

מהימנות מעקב אלקטרוני אחר רכישת תרופות כמדד להיענות חולים לטיפול בתרופות

תקציר:

הקדמה: אחת השיטות המקובלות ביותר כיום למדידת היענות לטיפול בתרופות היא חישוב ה־proportion of days covered או ה־PDC שמודדת בתיק האלקטרוני של החולה את רכישת התרופה על ידי המטופל ואת הפרופורציה של ימים שבהם הייתה התרופה זמינה בידי החולה. שיטה זו מנצלת את המידע על רכישת התרופות שמופיע בתיק הרפואי.

מטרות: לאפיין את היענות חולים לליתיום לפי PDC.

שיטות מחקר: אפיון המתאם בין כמות הליתיום שנקנתה לכל ק"ג משקל לבין רמות הליתיום בקרב חולים שנטלו ליתיום בצורה סדירה לאורך זמן.

תוצאות: 2,173 מטופלים התאימו לקריטריוני ההכללה, ונמדדו אצלם רמות ליתיום 12,873 פעמים. לא נמצא כל מיתאם בין כמות התרופה שנרכשה לבין הרמות שהושגו, והרמות שהושגו היה נמוכות משמעותית מאלה שצפויות על פי הקשר הלינארי שבין מינון לק"ג ורמות בדם.

מסקנות: רכישה מסודרת עקבית של ליתיום איננה מעידה על נטילה סדירה של התרופה בקרב חולים פסיכיאטריים.

דיון: במחקר הנוכחי, למרות רכישה רצופה ומסודרת של ליתיום בחולים אלה - רמות הליתיום שלהם בדם מעידות על כך שלא נטלו את כל התרופה שרכשו, דהיינו היענותם לתרופה (שנמדדה על ידי רמות בדם) לא שיקפה את ה־PDC שלהם.

סיכום: השימוש ב־PDC חייב לקבל תיקוף במצבי מחלה שונים, ולא ניתן להניח מראש ששיטה זו תשמש בכל המטופלים כמדד אמין להיענות בתרופות.

דליה וויצמן
גדעון קורן

מכון המחקר והחדשנות של מכבי
ואוניברסיטת תל אביב

מילות מפתח:
:KEY WORDS

היענות לתרופות; רכישת תרופות; ליתיום; הפרעה דו קוטבית; מחלות נפש.
Drug adherence; Lithium; Proportion of days covered; Serum concentrations; Drug purchases

הקדמה

אחד האתגרים הסבוכים ביותר ברפואה מודרנית הוא הערכת היענותם של חולים לטיפול בתרופות שנרשם להם על ידי הרופא והיכולת לשפר אותה. היענות היא המדד למידה שבה מטופלים נוטלים בפועל את התרופות שלהם באופן שבו רשם אותן הרופא. היענות, שכונתה באנגלית עד לאחרונה compliance, שונתה ושמה האנגלי כיום הוא adherence, כדי להדגיש את הציפיה למעורבות פעילה של החולה בלקיחת תרופותיו לעומת היענות סבילה בלבד (compliance) [2,1].

היענות נמוכה לנטילת תרופות במינונים הטיפוליים שלהם מעמידה את ציבור הרופאים לא אחת בפני דילמה אבחונית סבוכה: האם חוסר התגובה לטיפול בתרופות נובע מחומרת המחלה, מאבחנה מוטעית, מתרופה לא מתאימה או מהיענות נמוכה לתרופה מתאימה? מכאן נובע צורך עמוק של הרופא להיות מסוגל למדוד היענות לתרופה באופן כמותי ומדויק ככל שאפשר.

שיטות למדידת היענות

השיטה הפשוטה ביותר היא לתשאל את המטופל האם נטל את תרופותיו, בתקווה שהתשובה אכן תשקף את המציאות. ניסיון קליני ומחקרים מעידים על מהימנותה החלקית בלבד של שיטה זו [3]. לגבי מספר תרופות מצומצם, ניתן לנטר רמות תרופה בדם כמשקפות את מידת לקיחתן. סוג כזה של גישה מוביל לסיבוכים משלו, כגון מתי נעשתה המדידה ביחס לזמן לקיחת התרופה, גורם שעלול להביא לזוריאביליות רבה. קיימים גם אמצעים ממוחשבים, כגון ה־medication MEMS – event monitor, שבהם כל פתיחה של מיכל התרופה נרשמת על ידי המחשב ומאפשרת לזהות תקופות שבהן לא נלקחה התרופה כמו גם את מידת לקיחתן.

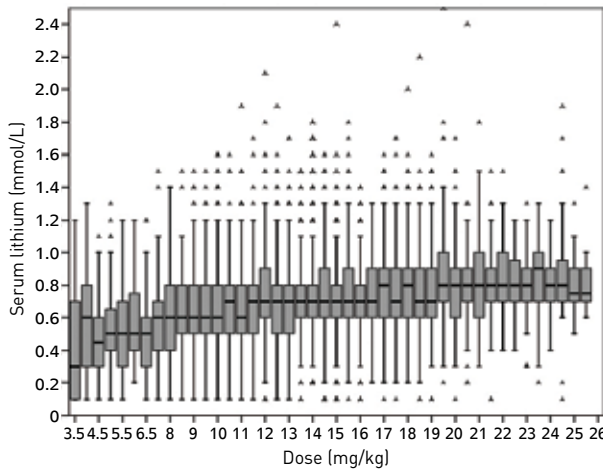
אחת השיטות המקובלות ביותר כיום למדידת היענות היא חישוב ה־proportion of days covered או ה־PDC שמודדת בתיק האלקטרוני של החולה את רכישת התרופה על ידי המטופל והפרופורציה של ימים שבהם הייתה התרופה זמינה בידי החולה. שיטה זו מנצלת את המידע על רכישת התרופות

תוצאות

סך הכול, 2,173 מטופלים התאימו לקריטריונים של ההכללה, ונמדדו אצלם רמות ליתיום 12,873 פעמים. לא נמצא מיתאם בין כמות התרופה שנרכשה לבין הרמות שהושגו, כפי שמודגם בתרשים 1. לדוגמה, במינונים של 5–8 מ"ג/ק"ג על פי כמות הרכישה, הייתה הרמה החציונית 0.5 מיקרומול/ליטר. לעומת זאת, במינון גבוה פי 3–4 (בין 19.5–24.5 מ"ג/ק"ג) הייתה הרמה החציונית 0.8 מיקרומול/ליטר בלבד, דהיינו עלייה של 60% בלבד. תוצאות זהות התקבלו כאשר הוצאו מניתוח הנתונים 1,921 מדידות בחולים עם $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$. תוצאות זהות התקבלו גם כאשר נלקחה רק המדידה הראשונה של כל חולה. בתרשים 2 מודגמות תוצאות אלה בחולה יחיד, שאצלו עלייה משמעותית ברכישה לא הובילה לעלייה כלשהי ברמות הליתיום.

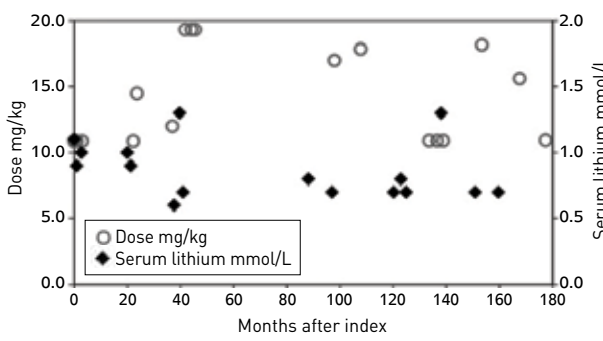
תרשים 1:

התפלגות ערכי רמות ליתיום בדם ביחס למינון של ליתיום שנרכש בין 7-45 ימים לפני המדידה ב-12,873 מדידות של 2,173 חולים



תרשים 2:

רמות ליתיום בדם ומינון התרופה שנרכשה במהלך 180 חודשים לאחר תחילת הטיפול: דוגמה מחולה יחיד



שמופיע בתיק הרפואי על פי הנוסחה הבאה: $PDC = \text{מספר הימים המכוסים על ידי התרופה שנרכשה} / \text{חלקי מספר הימים הכולל בתקופה שנמדדת}$.

בעזרת ה-PDC יכול הרופא לקבוע באמצעות התיק האלקטרוני האם המטופל רכש את התרופה המסוימת במינון המתאים להוראות המרשם שנכתבו לו, והאם מלאי התרופה שרכש מכסה את התקופה שבה הוא אמור להיות מטופל ואשר לה התכוון הרופא. לדוגמה, אם המרשם קורא לטבלייה אחת במינון של 100 מ"ג פעם ביום, ובששת החודשים הבאים רכש המטופל רק 72 טבלייות, הרי שה-PDC שלו הוא 40%.

עם זאת, היענות לרכישת תרופה עדיין איננה מעידה על כך שהמטופל אכן נטל אותה, למרות ההנחה המקובלת שמטופל הרוכש תרופה באופן כרוני וחוזר קרובם לוודאי גם ונטל אותה. לא כך הדבר לגבי מרשם ראשון לתרופה שלא חודש. כדי לאתגר את ההנחה הזו בחרנו לבדוק את יכולת הדיוק של הערכת PDC במחלה שמתאפיינת בחוסר יציבות נפשית ושבה רמה סופרה טראפויטית של התרופה עלולה לסכן חיים. ליתיום קרבונט היא תרופה מהקו הראשון לטיפול בהפרעה דו קוטבית (bipolar disorder). ליתיום אינו עובר חילוף חומרים ופינוי מהגוף תלוי בסינון הכליות ובספיגה מחדש באבוביות הכליה. ספיגתו ופינויו של ליתיום אם הם בעלי קינטיקה מהסדר הראשון (first order), ולכן קיים קשר ישיר וליניארי בין מינון התרופה לק"ג משקל לבין רמות בדם שמושגות על ידה. יתירה מכך, הוכח בעבודות שונות כי מטופלי ליתיום הם בעלי היענות ירודה לתרופה, וזו נמדדה על פי דיווחיהם ודיווחי המטפלים ועל פי מדידת רמות הליתיום בדם [4].

מטרות

מטרת מחקר זה הייתה לגלות האם ה-PDC המחושב מרישום קניות הליתיום אכן משקף את ההיענות לתרופה בחולים שקנו את התרופה בקביעות ושנמדדו להם רמות ליתיום תקופות.

שיטות

מהתיקים האלקטרוניים של חולי מכבי זיהינו מטופלים שנטלו ליתיום קרבונט ושהתקיימו אצלם התנאים הבאים:

- לפחות חמש רכישות רצופות של ליתיום בששת החודשים שלפני בדיקת ליתיום בדם;
- מדידה של לפחות רמת ליתיום אחת ב-7–45 הימים שאחרי הרכישה האחרונה של התרופה;
- קיומו של ערך משקל גוף נתון בשנה האחרונה. המדידה האחרונה נלקחה לחישוב המינון;
- ניתוח רגישות נעשה לאחר הוצאת חולים עם ערכי $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ שנמדדו בארבעת חודשים שלפני בדיקת רמות הליתיום בדם;

הנחת המחקר הייתה שיהיה מיתאם גבוה בין מנת הליתיום שנרכשה (מ"ג/ק"ג/יום) לבין רמת הליתיום בדם, מאחר שבשינוי משקל קינטי (steady state) בתרופה שהקינטיקה שלה היא מסדר ראשון (first order) – קיים מיתאם ישיר בין מינון לרמה.

דיון

שגם נוטל אותן בסדירות. במחקר הנוכחי, למרות רכישה רצופה ומסודרת של ליתיום בחולים אלה, רמות הליתיום שלהם בדם מעידות על כך שלא נטלו את כל מינוני התרופה שרכשו, כלומר היענותם לתרופה (כפי שנמדדה על פי הרמות שלה בדם) לא שיקפה את ה-PDC שלהם. ניתן להסביר את התופעה הזאת על ידי היענות נמוכה ובלתי יציבה לליתיום אצל חולים ביפולאריים רבים כתוצאה ממצבם הנפשי למרות שקנו את התרופה [9,10]. הסיבות שזוהו בסקירה מערכתית כגורמות לבעיות בהיענות הן הבנה לקויה לגבי תפקיד התרופה, צריכת סמים, גישה שלילית לגבי נטילת תרופות, והשפעות לוואי של תרופות המשפיעות על חסרים קוגניטיביים של החולים [11]. הממצאים הנוכחיים מעלים אפשרות לכך שחלק לא מבוטל מחולים אלה אוגרים או לחלופין זורקים חלק מהליתיום שנרשם להם, ואינם נוטלים אותו בהתאם למרשם שלהם בצורה סדירה הניתנת לניבוי. ממצאים אלה אינם מעידים בהכרח על כך שבכל מחלה פסיכיאטרית אין ה-PDC מנבא היענות לתרופה. במחקר שנעשה במכון המחקר והחדשנות של מכבי, הוכח קשר בין ה-PDC לתרופות נוגדות סרטונין (SSRI) לבין היארעות של שברים ב-10,621 נשים שטופלו בתרופות אלה, ו-PDC מעל 80% הגדיל את הסיכון לשברים ב-40% לעומת נשים שהכיסוי בתרופות שלהן היה נמוך מ-21%. כמו כן הודגם קשר ישיר של מנה-תגובה (dose-response) בין מידת הכיסוי בתרופות לפי PDC לבין הסיכון לשברים [12].

לסיכום

השימוש ב-PDC חייב לקבל תיקוף במצבי מחלה שונים, ולא ניתן להניח מראש שהיא תשמש כמדד אמין להיענות בתרופות בכל חולה וחולה.

מחבר מכתב: גדעון קורן

מכון המחקר והחדשנות של מכבי
קויפמן 4, קומה 8, תל אביב 6812509
דוא"ל: Koren_gid@mac.org.il

במהלך העשור האחרון, התקיימו במכון המחקר והחדשנות של מכבי מספר מחקרים שבמרכזם עמדה שאלת התגובה של מטופלים לתרופות מקבוצת הסטטינים. בכל העבודות הללו נמדדה ההיענות של המטופלים לסטטינים על ידי חישוב ה-PDC, בעוד שהתגובה הקלינית נמדדה כמקובל על ידי מעקב אחר רמות LDL.

במחקר שהולכלו בו 87,000 מטופלים בסטטינים, ההיענות לטיפול נמדדה על פי שינויי רמות LDL. נמצא במחקר מיתאם גבוה בין שיעור הירידה ברמות LDL לבין שיעורי ה-PDC, כש-PDC גבוה (רכישת התרופה מעל ל-80%) מביא לירידת LDL בשיעור ממוצע של 54 מ"ג/ד"ל, PDC בינוני (בין 79%-34%) בשיעור של 33 מ"ג/ד"ל ו-PDC (רכישה של פחות מ-34%) בשיעור של 13 מ"ג/ד"ל בלבד. שיעור גבוה יותר של מטופלים עם PDC גבוה השיגו את רמת היעד של LDL [5]. מחקר זה תיקף את השימוש במידע של רכישת סטטינים כמדד אמין לחשיפה לתרופה לאורך זמן.

אותה קבוצת חוקרים הראתה שימוש יעיל ב-PDC לניבוי השפעה מגנה של סטטינים נגד מחלה באמצעות מיתאם גבוה בין שיעור ההיענות לסטטינים על פי PDC לבין ירידה בסיכון לספחת. במהלך מעקב של 5,615 חולי ספחת, אלה שהייתה להם ההיענות הנמוכה ביותר לפי PDC נמצאו בסיכון גבוה יותר ללקות בספחת לעומת אלה שההיענות שלהם הייתה בינונית או גבוהה [6]. באופן דומה, PDC גבוה לסטטינים ניבא שיעור נמוך יותר של תחלואה קרדיוסקולארית ופקקת תסחיפית [7].

השימוש ב-PDC הוכיח את יעילותו גם בהערכת הסיכון להשפעות לוואי מהתרופות; חולים עם PDC גבוה למעכבי ACE הראו ירידה גדולה יותר ברמות ההמוגלובין שלהם [8], וכן נמצא מיתאם בין PDC גבוה לבין סיכון לשברים בחולים המטופלים בתרופות מקבוצת ה-SSRI [9]. התמונה האידיאלית שמצטיירת מהשימוש ב-PDC כמדד להיענות בתרופות תלויה במידה רבה בהנחה הבסיסית שמטופל שקונה באורח סדיר את תרופותיו לאורך זמן – קרוב לוודאי

ביבליוגרפיה

<p>1. Kolberg ES, Adherence as a language game. <i>Int J Clin Pharm</i>, 2017;39:487-490.</p> <p>2. Savitz ST, Stearns SC, Zhou L & al, A Comparison of Self-reported Medication Adherence to Concordance Between Part D Claims and Medication Possession. <i>Med Care</i>, 2017; 55:500-505.</p> <p>3. Ceral J, Habrdova V, Vorisek V & al, Difficult-to-control</p>	<p>arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy. <i>Hypertens Res</i>, 2011;34 :87-90.</p> <p>4. Murru A, Pacchiarotti I, Amann BL & al, Treatment adherence in bipolar I and schizoaffective disorder, bipolar</p>	<p>type. <i>J Affect Disord</i>, 2013;151(3):1003-8.</p> <p>5. Shalev V, Goldshtein I, Halpern Y & Chodick G, Association between persistence with statin therapy and reduction in low-density lipoprotein cholesterol level: analysis of real-life data from community settings. <i>Pharmacotherapy</i>, 2014;34:1-8.</p> <p>6. Chodick G, Weitzman D, Shalev V & Weil C, Amital H-Adherence to statins</p>	<p>and the risk of psoriasis: a population-based cohort study. <i>Br J Dermatol</i>, 2015;173:480-7.</p> <p>7. Shalev V, Goldshtein I, Porath A & al .Continuation of statin therapy and primary prevention of nonfatal cardiovascular events.</p> <p>8. Rabinowich L, Steinvil A, Leshem-Rubinow E & al, Adherence to statins is associated with reduced incidence of idiopathic venous</p>
---	--	--	--

חדש!
ממשפחת קלבטון!

קלבטון פורטה

קפלייה חזקה, בעלת השפעה
כפולה מהרגיל

שלשול? כאבי בטן? גזים? קלקול קיבה? קלבטון ושקט בבטן

הענות גבוהה לטיפול-עוצמה כפולה
כל קפלייה מכילה ריכוז כפול של החומר הפעיל,
Bismuth Subsalicylate 524 mg
**מאפשר נטילת קפלייה בודדת למנה טיפולית,
במקום שתי טבליות.**

מנגנון פעולה ייחודי
שילוב Bismuth Subsalicylate במרכיבים הפעילים מאפשר
פעילות אנטי בקטריאלית ואנטי וויראלית,
יחד עם פעילות אנטי דלקתית ואנטי סקרטורית.

פרופיל בטיחותי גבוה
התרופה אינה פוגעת בפריסטלטיקה של המעי.

מטיילים? קחו אתכם קלבטון פורטה!
מאושר לטיפול ב-Traveler's Diarrhea (TD)



* מתחת לגיל 12 שנים השימוש בהנחיית רופא

Kalbeton forte-007-0717



למידע נוסף www.meditec.co.il | 1-800-800-678

- thromboembolism: real-life data from a large healthcare maintenance organisation. *Heart*, 2012;98:1817-21.
9. Leshem-Rubinow E, Steinvil A, Zeltser D & al, Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy initiation with a reduction in hemoglobin levels in patients without renal failure. *Mayo Clin Proc*, 2012 ;87:1189-95.
10. De Souza C, Vedana KG, Mercedes BP & Miasso AI, Bipolar disorder and medication: adherence, patients' knowledge and serum monitoring of lithium carbonate. *Rev Lat Am Enfermagem*, 2013;21(2):624-31.
11. Velligan DI, Sajatovic M, Hatch A & al, Why do psychiatric patients stop antipsychotic medication? A systematic review of reasons for nonadherence to medication in patients with serious mental illness. *Patient Prefer Adherence*, 2017; 11:449-468.
12. Zucker I, Chodick G, Grunhaus L & al, Adherence to treatment with selective serotonin reuptake inhibitors and the risk for fractures and bone loss: a population-based cohort study. *CNS Drugs*, 2012;26(6):537-47.

כרוניקה

טיפול בשולי השאתות בזמן ניתוח גליומה



להשתמש בו בחדר הניתוח, כדי לקבוע את מצב המוטציות של השאת, ומכאן את הרגישות לתרופות. במחקרים בעכברים, החוקרים מצאו כי כשהזריקו את החומר בצורה של שחרור איטי, ישירות לגליומות המתאימות, העכברים שרדו מן רב משמעותית יותר בעכברים שלא זכו לטיפול. זה צעד ראשון לקראת ניסויים בבני אדם, שעשויים להציב אסטרטגיה נוספת למלחמה בגליומה. איתן ישראלי

בין השאתות המופיעות במוח בקרב מבוגרים, גליומה נפוצה ביותר. ניתוח לכריתת השאת הוא לרוב ליח, אך בהרבה מקרים השאתות חוזרות בשולי חתך הניתוח. יש חומר מעכב גידול שאתות המכוון למנגנון אנזימטי בגליומות מוטנטיות מסוימות, אך הוא רעיל במתן סיסטמי. שאנקר וחב' (PNAS USA 2018;115:E8388) הציעו כי מתן החומר ישירות לשולי החתך מיד עם תום הניתוח, יכול לפתור בעיה זאת. החוקרים פיתחו כלי אבחוני שניתן



לקופת חולים מאוחדת דרושה רופא/ה מחוזי למחוז דרום

דרישות סף:

- רופא/ה מומחה/ית, בעדיפות בתחומי הרפואה הראשונית (רפואת משפחה/ פנימית/ ילדים) בעל ניסיון של 3 שנים לפחות.
- ניסיון בניהול רפואי של 3 שנים לפחות.

יתרון: עדיפות לתואר מוסמך במנהל מערכות בריאות, מנהל ציבורי או מנהל עסקים.

הגדרת תפקיד:

אחריות כוללת לניהול הרפואי במחוז

כפיפות מנהלית:

מנהל המחוז

כפיפות מקצועית:

סמנכ"ל רפואה

קורות חיים נא לשלוח למייל: cvari@meuhedet.co.il

רושמים METFORMIN



אל תשכחו TRIBEMIN

לשיפור ניכר בסיפטומים (2,3). כמו-כן סוכרתיים עלולים לסבול גם מפגיעה בספיגת ויטמינים. לכן, חשוב לרשום לחולי הסוכרת שילוב של ויטמיני B כפי שנמצאים ב-*Tribemin*.

כשתרשמו Metformin אל תשכחו להוסיף *Tribemin*.

TRIBEMIN השילוב היחיד של ויטמינים מקבוצת **B** הרשום כתרופה וכלול בסל הבריאות.

Metformin הינה תרופה הנרשמת לעשרות אלפי סוכרתיים בישראל מדי שנה ופוגעת בספיגה של ויטמין B12 באופן ניכר (1). למטופלים ב-Metformin חיוני לתת תוספת של ויטמין B12.

מחקרים הראו שמתן ויטמינים מקבוצה B לסובלים מפולינוירופתיה בכלל ונוירופתיה סוכרתית בפרט, הביא



References:

1. PDR (2002), p1084
2. Cohen K.L. et al. (1984) Journal of the American Podiatry Association. Vol 74, No. 8, p394-397
3. Stracke et al (1996) Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes. Vol. 104, p311-316.



בריאות מתקדמת אליך
www.meditec.co.il