

בחרנו לעסוק בנושא חשוב אשר עלה לכותרות ואנו נתקלים בו בעבודתנו היום-יומית
במיוחד בתקופה זו של דלקות בדרכי הנשימה העליונות.

תכשירים לשיעול ונזלת המיועדים לילדים - סיכום ביניים

ויעילות תכשירים אלו בילדים מתחת לגיל 6 שנים. בחודש אוגוסט 2007 כינס ה-FDA ועדה שתפקידה היה לבחון נושא זה. החומרים העיקריים שלגביהם הועלו שאלות הם: dextromethorphan, phenylephrine, pseudoephedrine, diphenhydramine, chlorpheniramine (1,2).

המלצות הוועדה המייעצת של ה-FDA בראשית הדרך היו:
עקב העדר עדויות תומכות בספרות ליעילות התרופות הללו, ובעיקר עקב החשש לתופעות לוואי חמורות, יש לאסור השימוש מתחת גיל 6 שנים. אולם ב-17 בינואר 2008 פרסם FDA את מסקנות הוועדה לגבי בטיחות השימוש בתרופות OTC לטיפול בצינון ושיעול בפעוטות וילדים עד גיל שנתיים, מסקנות שהיו מתונות יותר מאשר ההמלצות הראשוניות. הוחלט להגביל שימוש בתכשירים של צינון ושיעול המיועדים לילדים ע"י הוספת תווית "לא לשימוש מתחת לגיל שנתיים", כאשר התכשירים הנ"ל יהיו ניתנים

תכשירים לטיפול בצינון ושיעול בקרב ילדים מוכרים ונמצאים בשימוש נרחב כבר עשרות שנים. תכשירים אלו נרשמים ע"י רופאי ילדים בתדירות גבוהה מאוד. כמו כן, הם נמכרים כ-Over The Counter (OTC) בבתי המרקחת, ואילו בארה"ב הם משווקים גם כ- (General Sale) (GSL) במרכולים ובתחנות הדלק. חשוב לציין שהתכשירים הנ"ל מיועדים להקלה על הסימפטומים של הצטננות ושיעול, ואינם מרפאים את המחלה. בעקבות דיווח על מספר מקרי מוות של פעוטות בארה"ב, כנראה עקב שימוש לא נכון ובמינון-יתר של תכשירי GSL לטיפול בצינון ושיעול, פנו נציגי האגודה (CHPA) Consumer Healthcare Products Association בארה"ב ל-FDA בשאלות בנוגע לבטיחות

כתובת המערכת:

היחידה לפרמקולוגיה קלינית, המרכז הרפואי "אסף-הרופא"

טל: 08-9778339, פקס: 08-9779138

תופעות לוואי חמורות או מקרי מוות כתוצאה מהשימוש בהם (1). למשל, מחקר שאסף מידע מדיווחי רופאים ורוקחים לגבי בטיחות של מדכא השיעול Dextromethorphan (DM), הראה שתופעות הלוואי אינן נפוצות ואינן חמורות. הנפוצות שבהן היו ישנוניות, סחרחורת ועייפות (4,5).

מספר מקרי מוות דווחו בקבוצת הגיל 0-2 שנים. מקרי המוות נבעו כתוצאה ממתן מינונים גבוהים מהמומלץ ומינוני-יתר לא מכוונים. מלבד זה, ברוב המקרים, הילד היה עם מצב רפואי קודם (underlying condition) שביחד עם מינונים גבוהים מהמקובל של התרופות הללו הוביל לתוצאה הפטאלית. לעתים, ההרעלות נבעו מהנחה מוטעית של המטפלים שתכשירים שנועדו לילדים מתאימים גם לתינוקות (1, 6-8).

חשוב לציין שברוב המקרים שהובילו לתוצאות מצערות, התכשירים ניתנו באינדיקציות לא רשומות, בעיקר להרגעה והשריית שינה, ובמקרים מסוימים לא ניתן היה לשלול מוות בעריסה (SIDS). כך לדוגמה סקירת דיווחים של חמישה מקרי מוות של תינוקות כתוצאה ממתן האנטיהיסטמין Diphenhydramine. חומר זה נמצא בשימוש נרחב בקרב מבוגרים עקב תכונותיו הסדטיביות. באופן פרדוקסלי, בילדים תרופה זו עלולה, לעיתים רחוקות, לגרום לגירוי מערכת העצבים המרכזית שתתבטא בתופעות כמו אי-שקט, פרכוסים, דופק מהיר, הזיות ובמינון גבוה אף מוות. הדיווחים התייחסו לחמישה תינוקות בגילאים 6 עד 12 שבועות. רמת ה-Diphenhydramine שנמדדה בדמם לאחר המוות הייתה נמוכה מזו שנמצאה במקרי הרעלות שגרמו למוות אצל מבוגרים. באחד מהדיווחים, אבי התינוק הודה שנתן Diphenhydramine במטרה להרדים את התינוק (9). סקירה של מקרי מוות שאירעו בשווייץ בין השנים 1977-1982 הראתה שמקרי מוות של ילדים שנגרמו כתוצאה ממינון-יתר של תרופות, היו בשכיחות גבוהה כתוצאה משימוש ב-Diphenhydramine. כמו כן התברר שבמקרי הרעלות אלו היו מעורבים גם בנזודיאזפינים וברביטורטים (10).

מחקר נוסף בדק 68 הרעלות ו-55 מקרי מוות כתוצאה משימוש ב-Diphenhydramine לבד או במשולב עם תרופות נוספות. סימני ההרעלה בהגעה לאשפוז היו: בלבול, ישנוניות וסדציה מצד אחד; קצב לב מהיר, סנדרום אנטיכולינרגי, חרדה, הזיות, בלבול, רעד, פרכוסים, דליריום ואיבוד הכרה, מצד שני. לאחר מדידת רמות התרופה בדם ומעקב אחר תופעות הלוואי של התרופה, הגיעו החוקרים למסקנה כי במינון-יתר, התרופה לא פחות רעילה מתרופות היפנוטיות הדורשות מרשם רופא (11).

יעילות

יש הטוענים כי עשרות שנים של שימוש ע"י רופאים והורים בתכשירים אלו מצביעים על יעילות של מרכיבים אלו בהקלה על סימפטומים של צינון ושיעול בילדים. לעומת זאת, בספרות לא נמצאה עדות מספקת המחזקת את הטענה בדבר יעילותם. ישנם מספר מחקרים של תרופה מול פלצבו (אינבו), שלא הראו יעילות משמעותית של התכשירים לטיפול בצינון ושיעול. בשנת 2004 פורסמה סקירה ב-Cochrane Database System (12) Rev על מחקרים רנדומליים מבוקרים שהשוו תרופות OTC פומיות לפלצבו, לטיפול בשיעול בילדים ומבוגרים, בתנאים אמבולטוריים.

למכירה במרשם רופא בלבד בקבוצת הגיל 0-2 שנים. בנוסף, הוחלט על עריכת תוכניות הסברה לשימוש נכון והולם בתכשירים אלה הן לרופאים והן להורים. כמו כן, נבדק השימוש בסירופים הנ"ל בקבוצת הגיל 2-6 שנים (2).

הוועדה המליצה לא להשתמש בתרופות אלו בילדים מתחת לגיל שנתיים, עקב חשש לתופעות לוואי מסכנות חיים. כמו כן, תמכה הוועדה בהחלטה של חברות תרופות מסוימות אשר הורידו מהמדף מיוזמתן תרופות לצינון ושיעול לקבוצת גיל זו. עוד ציינה הוועדה כי סקירת המידע לגבי בטיחות תרופות OTC לצינון ושיעול בקבוצת גיל 2-11 שנים טרם הושלמה. הוועדה הוסיפה ואמרה, שבמידה ותתקבלנה עדויות חדשות על יעילות התכשירים בגילאים האלה, תשקול מחדש את עמדתה.

ב-2 לאוקטובר 2008 נערכה ישיבה של ה-CHPA, בעקבותיה יצאה הודעה כי החברות המשתייכות ל-CHPA, ממליצות לא להשתמש בתכשירי OTC לשיעול ונזלת בילדים מתחת לגיל 4 שנים וכי יש להוסיף תווית על גבי התכשיר "לא לשימוש מתחת לגיל 4 שנים". בתאריך 8 לאוקטובר 2008 יצא ה-FDA בהודעה כי הוא תומך בהמלצת ה-CHPA.

בנוסף, המליץ ה-FDA לשמור על כללי הבטיחות הבאים במתן תרופות OTC לטיפול בצינון ושיעול בקרב ילדים:

* לבדוק את החומר/ים הפעילים בתכשיר, כדי להבין טוב יותר באילו תסמינים התרופה אמורה לטפל, בעיקר לאור העובדה שבתכשירים אלו יש לרוב יותר מחומר פעיל אחד. * להיזהר במיוחד באותם מקרים בהם נותנים יותר מתרופה אחת במקביל, מכיוון ששתי התרופות עלולות להכיל חומר פעיל זהה או דומה (מאותה משפחה פרמקולוגית).

* לעקוב בקפידה אחר הוראות השימוש: כמות התרופה שצריך לתת לילד ותדירות מתן התרופה.

* לתת את התרופה עם כפית או כוסית מדידה המצורפת לתכשיר, או כזו המיועדת למדידת תרופות בלבד, מכיוון שכפיות ביתיות אינן אחידות בגודלן.

* להעדיף תכשירים עם מכסה בטיחות נגד ילדים. לשמור את התרופה הרחק מהישג ידם של ילדים.

* לזכור שתרופות לטיפול בצינון ושיעול לא מרפאות ולא מקצרות את משך המחלה אלא רק מקלות על הסימפטומים.

* לא להשתמש בתכשירים למטרת הרגעה והשריית שינה על ילדים.

* בכל מקרה שמתעוררת שאלה לגבי השימוש בתכשירים, יש לפנות לרופא, לאחות או לרוקח (3).

מה בעצם אנחנו יודעים על התכשירים הללו?

בטיחות

מתוך מחקרים קליניים פרוספקטיביים עולה כי המינונים המומלצים המופיעים בתכשירי OTC בסירופים לטיפול בצינון ושיעול, נסבלים היטב ע"י הילדים.

על אף השימוש הנרחב ביותר בתכשירים אלו, יש מעט דיווחים על

טובה לטיפול, ופרט לעייפות ביום הראשון לטיפול, לא דווחו תופעות לוואי אחרות (16).

מאמר נוסף שתומך ביעילות של Dextromethorphan בדק בעזרת רשם-קול יעילות של שני תכשירים נגד שיעול מול פלצבו. המחקר נערך בקרב 22 מטופלים מאושפדים בגיל חודשיים עד 9 שנים, ו-43 מטופלים אמבולטוריים בגיל חודשיים עד 12 שנים. תכשיר אחד הכיל בכל 5 מ"ל: Phenylpropanolamine 12.5mg, Pheniramine maleate 6.25mg, Pyrilamine maleate 6.25mg, Dextromethorphan 15mg, Ammonium chloride 90mg התכשיר השני הכיל: Dextromethorphan 7.5mg, Phenylpropanolamine 8.75mg, Pliceryl guaiacolate 37.5mg, Alcohol 5%. שני התכשירים הוכחו כיעילים לדיכוי השיעול למשך 8 שעות (17).

מחקר משנת 1960 בדק יעילות של תרופות סימפטומטיות במתן פומי לטיפול בהפרעה נשימתית על רקע אלרגי ולא אלרגי. המחקר נערך בקרב 200 ילדים מגיל 4 חודשים עד 17 שנים. נעשתה השוואה בין triprolidine + pseudoephedrine ו-pseudoephedrine מול פלצבו. המטופלים קיבלו את אחד הטיפולים, ארבע פעמים ביום למשך שלושה ימים (המינון לא מצוין). מסקנות המחקר היו ש-pseudoephedrine ושיילוב של pseudoephedrine + triprolidine הם נוגדי גודש יעילים לטיפול בילדים במחלות הנשימתיות שנבדקו. כמו כן, מתן חומרים סימפטומטיים דרך הפה לא הראה הישנות מקומית וגודש האופייניים לתכשירים לטיפול מקומי (18).

מה המצב בארץ?

המצב בארץ שונה מזה שבארה"ב. אצלנו, רק לפני כשנתיים יצאו תרופות OTC לראשונה למכירה חופשית כ-GSL, ותחום זה של תרופות גדל אך בקצב איטי. רוב התרופות הללו עדיין נמכרות כ-OTC, כלומר, בהמלצת רופא או רוקח. גם רישום התרופות בארץ שונה מארה"ב: התרופות pseudoephedrine ו-carbocysteine-1 שמופיעות כתכשירים בודדים, ניתנות למכירה בבתי מרקחת ללא מרשם רופא מגיל 6 חודשים. כל שאר התכשירים, גם המשולבים וגם אלו שאינם משולבים נמכרים כ-OTC מעל גיל שנתיים, ומתחת לגיל זה מצריכים מרשם רופא.

מן הראוי לציין כי הארגון האירופאי המקביל ל-FDA האמריקאי - EMEA לא דן בנושא זה.

לאחרונה נערכו שיחות בין אגף הרוקחות במשרד הבריאות לבין האיגוד הישראלי לרפואת ילדים בנושא זה. להלן נוסח המכתב שנשלח על-ידי האיגוד:

1. אין להשתמש בתכשירים לשיעול ונדלת בילדים מתחת לגיל 1 שנה.
2. יש לאפשר רישום תכשירים אנטי-אלרגיים מתחת לגיל שנה באמצעות מרשם רופא ילדים.
3. מעל גיל 1 שנה - ניתן לרשום תכשירים לשיעול ונדלת באמצעות מרשם רופא ילדים.

תוצאות סקירת המאמרים בנוגע לילדים הראו כי אנטיהיסטמינים לבד או בשילוב לא היו יעילים יותר מפלצבו, כך גם המצב לגבי מדכאי שיעול. לעומת זאת, בעת טיפול בחומרים מכיחים, נמצא מחקר אחד שהראה יעילות על פני פלצבו בטיפול בשיעול בימים 4-10. תוצאות אלו התקבלו כנראה עקב קושי להעריך סימפטומים של צינון בילדים, בייחוד בקבוצת הגיל 0-2 שנים. לפי סקירה זו, ישנן כמה מגבלות נוספות במחקרים הקיימים בספרות: עיצוב לקוי של המחקר, חוסר רגישות והבדלים באוכלוסיות הילדים (12). מחקר נוסף בדק יעילות של Dextromethorphan (DM), Diphendramine (DPH) מול פלצבו בטיפול בסימפטומים של זיהום דרכי הנשימה העליונות בילדים וקורלציה של סימפטומים ליליים בין הילד וההורה. 37 ילדים בגיל שבין 6-18 שנים קיבלו מנה יחידה של DM, DPH או פלצבו לפני השינה. לא נמצאו הבדלים משמעותיים ביעילות של DM, DPH מול פלצבו, והייתה קורלציה גבוהה בין תגובות הילדים וההורים (13).

מינון תרופות אלו לילדים נקבע לרוב בצורה אמפירית. לקבוצת הגיל 6-12 שנים נקבעה מחצית המינון של מבוגר. בקבוצת הגיל 2-6 שנים נקבע רבע מהמינון של מבוגר. אולם, כידוע, ילד אינו "מבוגר קטן". הפרמקוקינטיקה (PK) והפרמקודינמיקה (PD) שונות אצל ילדים ומבוגרים. זאת ועוד, קיימים הבדלים משמעותיים בפרמטרים של PK ו-PD בין קבוצות הגיל השונות. במבוגרים קיים מספיק מידע בנוגע ליעילות התכשירים הנ"ל, אולם קיים רק מספר מצומצם של מחקרים המצביעים על יעילות תכשירים אלו בילדים. מחקר שנערך בארה"ב בדק קשר מנה-תגובה בעקבות מתן מנה חד-פעמית של Dextromethorphan. התרופה ניתנה לפני השינה, לילדים עם שיעול על רקע זיהום בדרכי הנשימה העליונות, במינונים התראפויטיים לפי קבוצות הגיל. לא נמצאה יעילות משמעותית על פני פלצבו. אך מהתבוננות בתוצאות, נמצאה הטבה גדולה יותר בסימפטומים אצל מטופלים שקיבלו מינון גבוה ובינוני, לעומת אלו שטופלו במינון נמוך יותר. מאידך, גם שכיחות תופעות הלוואי הייתה גבוהה יותר במטופלים במינון הגבוה (14). מחקר נוסף, שנערך בקרב קבוצה של 60 ילדים בני ארבע שנים, השווה יעילות טיפול למשך 5 ימים בין סירופ המכיל (ב-5 מ"ל): Azatadine Maleate 1mg, Pseudoephedrine Sulfate 60mg, Dextromethorphan HBr 20mg לבין סירופ המכיל: Diphendramine NCI 205mg, Ammonium Cl 2mg, Sodium Citrate 1mg, Menthol 0.017mg. הילדים קיבלו חצי כפית סירופ 3-4 פעמים ביום.

לאורך המחקר, במטופלים שקיבלו את התכשירים הייתה הטבה משמעותית ומובהקת סטטיסטית הן בתסמינים אובייקטיביים והן בתסמינים סובייקטיביים כאחד. הסבילות לשני התכשירים הייתה מצוינת. יש לציין, כי המינונים שנבדקו במחקר היו גבוהים מהמקובל, ולא נעשתה השוואה לקבוצת פלצבו (15).

מחקר משולב שנערך בקרב ילדים בגילאי 2-12 שנים בדק השפעה של סירופ וטבילות המכילות: pseudoephedrine hydrochloride + triprolidine hydrochloride. המינון היומי של pseudoephedrine hydrochloride היה 3.75-7.5 מ"ג. בכל המטופלים נצפתה תגובה היה 90-180 מ"ג והמינון של triprolidine

4. יש לאסור שימוש בתכשירים המכילים תוספי תזונה ותכשירים הומאופטיים כנגד שיעול ונזלת אשר לא נבדקו מבחינת יעילות ובטיחות.
5. יש מקום לעודד את חברות התרופות לבצע או לחלופין לתמוך בביצוע עבודות מבוקרות בתכשירים לשיעול ונזלת בילדים.

הכותבים: נטליה קוזנצוב, ורוניקה מכלביץ', מאיה ברלין, צחי גרוסמן, יונה אמיתי, מתי ברקוביץ.

מקורות:

1. Consumer Healthcare Products Association, www.chpa-info.org.
2. Public Health Advisory, Nonprescription Cough and Cold Medicine Use in Children August 15, 2007, FDA.
3. http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/cough_cold_2008.htm.
4. Drug safety 1992 May-Jun;7(3):190-9.
5. MICROMEDEX.
6. J Anal Toxicol;.29(7): 738-743, 2005.
7. J Forensic Sci; 52(2):487-490, 2007.
8. Pediatrics;.108(3): E52, 2001.
9. J Forensic Sci; 48(2):425-428, 2003.
10. Schweiz Med Wochenschr.3; 112(31-32):1101-1104, 1982.
11. Forensic Sci Int; 12;161(2-3):189-197, 2006.
12. Cochrane Database Syst Rev; 18;(4);,2004
13. Clin Pediatr (Phila);. 45(7):633-640, 2005.
14. Clinical Therapeutics; 26(9):1508-1514, 2004.
15. Clinical Therapeutics; 6(4):475-482, 1984.
16. Fortschritte der medizin; 101(11):494-496, 1983 [Article in German].
17. American journal of diseases of children; 112(2):124-128, 1996.
18. Annals of allergy; 18:998-1010, 1960.
19. **עלוני התרופות המצוינות**