

20.31x27.67	1/6	עמוד 38	מנחה	04/01/2015	45914371-4
אסף הרופא בית חולי - 80330					



לא
נוסה
על
ילדים

**איך קרה שדווקא מתוך רצון
להגן עליהם מפני פגיעתן,
רוב התרופות הניתנות לתינוקות
ולילדים כיום, במרשם וללא מרשם,
אינן עוברות מחקרי בטיחות
ויעילות המתאימים להם, ואיפה
הילד שלכם בסיפור הזה?**

ד"ר יפה שירירז 

20.35x27.77	2/6	עמוד 39	מנטה	04/01/2015	45914374-7
אסף הרופא בית חולי - 80330					



צילום: Thinkstock

18.43x19.86	3/6	עמוד 40	תנ"ת	04/01/2015	45914377-0
אסף הרופא בית חולי - 80330					



נועה, שכן לגבי הרוב המכריע של התרופות עדיין אין מידע בהתוויה לשימוש ברפואת ילדים."

ילד הוא לא מבוגר קטן

מחקרים שנערכו בשנים האחרונות הצביעו על כך שהשימוש בתרופות שלא בהתאם לתנאי האישור שלהן נרחב ביותר בקרב תינוקות וילדים הן במסגרת טיפול בבתי חולים והן במרפאות בקהילה.

שימוש מחוץ לתנאי האישור מתייחס לשני מצבים. הראשון: שימוש מחוץ להתוויה, כלומר למטרה אחרת מזו שהותוותה; בקרב מטופלים בגיל או במשקל גוף מסוים שלא אושרו בהתוויה המקורית; כשהמינון או תדירות מתן התרופה אינם תואמים את אישור התרופה. השני: שימוש בתרופות בלתי מאושרות, כלומר כשאופן מתן התרופה שונה מזה שהותווה. למשל, כשהתרופה המקורית שאושרה הייתה בכדורים אך ניתנת לילדים בצורת סירופ.

לדברי פרופ' רפאל גורודישר, פרופ' אמריטוס לרפואת ילדים במרכז הרפואי סורוקה, מומחה לפרמקולוגיה קלינית וממקימי החברה האירופית לפרמקולוגיה פרנטלית ופדיאטרית (ESDPPP), "מחקרים שנערכו כמקומות שונים בעולם, וגם עבורות שעשינו לפני כמה שנים בארץ, הראו שכ-60% מהתרופות שניתנות לילדים במחלקות הילדים וכ-70%-80% מהתרופות שבהן משתמשים כטיפול נמרץ ילדים, ניתנים שלא בהתאם לתנאי האישור שלהם."

בקרב תינוקות, כייחוד כפגים, המצב אף חמור יותר. "ככל שיוורדים בגיל, השכיחות של מתן תרופות מחוץ להתוויה או כאלה שהן בלתי מאושרות לגיל גדלה", אומר פרופ' מתי ברקוביץ, יו"ר האיגוד לפרמקולוגיה קלינית ומנהל היחידה לפרמקולוגיה קלינית במרכז הרפואי אסף הרופא. "במחקר שערכנו לפני כמה שנים ביחידות לטיפול נמרץ ילדים באסף הרופא ובסורוקה, מצאנו שכ-90% מהתרופות הניתנות לפגים הם מחוץ להתוויה או כאלה שאינן מאושרות לגיל."

חדוע בעצם המצב הזה עלול להיות מסוכן במיוחד בילדים?

"כשנותנים לילדים תרופה מחוץ להתוויה גוררים בדרך כלל את המינון מהמינונים שנקבעו במחקרים שנערכו על מבוגרים, לרוב גברים, צעירים, ומתאימים אותו למשקל הגוף של הילד,"

אם הייתם נותנים לילד שלכם תרופה שעלולה להיות רעילה ומסכנת חיינו עבורו? זה נשמע כמו שאלה מופרכת אבל מחקר שפורסם לאחרונה בכתב הער היוקרתי Pediatrics, מצא שלמרות האזהרות החד משמעיות של ה-FDA (מינהל המזון והתרופות האמריקאי) ושל האיגודים המקצועיים לרפואת ילדים בעולם להימנע משימוש בתרופות המכילות קודאין בילדים, מאות אלפי ילדים עדיין מקבלים אותו בחדרי המיון ברחבי ארצות הברית מדי שנה. ההמלצות נגד השימוש בקודאין פורסמו כבר ב-2008, לאחר שרו"ח של ה-FDA העריך שמדי שנה מגיעים אלפי ילדים מתחת לגיל 12 לחדרי המיון בעקבות תופעות לוואי הכרוכות במתן תרופות מבוססות קודאין לטיפול בכאב ולדיכוי שיעול. ב-2013 אף דרש ה-FDA מיצרני התרופות המכילות קודאין לפרסם אזהרת "קופסה שחורה" (האזהרה החמורה ביותר) על גבי תוויות התרופות. המזהירה מפני סיכונים חמורים בילדים. זאת בעקבות כמה מקרים שבהם ילדים בני שנתיים עד חמש סבלו מריכוזי נשימה מסכני חיים לאחר שקיבלו מינונים מקובלים של התרופה.

למה זה קרה? אצל מבוגרים הקודאין עובר תהליך מטבולי (חילוף חומרים) בגוף הממיר אותו למורפין. ואולם בילדים קיימים הבדלים גרולים בעיבוד הקודאין בגוף, הגורמים לכך שהשפעות התרופה נעות בין חוסר יעילות לרעילות. לדברי החוקרים החתומים על המאמר ב-Pediatrics, כדי לנבא בוודאות כיצד יתרחש המטבוליזם של הקודאין בילד מסוים יש צורך לרצות מהי הגנטיקה שלו. המלצות חריפות מסוג זה מצד איגודים רפואיים, כולל האיגודים העוסקים ברפואת ילדים הן עניין חריג, ואזהרת "קופסה שחורה" חריגה עוד יותר. ואולם החששות מפני הסיכונים הכרוכים במתן תרופות לילדים שיעילותן ובטיחותן לא נחקרו ולא הוכחו בהם, רחוקים מלהיות מבוררים. למעשה, רוב התרופות הניתנות כיום לילדים, במרשם וללא מרשם, אינן עוברות מחקרי בטיחות ויעילות בילדים.

לפני כמה חודשים פרסמה האקדמיה האמריקאית לרפואת ילדים מסמך מדיניות העוסק בתופעה נרחבת ומדאיגה זו. על פי המסמך, "השימוש בתרופות מחוץ להתוויה הרשומה שלהן נותר בעיה בריאותית ציבורית מרכזית בתינוקות, ילדים ובני

אין שום מחסום אתי מובנה המונע ביצוע מחקרים קליניים בילדים. זה רק יקר יותר, וההוצאה לא משתלמת לחברות, שכן הרווחים הכלכליים מתרופות לילדים קטנים במידה ניכרת לעומת הרווחים מתרופות למבוגרים

18.5x24.98	4/6	41	עמוד	מנחה	04/01/2015	45914382-6
אסף הרופא בית חולי - 80330						



לידיעת ההורים

התרופות השכיחות ביותר שניתנות לתינוקות ולילדים מחוץ להתוויה

- < תרופות אנטיביוטיות ואנטי היסטמינים
- < תרופות הניתנות באינהלציה, כמו ונטולין
- < אדרנלין, מורפיום וקודאין
- < פרצטמול - התרופה לא נבדקה בפגים, ולכן ניתנת להם מחוץ להתוויה
- < תרופות לטיפול ביתר לחץ דם ובעודף כולסטרול

צילום: Thinkstock

הכלייתי שלהם איטי יותר וגם הכבד פועל בצורה שונה. בנוסף, יש מערכות אנזימיות שעדיין אינן מפותחות אצלם, שאף הן משפיעות על פירוק תרופות מסוימות. גם אופן מתן התרופה יכול להציב סימני שאלה. חלק מהתרופות, כמו לוסק או אספירין, קיימות אך ורק בצורת כדורים, ואז כשיש צורך לתת אותן לתינוק, אנחנו צריכים לבקש מבית המרקחת לרסק את הכדורים וליצור עבורנו הכנה רוקחית בצורת נוזל. לא ככל התרופות בדקו מה קורה עם החומר כשמרסקים אותו. האם הוא נספג כמו שצריך?"

יתומים תרופתיים

איך אפשרו רשויות הבריאות לבעיה כה חמורה להיווצר? מתברר שזהו אחד הפרדוקסים ברגולציות התרופות. ה-FDA עצמו נוסד ב-1938 לאחר שיותר ממאה ילדים מתו כתוצאה מנטילת תרופה חדשה מקבוצת הסולפה למניעה ולטיפול בויחומים חיידקיים. באירופה הוכילה בשנות ה-60 פרשת "ילדי התלידומיד" המפורסמת, שבה נולדו תינוקות ללא גפיים או עם גפיים מעוותות לאמהות שנטלו את התרופה קונטרגן (תלידומיד)

מסביר פרופ' גורודישה. "אבל המטבוליזם והסילוק של התרופות שונים מאשר במבוגרים. מצד אחד, בדרך כלל בתינוקות ובילודים, ובוודאי בפגים, ההפיכה המטבולית והסילוק של התרופות מהגוף איטיים הרבה יותר. מצד שני, בילדים גדולים יותר תהליכים אלה מתרחשים לרוב בקצב מהיר יותר בהשוואה למבוגרים. לכן אי אפשר פשוט לשנות את מינון התרופה רק בהתאם למשקל ולגודל של גוף הילד. צריך לבדוק באופן ספציפי את התרופה כדי לדעת אם היא יעילה בילדים או לא, האם היא בטוחה מספיק, ומה המינון המתאים."

"ילד איננו מבוגר קטן", מסכים פרופ' ברקוביץ'. "יש הרבה מאוד מדדים שמבדילים ילדים ממבוגרים. למשל, מידת החומציות בקיבה ומידת הספיגה שונות משמעותית בילדים בהשוואה למבוגרים, ומה שהשוב במיוחד - הפעילות הכלייתית והכבדית שונות. כל המדדים האלה משתנים עם הצמיחה וההתבגרות באופן שממש אפשר לחלק את הילדים לקבוצות גיל, שבהן יכולים להיות הברלים במטבוליזם של התרופות - פגים (מתחת לשבוע 37), תינוקות עד גיל חצי שנה, תינוקות מגיל חצי שנה עד שנתיים, ילדים בני שנתיים עד 12 שנה, וילדים מעל לגיל 12. בפגים ההברלים בולטים במיוחד. התפקוד

16.81x24.14	5/6	עמוד 42	מנטה	04/01/2015	45914387-1
אסף הרופא בית חולי - 80330					

הומאופתיה: בטוחה או מסוכנת לילדים?

בנובמבר האחרון הוציא משרד הבריאות הנחיות חדשות המיועדות להגביר את פרופיל הבטיחות של התרופות ההומאופתיות הנמכרות לילדים. לטענת פרופ' מתי ברקוביץ', שהוביל את גיבוש הנחיות, הגורמים שהביאו לצעד זה היו הימצאות אלכוהול בחלק מהתכשירים ההומאופתיים, וכן העובדה שהם לא נבדקו בילדים. לדבריו, "לבתי חולים בארץ הגיעו כמה מקרים של תינוקות שסבלו מתופעות לוואי מסכנות חיים שהופיעו בסמיכות לשימוש בתכשירים ההומאופתיים שהכילו אלכוהול. אבל אלכוהול הוא לא הסיבה היחידה", הוא מדגיש. "מה שמפריע לי זה שנותנים לתינוק תכשיר שלא נבדק לא מבחינת יעילות ולא מבחינת בטיחות".

אבל אתה עצמך אומר שגם רוב התרופות הקונבנציונליות לא נבדקות על ילדים.

"אי אפשר להשוות. כאן לא מדובר על תרופות מצילות חיים. יש הבדל בין ונטולין, למשל, לבין לתת טיפול הומאופתיות לתינוק בן חודשיים". המומחים להומאופתיה דוחים את הטענות האלה מכל וכל. "ההומאופתיה קיימת כבר מאתיים שנה, הרבה יותר מהפרמקולוגיה הנוכחית", אומר ד"ר מוטי לוי, מנהל תחום הרפואה המשלימה בשירותי בריאות כללית. "ובכל התקופה הזאת, שבמהלכה מטופלים מדי יום מיליוני ילדים בתרופות הומאופתיות, לא נצפו סיבוכים משמעותיים או פגיעות יוצאות דופן. יתרה מכך, ההנחיה שפרסם משרד הבריאות בסך הכל אומרת שבעוד שנה היבואנים והיצרנים יידרשו לספק פרופיל בטיחות לתרופות ההומאופתיות. אבל הפרופיל הזה כבר קיים כי באירופה הוא נדרש מזמן. לכן למעשה ההנחיה בארץ לא אמורה לגרום לשינוי מהותי. אין שום תרופה שניתן להשוות את רמות הבטיחות שלה להומאופתיה".

הרופאים לוקחים אחריות ורושמים את התרופה לילדים, אבל זהו רישום מחוץ להתוויה". בעיות נוספות עולות במישור האתי. לדוגמה: באיזו מידה "הסכמה מדעת" המושגת מילד היא אתית, כשהוא אינו מסוגל להבין במלואם את הסיכונים והתועלות שבהשתתפות במחקר? גם השגת הסכמה מההורים היא משימה לא פשוטה. פרופ' ברקוביץ': "יש צורך בפתיחות רבה מצד ההורים כדי שישכימו שילדם ישתתף בניסוי. בימים אלה חטיבת הילדים שלנו באסף הרופא ומחלקת המיון בבית החולים שניידר מצטרפות למחקר גדול שנערך באוניברסיטת דיוק בארצות הברית במימון ה-NIH (המכונים הלאומיים לבריאות בארצות הברית). במחקר אנו בודקים את הרמות של תרופות שונות כדם אצל ילדים שממילא מטופלים בתרופות אלה, כדי לבחון ולהתאים לילדים את המינונים הנכונים. אף על פי שהבקשה שלנו מההורים היא בסך הכל לבצע בדיקת דם לילד שממילא לוקח תרופה מסוימת, זה לא פשוט לקבל הסכמה".

כסף, כסף, כסף

ואולם הקשיים האתיים והמעשיים אינם הסיבה היחידה לחוסר מחקרים קליניים בילדים. הבעיה האמתית, טוענים מומחי אתיקה, היא העלויות הכרוכות בניצוע מחקרים נוספים בילדים. השיקולים האתיים מורכבים אך לא בלתי פתירים. הבעיה היא שהוצאה לא משתלמת

במהלך ההיריון, להצגת חוקים חדשים שנועדו להגן על תינוקות ועל ילדים במדינות רבות.

אלא שלמרבח האירוניה, דווקא החוקים האלה, שאמורים היו למנוע טרגדיות כאלה, הובילו לכך שהילדים הפכו ל"יתומים תרופתיים". "החוקים לאישור תרופות בארצות הברית, ובהמשך גם בכל העולם, דרשו מחברות התרופות המבקשות לאשר את שיווקה של תרופה לילדים הוכחות מחקריות לכך שהיא בטוחה ויעילה בילדים", מסביר פרופ' גורודישה. "ואולם ניסויים קליניים בילדים נחשבו לבלתי אתיים, כך שהחוקים שמו רגש על הגנה על ילדים מפני סיכונים אפשריים הכרוכים בהשתתפותם במחקרים".

התוצאה הייתה מצב אכסורדי, שבו במקום להביא לפיתוח תרופות בטוחות יותר לילדים, החוקים הובילו למצב שבו חברות התרופות נמנעו מביצוע מחקרים קליניים בילדים, ובמקום זאת ביצעו את רוב המחקרים במבוגרים, בעיקר גברים צעירים, והשיקו את רובן המכריע של התרופות עם התוויה למבוגרים בלבד.

"המצב הזה העלה שאלה אתית נגרית", אומר פרופ' גורודישה. "האם זה אתי לתת לילד תרופה שלא ידוע כיצד היא תשפיע עליו? במבוגרים אנו יודעים בריוק איך התרופה תשפיע. מדוע דווקא לילדים אנחנו נותנים תרופה עם הרבה סימני שאלה?".

אתיקה טובה

רשויות התרופות מנסות כיום לשכנע את החברות לכלול ילדים במחקריהן הקליניים, ואלה מצידן ממשיכות להימנע מכך כל עוד הן יכולות להשיג אישור לתרופותיהן בלי לבצע מחקרים בילדים. הסיבות לכך רבות. אחת מהן היא החשש מפני סיכונים ופגיעה העלולים להיגרם לילדים המשתתפים במחקרים.

"דוגמה לכך היא קבוצה של תרופות אנטיביוטיות בשם קווינולונים", אומר פרופ' ברקוביץ'. "במחקרים שנערכו בחיות מעבדה צעירות על ציפרופוקסטין, התרופה הראשונה ואב הטיפוס של התרופות מקבוצה זו, נמצא שהיא גורמת לשינויים במפרקים נושאי משקל. בעקבות זאת הודיעה יצרנית התרופה שהיא לא מוכנה לבצע ניסויים בילדים מתוך חשש לפגוע בהם. לכן בהתוויה התרופה רשומה רק למבוגרים מגיל 18 ומעלה. למרות זאת אנחנו זקוקים לה לא אחת לטיפול בילדים. למשל, בילדות שסובלות מזיהום בדרכי השתן בשל חיידקים עמידים. התרופה הוכיחה יעילות גבוהה ומונעת אשפוזים מיותרים, ומאחר שאנחנו יודעים שבסופו של דבר הפגיעה שנצפתה בחיות לא מתרחשת בכני אדם, אנחנו



18.47x23.48	6/6	עמוד 44	מנטה	04/01/2015	45914391-6
אטף הרופא בית חולי - 80330					

פרופ' רפאל גורודישר: "כשנותנים לילדים תרופה מחוץ להתוויה גוזרים בדרך כלל את המינון מזה שנקבע במחקרים שנערכו על מבוגרים ומתאימים אותו למשקל הגוף של הילד. אבל בתינוקות ובילודים ההפיכה המטבולית והסילוק של תרופות מהגוף איטיים הרבה יותר, ובילדים גדולים יותר הם מתרחשים לרוב בקצב מהיר יותר"

בנות 11 הוא "ניסוי ציבורי גדול מאוד", הארפר וחוקרים נוספים טענו כי המחקרים שברקו את יעילות החיסון ובטיחותו כללו מעט מדי נערות מתחת לגיל 15.

מחוץ לגבולות ההתוויה

התרופות השכיחות ביותר שניתנות לתינוקות ולילדים מחוץ להתוויה הן תרופות אנטיביוטיות ואנטי היסטמינים. תרופות שכיחות נוספות המשמשות לטיפול בילדים הן כאלה הניתנות כאינהלציה, כמו ונטולין. "העבודות שנעשו על ונטולין הן בילדים מעל גיל שלוש", אומר פרופ' ברקוביץ'. "לתרופה זו יש תופעת לוואי שמתבטאת ברופק מהיר במבוגרים, וקצת יותר בתינוקות, אבל עם זאת זו תרופה מצילת חיים. מה נוכל לעשות עם כל התינוקות שמצפצפים? אי אפשר שלא לטפל בהם".

התרופות שכיחות נוספות הניתנות לילדים מחוץ להתוויה הן אדרנלין, הניתן באמצעות שאיפה ולא דרך הווריד, מורפיום וקוראין, ואפילו התרופה השכיחה ביותר בשימוש, פרצטמול, לא נבדקה בפגים ולכן ניתנת להם מחוץ להתוויה. קבוצות אחרות של תרופות מחוץ להתוויה בילדים הן כאלה המשמשות לטיפול ביתר לחץ דם ובעודף כולסטרול. בניסיון לשנות את המצב בתחום הטיפול התרופתי בילדים נחקרו בשנים האחרונות שני חוקים בארצות הברית: "חוק התרופות הטובות ביותר לילדים" ו"חוק הוגנות במחקרים פדיאטריים". גם באירופה נחקרו חוקים דומים. כחלק מהחקיקה מציעות רשויות התרופות לחברות התרופות גם תמריצים כלכליים במטרה לעודד אותן. "כשיצרנית התרופה לוסק, תרופה המשמשת לעיכוב הפרשת חומצה במערכת העיכול, שניתנת במקרים רבים לתינוקות הסובלים מרפליקס, הסכימה לפני כמה שנים לבצע מחקר בילדים", מספר פרופ' ברקוביץ', "האריכו לה את הפטנט של התרופה בחצי שנה, מה שהוביל לרווח כספי של חצי מיליארד דולר".

"החוקים החדשים הביאו להתקרמות משמעותית. בתקופה של כשש שנים קיבלו 500 תרופות תנאים מיוחדים לשימוש בילדים לאחר שעברו ניסויים קליניים בילדים", אומר פרופ' גורודישר. "עם זאת אנחנו עדיין רחוקים מהצורך להסדיר את השימוש בתרופות ילדים, ובעיקר לפגים, לתינוקות ולמצבים קריטיים בילדים. אם נתרכז בתרופות האלה ונעודד את המחקר בהן, זו תהיה התקדמות עצומה".

לחברות, שכן הרווחים מתרופות לילדים קטנים במידה ניכרת לעומת אלה שהן יכולות להרוויח מתרופות למבוגרים, מה גם שרוב המחלות בתינוקות ובילדים נמשכות ימים ספורים בלבד ואינן מחלות כרוניות המצריכות נטילת תרופות למשך שנים כמו במבוגרים. ביישמן את ההיגיון הכלכלי הזה מסתמכות החברות גם על הידיעה שבסופו של דבר, בשטח, הרופאים עצמם יעשו עבורן את העבודה, שכן בליט ברירה הם ירשמו את התרופות לילדים גם בהיעדר מחקרים קליניים בילדים והתוויה ספציפית לאוכלוסייה זו.

"חברות התרופות יודעות שלא אחת, גם כשהן רושמות בהתוויה סייגים המגבילים את מתן התרופה לגיל מסוים, אנחנו כרופאים מחפשים את הפתרון הטוב ביותר לילד שבו אנו מטפלים", מודה פרופ' ברקוביץ', "ולכן ניתן לו את התרופה באמצעות טופס 29 (טופס המשמש בארץ לבקשת אישור למתן תרופה מחוץ להתוויה הרשומה). איוו ברירה יש לנו?".

גם במקרים שבהם אוכלוסיית היעד העיקרית של התרופה היא ילדים ובני נוער, ולחברות אין ברירה אלא לכלול ילדים במחקריהן, עדיין המחקרים האלה כוללים לא אחת מעט מדי ילדים. אחת הדוגמאות הכוללות לכך מהשנים האחרונות הוא חיסון הגרדסיל נגד סרטן צוואר הרחם, שאושר ב־2006 על ידי ה־FDA בתום הליך מזורז של שישה חודשי סקירה בלבד. זאת לאחר שחברת מֶרֶק, יצרנית החיסון, פתחה בקמפיין יחצ"ניים לשכנוע מדינות וממשלות להפוך אותו לחיסון חובה על פי חוק עבור ילדות צעירות, או למצער, כמו במקרה של ישראל (שבה אין חקיקה המחייבת חיסונים), לחלק מתוכנית החיסונים בבתי הספר.

"טיפול מציל חיים או ניסוי ענקי?", הייתה כותרתו של מאמר שפורסם ב־2008 בכתב העת BMJ. במאמר צוטטה אזוהרה מפי ר"ר דיאן הארפר, מנהלת קבוצת המחקר למניעת סרטן גינקולוגי בבית הספר לרפואה דרטמט בניו המפשייר, שחקרה במשך 20 שנה את נגיף הפפילומה ואף ביצעה מחקר על הגרדסיל במימון חברת מֶרֶק, כי מתן החיסון לילדות

