatrics*; 112:e177-e183
4. Birch EE, Castaneda YS, Wheaton DH, Birch DG, Uauy R, Hoffman DR. (2005) Visual maturation of term infants fed long-chain polyunsaturated fatty acid-supplemented or control formula for 12 mo. *Am J Clin Nutr*; 81:871-879.
5. Gill BD. Analysis of nucleosides and nucleotides in milk and infant formula <http://researchcommons.waikato.ac.nz/bitstream/handle/10289/7990/thesis.pdf?sequence=3>
6. Lerner A, Shamir R, et al. (2000) Nucleotides in infant nutrition- a must or an opinion. *IMAJ*; 2:772-774.
7. Mugambi MN, Musekiwa A, et al. (2011) Synbiotics, probiotics or prebiotics in infant formula for full term infants: a systematic review. *Nutr J*; 11:81
8. Braeqqer C, Chmielewska A, et al. (2011) Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Feb; 52 (2): 238-50
9. Wells JCK (1996), Nutritional considerations in infant formula design. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 1(1): 19-26
10. The International Code Of Marketing Of Breast Milt Substitutes. http://www.who.int/nutrition/publications/infantfeeding/Frequently_ask_question_Internationalcode.pdf
11. Commission Directive 2006/141/EC of 22 December 2006 on infant formulae and follow-on formulae and amending Directive 1999/21/EC. http://europa.eu/legislation_summaries/consumers/product_labelling_and_packaging/sa0011_en.htm
12. FDA Infant Formula Guidance Documents & Regulatory Information . <http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/InfantFormula/default.htm>
13. הנחיות משרד הבריאות בדבר הבטחת אמינות של יצרני תרכובות מזון לתינוקות : ייבואני תרכובות מזון לתינוקות <http://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/PH/FCS/Documents/Regulations/89203.pdf>
14. Berger, Alvin, et al (2000) Nutritional Implications of Replacing Bovine Milk Fat With Vegetable Oil in Infant Formulas. *J of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 2000 Feb; 30 (2) 115-130
15. Kennedy K, Fewtrell M, et al. Double-blind, randomized trial of a synthetic triacylglycerol in formula-fed term infants: effects on stool biochemistry, stool characteristics, and bone mineralization. *Am J Clin Nutr*. 1999 Nov; 70(5):920-7
16. Carnielli VP, Luijckendijk IH, Van Goudoever JB, Sulkers EJ, Boerlage AA, Degenhart HJ, Sauer PJ. Structural position and amount of palmitic acid in infant formulas: effects on fat, fatty acid, and mineral balance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996 Dec; 23(5):553-560
17. Human Lipid. <https://www.wyethnutritionacademy.org/Wyeth-Nutrition/resources-hcps/nutrition-for-newborns/human-milk-lipid/information>



מחוברת לעמדות החיצוניות בטריגליצריד ובעמדה האמצעית נמצאת חומצת שומן בלתי רוויה. למיקום החומצה הפלמיטית בטריגליצריד יש משמעות רבה. כאשר היא ממוקמת בעמדה האמצעית (כמו בחלב אם) היא לא עוברת הידרוליזה על ידי ליפאז. בפורמולות עם שמן דקל שבהן החומצה הפלמיטית ממוקמת בעמדה sn1 או sn3 היא עוברת הידרוליזה ומשתחררת חומצה פלמיטית חופשית. היות שמדובר בחומצת שומן ארוכה ורוויה היא לא נספגת היטב במעי, יוצרת קומפלקסים עם סידן והדבר פוגע בספיגת הסידן וגם משפיע על פעולת המעיים וגורם לעצירות. חשוב לציין שהטכנולוגיה מאפשרת לסנז שמים צמחיים שבהם החומצה הפלמיטית נמצאת בעמדת בטא בדומה לחלב אם. כך למשל הפורמולות של חברת מטרנה אינן מכילות שמן דקל רגיל אלא טריאצילגליצרול סינטטי, הנקרא שמן בטאפלמיטט, שבו חומצת שומן פלמיטית ממוקמת בעמדה בטא. טכנולוגיה זאת מאפשרת להוסיף חומצה פלמיטית שכאמור מהווה 25% מחומצות השומן בחלב אם לתמ"ל מבלי לפגוע בפעולת מעיים תקינה ובספיגת הסידן¹⁴⁻¹⁶.

האצוות הזמינות לבדיקות הנ"ל. יש לדווח למנהל/ת מחלקת יבוא על כל תוצאות הבדיקות בדו"ח מוסדר.

3. הרכב השמנים בתרכובות מזון לתינוקות

ולסיום, ברצוני להתייחס לנושא שמן הדקל, ששאלת השפעתו על בריאות התינוק עלתה לאחרונה על סדר היום בעקבות קמפיין נרחב של חברת סימילאק שטוען ליתרון של מוצרי החברה בזכות העובדה שאינם מכילים שמן דקל. בדומה לחלב אם, השומן בפורמולות של תינוקות מהווה מקור לכ-50% מהאנרגיה. בחלב אם מרבית השומן בנוי מטריגליצרידים המורכבים מגליצרול בעל 3 פחמנים שאליהם מחוברות 3 חומצות שומן ב-3 עמדות: sn1, sn2, sn3. חומצת שומן פלמיטית היא חומצת שומן רוויה המהווה כ-25% מחומצות השומן בחלב אם. בחלב אם היא נמצאת בעמדה האמצעית במבנה הטריגליצריד, הנקראת עמדת בטא, ובעמדות החיצוניות נמצאות חומצות שומן בלתי רוויות כגון החומצה האולאית. לעומת זאת בשמן דקל, המצוי בחלק מהפורמולות הנמכרות בשוק, מרבית החומצה הפלמיטית

האם קיימת הזכות לסירוב הספקה של תרופות מרשם על ידי הרוקח.

חולה המגיע לבית מרקחת ומגיש מרשם חתום על ידי רופא מורשה מצפה לקבל את התרופה. האם קיים מצב שבו הרוקח יסרב לספק את התרופה? האם קיימת אצל הרוקח זכות הסירוב להספקה?



פרופ' אלן גרינברג

במאמר זה אציג תלונה אמיתית שהגיעה לשולחני לפני כמה חודשים. חולה 'א' הגיע לבית מרקחת של אחת מקופות החולים והציג מרשם תקין עבור תרופה 'ב'. הרוקח שמספק

באופן קבוע את התרופות לחולה שם לב לעלייה של המינון וקיצור מרווח הזמן בין תאריכי המרשמים של התרופה. חשוב לציין, שהתרופה ידועה כבעלת תופעות לוואי חמורות, מסוכנת במינון יתר וגם בעלת פוטנציאל לפיתוח תלות בשימוש ממושך.

הרוקח החליט להתקשר אל הרופא על מנת להסיר את החששות שלו. גם הרופא הוא עובד של הקופה, והרוקח קיבל ממנו את ההסבר הבא:

"אתה צודק. המינון גבוה מדי ואני כותב את המרשמים בתדירות גבוהה מדי. אבל החולה לוחץ עלי כל הזמן ואינני מסוגל לסרב."

הרוקח החליט לא לספק את התרופה ולהעביר את העניין לטיפול של ההנהלה

הרוקחית של הקופה. החולה הגיב בזעם ושלח מכתבי תלונה לקופה וגם לוועדת האתיקה של ארגון הרוקחות בישראל. במכתב טען החולה שאין זכות לרוקח לסרב לספק תרופה אם קיים מרשם תקין כתוב וחתום על ידי רופא מורשה. בדיון על השאלה אשתמש בגישה השיטתית ממאמרים הקודמים.

1. איסוף מידע

א. מהו החוק הפילי? חוק זכויות החולה קובע:

◆ כל הנזקק לטיפול רפואי זכאי לקבלו בהתאם לכל דין ובהתאם לתנאים ולהסדרים הנהוגים, מעת לעת, במערכת הבריאות בישראל.

◆ מטופל זכאי לקבל טיפול רפואי נאות, הן מבחינת הרמה המקצועית והאיכות הרפואית, והן מבחינת יחסי האנוש. מהחוק עולה שהרוקח, המוגדר כמטפל על פי מכתב המנכ"ל, מחוייב להעניק לחולה את הטיפול הראוי עם יחס אנושי נאות. אבל אם טיפול זה עלול לפגוע בחולה והוא אינו עומד בסטנדרט או באיכות המקצועית

הדרושה, יש מקום לסירוב, בתנאי שהרוקח מסוגל לנמק את הסיבה לסירוב.

ב. מהו המשפט האזרחי?

קיימים תקדימים משפטיים שבהם חולים תבעו רוקחים בגלל נזק שנגרם על ידי הספקת תרופות על ידי הרוקח. במשפט 'מיגריל' באנגליה קו ההגנה של הרוקח, שהוא סיפק את התרופה בהתאם למינון הכתוב על ידי הרופא, לא עזר. השופט קבע שבית המשפט והציבור מצפה מהרוקח להפעיל את הידע שלו ולא להתנהג כמו פקיד הספקה של הרופא. הרוקח נשא בארבעים אחוז מהפיצויים שקבע בית המשפט.

ג. מהן ההנחיות של משרד הבריאות?

בשיחתי עם נציג אגף הרוקחות הובהר, שדרישות האגף תואמות את דרישות החוק, ולמרות שאין חובה לנפק תרופות, חייבות להיות סיבות ברורות לסירוב לנפק תרופה מסוימת.

ד. מה ניתן ללמוד מהקוד האתי של ארגון הרוקחות בישראל? יש כמה סעיפים המתחייבים לנושא.

לרוקחים יש סמכות מקצועית המאפשרת להם לסרב לנפק תרופות לפי מרשם. סמכויות אלה חשובות במניעת סיכון ולטובת החולה.

♦ סעיף 1. על הרוקח לשרת את הצרכים של הפרט, הקהילה והחברה בישראל, כאשר אחריותו הראשונית היא לוודא את טובת הפרט, תוך שמירה על זכות הפרט לקבלת הטיפול המתאים לו ביותר.

♦ במקרה שלנו קיים חשש שקבלת התרופה אינה לטובת החולה ואף מסכנת את בריאותו. הסירוב לנפק את התרופה אמור למנוע נזק לחולה. ♦ סעיף 5. על הרוקח לכבד ולשתף פעולה עם עמיתים למקצוע ובעלי מקצועות רפואיים אחרים הרלבנטיים לטיפול.

♦ מחויבות לשתף פעולה עם רשויות, עמיתים למקצוע ובעלי מקצועות רפואיים ואחרים במטרה לשמור על בריאות הפרט והציבור.

♦ במצב הנוכחי הרופא אינו פועל לטובת החולה ומעביר את הבעיה אל הרוקח. לרוקח אין את הכלים לטפל לבד בבעיה והוא זקוק למעורבות של עמיתים גם בהנהלת הרוקחות וגם בהנהלה הרפואית.

♦ סעיף 6. על הרוקח לפעול ביושר, ביושרה, בהגינות, בשיקול דעת, ובצמאות מקצועית. סעיף זה מבטא את האוטונומיה המקצועית של הרוקח, המאפשרת פעולה באופן עצמאי אל מול הרופא לטובת החולה ובאחריות הרוקח.

♦ סעיף 7. על הרוקח לשמר ולפתח ידע וכישורים מקצועיים ברמה גבוהה ולהתעדכן באופן שוטף בכל הקשור למידע המקצועי בנושאים הרלבנטיים לתחום פעילותו.

♦ במקרה שלנו הידע של הרוקח על התרופה הספציפית, פעולתה, המינונים ותופעות הלוואי שלה מאפשרים לו לקבל החלטה, להתערב בטיפול ולקבל אחריות על מעשיו. ה. מהי התרומה של הידע המקצועי האישי של הרוקח? ראו את הכתוב בסעיף 7.ד.1. ו. למי ניתן לפנות לעזרה?

בתוך המערכות של קופות החולים קיימים כמה מקורות לעזרה, כולל הרוקח האחראי של הסניף, הרוקח האזורי או המחוזי וגם הרוקח הראשי בהנהלת הקופה.

2. לקבוע סדרי עדיפויות

א. החולה - מתן התרופה לחולה על פי המרשם אינו לטובת החולה. לנתון זה יש עדיפות גבוהה.

ב. המשפחה - טיפול נכון בחולה גם הוא לטובת החולה. חשוב לציין שהתעלמות מן הבעיה של החולה תעמיס את הדאגה לחולה על המשפחה. חשוב שהרוקח לא יזנח את החולה.

ג. המוניטין המקצועי - הסירוב לנפק את התרופה בלבד אינו לטובת המקצוע ועל הרוקח לגלות רגישות למצב החולה ולא לתת לו תחושה של נטישה.

ד. עמיתים ברפואה - חשוב לשתף את הגורם הרפואי על מנת לתכנן פעולה לטובת החולה. לא יהיה פתרון לבעיה ללא עזרת הרופאים.

ה. המעסיקים - לקופה יש עניין בפתרון הבעיה כי החולה חבר בקופה. ו. הרוקח עצמו - הרוקח זקוק לפתרון אחרת הוא נשאר נטוש ומבודד בטיפול בחולה. חשוב לרוקח להבין את תפקידו ותמיכה נכונה מהרשויות תחזק את המקצועיות שלו ותעודד אותו להתפתחות מקצועית. יש לא מעט דיווחים מרוקחים בשטח על מגבלות מקצועיות.

3. לקבוע מהן האפשרויות לטיפול בבעיה

א. לנפק את התרופה ללא התערבות כי קיים מרשם תקין.

ב. לנפק את התרופה ולהסביר לחולה את מהות הבעיה. להדגיש שלא תהיה הספקה נוספת ללא פתרון מהנהלת הקופה ולציין שבכוונת הרוקח לפנות מיד להנהלת הקופה.

ג. לסרב לנפק את התרופה.

ד. לסרב לנפק את התרופה ולהסביר לחולה את מהות הבעיה, וכי לא תהיה

הספקה ללא פתרון מהנהלת הקופה. להבהיר את כוונת הרוקח לפנות מיד להנהלת הקופה.

4. בחירת דרך פעולה

אינני חושב שניתן לפעול לפי אפשרויות a. או c. במקרה a. אין פתרון לבעיה בכלל. החולה נשאר חשוף לנזק ממנת יתר או מתופעות לוואי והרוקח חשוף לאפשרות של תביעה במקרה של נזק וחולי. במקרה c. הרוקח זונח את החולה ללא פתרון וייתכן שיאלץ אותו לחפש את התרופה במקום אחר מחוץ למערכת החוקית. ההבדל בין שתי האפשרויות b. ו-d. הוא רמת הנטישה ותחושת החולה שהוא אינו לבדו עם הבעיה. יש סיכון באפשרויות b. אם הזמן למציאת פתרון על ידי ההנהלות ארוך והרוקח יאלץ לספק את התרופה שוב.

דיון

במקרה שלנו הרוקח בחר באפשרויות d. וסירב לנפק את התרופה. הוא פנה להנהלת הרוקחית בבקשה לעזרה. לאחר דיון עם ההנהלה הרפואית הוחלט לסיים את הקשר בין החולה לבין הרופא שלו ולהעביר את טיפולו למרפאה מיוחדת לטיפולים שבהם מדובר תחת השגחה של רופא מומחה. הרוקח קיבל תמיכה ואישור על פעולותיו. לרוקחים יש סמכות מקצועית המאפשרת להם לסרב לנפק תרופות לפי מרשם. סמכויות אלה חשובות במניעת סיכון ולטובת החולה. בדרך כלל הרוקח יפעל בשיתוף פעולה עם הרופא המטפל. במקרה שלנו הרופא לא שיתף פעולה והבעיה נפתרה על ידי המעורבות של ההנהלות הרוקחית והרפואית של הקופה.

אני מודה להנהלת קופת החולים שגילתה פתיחות מלאה בקשר עם ועדת האתיקה של ארגון הרוקחות בישראל. המקרה מוצג בעילום שם לפ הנוהל הפנימי של ועדת האתיקה של ארגון הרוקחות בישראל. ■



ד"ר יעל צנציפר שטרייכמן



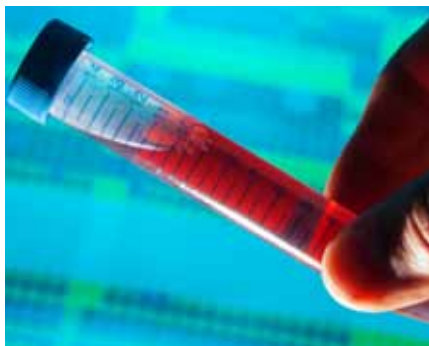
טכנולוגיות וחידושים המשפרים את איכות הטיפול ברחבי העולם

לסיכום, התשתיות המוצעות יאפשרו לכולם, לא משנה כמה כסף יש להם, היכן הם חיים או איזה ביטוח יש להם, נגישות לבדיקות דם באמצעות דקירה קטנה באצבע, וטיפול דם קטנה תוכל לשנות את חייהם. מידע נוסף באתר החברה: <http://www.theranos.com>

הערכת עלות-תועלת של מערכת התומכת בקבלת החלטות קליניות בטיפול התרופתי בקרב מאושפזים

טעויות רבות בטיפול התרופתי של המטופלים מתרחשות בשלב רישום התרופות. עד לא מזמן, רישום של תרופה היה תהליך שהתבצע על גבי פיסת נייר והיה מועד לטעויות. שילוב של מערכת של הכנסת הוראה אלקטרונית על ידי הרופא (CPOE - computerized), עם מערכת התומכת בקבלת החלטות קליניות בטיפול התרופתי (CDSS - Clinical Decision Support systems) נחשב לשילוב המשפר את בטיחותו של המטופל. מטרת המחקר הייתה לחקור את האיוון בין האפקטים לעלויות של מערכות CPOE/

התוצאות של בדיקות הדם שלהם תוך מספר שעות. העלות, כתלות במגוון של הבדיקות המבוצעות עומדת על 30 דולר בממוצע (למשל חבילת בדיקת הפוריות של החברה עולה 35 דולר). רעיון נוסף העומד מאחורי הגישה של החברה הוא ביטול הבירוקרטיה לקבלת ההפניה לבדיקות הדם, כך שהמטופל יוכל לשלם לעצמו את הבדיקה. מדובר בקליניקה מיוחדת שיש בה מוזיקה מרגיעה והאצבע עוברת מסאז רגע לפני הבדיקה. אם יש תוצאות של בדיקה מסוימת שנראות מדאיגות, יבוצעו בהמשך בדיקות דם על אותה הטיפה, מבלי לשאול שאלות. בעתיד, החברה תפעל להכניס בהדרגה בדיקות אלו לבתי החולים.



Theranos: העתיד כבר כאן: בקרב בדיקות הדם יהיו נגישות לכולם

אליזבת הולמס, המיליארדרית הצעירה בארה"ב (בת 30), החליטה לבצע שינוי בשיטה הישנה ללקיחה של דגימת דם ולפתח דרך שתמנע את הצורך בלקיחת מבחנות דם ובשליחתן למעבדה. היא עסקה בנושא ב-11 השנים האחרונות בחברה שלה, Theranos, שערכה המוערך כיום הוא כ-9 מיליארד דולר ולפי טענותיה הטכנולוגיה שפותחה משנה את חייהם של האנשים.

הטכנולוגיה החדשה דורשת רק טיפת דם קטנה על מנת לבצע בדיקות ולקבל תוצאות מהירות ואפקטיביות. טיפת דם אחת יכולה להספיק ל-30 בדיקות מעבדתיות, כך החברה טוענת, והתוצאות מתקבלות תוך פחות מ-4 שעות. לאט לאט נפתחות עוד ועוד קליניקות והמטרה הבאה היא לפתוח סניף של החברה בטווח של כ-8 ק"מ מכל אמריקאי - ממש כמו תחנת דלק או בית מרקחת. הרעיון של אליזבת הוא נגישות לוגיסטית וכלכלית של בדיקות דם למטופלים. כלומר, שהמטופלים יוכלו להיכנס לחנויות, לבקש שידקרו להם את האצבע ולקבל את



CDSS בהשוואה לרישום מרשם ידני. ההערכה הכלכלית התבצעה על ידי מחקר קליני שבדק את האפקטיביות של ה-CPOE/CDSS, כולל אנליזות מסוג: Cost minimization ו-Cost effectiveness. איסוף המידע התרחש בין השנים 2005-2008. האנליזות התבצעו במסגרת של בית חולים. שילוב שתי המערכות הושווה לשיטת הידנית של רישום המרשם. במהלך התקופה של רישום מרשם ידני, נכללו 592 מטופלים ובמהלך רישום המרשם האלקטרוני (CPOE) בשילוב עם ה-CDSS נכללו 603 מטופלים. בעקבות ההכנסה של המערכת הממוחשבת, שכיחות המרשמים עם טעויות ירדה מ-55% ל-17%, ומשך האשפוז הממוצע של המטופלים התקצר מ- 14.6 ± 12.5 ימים ל- 12.1 ± 11.6 ימים. העלויות הכוללות של רישום מרשם ידני ושל רישום מרשם עם ה-CPOE/CDSS עמדו על 12.37 יורו ו-14.91 יורו ליום אשפוז של מטופל בודד, בהתאמה. עבור המערכת הממוחשבת, יחס ה-ICER (Incremental cost effectiveness ratio, כמות הכסף ביורו שיש להשקיע למניעת אירוע בודד) עמד על 3.54 עבור מניעת טעות בטיפול התרופתי (medication error) ו-322 עבור

אירוע בודד של נזק למטופל עקב הטיפול התרופתי (adverse drug event). לפי נתוני הספרות המקצועית, העלויות של מערכת הבריאות עבור אירוע בודד של נזק למטופל עקב הטיפול התרופתי נעות בין 970 ל-2507 אירו. לסיכום, CPOE בשילוב עם CDSS תרמו להורדת הסיכון לנזק פוטנציאלי למטופל עקב טעויות ברישום תרופות. לפי המחברים, העלויות הנוספות של ה-CPOE/CDSS הדרושות למניעת טעויות בטיפול התרופתי או גרימת נזק למטופלים עקב הטיפול התרופתי, הן מתקבלות על הדעת. Vermeulen KM, et al. Cost-effectiveness of an electronic medication ordering system (CPOE/CDSS) in hospitalized patients. International Journal of Medical Informatics, 2014;83(8), 572-80.

השפעת הרוקח הקליני בעת שחרור מטופלים מהמחלקה - ייעוץ תרופתי וחינוך המטופל (project Pharm. D.)

הרבה מטופלים חווים תופעות לוואי לאחר שחרורם מבית החולים. חלק ניכר מתופעות לוואי אלו תלויות בתרופות שהמטופלים נוטלים, ולכן ניתנות למניעה. מטרת המחקר הייתה להעריך את ההשפעה של הייעוץ התרופתי ושל ההסבר על המחלות שניתן למטופל בעת שחרורו מהמחלקה הפנימית על ידי הרוקח הקליני. במחקר זה השתתפו 279 מטופלים, 139 בקבוצת הביקורת ו-140 בקבוצת ההתערבות. מטופלים בקבוצת הביקורת שוחררו באופן הרגיל מבית החולים, ללא שיחה עם הרוקח הקליני. המטופלים בקבוצת ההתערבות קיבלו ייעוץ מהרוקח הקליני במהלך שחרורם מבית החולים, שכלל: מידע בנוגע לדרך הנטילה הנכונה של התרופות, הסבר על פרופיל תופעות הלוואי, מצב המחלה הנוכחי וחינוך לעתיד. בנוסף לכך, הרוקחים הקליניים גם עברו על תרופות המטופלים והמרשמים העתידיים שניתנו להם ובדקו את התאמתם. באותו מעמד הם גם זיהו מצבים של כפל בטיפול התרופתי, תרופות שאינן נחוצות, טיפול תרופתי הלוך בחדר וקיומן של אינטראקציות בין תרופתיות. על מנת

להקטין את השונות בין הרוקחים הקליניים בתהליך השחרור, פותחה רשימה מסודרת הדנה בכל הנושאים שיש לכסותם בעת הייעוץ למטופל לפני שחרורו מבית החולים וכן חולקו עלוני חינוך למטופל. מטופלים ששפת האם שלהם הייתה ספרדית, קיבלו ייעוץ מרוקח הדובר ספרדית. הרוקחים הקליניים ביצעו 198 התערבויות בטיפול התרופתי במהלך השחרור של המטופלים (בקבוצת ההתערבות; 1.41 התערבויות למטופל), מתוכן 185 התקבלו על ידי הצוות הרפואי. בנוסף, המטופלים שהיו בקבוצת ההתערבות של הרוקח הקליני קיבלו שיחת טלפון להמשך המעקב מהרוקח הקליני תוך 36 עד 72 שעות לאחר שחרורם, על מנת להעריך את מצבם הקליני, לזהות ולפתור בעיות נוספות המקושרות לטיפול התרופתי. בוצע מעקב במשך 30 ימים והוערכה ההתערבות של הרוקח הקליני, גורמים מנבאים לאשפוז חוזר, שביעות הרצון של המטופל וההיענות לטיפול התרופתי. מטופלים בקבוצת הבקרה וההתערבות קיבלו סקר אנונימי להערכת שביעות הרצון שלהם מתהליך השחרור לפני עזיבתם את בית החולים. שביעות הרצון של המטופלים דורגה בסולם Likert point-5 scale response. לפי נתוני המחקר, 20.7% מהמטופלים אושפזו מחדש או הזדקקו לביקור בחדר מיון תוך 30 ימים משחרורם. שכיחות האשפוזים מחדש והביקורים בחדר המיון לא הייתה שונה בין קבוצות הביקורת וההתערבות. המטופלים שקיבלו את ההתערבות הדגימו היענות גבוהה יותר לטיפול התרופתי (58.5% בקבוצת הביקורת בהשוואה ל-75.7% בקבוצת ההתערבות) וציונים גבוהים יותר בסקר שביעות הרצון (40.3 בקבוצת הביקורת בהשוואה ל-43.1 בקבוצת ההתערבות - מתוך ציון מקסימאלי של 45). לסיכום, הייעוץ התרופתי של הרוקח הקליני הביא לידי התערבות בטיפול התרופתי, שביעות רצון מוגברת של המטופל ועלייה בהיענות לטיפול התרופתי, אך לא הוריד את שכיחות הפניות החוזרות לחדר מיון ואת שכיחות האשפוזים החוזרים. Sarangarm P, London MS, Snowden SS, et al. American Journal of Medical Quality, 2013;28(4): 292-300.

פורום רוקחים בתעשייה – סיכום שנת 2014 ומה צפוי לנו ב־2015

רם מליס / מנהל הבטחת איכות GSK, ישראל



רם מליס

פורום רוקחות
בתעשייה סיים
את שנת 2014
כשנה מרתקת
נוספת, מלאה ידע
ותובנות. שוחחנו על
התקדמות המדע, דנו
בשינויים אסדרתיים

(רגולטוריים) שמתעדכנים תדיר, נחשפנו
לעולם הפארמה הגלובלי והשפעתו על
ישראל, והוצגו לנו כלים להתמודדות עם
המורכבות ההולכת וגוברת בתחום העיסוק
שלנו.

לכול מי שתוהה או לא מכיר: פורום
רוקחות בתעשייה הינו פלטפורמה
לשיתוף, העצמה והרחבת הידע המקצועי
של רוקחים מהתעשייה הפרמצבטית.
המשתתפים יכולים להתעדכן בידע חדש
ובעל ערך ליישום בתפקידיהם, במיוחד
לנוכח האחריות הרבה, שנקבעה בתקנות
ובחוקים, המוטלת על כתפיהם של רוקחים
אלו. משתתפים בפורום רוקחים ממונים,
רוקחי רישום, רוקחים אחראיים (QPs)
והבטחת איכות, העובדים בחברות תרופות
או בחברות הנותנות שירותים. חשוב לציין
כי השנה נפתח פורום מקביל לתחום ה-
Pharmacovigilance.

כך, לדוגמה, במהלך 2013 התפרסם
נוהל משרד הבריאות בנוגע לייצור יבוא
תכשירים רפואיים ניסיוניים במדינת ישראל
(הידוע במספר הקולע EX-012/01). מטרת

הנוהל להבהיר את ההוראות לגבי תכשירים
לניסויים קליניים בישראל, וגם להסביר את
תפקיד הרוקח האחראי בהקשר לאישור
השימוש בתכשירים אלו, כולל תנאי ייצור
נאותים. בפברואר שמענו כיצד נערכה
התעשייה המקומית ליישום הנוהל, ומהם
האתגרים שעדיין נותרו פתוחים.
במאי נפגשנו עם ד"ר רמי קריב מהמכון
לביקורת ותקנים של חומרי רפואה של
משרד הבריאות. במפגש סיכמנו ניסיון של
שנה וחצי מאז החלת נוהל הגשת בקשה
לשינוי בתכשיר רפואי מהיבט האיכות (בעל
השם הקליט EX-009/01).

כידוע, שינוי באיכות התכשיר, כמו תהליכי
ייצור ובדיקה, דורש הערכה וגם אישור
רגולטורי. באוקטובר 2012 משרד הבריאות
הישראלי יישר קו בתחום זה עם הדרישות
האירופאיות, כמובן בהתאמות המקומיות
הנדרשות. לאחר קליטה ותקופת הסתגלות
היה מעניין לשמוע היכן היו ההצלחות והיכן
הקשיים, מה היו החוסרים הנפוצים בהגשות
ושיתוף כל הפורום בכלים להצלחה.
ביוני איריס מייסנר הסבירה איך מתמודדת
חברה גלובלית כמו "טבע" עם הרגולציה
במדינות נוספות שאינן מוגדרות כ"מדינות
מוכרות", ושלפעמים אנחנו נוטים להתעלם
מהן. היא דיברה על מענה לדרישות
הרגולטור במרחב שבין דרום קוריאה
לארגנטינה, וההשפעה שיש לשווקים
המקומיים על האסטרטגיה הגלובלית.
ד"ר דוד סטיפינסקי הרצה על

הפרמקוקינטיקה והפרמקודינמיקה של
ננו-מערכות להובלת תרופות העתיד. הוצגו
לנו סוגים של ננו-מערכות, תכונותיהן
העיקריות, דפוסי ההתפזרות והפינוי שלהן,
יישומן להובלת תרופות לגידולים סרטניים,
וכן היתרונות והחסרונות שלהן בהשוואה
לתרופות אנטי-סרטניות בעלות משקל
מולקולרי נמוך.

בספטמבר ד"ר יהודה שקל סקר את תחום
האנליזה התהליכית (PAT). תחום זה הולך
וצובר תאוצה בתעשייה הפרמצבטית, כמו
גם בתעשיות אחרות. למדנו על מרכיבי ה-
PAT, המשמעות וחשיבות התהליך בסביבת
הייצור העכשווית, יתרונות וחסרונות,
דרישות רגולטוריות ועוד.

בדצמבר יצאנו לסיור שטח ייחודי בס.ל.א.
בנושא GDP ו-GMP. זאת הייתה הזדמנות
להכיר תחומים אלו ואיך מפעילים אותם
בשטח על ידי מפגש היכרות וסיור מודרך.
זכינו להכיר את התחום מזווית נוספת,
תוך חשיפה למערכות האחסון, ההתאמה,
ההפצה, הבקרה והאיכות הקיימות באתר.
התוכנית לשנת 2015 מלהיבה לא פחות,
גם אם נדמה לנו שתחום התעשייה
הפרמצבטית אפרורי וקופא על שמריו.
ממשרד הבריאות נשמע על עידכונים מן
השנים האחרונות של המתודולוגיה ושיטות
העבודה בוועדת הסל. נדמה ששנה רודפת
שנה ואין חדש תחת השמש, אולם מי
שנמצא בנבכי תהליך עידכון הסל יוכל
לפתוח צוהר אל מה שמתרחש מאחורי



הקלעים. בנוסף, ד"ר עפרה אקסלרוד, מנהלת המכון לביקורת ותקנים של חומרי רפואה של משרד הבריאות, תציג עידכונים, שינויים ותוכניות לעתיד של המכון. רחל שימונוביץ' מיחידת GMP תשוחח על ניתוחי מקרים (Case studies), נוסף על עידכונים כלליים ותוכניות עתידיות.

במאי נסקור את הרגולציה במהלך חיי המוצר. רישום ופיתוח של מוצרים דורש היערכות אסטרטגית ותיכנון מחושב, החל משלב הרעיון וניסויי המעבדה ועד לשינויים לאחר אישור שיווק. לכן התיכנון צריך להתחשב באספקטים כמו התאמה לדרישות

רגולטוריות, יישום בייצור, אינדיקציות עתידיות ואופציונאליות ועוד. המציאות המורכבת והדרישות הרגולטוריות ההולכות וגוברות מחייבות הערכות נכונה הרואה את מרחב האפשרויות ונותנת מענה למירב הסיכונים והסיכויים.

מובן שלא נותר על חשיפה לתהליכים רגולטוריים עדכניים ברשויות מובילות, לדוגמה תרופות יתום והגשות fast track and breakthrough ב-FDA ו-EMA, Pediatric Investigational Plans. נקנה את השנה ב-GCP, עדכוני חקיקה ונהלים, ובסדנה אינטראקטיבית על חיפוש

אפקטיבי במאגרי מידע. קשה במבט חטוף להבין איך כל זה מתקשר לאיכות הטיפול התרופתי. לנו, הרוקחים שעוסקים בפיתוח, ייצור, יבוא, בקרה והפצה של תכשירים (תרופות), אמ"ר (אביזרים ומכשירים רפואיים) וקוסמטיקה, ברור שיש קשר בל ינותק.

- בלי פיתוח שעומד בכללי GCP לא נוכל להבטיח את מהימנות תוצאות המחקר ובכך את ההשפעה המיטיבה והפחתת ההשפעה הנגיטיבית על מטופלים.
- בלי ייצור שעומד בכללי GMP לא נדע אם המטופל אכן קיבל את התרופה הנכונה, עם המידע הנכון ובאיכות לה הוא מצפה.
- בלי תהליכי בקרה לא נוכל להפחית סיכונים למטופלים, כמו לדוגמה Recalls.

לסיכום, וכתמיד, נשמח לשמוע מכם, ובמיוחד הצעות לשיפור או רעיונות חדשים דרך הדואר האלקטרוני: industry@psi.org.il.

רם מליס

פורום רוקחות בתעשייה הינו פלטפורמה לשיתוף, העצמה והרחבת הידע המקצועי של רוקחים מהתעשייה הפרמצבטית. המשתתפים יכולים להתעדכן בידע חדש ובעל ערך ליישום בתפקידיהם, במיוחד לנוכח האחריות הרבה, שנקבעה בתקנות ובחוקים, המוטלת על כתפיהם של רוקחים אלו.

נקודות עדכון

מקצועי /

להתקדם,

לדעת,

להישאר בתמונה.

ארגון רוקחות 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.

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

ארגון רוקחות בישראל שמח להכריז על השקת מערכת חדישה וראשונה בישראל של צבירת נקודות עדכון מקצועי לרוקחים.

כל פעילות מקצועית וצבירת ידע מקצועי, תזכה את הרוקח בנקודות עדכון הנצברות לזכותו ושיעידו על רמת העדכון שלו בידע מקצועי לאורך זמן. חבר ארגון שיפנה אל מזכירות הארגון, יוכל לקבל מסמך המפרט את סך צבירת הנקודות שלו בשנה האחרונה ובחמש השנים האחרונות.

שאלון קפסולה / גיליון רוקחות בתנופה

מחבר: דוד סטפנסקי

01. תפקידו העיקרי של qualified person הוא:

- לתת הרשאות לרוקחים בקהילה ובבתי חולים ולפקח על עבודתם לפי הנהלים החדשים של משרד הבריאות
- לבצע בדיקות של איכות של תרופות שמיוצרות בארץ ובחו"ל ושנמכרות בישראל
- בדיקה לבני עמידה של כל אחת מאצוות התרופה בתנאי רישום התכשיר ובדרישות ה-GMP
- בדיקה של מפעלים בחו"ל והסמכתם לעבודה לפי ה-GMP-1

02. נוהל 129 של משרד הבריאות מגדיר את המסלולים הנאים של ייבוא ושייוק תכשירים רפואיים שאינם רשומים בארץ:

- מסלול לשימוש אישי ומסלול לשימוש משפחתי
- מסלול לייבוא מוסדי ומסלול לייבוא פרטי
- מסלול לייבוא בתנאי אחסון ללא קירור ומסלול לייבוא בקירור
- מסלול לייבוא של תרופות ומסלול לייבוא של תוספי תזונה

03. תוספי התזונה שנמכרים בישראל חייבים:

- לבאץ
- להכיל תווית עם פירוט המרכיבים
- לעמוד בדרישות של NSF ושל Consumer Lab
- לעמוד בדרישות של GMP למזון

04. שמן דקל בתרכובות מזון לתינוקות:

- עובר הידרוליזה על ידי ליפאז ונספג כמטבוליטים בצורה יעילה בצינור העיכול
- עוזר לתינוקות לעבור מהר יותר לאוכל של מבוגרים (במיוחד לתאנים ועוגיות קוקוס)
- עלול להפריע לספיגת הסיידן ולגרום לעצירות
- משמן את דפנות המעי, עוזר להתקדמות מהירה יותר של האוכל, ומונע גיהוקים

05. לפי הכתבה של ד"ר אלינה אמיתי ושותפיה, תרומתם של רוקחים קליניים היא בשיפור האיכות של הטיפול ב:

- מטופלים מאושפדים
- מטופלים בקהילה
- תכשירים רפואיים
- תוספי מזון
- כל התשובות נכונות

06. בחר את הטענה הנכונה לגבי תכשיר גנרי שנמצא בין-אקוויוולנטי לתכשיר מקורי. בניסויי בין-אקוויוולנס ואושר לשימוש בארץ.

- התכשיר זהה בהרכב ובתכונות לתכשיר המקורי
- הניסוי הוכיח שהפעילות הפרמקולוגית של התכשיר הגנרי זהה לזו של התכשיר המקורי
- החלפת הטיפול מהתכשיר המקורי לתכשיר הגנרי ולהפך לא יכולה לגרום לנזק למטופל
- כל התשובות אינן נכונות

07. האם רוקח/ת רשאי/ת לסרב לנפק תרופת מרשם ללקוח שנידון מרשם תקין לתרופה מסוימת?

- רק במקרה של חוסר התרופה במלאי
- לא, הרוקח/ת חייב/ת לתת שירות ולנפק את התרופה שרשומה במרשם
- כן, אבל לא יותר מ-3 פעמים ביום, מלווה ברישום ביומן ניהול המרשמים בבית המרקחת
- כן, בהתאם לנסיבות ובהתאם לשיקול דעת/ה

08. מודל האיכות PDCA מכיל את השלבים הנאים:

- plan-do-check-act
- produce-deliver-check-ask
- prepare-distribute-control-assess
- program-design-criticize-administer

09. הפעילות העיקרית של פורום רוקחים בתעשייה היא:

- בלוג ממוחשב על תעשיית התרופות בארץ
- הוצאות לקהל הרחב על התפקיד של רוקחים בתעשיית התרופות ומוצרים נלווים
- הוצאות העשרה ועדכון לרוקחים בתעשייה
- מפגש שנתי של רוב הרוקחים בתעשייה עם ההנהלות של חברות התרופות ועם הבכירים במשרד הבריאות

10. לפי נתוני הספרות המקצועית, העלות הממוצעת למערכת הבריאות של אירוע בודד של נזק למטופל עקב הטיפול התרופתי היא בערך:

- 1500 ש"ח
- 4000 ש"ח
- 7500 ש"ח
- 20,000 ש"ח

פתרון מוצלח של השאלון יעניק לך 20 נקודות עדכון מקצועי.
נא להחזיר לפקס: 03-7601111 או לדוא"ל: education@psi.org.il

שם: _____ משפחה: _____

מספר רישיון: _____ ת.ז. _____

מייל: _____



תוכנית לימודי המשך 2015 של ארגון הרוקחות בישראל

השתלמות מקצועית איכותית בזמן שלך! אל תישאר מאחור!

ללמוד ולהבחין מהבית מבלי לפגוע בשעות העבודה. תוכנית השתלמות והנשרה 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 הקלינים בישראל ומותאמת לסביבה הרוקחית הישראלית. התוכנית הינה תוכנית למידה מרוחק, 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 פתרונו 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 בהצלחה (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.

הרשמה:

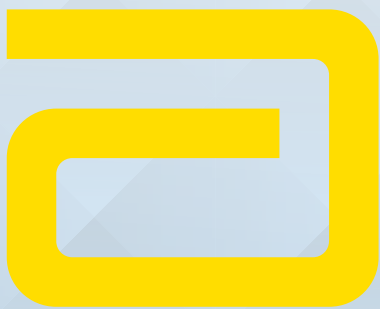
נא למלא את הפרטים בכתב ברור ולשלוח ל: ארגון הרוקחות בישראל (ע"ר). ת.ד. 25345, תל אביב 61253, פקס: 03-7601111 או דוא"ל education@psi.org.il. לפרטים נוספים ניתן להתקשר לטלפון: 077-5503570, 050-2165648

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 _____ ₪ בכרטיס אשראי _____ מס' _____ תוקף _____ / _____
נא לסמן: ☐ תשלום אחד ☐ 3 תשלומים

חתימת הרוקח/ת _____



זה כבר לא סיפור גדול

אנשור קומפקט

פתרון אופטימלי בבקבוק מינימלי



לעזרת הרופא

PR-IL-PRO-ENS-58(09/14)

מזון מאוזן ומרוכז במיוחד למטופלים המתקשים לסיים את נפח המזון שלהם*

*כגון: חולים אונקולוגים • קשישים • מטופלים המוגבלים בנוזלים • פקק לפתיחה וסגירה חוזרת • בטעם וניל

1. Nieuwenhuizen WF et al. Clin Nutr 2010; 29:160-169. 2. National Cancer Institute, Nutrition in Cancer Care (PDQ®), Health Professional Version, 2014. 3. Barton AD et al. Clin Nutr 2000; 19(6):451-454.
אבט מעבדות רפואיות בע"מ, קרית עתידים, בנין 4, תד. 58099, תל אביב טל: 03-7691000, פקס: 03-6494973, www.abbottnutrition.co.il

Abbott
A Promise for Life