



ירחון החברה הישראלית
לרפואת ילדים בקהילה (חיפ"א)
ההסתדרות הרפואית בישראל

Pediton

פדיטון®

גליון מס' 81 באדיבות חברת **MeadJohnson** פרמהבסט טל. 1-800-22-6470 אוקטובר 2002

עשויים להספיק בחולים עם הרעלת PAR בכמויות עם סיכון נמוך לנזק הפטוצולורי. מטרת המחקר היא לזהות את הממצאים הקליניים היותר מהימנים לזיהוי חולים בסיכון נמוך לפתח נזק הפטוצולורי הקשור לנטילת מנות יתר של PAR. שיטות: מחקר רטרו ספקטיבי, לאורך 10 שנים, שעקב אחר חולים שהתקבלו לביה"ח עקב נטילת מנות יתר של PAR. תנאי ההכללה היו: ריכוזי PAR בדם מעל לסף הרעילות, הגעה תוך 24 שעות מנטילת התרופה, וערכי PT, AST, ALT, אשר נמדדו תוך 24 שעות מנטילת התרופה. הובדל בין נזק כבדי קל ($1000 < ALT < 10000$) וחמור ($ALT > 10000$). פרמטרים קליניים שעשויים לזהות חולים בסיכון גבוה ונמוך לפתח רעילות הכבד, הוערכו במבחני ספציפיות ורגישות.

תוצאות: מסך כל 95 הילדים שהתקבלו, 41 ענו על תנאים להכללה, ו-16 מהם (39%), סבלו מנזק הפטוצולורי. תשעה סבלו מנזק חמור ($ALT = 190-819$), 8 מאלה התאוששו, ואחד הגיע להשתלת כבד. ל-7 האחרים, היה נזק קל ($ALT = 146-500$), וכולם התאוששו. כל הילדים טופלו ב-NAC ב-24 השעות הראשונות לאחר מנת היתר, ו-11 מהם טופלו ב-9 השעות הראשונות. ערכי AST/ALT/PT ב-24 השעות הראשונות לאחר נטילת התרופה, לא הצליחו בזיהוי כל החולים עם נזק הפטוצולורי. אצל 11 מתוך ה-41, על אף שדווח שצרכו מנה שמעל ל-250 מ"ג/ק"ג לא נראתה עדות ביוכימית לנזק כבדי. מאלה עם נזק כבדי, רמות ה-PAR בנסיוב לא רמזו לכך ב-14% ו-11% מהמקרים הקלים והחמורים,

עלולים לסבול מיכולת טוקסיפיקציה מוגבלת של התרופה. תרופות כמו Luminal, Tegretol, Rifampin, Alcohol ועוד, מעודדות את פעילות ה-Cytochrome P450, וכתוצאה מכך, סף הטוקסיות של PAR יורד בצורה ניכרת. אף כי ילדים פחות פגיעים ממבוגרים לגבי נזק לכבד לאחר מינון יתר חריף, הם בסיכון גבוה יותר להופעה מאוחרת של נזק הפטוצולורי, כתוצאה מהפרעות קונויגציה בכבד, התלויה בגיל. טיפול אנטידוטי ב-NAC (N-Acetylcysteine), הנו הסטנדרט הטיפולי הנכון. המינון שלו תלוי במנת ה-PAR שנלקחה, או ברמתה בדם. זהו אנטידוט יעיל ובטוח, למבוגרים וילידים כאחד. המינון PO, הוא 70 מ"ג/ק"ג, כל 4 שעות, ועד לשה"כ 17 מנות, הניתנות בהקדם האפשרי, בתוך 24 השעות הראשונות לאחר לקיחת ה-PAR. כמו כן, נוסו בהצלחה מספר מינונים Off-label, החורגים מנורמה זו, והניתנים PO/IV. טיפול "קטוע" (פחות מ-72 שעות) חייב להתבסס על ניטור מתמיד של מרקרים ביוכימיים המשקפים את היקף וחומרת הנזק הפטוצולורי וההפרעות לתפקודי הכבד, כגון PT, ALT, AST, Bili., ובמקרים מסוימים, גם רמות PAR חוזרות. יש לציין שטרם בוצעו מחקרים השוואתיים בין טיפולים אלטרנטיביים אלה והסטנדרט המומלץ, אך דיה בהצלחתם כדי לעורר את הצורך בהערכה מחדש של הנחיצות בטיפול של מלוא 72 שעות. מטרת: קורסים מקוצרים של NAC

העורכים:
ד"ר אלי הרינג
ד"ר יצחק לוי
משתתפים:
ד"ר צחי גרוסמן
ד"ר מרים הרמן
ד"ר זאב חורב
ד"ר אלי גזלה
ד"ר צבי כהן
ד"ר אבי פכט
ד"ר מיקי שטיין
כתובת המערכת:
מרכז בריאות הילד-טירת הכרמל
רח' ששת הימים 30, טירת הכרמל
טל. 04-8574316, 04-8574922
פקס. 04-8574318

הרעלת פרצטמול: טיפול מוקדם ולמשך זמן מתאים

לנושא זה, מתייחסים מאמר מאת James et al, ומאמר מערכת נלווה, פרי עטו של G.L.Kearns, המופיעים בחוברת חודש מאי 2002 של J. Pediatr. מנות טיפוליות של Paracetamol (PAR), בתחום המומלץ, לפרקי זמן קצרים, ובתדירות המומלצת, הן בטוחות, יעילות, ומתקבלות היטב ע"י תינוקות, ילדים ונוער. הנזק ההפטוטוקסי הפוטנציאלי לאחר מנה אחת גדולה (למשל 120 מ"ג/ק"ג ומעלה), תואר היטב. פחות מוכר, אף כי חשוב באותה המידה, הוא הנזק ההפטוטוקסי האפשרי כתוצאה ממנות רבות, בכמויות על-טיפוליות אצל ילדים חולים, אשר כתוצאה ממחלתם או טיפול אחר שמקבלים,

PAR 4 שעות אחרי נטילתה של מנה להעריך את מידת הסיכון לנזק הפטוצולולרי) או את המדדים הביוכימיים לנזק הפטוצולולרי. בכל זאת, לאור הסיכון הנמוך לילדים במתן NAC, אין כל סיבה שלא להתחיל בה ככל המוקדם, ולעיתים קרובות, במידת הנחוץ.

Predictors of outcome after acetaminophen poisoning in children and adolescents. Laura P. James et al. J Pediatr 2002; 140:522-6

אצטאמינופן (פרצטמול) דרך הפה בהשוואה למינון רגיל או גבוה רקטלי

מטרת עבודתם של סקולניק וחבי המתוארת כאן היא להשוות בין מינון רגיל של אצטאמינופן (פרצטמול בישראל) דרך הפה, לעומת מינון רגיל או גבוה של התרופה רקטלית. הם מציינים שהאגודה האמריקאית לרפואת ילדים הזהירה מפני מתן רוטיני של פרצטמול רקטלי עקב ספיגה בלתי אמינה (רמה נמוכה או רמה טוקסית של התרופה). העבודה שהיא מחקר ניסוי קליני אקראי מבוקר, בדקה 70 תינוקות בגילאי 6 חודשים עד 6 שנים שהגיעו לחדר מיון ילדים בגלל חוס מעל 39 מעלות צלסיוס ואשר לא קיבלו תרופות להורדת חום ב-4 השעות שלפני הגעתם. החולים חולקו ל-3 קבוצות: א. אצטמינופן 15 מ"ג לק"ג רקטלי (אגב, המינון הרקטלי לא היה מדויק אלא בקירוב: חלקו נרות מקסימום לשניים) חום נמדד לפני וכן 6 פעמים נוספות עד 3 שעות לאחר מתן התרופה. התוצאות הראו כי אין הבדל בין הקבוצות בירידה המקסימלית בחום, באחוז הילדים שהחום ירד במעלה אחת או אחוז הילדים שהחום ירד בשתי מעלות. וכמו כן ברמת החום הסופית לאחר 3 שעות. המחברים מסיקים שאין שום עדיפות למתן מינון רקטלי גבוה

מאפשרים המשך קיומו, ומעוררים את המפל הדלקתי ע"י שחרור כימוקינים כגון ILK8. מאחר והאנזימים הגורמים ביואקטיבציה של PAR ל-NAPQ1 מצויים בעיקר בכבד, הנזק הפטוצולולרי מתרחש במקום ובזמן היווצרות תוצר זה. בהיעדר מספר מספיק של מסלולי דטוקסיפיקציה (כגון ירידה בפעילות של Sulfotransferase, Glucoronosyltransferase, ו/או Glutathione-S-transferase ירידה בסובסטרט (למשל glutathione), הרי ש-NAPQ1 נוצר תוך דקות מהמגע בין ה-PAR לציטוכרום 450, והתהליך נמשך כל זמן שיש מספיק תרופה, ולכן הנזק הכבדי הוא מהיר. NAC מתפקד כנוקלאופיל המכיל סולפידריל, הפועל בעיקר דרך הקטנת כמות ה-NAPQ1 הנוצרת במכניזם של Pre-arylation, והחזרת היכולת התפקודית של המערכת הפרוטאוליטית הנחוצה לסלק מהתאים חלבונים שעברו ארילציה. בדרך זו, NAC גם מונע נזק תאי הנגרם ע"י ה-NAPQ1, וגם משחרר תפקוד תאי במידה מספקת, על מנת להקטין את הנזק הרקמתי עד מינימום. לכן, נוכחות NAC במקום היווצרות ה-NAPQ1 מוקדם ככל האפשר אחרי לקיחת הכמות העודפת של PAR, היא הדרך החשובה ביותר לטפל במנת יתר חריפה של PAR, ומניעת נזק הפטוצולולרי. במחקר פרוספקטיבי/אקראי/מוצלב במבוגרים נורמלים, ראו שמתן פחם שעה אחרי מתן 4 גרם של PAR, לא הקטין את החשיפה הסיסטמית לתרופה. מכאן שהגעת חולה למיון למעלה משעה אחרי נטילת ה-PAR, תקטין את היעילות הצפויה ממתן פחם פעיל. ספיגת התרופה לא תקטן, ומצד שני עלול להיות עיכוב של ספיגת ה-NAC. כאשר האנמנזה תומכת בנטילת מנת PAR שעלולה להיות הפטוטוקסית (מעל ל-120 מ"ג/ק"ג באדם בריא או פחות מכך כאשר יש תפקוד כבדי לקוי עקב מחלה או תרופות אחרות), יש לתת מיד NAC, אף כי חומר זה אינו אמור לשנות את הפרמקוקינטיקה של התרופה (עדיין יש צורך לקחת רמת

בהתאמה. מבין ה-54 שלא הוכללו, ל-67% היו רמות PAR בתחום הלא-רעל. ערכים נורמליים של AST/ALT/PT לאחר 48 שעות, היו הגורם המנבא הטוב ביותר לדרגת סיכון נמוכה.

מסקנות: הנתונים מרמזים לכך שכל חולה עם מנת יתר חריפה של PAR, זקוק להשגחה וטיפול לפחות ב-48 השעות הראשונות לאחר נטילת התרופה.

James מצאה שהמנבא הטוב ביותר למידת סיכון נמוכה לנזק כבדי לאחר לקיחת מנת יתר של PAR היה ערכי ALT, AST, PT, תקינים תוך 48 שעות מלקיחת התרופה. בחולים עם רמות PAR בתחום הטוקסי, ערכי PT מוגברים ב-24 השעות הראשונות, היו בעלי רגישות וערך נבואי טובים יותר לגבי נזק כבדי לעומת AST ו-ALT. המסקנה המתבקשת היא שכל הילדים עם מינון יתר של PAR, זקוקים להשגחה קלינית וניטור רמות התרופה, וערכי ALT, AST, PT, למשך 48 שעות, לצורך זיהוי נזקי כבדי אפשרי, וקביעת הנחיצות של קורס NAC מלא. אשר אינו נחוץ במידה וסימני נזק כבדי לא הופיעו. על אף היותם רטרוספקטיביים, נתונים אלה מעניקים קוים מנחים לגבי ההחלטה על משך הזמן הדרוש לטיפול ב-NAC. לא ניתן להסתפק רק במעקב אחר רמות PAR או בהשגחה קלינית על הילד. יש חשיבות רבה ליכולת לקצר את הטיפול ב-NAC בשל קיצור והקטנת עלויות האשפוז, הקטנת הסיכון שבטיפול ב-NAC, שיפור בשימוש במשאבים, והשפעה פסיכולוגית חיובית על הילד ומשפחתו. המחקר של James אינו מתייחס לסוגיית הצורך בהתחלת טיפול מוקדמת ככל האפשר, בכל מקרה של הרעלת PAR בעלת פוטנציאל לנזק כבדי. PAR עובר ביואקטיבציה ע"י שלושה אנזימים של ציטוכרום 450, והופך לתוצר אוקסידטיבי פעיל מאד, N-Acetyl-para-benzoquinoneimine, הנקשר קוולנטית לחלבוני Thiol, וכך מפריע לפעילות אנזימטית ו/או מסלולים מווסתים, דבר הגורם שינויים תפקודיים בפעילות התאית, שאינם

תקפות שאלון "CRAFFT" לזיהוי שימוש בסמים ואלכוהול במרפאת מתבגרים

אחת הבעיות בטיפול במתבגרים הינה שכוחות עולה של שתיית אלכוהול וצריכת סמים מחד וחוסר בדיקת הנושא במרפאה מאידך. רופאים רבים נמנעים מהתמודדות עם הבעיה מסיבות שונות ובין השאר עומס ניכר במרפאה וזמן ביקור קצר. למבוגרים קיים שאלון "CAGE" אך השאלות אינן מתאימות לבני נוער מתבגרים.

לכן נבנה שאלון הכולל 6 שאלון ומותאם לקבוצת גיל זו:

Car - האם נסעת במכונית או נהגת בה לאחר שתיית אלכוהול או צריכת סמים?

Relax - האם אתה שותה אלכוהול או צורך סמים כדי להרגע ולהרגיש יותר טוב?

Alone - האם אתה שותה אלכוהול או צורך סמים כאשר אתה לבד?
Forget - האם פעם שכחת דברים שעשית לאחר שתיית אלכוהול או צריכת סמים?

Friends - האם בני משפחה או חברים אמרו לך שעליך להפחית את כמות האלכוהול או הסמים?
Trouble - האם הסתבכת בצרות לאחר שתיית אלכוהול או צריכת סמים?

כל תשובה חיובית זיכתה את הנשאל בנקודה אחת. במחקר השתתפו 538 בני נוער בגילאים 14-18. כולם נשאלו את השאלות הנ"ל וכן עברו ריאיון אבחנתי מקיף לבדיקת שימוש באלכוהול וסמים. מתוכם 49.6% הצהירו על צריכת סמים בשנה החולפת, 23.6% על צריכת סמים מדי פעם 10.6% צרכו לעתים קרובות, התמכרות 9.5% ותלות בסמים ב- 6.7%. כאשר הניקוד בשאלון CRAFFT היה 2 ויותר היתה התאמה טובה לממצאים הנ"ל (רגישות 0.76 ספציפיות 0.94 ערך ניבוי חיובי 0.83 וערך ניבוי שלילי 0.91). גיל, מין וגזע (לבנים, היספנים...) לא השפיעו על התוצאות. מאחר ומדובר בשאלון סקר ציון 2 ומעלה מחייב המשך בירור והפנייה לטיפול מקצועי.

מרפאות ילדים כלליות, 4 מרפאות ילדים מקצועיות. בראיונות התברר של-60% בקירוב מההורים היתה נגישות ל-E-mail, בעוד שנגישות כזו בקרב הרופאים היתה בשיעור של 73% בין רופאי הילדים הכלליים, 100% בין רופאי הילדים המקצועיים (המטולוגיים, אנדוקרינולוגים, כירורגים, א.א.ג.). בקרב ההורים, לקבוצת הגילאים 31-40 ביחד היתה הנגישות הגבוהה ביותר. מעל 70% מההורים הביעו רצון להשתמש ב-E-mail לתקשורת בינם לבין הרופא. תכני התקשורת היו רבים-קביעת תורים, קבלת תשובות בדיקות, מרשמים, שאלות בנושא בריאות הילדים, קבלת מידע נוסף וכו'. לגבי חשש מחשיפת מידע בתקשורת E-mail לעיניים זרות, הביעו 55% מההורים לילדים במרפאות מקצועיות ו-20% מהורים לילדים במרפאות כלליות, חשש מסוג זה. כשנשאלו הרופאים על מידת רצונם לתקשר עם חוליהם באמצעות E-mail, ענו כ-80% מהם שאינם מעוניינים בכך, וחלקם היו מעוניינים שהצוות במרפאות יתקשר ב-E-mail עם החולים, אך לא הם אישית. תכני התקשורת המועדפים על הרופאים לביצוע על ידי צוות המרפאות הם קביעת תורים ומסירת תוצאות בדיקות. גם הרופאים הביעו חשש באשר למידת החיסיון של המידע שיעבור בתקשורת ה-E-mail. הסיבה המרכזית שבגללה הרופאים לא מעוניינים היתה - עומס עבודה, והחשש מפגיעה בחיסיון המידע. במאמר המערכת המגיב על העבודה מצויין שהתקשורת המועדפת על הרופאים היא תקשורת "טכנית" בין המשרד לבין החולים ולא תקשורת אישית בינם לבין החולים. ייתכן שבסופו של דבר ערוץ זה יהיה הדומיננטי כי קיומו אינו מעורר אנטגוניזם אצל הרופאים. ישנן הרבה שאלות והרבה ספקות לגבי השפעת ה-E-mail על התקשורת רופא-חולה, על טיב ואיכות הטיפול הרפואי, על שביעות הרצון ועוד. אך השינוי נמצא כבר כאן, ובעידן ה-consumerism יש לעשות מאמץ להתאים את האפליקציה לחיי היום יום ולא לדחותה.

על מינון רגיל של 15 מ"ג לק"ג. הם מציינים שוב את סכנת אי ספיקת כבד על רקע התרופה. ולכן מסקנתם שיש לשמור את המתן הרקטלי לילדים אשר יש קושי במתן פומי עקב הקאות לדוגמה ולא לתת מינון גבוה מ-15 מ"ג לק"ג. חסרונות המחקר: אין בו קבוצת ביקורת אינבו. החוקרים מתרצים זאת בעובדה שהתוצאה נבדקה ע"י מדד אובייקטיבי: מדחום, וכן סירוב ועדת הלסינקי לאשר קבוצת אינבו רקטלית מאחר והיא דרך חודרנית ועל כן אין זה אתי. חסרון נוסף: מתן איבופרופן לפני כניסה למחקר לא היווה הוראת נגד להכללה במחקר. הערה: באוכלוסיית הילדים שלנו הרושם הוא שהשימוש הרקטלי בפרצטמול נפוץ ביותר, קל למתן, וחוסך "מלחמה" עם התינוק החולה אשר לעתים קרובות מתנגד לשתיה. לדעתי (הרגשה אישית בלבד) שיש הפרזה במינון הרקטלי, כאשר הורים קצרי רוח ובעלי Fever Phobia מתפתים לתת "עוד נר" לאחר יחסית זמן קצר מהמתן הראשון כי "החום עוד לא ירד".

Comparison of oral versus normal and high-dose rectal Acetaminophen in the treatment of febrile children: Scolnick D; Kozer E; et al, Pediatrics 110: 553-6 2002

תקשורת בין רופא הילדים להורים ע"י E-mail

מהי התייחסותם של הורים ורופאי ילדים לאפשרות של תקשורת ביניהם דרך E-mail? קבוצת חוקרים מוירג'יניה בחנה שאלה זו במחקר שלפנינו. פותחו שני סוגים של שאלוני סקר, האחד שלפנינו עבור הורים/חולים והשני עבור הרופאים. שאלוני הסקר של ההורים מולאו ע"י ראיון שנערך עם הורים תוך כדי המתנה בחדרי ההמתנה של הרופאים במרפאות שהשתתפו במחקר. שאלוני הסקר של הרופאים מולאו ע"י ראיון שנערך עם הרופאים בזמנם החופשי. סך הרכל רואיינו במסגרת המחקר 325 הורים, 37 רופאים, במסגרת 4

הודעות ועד חיפ"א

קול קורא - כינוס החורף של חיפ"א - ינואר 2003



עמיתים יקרים שלום רב,

אנו שמחים להודיעכם כי כינוס החורף של החברה הישראלית לרפואת ילדים בקהילה - חיפ"א, יתקיים במלון הרויאל ביץ באילת, בתאריך 9-11 בינואר 2003 (ימים חמישי עד מוצ"ש).

בכינוס נקיים הרצאות וכן יוצגו עבודות מקוריות מתחומי רפואת הילדים בקהילה.

הנכם מוזמנים לשלוח תקצירים ב-7 עותקים לכתובת: דר' הרמן מרים, רח' בורלא 41, דירה 4 ת"א מיקוד 69364
e-mail: herman@netvision.net.il

מועד אחרון לקבלת תקצירים 30.10.02 העבודות הנבחרות תוצגנה לפני המליאה.

תוכנית הכינוס וסידרי ההרשמה ישלחו בדואר וכן יוצגו גם באתר האינטרנט - www.pediatrics.co.il

בברכה,

דר' מרים הרמן - יו"ר הכינוס דר' צחי גרוסמן - יו"ר חיפ"א

החודש באתר חיפ"א pediatrics.co.il

מאמר מרכזי: התנגדות למתן חיסונים - עבר והווה.

סקר חפאים: איזה קורס טיפולי נהוג לתת ב-Mebendazole - Vermox?

נשאים נוספים: * מה יודעים חפאים בישראל על פרפולסיד?

* מהו המידע המתקבל מאתרי רפואה באינטרנט?

* חיסון לשפעת ומניעת דלקות אזניים

* נוגדנים כנגד CD3 כטיפול בסכרת

* טיפול במחלת אסתמה ע"י מקרולידיים

* קוואסקי - מחלה לכל החיים

* הגישה להרחבת אגני כליה שתגלתה בהריון

החברה הישראלית לפדיאטריה קלינית (חיפ"ק)

החברה הישראלית לפדיאטריה קלינית (חיפ"ק) שמחה להזמין אתכם ליום עיון בנושא:

מחלות ראות בילדים

שיעור ביום ד' 23/10/02 בבנין מחקר

ע"ש פלזנשטיין במרכז הרפואי רבין

יו"ר הכינוס: ד"ר חנה בלאו - מנהלת יחידת

ריאות CF-1

מרכז שניידר לרפואת ילדים בישראל

לרופאי הצפון!

החברה הישראלית לרפואת ילדים בקהילה

שמחה להודיע על כינוס בנושא:

"סוגיות בגישה לפרינטיס"

שיעור בהשתתפות:

ד"ר אלי הרינג וד"ר משה אפרת

ביום רביעי, 23 באוקטובר

בשעה 19:00

במלון "דן כרמל" החיפה

הכינוס בחסות פיזר

חיפ"ק

חברה ישראלית לפדיאטריה קלינית

החברה הישראלית לפדיאטריה קלינית -

חיפ"ק מזמינה אתכם ליום עיון לרגל פתיחת

ביה"ח לילדים - אדמונד ולילי ספרא במרכז

הרפואי שיבא תל-השומר.

יום העיון יתקיים ביום חמישי

כ"ה בחשוון 31/10/2002 בבית סוראסקי.

במרכז הרפואי שיבא תל-השומר

בין השעות 08:00-14:00.