

# שימוש במדבקות טרנסדרמליות בפגים, יילודים ותינוקות – נייר עמדה

דותן שניו <sup>1,2</sup>BPharm, MSc, אלכסנדרה ליטוין <sup>3,4</sup>PharmD

1. מערך הרוקחות, מרכז רפואי קפלן, רחובות, שירותי בריאות כללית
2. היחידה לטיפול מיוחד ביילוד, מרכז רפואי קפלן, רחובות, שירותי בריאות כללית
3. מערך הרוקחות, מרכז רפואי הדסה, ירושלים
4. היחידה לטיפול מיוחד וטיפול נמרץ ביילוד, מרכז רפואי הדסה, ירושלים

## תקציר

- מדבקות טרנסדרמליות מהוות אמצעי טיפולי נוח ויעיל באוכלוסיית הפגים והיילודים בהיותן דרך נוחה ובלתי-פולשנית למתן תרופות, על אף שאינן מותוות לאוכלוסיה זו באופן רשמי. הואיל וצורת מתן זו מיועדת בעיקר למבוגרים, השימוש בה בטווח המשקלים האופייני לתינוקות ולפגים דורש מתן מינונים חלקיים של התרופה מתוך המדבקה.
- השיטות העיקריות להפחתת המינון המשתחרר מהמדבקה הן חיתוך המדבקה או כיסוי חלקי שלה על מנת להקטין את שטח הפנים שבא במגע עם העור ומשחרר את התרופה. אף אחת מהשיטות הללו אינה נתמכת על ידי יצרני המדבקות והן בבחינת פרקטיקות מקומיות בלתי-מוסדרות.
- על מנת לתת מענה מיטבי, עדכני ואחיד לגבי שימוש נכון במדבקות בתינוקות ובפגים נסקרה הספרות הקיימת בנושא וממנה עולה כי:
  - אין המלצות חזקות ומבוססות לחיתוך מדבקות, ללא קשר לסוג ולמנגנון השחרור של המדבקה.
  - בעוד שחיתוך מדבקה הינו אפשרי במדבקות בעלות מבנה מסוים, כיסוי חלקי של המדבקה הינו פרקטיקה שניתן להשתמש בה עבור כל סוגי המדבקות.
- לפיכך, המלצת נייר עמדה זה היא להימנע מחיתוך מדבקות טרנסדרמליות ולהעדיף הקטנה של שטח המדבקה על ידי כיסוי חלקי של המדבקה/העור בתחבושת אוטמת, ובאופן זה להתאים את כמות החומר הפעיל המשתחררת ממנה למשקל התינוק.

## מבוא

מדבקות טרנסדרמליות (Transdermal patches, מדבקות מלעוריות) הן מדבקות המכילות תרופה המיועדת למתן דרך העור בקצב קבוע. מדבקות אלו מהוות דרך נוחה למתן סיסטמי של תרופות באופן פסיבי, לאורך זמן וללא צורך בטכניקה פולשנית. על כן, צורת מתן זו יכולה להגדיל את היענות המטופל לטיפול התרופתי ו/או לאפשר טיפול תרופתי במקרים שבהם דרכי מתן נפוצות יותר כגון מתן פומי או תוך-ורידי אינן רצויות או אפשריות. עם זאת, רק תרופות מסוימות זמינות למתן דרך העור, מכיוון שספיגה סיסטמית מספקת דרך העור מצריכה תכונות פיזיקו-כימיות מסוימות (משקל מולקולרי נמוך, מסיסות גבוהה בתמיסת המקור, מקדם חלוקה בינוני-גבוה)<sup>1</sup> ופיתוח של פורמולציה מתאימה. מספר דוגמאות למדבקות טרנסדרמליות מופיעות בטבלה 1.



## טבלה 1: תרופות נפוצות שזמינות בצורת מדבקות טרנסדרמליות<sup>2</sup>

התוויה		שם מסחרי	חומר פעיל	קבוצה פרמקולוגית
פגים/יילודים	מבוגרים			
--	טיפול הורמונלי חלופי	Evra, Evorel	Estradiol	נגזרות הורמונים
--	טיפול הורמונלי חלופי	Androderm*	Testosterone	
--	טיפול ב-ADHD	Daytrana*	Methylphenidate	סימפטומימטים
--	שיכוך כאב	Butrans	Buprenorphine	משככי כאבים
שיכוך כאב		Fenta, Fentadol	Fentanyl	אופיאטיים
הרחבת כלי דם	טיפול בתעוקת חזה	Nitroderm	Nitroglycerin / glyceryl trinitrate	מרחיבי כלי דם
ריור-יתר	בחילות, 'מחלת ים'	Scopoderm	Scopolamine / hyoscine hydrobromide	אנטיכולינרגים

\* תכשיר שאינו רשום בישראל

מדבקות טרנסדרמליות נמצאות בשימוש כבר מספר שנים בפגיות שונות ברחבי הארץ. עם זאת, רובן המוחלט כלל אינו מותווה לשימוש באוכלוסייה זו ולא ניתן למצוא מידע רשמי בעלוני התרופות בנוגע למינונים ודרך מתן באוכלוסייה זו. על כן, השימוש במדבקות טרנסדרמליות בפגים ויילודים נחשב off-label ומצריך טופס 29-ג'. יש לציין כי גם הספרות הרפואית הקיימת בנושא מוגבלת בהיקפה בשל הקשיים האתיים והטכניים בביצוע מחקרים גדולים ואיכותיים באוכלוסיית היילודים<sup>3</sup>.

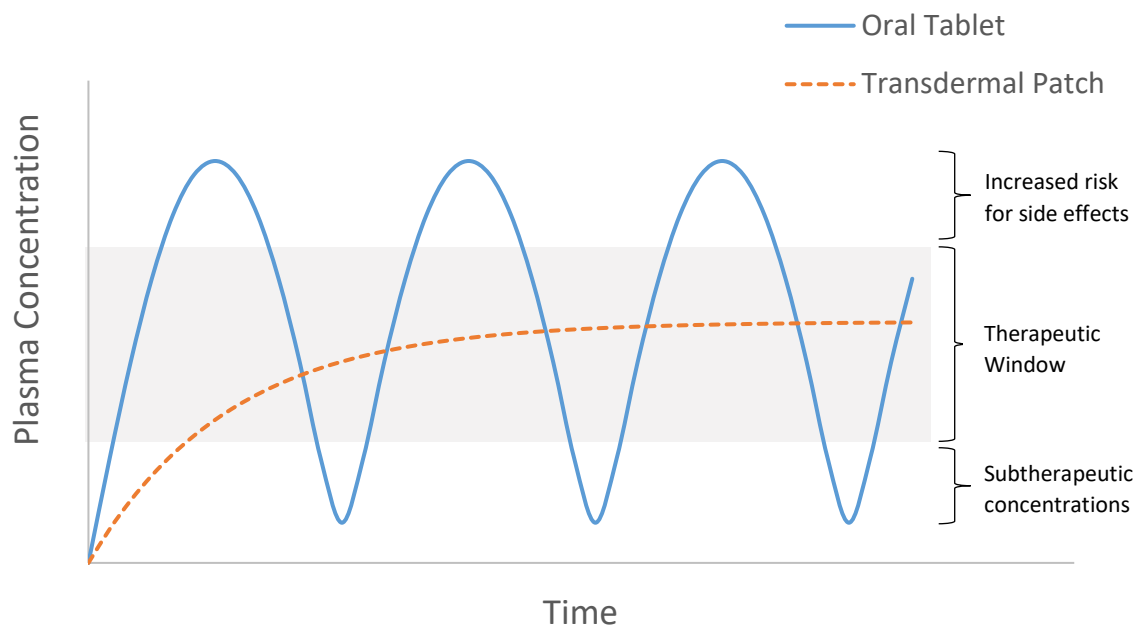
הואיל ובמרבית המקרים נדרש עבור התינוק מינון נמוך ממה שהמדבקה מיועדת לספק, אנשי צוות רפואי נוהגים לבצע התאמות על פי פרוטוקולים או פרקטיקות מקומיות, לרוב באמצעות חיתוך המדבקה (על אף שמרבית היצרנים אוסרים על כך) או כיסוי חלקי שלה. מלבד התייחסות קצרה לטיפול במדבקות פנטניל במינון חלקי בערך בוויקיפואה בשם "כאב – שימוש במדבקות פנטניל"<sup>4</sup>, לא ידוע לנו על הנחיות רוקחיות ישראליות אחידות בנושא, וזו המוטיבציה לכתיבת נייר עמדה זה.

מטרת סקירה זו היא להסביר את הרקע לשימוש במדבקות בפגיה/תינוקיה, יתרונות וחסרונות של שימוש במדבקות, וכיצד מומלץ להשתמש בהן בהעדר מידע רשמי על שימוש באוכלוסיית הפגים והיילודים. סקירה זו **אינה** מיועדת להוות מדריך מלא לטיפול בפגים/תינוקות במדבקות טרנסדרמליות, ולכן אינה כוללת מידע תרופתי נוסף כגון מינונים, תופעות לוואי או שיקולים קליניים לבחירת טיפול זה על פני אחר, אלא מתמקדת בהמלצות לשימוש נכון במדבקות כשעולה הצורך בכך.

### מדוע כדאי להשתמש במדבקות בתינוקות ופגים

1. מדבקות עוקפות את מערכת העיכול, ולכן אינן מושפעות מהפיסילוגיה של מערכת זו או משינויים התפתחותיים/פתופיסיולוגיים שעשויים להתרחש בה. גורמים שמשפיעים על מתן פומי של תרופות כגון: חומציות הקיבה, מעבר ראשוני בכבד (first-pass effect), מצבי צום/הגבלת נפח הזנה פומי, הפרעות ברפלקס הבליעה, נוכחות צינורות הזנה ועוד<sup>5,6</sup>, אינם משפיעים כלל על מתן תרופות באופן טרנסדרמלי.
2. מדבקות הינן דרך מתן לא-פולשנית, ולכן אינן מלוות בסיכון לזיהומים, אי-נוחות וכאב הנובעים מדקירה למתן תוך-וריד/תוך-שרירי<sup>7</sup>. בנוסף, לא נדרשת הכנה כלשהי למתן, כגון הרכבת עירוי.
3. מדבקות מאפשרות מתן מינון מוגדר בקצב קבוע, ובדרך כלל לפרקי זמן יחסית ארוכים (למשל, מדבקות פנטניל מיועדות לשימוש במשך 72 שעות<sup>8</sup>). תכונה זו מקלה על הטיפול הסיעודי

- בתינוק ומשמרת רמות תרופה קבועות (מצב יציב) לאורך זמן. **איור 1** מציג באופן סכמטי השוואה בין מתן פומי למתן במדבקה.
4. בשל נוחות השימוש, ניתן במידת הצורך להמשיך להשתמש במדבקות גם מחוץ למסגרת אשפוזית או מרפאה, קרי, מתן על ידי ההורים לאחר הדרכה, ללא צורך בהתערבות של גורם רפואי נוסף ו/או המשך אשפוז.
5. במצבים מסויימים של טיפול תומך (Palliative care), טיפול תרופתי באמצעות מדבקה יכול להוות אפשרות טיפול מועדפת בשל היותה לא פולשנית ולא מכאיבה. פרקטיקה זו נהוגה גם במבוגרים ונתמכת על ידי ה-EAPC (European Association for Palliative Care) לצורך שימוש באופיואידים לטיפול בכאב ממקור סרטני<sup>9</sup>.



**איור 1:** השוואה בין פרופיל הריכוזים בדם בעקבות מתן פומי (כחול) ומתן בקצב קבוע דרך העור (כתום), על פי Oertel et al. (2007)<sup>10</sup>. השטח האפור מייצג את הטווח התרופיטי של התרופה.

### נקודות שחשוב להכיר טרם שימוש במדבקות טרנסדרמליות בפגים/יילודים

1. כאמור לעיל, מרבית המדבקות אינן רשומות בישראל וגם לא ברשויות בריאות אחרות (FDA, EMA) לשימוש בתינוקות ובפגים, והשימוש בהן באוכלוסיה זאת נעשה בכפוף לתקנה 29-ג', המאפשרת שימוש בתרופה להתוויה לא-רשומה (off-label).
2. המדבקות הזמינות בשוק מיועדות למבוגרים ואינן מתאימות לטווח המשקלים של אוכלוסיית התינוקות והפגים. מסיבה זו גם לא מופיע בספרות הרשמית של היצרן מידע בנוגע למינונים באוכלוסייה זו.
3. באופן רשמי, עבור מרבית המדבקות הנחיות היצרן אינן מתירות חלוקה של המדבקה על מנת לספק מינון נמוך יותר. ישנם מוסדות רפואיים שפיתחו דרכים לעשות זאת (ר' סעיף ['הנחיות שימוש פרקטיות'](#)), אולם אלו פרוטוקולים מקומיים שלא תוקפו ואושרו על ידי איגוד מקצועי מוכר ובר-סמך.

4. כמו כל תרופה שניתנת לתינוקות ופגים, גם מתן תרופה באמצעות מדבקות טרנסדרמליות מצריך התאמת מינון לפרמטרים כגון גיל/משקל/שטח גוף. לא ניתן להתאים את המינון המשתחרר ממדבקה למשקל הגוף באותה רמת דיוק כמו מתן תכשיר IV מכיוון שהמדבקה איננה מיועדת לשימוש כזה<sup>11</sup>. לכן, השימוש במדבקה מצריך ניטור קפדני של התגובה הקלינית לטיפול.
5. האפקט הקליני של תרופה שמשתחררת ממדבקה עלול להופיע לאחר זמן ארוך יותר לעומת דרכי מתן אחרות בשל משך הזמן שלוקח לתרופה להיספג מהעור אל הדם (lag time)<sup>12</sup>. על כן, טיפול זה לרוב אינו מתאים למצב אקוטי ולעיתים תידרש חפיפה עם טיפול אחר עד להשגת אפקט מיטבי<sup>13</sup>. באופן דומה, במידה ומופיעות תופעות לוואי אשר מצריכות הפסקה/החלפה של הטיפול, הן עלולות להימשך עוד פרק זמן מסויים לאחר הסרת המדבקה.
6. מרבית המדבקות הטרנסדרמליות מושפעות מהטמפרטורה בסביבתן, כאשר עלייה בטמפרטורה עלולה לגרום לעלייה בקצב השחרור של החומר מתוך המדבקה, ולהיפך. הואיל ופגים ויילודים עשויים להיות חשופים למקור חום ייעודי כחלק מהטיפול השוטף בהם, כגון מזרן חימום, אינקובטור עם מקור חום עליון ועוד<sup>14</sup>, שימוש במדבקה טרנסדרמלית במקביל עלול לחשוף אותם לכמויות גדולות מהרצוי של החומר הפעיל ולמינון יתר<sup>2,15,16</sup>.
7. מינוני מדבקות ביילודים ופגים מבוססים על ספרות דלה יחסית, אשר ממנה ניתן לגזור מינון כללי לאוכלוסיה זו. עם זאת, תכונות העור וקצב התפתחותו בפגים שונים לעומת יילודים במועד וילדים גדולים יותר (ר' ['היבטים פרמקוקינטיים'](#) להלן), ולכן ספיגת תרופות דרך העור עלולה להיות גדולה יותר באוכלוסיה זו, ואף להוביל למינוני-יתר, גם תחת המינון המומלץ<sup>17</sup>.
8. הנחיות היצרן לשימוש במדבקות לרוב מתייחסות לתנאים 'אופטימליים' – עור יבש, נקי, שלם וללא שיער, מכיוון שאלו התנאים שנבדקו במחקרים קליניים<sup>18</sup>. במקרה שהאיזור המיועד להדבקה אינו עומד בקריטריונים הללו, לא ניתן לשלול השפעה על ספיגת התרופה מן המדבקה ולא ניתן לחזות את השינוי האפשרי בהשפעת הטיפול. כמו כן, הצלחת הטיפול תלויה בין היתר גם במיקום נכון של המדבקה וקיבוע מספק על מנת למנוע הדבקה חלקית/נפילה של המדבקה, שעלולות להשפיע על מידת הספיגה של החומר הפעיל.

### היבטים פרמקוקינטיים

ספיגה של תרופות דרך העור תלויה בתכונותיו ובמידת ההתפתחות שלו. ככלל, העור מתחיל להתפתח בשלב מוקדם של תהליך יצירת העובר, כאשר ההבשלה של האפידרמיס מתרחשת בעיקר בשבועות 24-34 להיריון. השכבה הקרנית (*stratum corneum*) היא האחראית לחסימה הפיזית של מעבר חומרים דרך העור, ולכן בפגים שנולדים טרם שבוע 34, חדירות העור גבוהה יותר בהשוואה לפגים בעלי פגות מאוחרת ויילודים<sup>19</sup>. עם זאת, לאחר הלידה תהליך ההתפתחות של העור מואץ, ותוך כשבועיים מהלידה, שכבת האפידרמיס כבר דומה מבחינה היסטולוגית לאפידרמיס של תינוק שנולד במועד<sup>20</sup>.

ישנם מספר הבדלים בין העור של פגים ויילודים לעומת מבוגרים, חלקם מפורטים בטבלה 2 שלהלן<sup>19,21,22</sup>:

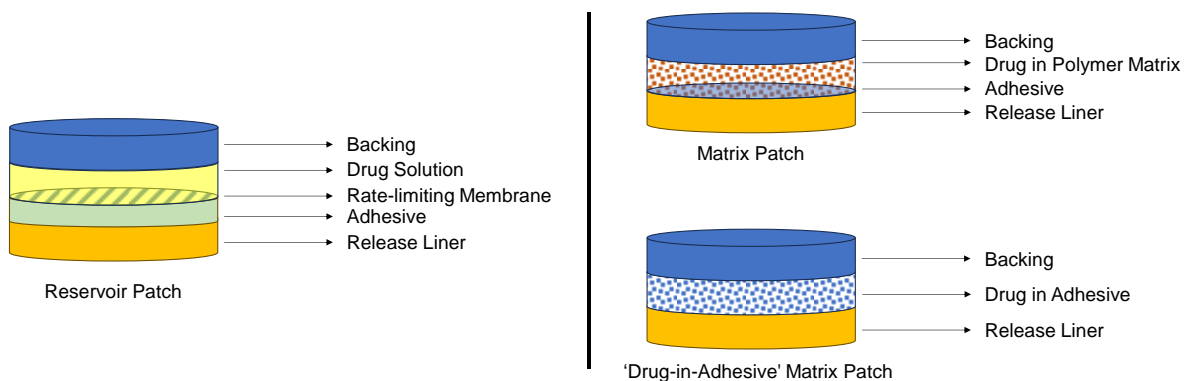
## טבלה 2: הבדלים בתכונות העור בין פגים/יילודים ומבוגרים

מבוגרים	פגים/יילודים	
עבה	דק	עובי האפידרמיס
נמוכה	גבוהה	זרימת דם היקפית
גבוהה	נמוכה	תכולת ליפידים
נמוכה	גבוהה	תכולת מים
נמוך	גבוה	pH

על כן, הספיגה דרך העור אצל פגים ויילודים צפויה להיות גדולה יותר לעומת מבוגרים, עקב זרימת דם גדולה יותר לרקמות התת-עוריות, שכבת שומן דקה יותר וספציפית בפגים, חדירות מוגברת של העור בשל אי-בשלות של האפידרמיס.

### סוגי מדבקות נפוצים

ישנם מספר סוגי מבנים של מדבקות טרנסדרמליות, אשר משפיעים על קצב שחרור התרופה מתוך המדבקה. מרבית המדבקות הטרנסדרמליות מתאפיינות באחד משני המבנים הבאים (איור 2): מדבקות מאגר (Reservoir patch) או מדבקות מטריקס (Matrix patch), כאשר מדבקות מטריקס יכולות להיות מדבקות שבהן החומר הפעיל מפוזר בתוך פולימר חצי-מוצק או מדבקות שבהן החומר הפעיל נמצא בתוך שכבת הדבק ('תרופה בדבק', drug-in-adhesive patch)\*, בין אם בשכבה אחת או יותר (Multilaminate). מבנה המדבקה משפיע על קצב השחרור של התרופה מתוך המדבקה וכתוצאה מכך על משך השימוש בה, וגם משפיע על מאפיינים אחרים של המדבקה, כגון עובי, גמישות ונוחות השימוש באופן כללי<sup>2,23</sup>. חשוב לציין כי ללא קשר לסוג המדבקה, כיוון התנועה של החומר הפעיל הינו מאונך למישור המדבקה, כפי שניתן לראות באיור מספר 3.

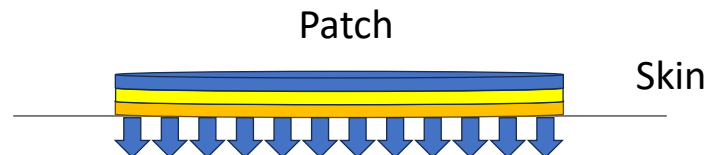


**איור 2:** מבנה מדבקת מאגר (משמאל), מדבקת מטריקס (ימין למעלה) ומדבקת 'תרופה בדבק' (ימין למטה), על פי Adep et al. (2021)<sup>23</sup>.

מדבקת מאגר מורכבת משכבה חיצונית (backing), ומתחתיה נמצאת שכבה של תרופה אשר מהווה את המאגר. לשכבת התרופה צמודה ממברנה אשר דרכה משתחררת התרופה בקצב קבוע, מתחתיה

\* חשוב לציין כי הטרמינולוגיה בספרות אינה תמיד אחידה - לעיתים מדבקות מטריקס פולימרי ומדבקות 'תרופה בדבק' נחשבות לשני תת-סוגים של מדבקות מטריקס, ולעיתים ההתייחסות אליהן היא כאל שני סוגים נפרדים לחלוטין של מדבקות.

שכבת דבק (adhesive) ומתחתיה שכבת ההגנה (liner/protective lining), אותה יש להסיר ממש לפני הצמדת המדבקה לעור. מדבקת מטריקס כוללת שכבה חיצונית, שכבת פולימר חצי-מוצק שבתוכה מפוזרת התרופה, שכבת דבק, ושכבת הגנה, שהינה חלק נפרד שצמוד לשכבת הדבק ומגן עליה בעת האחסון, ומוסר טרם הדבקת המדבקה על העור (במדבקת drug-in-adhesive, התרופה מפוזרת בתוך שכבת הדבק עצמה).



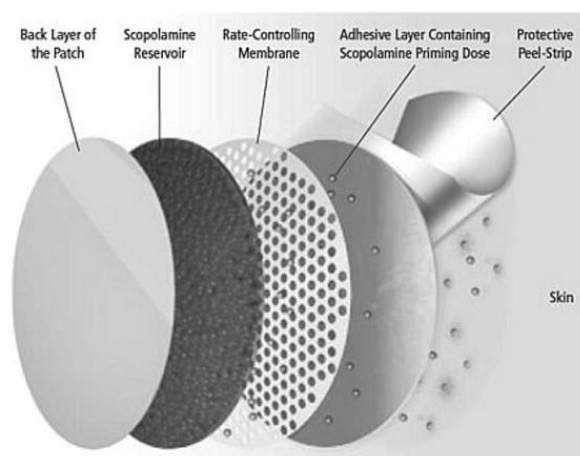
איור 3: כיוון זרימת התרופה מהמדבקה אל העור

### מדבקות שנמצאות בשימוש בפגים בישראל

המדבקות הנפוצות בפגים ויילודים בישראל הן Nitroderm® ו-Scopoderm®, שהינן מדבקות מאגר, ו-Fenta®, שהינה מדבקת מטריקס. כאמור, השימוש בהן באוכלוסיה זו נעשה בכפוף לתקנה 29-ג'.

#### • מדבקות Scopoderm® (Hyoscine hydrobromide):

מדבקת סקופודרם היא מדבקת מאגר שטוחה ועגולה בקוטר של כ-1.8 סנטימטר (ר' איור 4). שטח המגע של המדבקה עם העור הוא כ-2.5 סמ"ר והיא מכילה 1.5 מ"ג של Hyoscine/scopolamine, בנוסף למנה "מיידית" של 140 מק"ג המיועדת לזרז את ההגעה למצב יציב. המדבקה משחררת בממוצע 1 מ"ג חומר פעיל על פני 72 שעות, כאשר רמות השיא בפלסמה מושגות לאחר כ-24 שעות<sup>24</sup>. על פי היצרן, האינדיקציה לשימוש היא מניעה של תסמיני מחלת נסיעה, כגון בחילות, הקאות, סחרחורות במבוגרים וילדים מעל גיל 10<sup>25</sup>.



איור 4: מבנה מדבקת Scopoderm<sup>24</sup>

באוכלוסיית הפגים והיילודים (וגם בילדים גדולים יותר עם הפרעות נוירו-התפתחותיות), מדבקת סקופודרם ניתנת לרוב באינדיקציה של ריור-יתר והפחתת הפרשות מדרכי

הנשימה<sup>26,27</sup> או בחילות והקאות לאחר פעולה כירורגית<sup>28</sup>, בשל הפעילות האנטיכולינרגית של החומר הפעיל. סקופודרם נחשבת לאפשרות טיפולית נוחה ביילודים, ובפרט כחלק מפרוטוקול טיפול פליאטיבי, על רקע יעילות ונוחיות השימוש. עם זאת, יש לנקוט זהירות רבה בשימוש שכזה, מכיוון שאין בנמצא ספרות התומכת בכך וקיים סיכון לתופעות לוואי במערכת העצבים המרכזית בעקבות הטיפול<sup>29</sup>.

#### • מדבקות Nitroderm® TTS (Nitroglycerin):

מדבקות ניטרודרם הינן מדבקות מאגר אשר מיוצרות בשתי פורמולציות: TTS 5 ו-TTS 10 (TTS = Therapeutic Transdermal System), כאשר המספר מצייין את הכמות של ניטרוגליצרין במ"ג שמשתחררת מהמדבקה ב-24 שעות. בפגים ויילודים נעשה שימוש במדבקה Nitroderm TTS 5, המכילה בסך הכל 25 מ"ג ניטרוגליצרין ושטחה האפקטיבי (קרי, השטח שמשחרר את התרופה) הוא 10 סמ"ר. בהתאם לאמור לעיל, מדבקה שלמה משחררת 5 מ"ג ב-24 שעות, ומכיוון שבעלון התכשיר מצוין בפירוט כי קצב שחרור התרופה פר סמ"ר הוא קבוע, המנה שמשתחררת פרופורציונלית לשטח המדבקה שמשחרר את התרופה. קצב השחרור הרשום בעלון הוא 20-25 מק"ג/סמ"ר/שעה<sup>30</sup>.

במבוגרים מדבקות ניטרודרם משמשות למניעה של תעוקת חזה, אולם בפגים ויילודים הן בדרך כלל משמשות להרחבת כלי דם, למשל במקרים של איסכמיה של רקמות פריפריות<sup>31,32</sup>. במקרה זה, יש יתרון למתן טופיקלי שמאפשר למקד את האפקט הפרמקולוגי באיזור הפגוע.

מבחינה פרמקוקינטית, רמות ניטרוגליצרין בדם מגיעות למצב יציב תוך כשעתיים מתחילת השימוש במדבקה והינן פרופורציונליות לשטח האפקטיבי של המדבקה. לאחר הסרת המדבקה, הרמות בדם יורדות במהירות – זמני מחצית החיים של ניטרוגליצרין והמטבוליטים שלו הם בסדר גודל של עשרות דקות<sup>30</sup>. חשוב לשים לב לתופעה של התפתחות של סבילות בעקבות שימוש ממושך, ולכן מומלץ להמתין מספר שעות בין הסרת המדבקה והנחת המדבקה הבאה.

#### • מדבקות Fenta® (Fentanyl):

מדבקות פנטה משווקות בישראל במספר מינונים (12, 25, 50, 75 ו-100), אשר מציינים את קצב השחרור של המדבקה במק"ג/שעה. המינון הנמוך ביותר הקיים בישראל (Fenta 12) הינו מדבקה מטריקס אשר מכילה 2.063 מ"ג פנטניל על פני שטח של 3.75 סמ"ר ומשחררת את התרופה בקצב קבוע של 12.5 מק"ג/שעה<sup>8,33</sup>. חישוב פשוט מראה כי קצב שחרור התרופה לסמ"ר הינו 3.33 מק"ג/סמ"ר/שעה.

חשוב לשים לב להבדל בין הכמות הכוללת של פנטניל במדבקה לבין הכמות הכוללת הצפויה להשתחרר מהמדבקה במשך פרק הזמן המומלץ לשימוש (72 שעות): כאמור לעיל, מדבקה Fenta 12 משחררת 12.5 מק"ג/שעה, ולכן במשך 72 שעות היא צפויה לשחרר בסך הכל 900 מק"ג, אולם היא מכילה כמות גדולה בהרבה (2.063 מ"ג = 2,063 מק"ג).

מדבקות פנטניל מותוות למבוגרים וילדים מעל גיל שנתיים לטיפול בכאב כרוני ואינן מתאימות להתוויה של התחלת טיפול (Naïve patients), כאב אקוטי או כאב שמשתנה בקצב מהיר, מאחר ומשך ההגעה למצב יציב (Steady state, ריכוז קבוע של תרופה בדם) הוא ארוך יחסית ויכול לקחת גם עד 17 שעות. מסיבה זו, יש לעבור למדבקה בהדרגה ולרוב בחפיפה עם משכך כאבים אחר כדי לתת מענה הולם לכאב<sup>13,34</sup>. מאותה סיבה, חשוב לנטר את המטופל לתופעות

לזואיאנטראקציות בין-תרופתיות במהלך 24 שעות לאחר הסרת המדבקה, בשל ירידה איטית של רמות התרופה בפלסמה (ר' ['נקודות שחשוב להכיר טרם שימוש במדבקות'](#), סעיף 5 לעיל).

לפיכך, בפגים ויילודים ניתן לשקול שימוש במדבקת פנטניל במקרים מיוחדים שבהם יש יתרון ברור לדרך מתן לא-פולשנית, כגון טיפול פליאטיבי<sup>13</sup>. מכיוון שהזמינות הביולוגית של פנטניל במדבקה הינה כמעט מלאה (92%~ בממוצע), ניתן להתייחס למתן במדבקה כמו למתן תוך-וריד ולחשב את המינון בהתאם.

### האם מותר לחתוך מדבקות טרנסדרמליות?

מרבית היצרנים אינם ממליצים לחתוך מדבקות טרנסדרמליות. בבדיקה שנעשתה בשנת 2009 מול יצרני מדבקות שונים בארה"ב נמצא כי מתוך 29 מדבקות שונות, רק עבור 5 מדבקות (17%) היצרנים מאשרים חיתוך<sup>35</sup>. גם סקירה של עלוני תרופות, ספרות רפואית ופרקטיקה שנערכה על ידי בית הספר לרוקחות של אוניברסיטת מדינת אורגון בארה"ב ופורסמה בשנת 2008 מצאה כי מרבית המדבקות שנסקרו אינן מאושרות לחיתוך<sup>36</sup>.

בבחינה של מבני המדבקות השונים (איור 2) ניכר כי חיתוך של מדבקות מאגר צפוי לפגוע בממברנה קובעת-הקצב, אשר לה חלק אינטגרלי במנגנון השחרור של החומר הפעיל בקצב קבוע שעליו מצהיר היצרן. לעומת זאת, חיתוך של מדבקות מטריקס אינו צפוי לפגוע בקצב השחרור של החומר, מכיוון שמדבקות אלו אינן מכילות ממברנה קובעת-קצב, והתרופה מפוזרת באופן אחיד ו"כלואה" בתוך המטריקס, כך שכמות התרופה המשתחררת מתוך המדבקה פרופורציונלית לשטח המדבקה בפועל. עם זאת, אין מידע בנוגע להשפעה של השוליים החשופים של החלק החתוך על קצב השחרור הכולל של התרופה מתוך המדבקה.

אף על פי כן, בהינתן העובדה שמרבית היצרנים אינם ממליצים על חיתוך מדבקות (גם כשמדובר במדבקות מטריקס), הקושי בהבחנה בין סוגים שונים של מדבקות (מבנה המדבקה לא תמיד מצוין בעלון התכשיר), והסיכון שבמתן מינון לא מדויק עקב חיתוך לא מדויק – על אחת כמה וכמה כשמדובר בתרופות בעלות פוטנציאל סיכון גבוה כגון Fentanyl – ההמלצה בנייר עמדה זה הינה שלא לחתוך מדבקות מכל סוג, ולנקוט בצעדים להפחתת מינון ללא חיתוך, כפי שמפורט להלן בסעיף 'הנחיות שימוש פרקטיות – הפחתת מינון'.

**הבהרה:** כל איש/אשת מקצוע רפואי/רשאי/ת לבחור כיצד לפעול בכל מקרה לפי שיקול דעתו/ה המקצועי, אולם עליו/ה להיות מודע/ת לכך שהיצרנים לא יישאו באחריות לכל נזק שעלול להיגרם כתוצאה משימוש בלתי-מאושר, והאחריות לכך תהיה מוטלת על אנשי המקצוע ו/או המוסד הרפואי שבמסגרתו הם פועלים. בנוסף, חשוב לציין כי במקרים שבהם היצרן מתיר לחתוך את המדבקה באופן מפורש ומספק הנחיות מתאימות לכך, כמובן שניתן לעשות זאת.

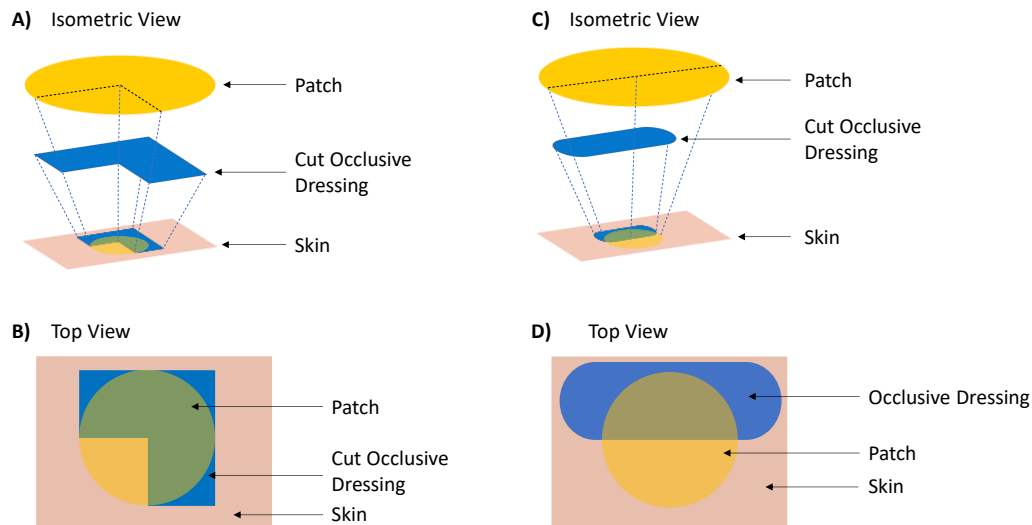


## הנחיות שימוש פרקטיות – הפחתת מינון

כאמור לעיל, מרבית היצרנים אינם ממליצים לחתוך מדבקות על מנת לספק מינון נמוך יותר, ורובם מדגישים שאין להשתמש במדבקות חתוכות או פגומות. לפיכך, מספר מוסדות רפואיים פיתחו עם השנים הנחיות להפחתת מינון של מדבקות מבלי לחתוך אותן (ר' 'נקודות שדורשות התייחסות מיוחדת' לעיל – סעיף 2):

1. רשת SingHealth, שהינה רשת מוסדות רפואיים גדולה בסינגפור, פרסמה מדריך לשימוש במדבקות Scopoderm בילדים<sup>37</sup>. מדריך זה מסביר כיצד ניתן לתת מינון של רבע מדבקה, חצי מדבקה, שלוש-רבעי מדבקה ומדבקה שלמה, באמצעות חיתוך של **שכבת ההגנה** ולא המדבקה עצמה (ר' סעיף 'סוגי מדבקות נפוצים' לעיל) וחשיפה של החלק היחסי הדרוש בלבד.
2. שירות המידע התרופתי של היחידה לפרמקולוגיה קלינית בבית החולים Christchurch בניו-זילנד פרסם דף מידע בנוגע לחיתוך מדבקות<sup>38</sup>, ולשיטתו מדבקות מטריקס ניתן לחתוך, בניגוד למדבקות מאגר. עם זאת, הוא מציין כי מדבקות פנטניל היא מדבקות מטריקס, וישנם מקורות שאינם תומכים בחיתוך עקב הסיכון למתן מינון שגוי של אופיואיד. עבור מדבקות מאגר שלא מומלץ לחתוך, דף המידע מציע לקפל את המדבקה לשניים כאשר החלק הדביק פונה החוצה ולהדביק רק מחצית אחת אל העור תחת קיבוע מתאים, או לחילופין לכסות חלק מהעור באמצעות תחבושת אוטמת ולהדביק את המדבקה כך שחצי ממנה צמוד לעור והחצי השני צמוד לתחבושת.
3. האתר הקנדי [ModifyMeds.ca](http://ModifyMeds.ca), אשר הוקם ומנוהל על ידי הרוקח Dr. Peter Dvorak, עוסק בתרופות שלא ניתן לחצות או לכתוש. במאמר שפורסם באתר<sup>39</sup> מוצע להקטין את שטח הפנים של המדבקה שמשחרר את התרופה ללא חיתוך, למשל באמצעות הדבקת תחבושת אוטמת על העור והדבקת המדבקה על הגבול בין התחבושת לעור, כך שרק חלק מהמדבקה יוצמד לעור. חשוב להצמיד את החלק שאינו מודבק לעור אל התחבושת על מנת לקבע אותו במקומו. ניתן למצוא באתר מידע נוסף לגבי מדבקות טרנסדרמליות<sup>40,41</sup>. גם כאן מומלץ שלא לחתוך מדבקות כאשר נדרש מינון מדויק (למשל עבור אופיואידים, מניעת היריון). בנוסף, נאמר כי אין לחתוך מדבקות מאגר, בעוד שמדבקות מטריקס מסוימות ייתכן שניתן לחתוך, תוך אזהרה כי המינון עלול להיות לא מדויק עקב פיזור לא שווה של החומר במדבקה.
4. במאמר שפורסם על מחקר Drooling Deduction Intervention (DRI), שהינו מחקר רב-מרכזי ואקראי שהשווה את היעילות של scopolamine/hyoscine-i glycopyrronium, תואר השימוש במדבקות Scopolamine במינונים עולים<sup>42</sup>. חלק מכיסוי המדבקה נחתך (לא המדבקה עצמה, מכיוון שמדובר במדבקות מאגר) על מנת לחשוף חלק מהמדבקה בהתאם למינון הדרוש, והמדבקה הוצמדה לעור וכוסתה בתחבושת אוטמת על מנת לקבע אותה במקומה.
5. במכתב לעורך בכתב העת Journal of Pain and Symptom Management מתוארת פרקטיקה של טיטרציה איטית במינונים נמוכים (Mini-Dose) של פנטניל ע"י חציצה בין המדבקה לעור באמצעות תחבושת אוטמת המונחת על העור ועל גביה המדבקה, כך שרק מחצית ממנה באה במגע ישיר עם העור. בצורה כזו, ניתן לשנות את המינון המתקבל פר שעה, ללא פגיעה בממברנה וללא סכנה להרס המדבקה. יש לציין כי השימוש במחקר זה היה במדבקות מאגר (Duragesic®) ולא במדבקות מטריקס<sup>43</sup>.

לאור כל ההצעות לעיל, אנו מציעים להשתמש בתחבושת אוטמת כגון Tegaderm® או Micropore® שתותאם לצורת המדבקה ולמינון הדרוש (רבע מדבקה, חצי מדבקה וכו') ולהדביק את המדבקה עליה. שיטה זו מהווה את הדרך הנוחה והבטוחה ביותר למתן מינון חלקי ממדבקה, כפי שמודגם באיור 5.



**איור 5:** שימוש בתחבושת אוטמת להפחתת מינון המדבקה. **A ו-B:** שימוש בתחבושת Tegaderm®. **C ו-D:** שימוש בתחבושת Micropore® למתן מינון שווה-ערך לחצי מדבקה.

## סיכום

המידע לגבי מתן מינון מופחת של תרופה באמצעות מדבקה טרנסדרמלית הינו מוגבל ולוקה בחסר באופן כללי, ובפרט לשימוש באוכלוסיית הפגים והילודים. עם זאת, מדובר בפרקטיקה נחוצה ולעיתים בלתי נמנעת, שכן ישנם מקרים שבהם מדבקה היא צורת המתן המועדפת, ולפעמים היחידה. מכיוון שמדבקות טרנסדרמליות מיועדות למבוגרים, בילדים ותינוקות קטנים לרוב ישנו צורך לתת מינון חלקי של התרופה מתוך המדבקה.

ככלל, אין לחצות מדבקות מאגר מחשש לפגיעה בממברנה ששולטת בקצב שחרור התרופה ואפקט של dose dumping (מינון-יתר עקב שחרור בלתי-מבוקר של החומר הפעיל), בעוד שסביר להניח שחלק ממדבקות המטריקס ניתנות לחצייה, לפחות באופן תאורטי. עם זאת, מרבית היצרנים מנחים שלא לחתוך מדבקות, ללא קשר למבנה המדבקה ולמנגנון שחרור החומר הפעיל. חשוב לציין שבכל מצב בו ניתנת מנה חלקית של מדבקה, בין אם באמצעות חיתוך או כיסוי, סביר להניח שהמינון המתקבל הוא לא מדויק ויכול להיות נמוך או גבוה מהרצוי, ועל כן מחייב ניטור והתאמה פרטנית בהתאם לקליניקה ולתופעות לוואי.

בסקירת הספרות הנ"ל לא נמצאו המלצות חזקות ומבוססות לחיתוך מדבקות, ללא קשר לסוג ולמנגנון השחרור של המדבקה. חשוב לציין גם כי לא נמצאו מחקרים המשווים חיתוך מול כיסוי באופן ישיר, או מחקרים המעדיפים דרך מתן אחת על פני האחרת. בעוד שחיתוך מדבקה אפשרי רק במדבקות מסוימות, כיסוי המדבקה היא פרקטיקה שניתן להשתמש בה בכל סוגי המדבקות ולכן סביר להניח שהיא בטוחה יותר, מתוך הכרה בסיכון שבחיתוך המדבקה, בזיהוי לא נכון של מבנה המדבקה ובעובדה שיצרני המדבקות אינם תומכים בשיטה זו. לפיכך, המלצתנו היא לכסות חלק מהעור/המדבקה באמצעות תחבושת אוטמת ובכך להפחית את שטח המגע האפקטיבי של המדבקה, קרי השטח שבא במגע עם העור, ללא שינוי המדבקה עצמה. הקטנת שטח המדבקה בצורה כזו מהווה את הדרך הבטוחה ביותר למתן מינון חלקי של התרופה.

## תודות

ד"ר רגינה לשם PharmD, רוקחת קלינית מחלקת ילדים, מרכז רפואי הדסה הר הצופים  
ד"ר אורית פלד PharmD, רוקחת קלינית, מרכז שניידר לרפואת ילדים  
ד"ר רן ניסן PharmD, יו"ר המערך הקליני בארגון הרוקחות בישראל  
פרופ' סמדר אבן טוב פרידמן MD PhD, מנהלת מחלקת נאונטולוגיה, הדסה עין כרם והר הצופים

## מקורות

1. Barry BW. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. *Eur J Pharm Sci.* 2001;14(2):101-114. doi:10.1016/s0928-0987(01)00167-1
2. Pastore MN, Kalia YN, Horstmann M, Roberts MS. Transdermal patches: history, development and pharmacology. *Br J Pharmacol.* 2015;172(9):2179-2209. doi:10.1111/bph.13059
3. Rosli R, Dali AF, Abd Aziz N, Abdullah AH, Ming LC, Manan MM. Drug utilization on neonatal wards: A systematic review of observational studies. *Front Pharmacol.* 2017;8:27. doi:10.3389/fphar.2017.00027
4. Greenbaum M, Schwarzmann P. Pain - Use of Fentanyl Patches. Wikirefua. December 2011. Accessed October 6, 2023. [https://www.wikirefua.org.il/w/index.php/פנטניל/שימוש\\_במדבקות\\_פנטניל/Pain\\_-\\_use\\_of\\_fentanyl\\_patches](https://www.wikirefua.org.il/w/index.php/פנטניל/שימוש_במדבקות_פנטניל/Pain_-_use_of_fentanyl_patches)
5. Neu J, Li N. The neonatal gastrointestinal tract. *Neoreviews.* 2003;4(1):e7-e13. doi:10.1542/neo.4-1-e7
6. Neal-Kluever A, Fisher J, Grylack L, Kakiuchi-Kiyota S, Halpern W. Physiology of the neonatal gastrointestinal system relevant to the disposition of orally administered medications. *Drug Metab Dispos.* 2019;47(3):296-313. doi:10.1124/dmd.118.084418
7. Wu J, Mu D. Vascular catheter-related complications in newborns. *J Paediatr Child Health.* 2012;48(2):E91-5. doi:10.1111/j.1440-1754.2010.01934.x
8. Rafa Laboratories Ltd. Fenta Patch - Israeli Prescribing Information. December 2022.
9. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012;13(2):e58-68. doi:10.1016/S1470-2045(12)70040-2
10. Oertel W, Ross JS, Eggert K, Adler G. Rationale for transdermal drug administration in Alzheimer disease. *Neurology.* 2007;69(4 Suppl 1):S4-9. doi:10.1212/01.wnl.0000281845.40390.8b
11. O'Brien F, Clapham D, Krysiak K, et al. Making medicines baby size: the challenges in bridging the formulation gap in neonatal medicine. *Int J Mol Sci.* 2019;20(11). doi:10.3390/ijms20112688
12. Alkilani AZ, McCrudden MTC, Donnelly RF. Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the stratum corneum. *Pharmaceutics.* 2015;7(4):438-470. doi:10.3390/pharmaceutics7040438
13. New Zealand Child and Youth Clinical Networks (NZCYCN). Pain - management in the palliative patient. New Zealand Child and Youth Clinical Networks (NZCYCN). December 9, 2022. Accessed August 31, 2023. <https://starship.org.nz/guidelines/pain-management-in-the-palliative-patient/>
14. Kyokan M, Rosa-Mangeret F, Gani M, Pfister RE. Neonatal warming devices: What can be recommended for low-resource settings when skin-to-skin care is not feasible? *Front Pediatr.* 2023;11:1171258. doi:10.3389/fped.2023.1171258

15. Weaver JM. Multiple risks for patients using the transdermal fentanyl patch. *Anesth Prog.* 2014;61(1):1-2. doi:10.2344/0003-3006-61.1.1
16. Hao J, Ghosh P, Li SK, Newman B, Kasting GB, Raney SG. Heat effects on drug delivery across human skin. *Expert Opin Drug Deliv.* 2016;13(5):755-768. doi:10.1517/17425247.2016.1136286
17. Linakis MW, Roberts JK, Lala AC, et al. Challenges Associated with Route of Administration in Neonatal Drug Delivery. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55(2):185-196. doi:10.1007/s40262-015-0313-z
18. Specialist Pharmacy Service (SPS). Using transdermal patches safely in healthcare settings. Specialist Pharmacy Service (SPS). May 3, 2022. Accessed November 17, 2023. <https://www.sps.nhs.uk/articles/using-transdermal-patches-safely-in-healthcare-settings/>
19. Oranges T, Dini V, Romanelli M. Skin physiology of the neonate and infant: clinical implications. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2015;4(10):587-595. doi:10.1089/wound.2015.0642
20. Evans NJ, Rutter N. Development of the epidermis in the newborn. *Biol Neonate.* 1986;49(2):74-80. doi:10.1159/000242513
21. Wu PY, Wong WH, Guerra G, et al. Peripheral blood flow in the neonate; 1. Changes in total, skin, and muscle blood flow with gestational and postnatal age. *Pediatr Res.* 1980;14(12):1374-1378. doi:10.1203/00006450-198012000-00023
22. Ku LC, Smith PB. Dosing in neonates: special considerations in physiology and trial design. *Pediatr Res.* 2015;77(1-1):2-9. doi:10.1038/pr.2014.143
23. Adepu S, Ramakrishna S. Controlled drug delivery systems: current status and future directions. *Molecules.* 2021;26(19). doi:10.3390/molecules26195905
24. Pergolizzi JV, Philip BK, Leslie JB, Taylor R, Raffa RB. Perspectives on transdermal scopolamine for the treatment of postoperative nausea and vomiting. *J Clin Anesth.* 2012;24(4):334-345. doi:10.1016/j.jclinane.2011.07.019
25. Baxter Healthcare Ltd. Scopoderm 1.5mg Patch - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc). March 1, 2022. Accessed September 4, 2023. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/13379/smpc>
26. Al Jeraisy M, AlFuraih M, AlSaif R, AlKhalifah B, AlOtaibi H, Abolfotouh MA. Efficacy of scopolamine transdermal patch in children with sialorrhea in a pediatric tertiary care hospital. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):437. doi:10.1186/s12887-020-02336-x
27. Jongerius PH, van den Hoogen FJA, van Limbeek J, Gabreëls FJ, van Hulst K, Rotteveel JJ. Effect of botulinum toxin in the treatment of drooling: a controlled clinical trial. *Pediatrics.* 2004;114(3):620-627. doi:10.1542/peds.2003-1104-L
28. Pergolizzi J, Taylor R, Raffa RB, Zampona G, Annabi HM, Pallaria TJ. Revisiting transdermal scopolamine for postoperative nausea and vomiting. *RRTD.* August 2015:35. doi:10.2147/RRTD.S68198
29. Haug S, Dye A, Durrani S. End-of-Life Care for Neonates: Assessing and Addressing Pain and Distressing Symptoms. *Front Pediatr.* 2020;8:574180. doi:10.3389/fped.2020.574180
30. Novartis Israel Ltd. NITRODERM® TTS (nitroglycerin) – Israeli Prescribing Information. June 2021.
31. Kim J, Lee JW, Kim DY. Analysis of characteristics of peripheral arterial ischemia in premature babies and effects of nitroglycerin patch application. *Child Health Nurs Res.* 2020;26(4):434-444. doi:10.4094/chnr.2020.26.4.434
32. Mosalli R, Khayyat W, Al Qarni S, Al Matrafi A, El Baz M, Paes B. Topical nitroglycerin in newborns with ischemic injuries: A systematic review. *Saudi Pharm J.* 2021;29(7):764-774. doi:10.1016/j.jsps.2021.05.008

33. Rafa Laboratories Ltd. Fenta 12, Fenta 25, Fenta 50, Fenta 75, Fenta 100 Transdermal Matrix Patch - Leaflet Update. December 2022.
34. Delgado-Charro MB, Guy RH. Effective use of transdermal drug delivery in children. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014;73:63-82. doi:10.1016/j.addr.2013.11.014
35. King AR. Evaluation of cutting transdermal drug delivery systems. *Hosp Pharm.* 2009;44(11):993-997. doi:10.1310/hpj4411-993
36. Huynh J, Aebi C. Transdermal Patches: To Cut or Not Cut. 2008;10(8). Accessed October 5, 2023. <https://www.orpdl.org/durm/newsletter/articles/volume10/durv10i8.pdf>
37. Department of Pharmacy. SCOPOLAMINE/HYOSCINE PATCH. *SingHealth*. Published online February 22, 2023. Accessed August 27, 2023. <https://www.singhealth.com.sg/patient-care/medicine/sites/shcommonassets/assets/medication/pdf/scopolamine-hyoscine-ariel-english.pdf>
38. Christchurch Medicines Information Service. Can transdermal patches be halved? Published online May 2023. Accessed August 27, 2023. <http://www.medicinesinformation.co.nz/wp-content/uploads/2023/05/Can-transdermal-patches-be-halved.pdf>
39. Dvorak P. Can Transdermal Patches Be Cut? *ModifyMeds.ca*. Accessed August 27, 2023. <https://www.modifymeds.ca/en/2023/05/16/can-transdermal-patches-be-cut/>
40. Dvorak P. Dos and Don'ts with Patches. Published online August 2021. Accessed August 27, 2023. <https://www.modifymeds.ca/wp-content/uploads/2023/07/segment-370803-checklist-pdf.pdf>
41. Dvorak P. Characteristics of Transdermal Patches. Published online August 2021. Accessed August 27, 2023. <https://www.modifymeds.ca/wp-content/uploads/2023/07/segment-370816-pdf.pdf>
42. Parr JR, Weldon E, Pennington L, et al. The drooling reduction intervention trial (DRI): a single blind trial comparing the efficacy of glycopyrronium and hyoscine on drooling in children with neurodisability. *Trials.* 2014;15:60. doi:10.1186/1745-6215-15-60
43. Peng Y-R, Sun W-Z, Mok MS. Mini-dose titration of the transdermal fentanyl patch--a novel approach by adjusting the area of absorption. *J Pain Symptom Manage.* 2005;30(1):7-8. doi:10.1016/j.jpainsymman.2005.05.002