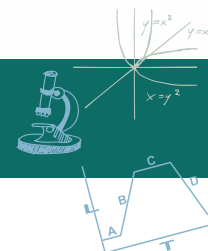




ביופואזה חישובית תרופות | מדריך למורה

שימוש מושכל בתרופות



למורה: רצוי מאוד לוודא שהתלמידים יבינו את המושג ריכוז לפני שהם מתחילים ביחידה זאת, או תוך כדי היחידה.

חלק א: סיפור מקרה על הרעלת פרצטמול

חשיפה ראשונית להתנהלות עם תרופות: סיפור מקרה על הרעלת פרצטמול, מינון, מינון יתר, תדירות, מרשם רופא, מידע חיוני למטופל על תרופות שהוא נוטל

חלק ב: מה קורה לתרופות בגוף?

מסלול ADME, האיברים הקשורים לכל שלב, שינויים בריכוז תרופה בדם, סף ההשפעה של תרופה, סף הרעילות של תרופה והקשר לכבד.

חלק ג: תדירות נטילת התרופה

נטילת טבליות נוספות, חידת החילוון, נטילת תרופות בטוחה

חלק ד: איך להסביר לכל אחד?

משימת קהילה: עלון הסבר

חלק ה: העמקה - איך תרצו את התרופה שלכם?

דרכים למתן תרופות והקשר לריכוז התרופה בדם

תיאור היחידה:

היחידה מתחילה בתיאור מקרה של הרעלת פרצטמול כתוצאה מנטילת התרופה בתדירות גבוהה מזו המומלצת על ידי חברות התרופות (חלק א). במהלך היחידה התלמידים לומדים על המסלול שעוברות תרופות באיברים בגוף והשפעתו על עליית ריכוז התרופה בדם וירידתו (חלק ב). בהמשך (חלק ג), הם לומדים כיצד חברות התרופות ורופאים קובעים את התדירות הבטוחה לנטילת תרופה, כך שריכוזה בדם לא יהיה נמוך מידי מכדי להשפיע, אך גם לא יגיע לרמות גבוהות מידי שיגרמו נזק. לשם כך התלמידים מתבקשים לפתור חידה על חלזונות המטפסים על עץ ומחליקים, ולאפיין בעזרתה תכונה מתמטית מפתיעה של תהליך דעיכה: כאשר המרחק, ובמקרה של התרופה – הריכוז בדם – יורד שוב ושוב למחציתו, הוא מתקבע על ערך מסוים ואינו עובר אותו. בדרך זאת ריכוז התרופה בדם אינו עולה מעבר לריכוזים שעלולים לגרום נזק, ונמנעים מצבים של הרעלת פרצטמול.

בסיום היחידה מתבקשים התלמידים ליצור שני תוצרים: האחד, להסביר את מקרה הרעלת הפרצטמול באמצעות התכונות המתמטיות והמושגים הקשורים למסלול התרופה בגוף שעליהם למדו ביחידה. השני, ליצור עלון הסבר ידידותי למשתמש, שיאפשר לכל אחד להבין עד כמה חשוב להקפיד על ההוראות מחברות התרופות בכל הקשור לתדירות נטילת התרופה.

ילד בן חמש וחצי אושפז במצב קשה כתוצאה מהרעלת פרצטמול

נובמבר 2018

פרצטמול: כינוי לחומר הפעיל בתרופות להורדת חום ושיכוך כאבים, כמו אקמול, דקסמול, נובימול, פראמול (כולן מכילות את אותו החומר הפעיל, אך משווקות בשמות מסחריים שונים בחברות שונות).
למורה: אפשר לציין לתלמידים שטבליה של תרופה מכילה את החומר הפעיל (במקרה זה פרצטמול) וכן חומרים שאין להם פעילות בגוף ומשמשים ליצירת הטבלייה עצמה. לדוגמה: עמילן ושומנים.

לבית חולים "העמק" בעפולה הגיע ילד בן חמש וחצי במצב קשה, כשהוא סובל מבחילות, הקאות, הזעה מוגברת, חולשה ועייפות, ואושפז במחלקת טיפול נמרץ. בדיקות המעבדה הראו פגיעה חמורה בתפקודי הכבד של הילד. אימו סיפרה לצוות הרפואי במיון שהוא סבל מחום שלושה ימים, וקיבל תרופה להורדת חום המכילה פרצטמול. הסתבר שהילד קיבל את התרופה במינון הגדול פי 3 מהמומלץ ובתדירות גבוהה. הרופאים העלו את החשד לפגיעה בכבד בעקבות מינון יתר של התרופה, כלומר להרעלת פרצטמול.

הצוות הרפואי החל מייד בטיפול כנגד הרעלת פרצטמול, אבל הכבד עבר פגיעה קשה, ולכן הועבר הילד לבית חולים "שניידר" במרכז הארץ המתמחה בטיפולי כבד. הוא שהה 36 שעות במחלקת טיפול נמרץ, ולבסוף חל שיפור בתפקודי הכבד. בימים הבאים נערך מעקב אחר תפקודי הכבד של הילד כדי לוודא שאכן הכבד חוזר לפעילות, ולבסוף הוא שוחרר לביתו.

למורה: הטיפול המקובל להרעלת פרצטמול הוא הזרקת N-Acetylcysteine (NAC) לדם. חומר זה הוא חומר מוצא לחלבון מסוים המנטרל את החומרים הרעילים הנוצרים בכבד כתוצאה מפירוק פרצטמול. הזרקת NAC מגדילה את מאגר החלבון המנטרל בכבד ולכן היא מסייעת בנטרול החומרים הרעילים כתוצאה מפירוק פרצטמול. כמו בכל הרעלה, יש לטפל בחומר זה מוקדם ככל האפשר, רצוי עד 8 שעות מנטילת המנה העודפת של פרצטמול.

בפעילות זאת תתבקשו להסביר מדוע התרחש מקרה ההרעלה של הילד. את הידע והתובנות שתצברו תתבקשו לגייס לטובת עלון הסבר כדי להקטין את הסיכוי להתרחשותם של מקרים דומים.
1. משרד הבריאות מחייב את יצרני התרופות לשווק יחד עם התרופה עלון לצרכן. לפניכם העלון לצרכן המלווה תרופות המכילות פרצטמול.

למורה: ניתן להביא לשיעור (או לבקש מתלמידים להביא) עלונים לצרכן מתרופות שיש להם בבית (לא חובה שהעלונים יהיו של תרופה מבוססת פרצטמול). לחלופין, אפשר להציג את העלון המופיע בעמ' 22. רצוי מאוד להחזין את התחושות של התלמידים כשהם רואים לראשונה את העלון עם שאלה כמו: מה אתם מרגישים כשאתם רואים עלון כזה? תשובות אפשריות יכולות להיות: זה המון לקרוא, הכתב קטן מידי, קשה להבין, זה מסובך ועוד. בסוף היחידה שבים לעלון לצרכן בכדי לראות איך אפשר להנגיש אותו.

- אילו פרטים רשומים בעלון לגבי הרכב התרופה והמינון המומלץ לגילכם?
- מדוע פרטים אלה חשובים לדעתכם?
- כמה טבליות מותר לקחת ביום ובאיזו תדירות (בגילכם)?
- מטופלת שאלה את הרופא אם היא יכולה ליטול 4 טבליות יחד כי החום הגבוה גורם לה לסבל רב. מה הייתם עונים לה ומדוע? בתשובתכם היעזרו בכתבה.

התלמידים יכולים לענות מגוון של תשובות. יש לקבל כרע את כולן.

2. איזה מידע על תרופה חשוב לדעתכם לדרוש מחברת התרופות המייצרת אותה?

למשל, כמה טבליות אפשר לקחת בבת אחת ובאילו מרווחים.

למורה: המידע שיעלו כאן התלמידים מתקשר ישירות להמשך הפעילות. בחלק ב' הם ילמדו על סף הרעילות של תרופה ועל סף ההשפעה (הפעילות) שלה.

3. כאשר אנו נוטלים תרופה, או רופא רושם לנו תרופה, אנו מעוניינים שהתרופה תפעל באופן מיטבי, ותגרום כמה שפחות נזק לגוף. מה מהמידע שדרשתם מחברת התרופות יעזור לקבוע מינון שישמור על תנאים אלה?

חלק ב': מה קורה לתרופות בגוף?

בשלב הבאים של הפעילות מוצגים מאפיינים של תרופות, שבעזרתם קובעים רוקחים ורופאים את כמות התרופה ואת התדירות שבה יש ליטול אותה. העיקרון המנחה לקביעת כמות ותדירות הוא איזון בין הפעילות המיטבית של התרופה לבין הקטנת הנזק לגוף ככל שאפשר. בעזרת הפעילות תאספו נתונים על התרופה פרצטמול, שיאפשרו לכם להסביר את מקרה הרעלה של הילד בן החמש וחצי.

בסרטון נראה המסלול שכל תרופה הנלקחת דרך הפה עוברת בגוף, במקרה זה – טבלייה של אספירין.

למורה: אמנם הסרטון מראה את המסלול של אספירין בגוף אבל מסלול זה דומה לכל התרופות הנלקחות דרך הפה, ובכלל זה גם פרצטמול.



במסלול כזה עוברות התרופות ארבעה תהליכים, הנקראים יחד **ADME**:

ספיגה (Absorption) - ממערכת העיכול לדם

פיזור (Distribution) - מנוזל הדם דרך נימי הדם לתאי הגוף

פירוק (Metabolism) - באמצעות תהליכים כימיים בתאי הכבד

הפרשה (Excretion) - בנוזל השתן

1. על פי הסרטון, רשמו לפי הסדר את התחנות (האיברים) שבהן עוברת תרופה בגוף לפני הפיזור לרקמות הגוף ואחריו.

לפני הפיזור לכל רקמות הגוף: קיבה, מעי, כלי דם, כבד, לב

לאחר הפיזור לכל האיברים והרקמות בגוף: כליה, שלפוחית שתן

2. אילו תהליכים (ספיגה, פיזור, פירוק, הפרשה) מגדילים את ריכוז התרופה בדם? אילו מקטינים אותו?

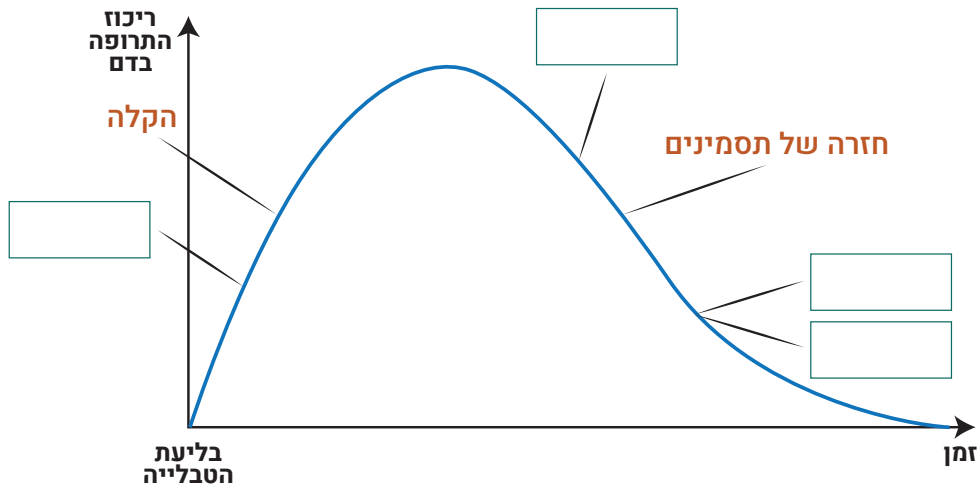
תהליך הספיגה מגדיל את ריכוז התרופה בדם. פיזור, פירוק והפרשה מקטינים את ריכוזה בדם.

לאחר נטילת תרופה עובר פרק זמן מסוים עד שהתרופה מתחילה להשפיע והחולה מרגיש הקלה בתסמינים של המחלה. כאשר המחלה חמורה, למשל כשטמפרטורת הגוף גבוהה ההקלה מתבטאת בכך שהתסמינים רק יורדים בעוצמתם, לדוגמה – החום נמוך יותר. בשלבים שבהם ריכוז התרופה בדם הולך ויורד, מגיע שלב מסוים שבו התסמינים מחמירים שוב, ותחושת ההקלה חולפת.

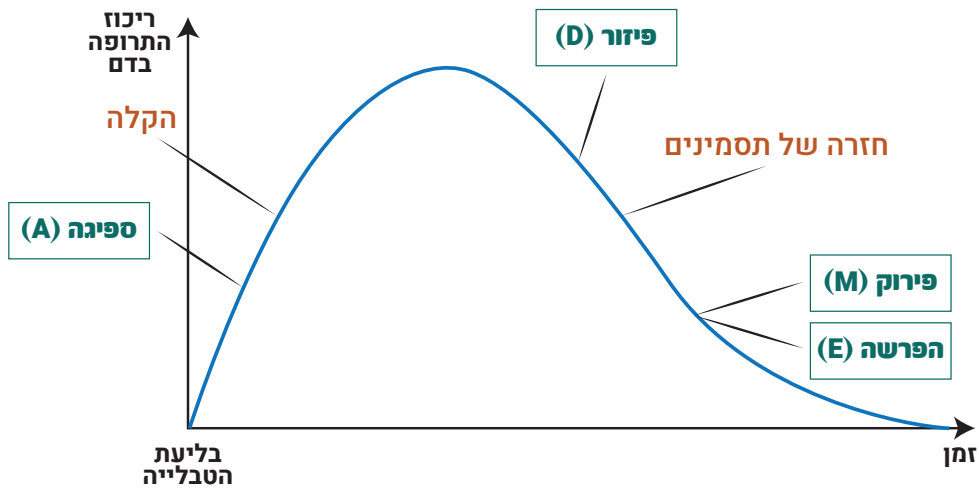
בגרף שבאיור 1 מוצג ריכוז של תרופה כלשהי בדם לאורך זמן. התאימו בין התהליכים פיזור, פירוק, הפרשה, ספיגה לבין המקטע המתאים להם בגרף.

למורה: כפי שנאמר לעיל, רוב התהליכים מתרחשים במקביל. לדוגמה, אמנם תרופה נספגת עדיין מהמעי, אבל כבר מתחיל פיזור התרופה בכל תאי הגוף. לכן, התאמת התהליכים לחלקים השונים בגוף שבאיור 1 נעשית על פי התהליך העיקרי המתרחש באותו זמן. למשל, בתחילה חלה בעיקר ספיגה של התרופה לדם, ופחות פירוק שלה בכבד. בהמשך, לאחר שרוב התרופה כבר נספגה לדם, חלים יותר תהליכי פירוק והפרשה מאשר ספיגה.

איור 1: ריכוז תרופה בדם לאורך זמן



תשובה:

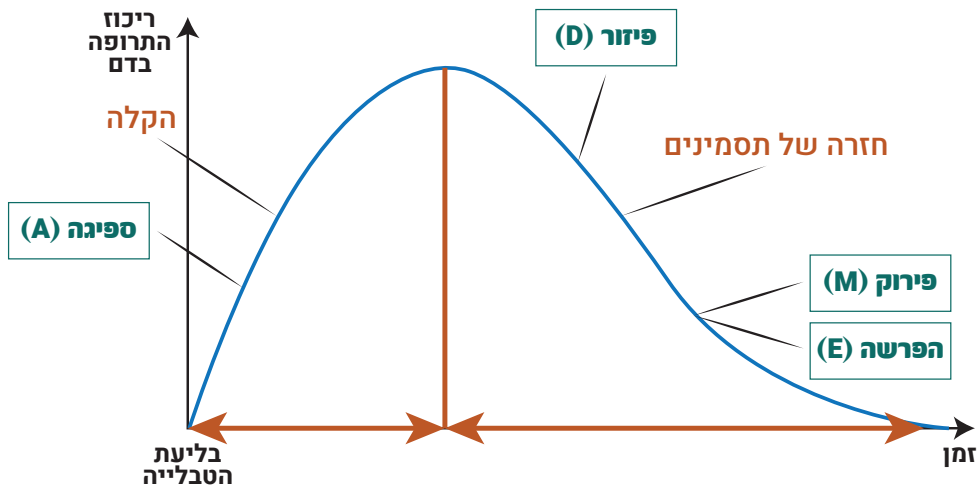


3. הביטו בגרף שבאיור 1:

א. האם הגרף סימטרי?

הגרף אינו סימטרי: הצד השמאלי - בו הגרף עולה תלול יותר מהימני בו הגרף יורד.

ב. איזה תהליך מתרחש מהר יותר - עליית הריכוז בדם או ירידת הריכוז בדם? הסבירו את תשובתכם באמצעות הגרף. **עליית הריכוז בדם מתרחשת מהר יותר. אפשר להסיק זאת מהשיפוע התלול יותר של העקום העולה. דרך נוספת להביט על זה: פרק הזמן שעובר מבליעת הטבלייה עד שיא הגרף הוא קצר יותר מפרק הזמן משיא הגרף ועד שהריכוז יורד שוב ל-0 (ע"פ המרחקים מהאנך שיורד מנקודת השיא לבין כל אחת מנקודות החיתוך של העקום עם ציר X).**



מסלול התרופה פרצטמול בגוף

בגרף שבאיור 1 מוצג מודל כללי למסלול תרופה בגוף.

לפניכם איור 2 המתאר, לאורך זמן, את ריכוז הפרצטמול בדם של מתנדב בוגר עם מחלת חום, שנטל טבלייה של 500 מיליגרם (חצי גרם) פרצטמול להורדת חום, והסכים להשתתף בניסוי. כל אחת מהנקודות המופיעות על העקום בגרף מייצגת נטילת דגימת דם מהמתנדב בניסוי. איור זה ילווה אתכם גם בהמשך היחידה.

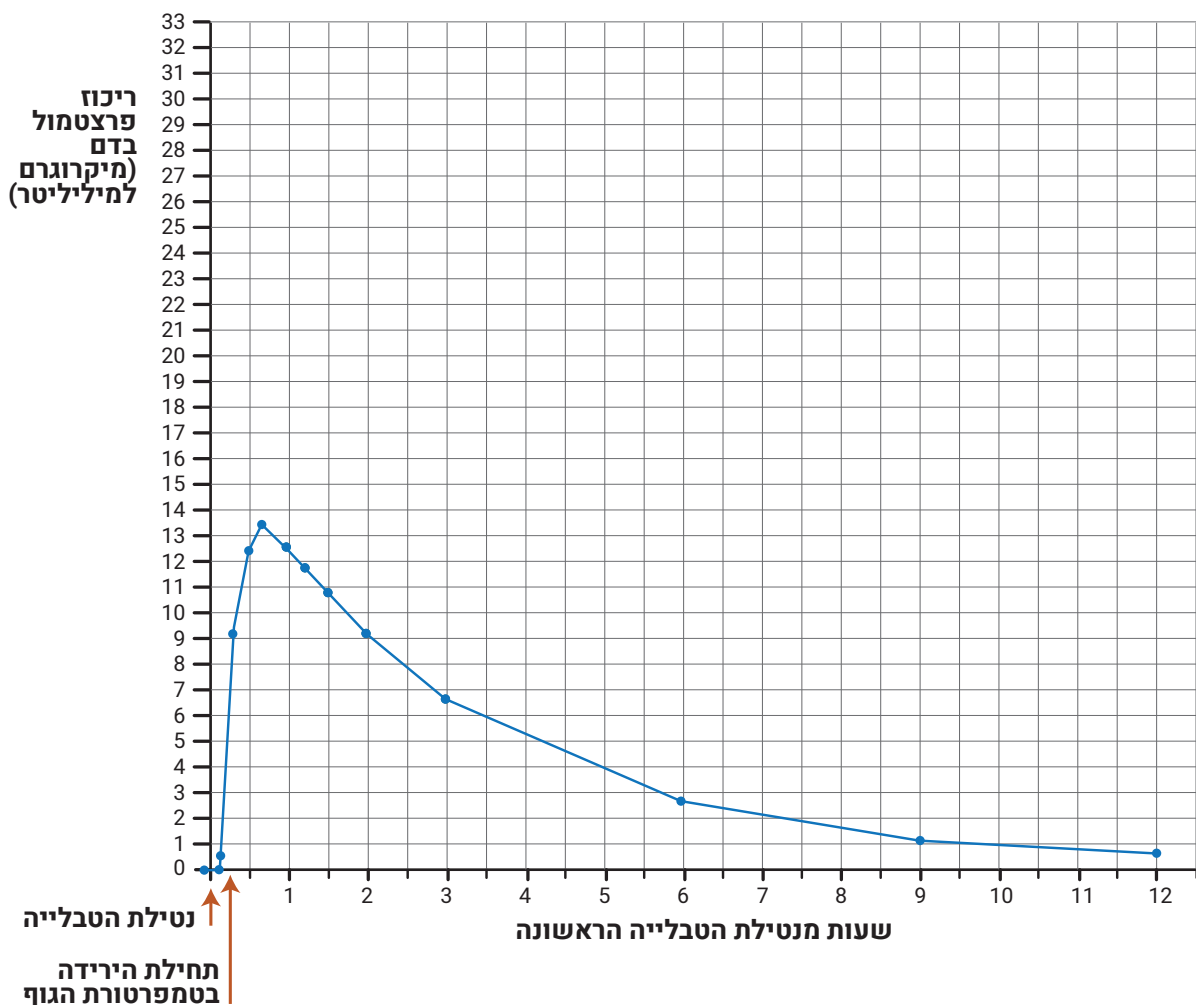
למורה:

1. כל אחת מהנקודות המופיעות על העקום בגרף מייצגת נטילת דגימת דם מהמתנדב בניסוי.
2. כאשר נוטלים שתי טבליית במקום טבלייה אחת, מתקבל ריכוז גבוה יותר של התרופה בדם, ומשך ההשפעה של התרופה גדל.

בגרף זה ריכוז הפרצטמול בדם מוצג ביחידות מיקרוגרם למיליליטר.

מיקרוגרם הוא מיליונית הגרם, כלומר $\frac{1}{1,000,000}$ גרם, או 0.000001 גרם. 13.4 מיקרוגרם למיליליטר הם 13.4 מיליונית הגרם למיליליטר.

איור 2: ריכוז פרצטמול בדם לאורך זמן מנטילת הטבלייה



למורה:

הגרף באיור 2 מציג תוצאות אישיות של מתנדב. תהליכי הספיגה, הפיזור, הפירוק וההפרשה של תרופה מסוימת שונים מעט מאדם לאדם. לכן, הגרף יראה מעט שונה אם ייבדק מתנדב אחר שנטל פרצטמול. עם זאת, קיים טווח זמנים שבו נמצאים רוב האנשים, ועל פיו קובעות חברות התרופות את ריכוז החומר הפעיל בתרופה ואת המינון המומלץ. איור 2 ילווה את התלמידים לאורך היחידה. [ניתן להדפיס אותו בנפרד](#) ולהנחות את התלמידים להביא אותו איתם לשיעורים.

- א. מהו הריכוז המרבי של התרופה בדמו של המתנדב? **כ-13.4 מיקרוגרם למיליליטר**
- ב. כמה זמן עבר מרגע נטילת התרופה ועד שריכוזה בדם היה מרבי? **כארבעים דקות**
- ג. איזה שלב (ספיגה, פיזור, פירוק, הפרשה) מתאים לפרק הזמן שעובר מרגע נטילת התרופה ועד הגעתה לריכוז המרבי בדם? **ספיגה**
- ד. הריכוז שממנו ואילך מתחילה התרופה להשפיע מכונה **סף ההשפעה** של התרופה. טמפרטורת הגוף של המתנדב החלה לרדת לאחר כ-15 דקות. מהו ריכוז התרופה בדם בזמן זה (בסף ההשפעה)? **5.4 מיקרוגרם למיליליטר**

למורה: פרק הזמן מנטילת הטבלייה ועד שהיא מתחילה להשפיע משתנה מאדם לאדם ולעיתים תלוי בנסיבות המחלה.

- ה. על פי תשובותיכם לסעיפים א ו-ד, האם חשוב שהתרופה תגיע לשיא הריכוז בדם (נקודת המקסימום) כדי שהמתנדב יתחיל לחוש הקלה? מדוע? **לא, כי סף ההשפעה נמוך מנקודת המקסימום.**
- ו. מדוע לדעתכם חשוב שריכוז התרופה בדם של החולה יעבור את סף ההשפעה?
- העלייה מעבר לסף ההשפעה חשובה כדי להאריך את הזמן שבו משפיעה התרופה ויוצרת הקלה בתסמינים. אם ריכוז התרופה בדם יגיע לשיאו בריכוז של סף ההשפעה, מהר מאוד יתחיל ריכוזה בדם לרדת, וכאשר ירד מתחת לסף ההשפעה התרופה כבר לא תקל על החולה. כמו כן, בריכוז סף ההשפעה חלה הקלה מסוימת בתסמינים (כמו למשל תחילת הירידה בטמפרטורת הגוף) אולם היעילות המרבית של התרופה עשויה להיות בריכוזים גבוהים יותר של התרופה בדם (שבהם, למשל, התרופה מורידה עוד יותר את טמפרטורת הגוף).**
- ז. מלאו בטבלה הבאה את הנתונים שמצאתם בשלב זה על פרצטמול. הקפידו לציין את היחידות המתאימות. טבלה זו תלויה אתכם בהמשך.

למורה: התלמידים יכולים למלא בשלב זה רק את הנתונים שמצאו: ריכוז מרבי בדם וריכוז סף ההשפעה. בהמשך היחידה הם ימלאו את שאר הנתונים.

מאפיין	נתונים
ריכוז מרבי בדם	13.4 מיקרוגרם למיליליטר
ריכוז סף ההשפעה	5.4 מיקרוגרם למיליליטר
משך ההשפעה	
ריכוז סף הרעילות	

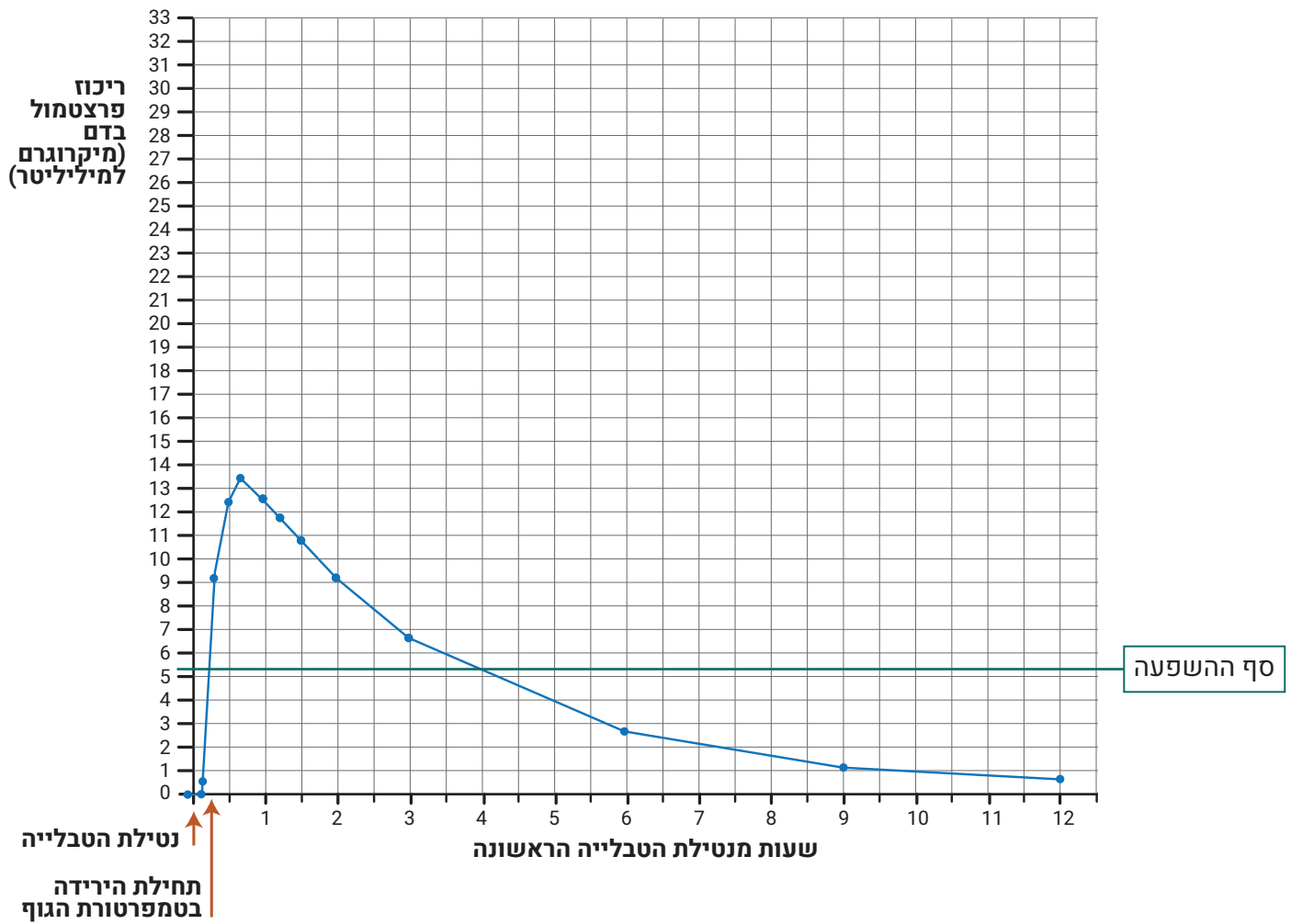
סף ההשפעה הוא ריכוז התרופה בדם שממנו ומעלה **מתחילה** התרופה להשפיע על התסמינים של החולה ותהיה הקלה מסוימת.

בריכוז סף ההשפעה חלה **הקלה מסוימת** בתסמינים (כמו למשל תחילת הירידה בטמפרטורת הגוף) אולם היעילות המרבית של התרופה עשויה להיות בריכוזים גבוהים יותר של התרופה בדם (שבהם, למשל, התרופה מורידה עוד יותר את טמפרטורת הגוף).

באופן דומה, כשההשפעה הולכת ופוחתת בהדרגה החולים מתחילים לחוש בתסמינים עוד לפני שריכוז התרופה מגיע שוב לסף ההשפעה.

5. א. באיור 2, סמנו בגרף קו מקביל לציר ה-x, שמתאים לסף ההשפעה. היעזרו בדף המלווה.

תשובה



ב. לאחר כמה שעות מנטילת הטבלייה תתחיל טמפרטורת הגוף של המתנדב לעלות שוב? הסבירו את תשובתכם. **לאחר כ-4 שעות. בנקודת זמן זאת ריכוז התרופה כבר יורד מתחת לסף ההשפעה ולכן טמפרטורת הגוף מתחילה לעלות.**

למורה: בהנחה שהמתנדב עדיין לא הבריא, ושטמפרטורת הגוף מושפעת רק מהתרופה.

ג. על פי הגרף שבאיור 2 (ריכוז פרצטמול בדם לאורך זמן), מהו התהליך העיקרי (ספיגה, פיזור, פירוק, הפרשה) שסביר שהפרצטמול עובר לאחר 4 שעות? **פירוק והפרשה**

ד. חשבו את **זמן ההשפעה** של פרצטמול: כלומר, מהו משך הזמן שבו הפרצטמול היה פעיל וסייע להוריד את החום של המתנדב?

ארבע שעות פחות רבע שעה (הזמן שעבר עד שטמפרטורת הגוף החלה לרדת) שהן שלוש שעות ושלושת רבעי השעה.

למורה: $4 - 0.25 = 3.75$ כלומר 3.75 שעות לערך.

ה. הוסיפו נתונים לטבלה. הקפידו לציין את היחידות המתאימות.

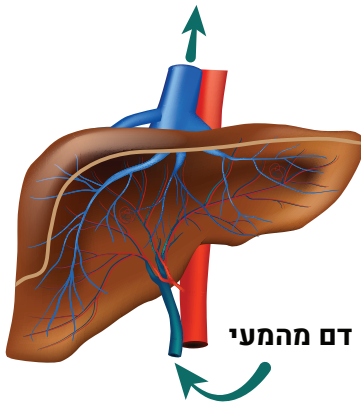
מאפיין	נתונים
ריכוז מרבי בדם	13.4 מיקרוגרם למיליליטר
ריכוז סף ההשפעה	5.4 מיקרוגרם למיליליטר
משך ההשפעה	כשלוש שעות ו-45 דקות
ריכוז סף הרעילות	

1. לאחר 4 שעות מנטילת הטבלייה החום של המתנדב עלה שוב והוא מתלבט כמה טבליות כדאי לו ליטול מהתרופה. מה כדאי שהוא ידע? מדוע?

מניעת הרעלה

כאמור, לאחר הספיגה מהמעיי לדם, ובכל מחזור שבו זורמת התרופה עם הדם, עוברת התרופה דרך הכבד (איור 3). כפי שראיתם בסרטון על אספירין, חלק ממולקולות התרופה עוברות בכבד ויוצאות ממנו לזרם הדם ואל הלב, ומשם מתפזרות בכל הגוף. חלק אחר ממולקולות התרופה נספג בתאי הכבד, ושם מפרקים אותן אנזימי הכבד ומנטרלים את החומרים הרעילים הנוצרים בתהליך הפירוק. דרך הוורידים האוספים את חומרי הפירוק מתאי הכבד עוברים החומרים המנטרלים הללו אל הלב, ומשם לכל הגוף, בין השאר לכליות. בכליות הם מסוננים מהדם ועם השתן יוצאים מהגוף.

דם היוצא מהכבד



איור 3: מעבר תרופה עם זרם הדם דרך הכבד

למורה: אם התלמידים לא למדו עדיין את המושג אנזימים, אפשר לוותר עליו, ולציין רק שתאי הכבד מפרקים את התרופה.

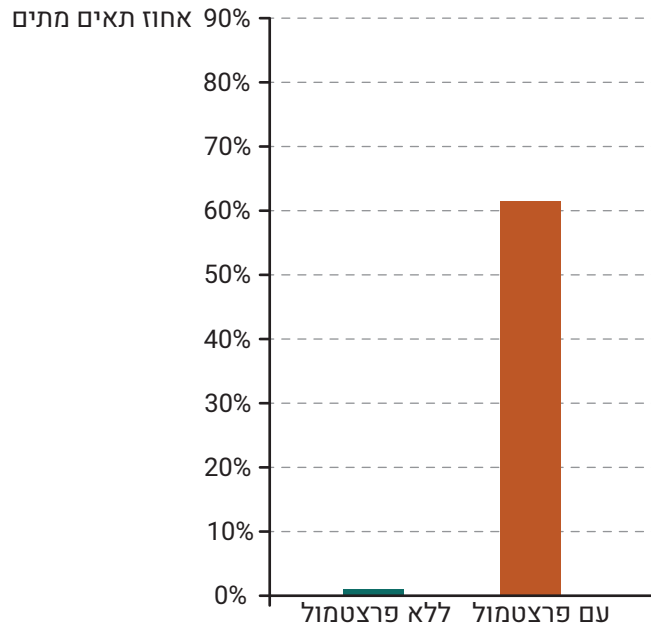
כאשר ריכוז התרופה גבוה במיוחד, אין די אנזימים בתאי הכבד כדי לנטרל את החומרים הרעילים הנוצרים בתהליך הפירוק. אלה מצטברים בתאי הכבד ופוגעים בהם. במקרים קיצוניים מצב זה יכול להוביל למוות של החולה. לכן, חברות התרופות בודקות בעבור כל תרופה שהן מייצרות את **סף הרעילות**. כלומר מהו הריכוז בדם, שממנו ומעלה התרופה כבר עלולה לגרום נזק לתאי הכבד.

אחד השלבים החשובים בפיתוח תרופה הוא בדיקת **הרעילות** שלה. בדיקה זאת נעשית על פי רוב באמצעות חשיפת תאי כבד שגודלו במעבדה לתרופה, ובדיקת שיעור התאים המתים בעקבותיה.

באיור 4 מוצגות תוצאות של ניסוי כזה, בנוכחות ובהיעדר פרצטמול. את התאים בניסוי גידלו במעבדה, וחשפו לריכוז פרצטמול הגבוה בהרבה מהריכוז בדם כאשר נוטלים טבלייה של התרופה.

למורה: בניסוי שבאיור 4 נעשתה חשיפת תאי הכבד לתרופה בתרבית תאים, שבה הוסיפו את התרופה לנוזל המכיל את מצע הגידול של התאים. התוצאה המובהקת בניסוי המתואר כאן התקבלה כי השתמשו בריכוז תרופה גבוה במיוחד. לרוב, תאי הכבד בגוף לא נחשפים לריכוזים גבוהים כל כך של פרצטמול.

איור 4: השפעת פרצטמול על אחוז תאי הכבד המתים במעבדה



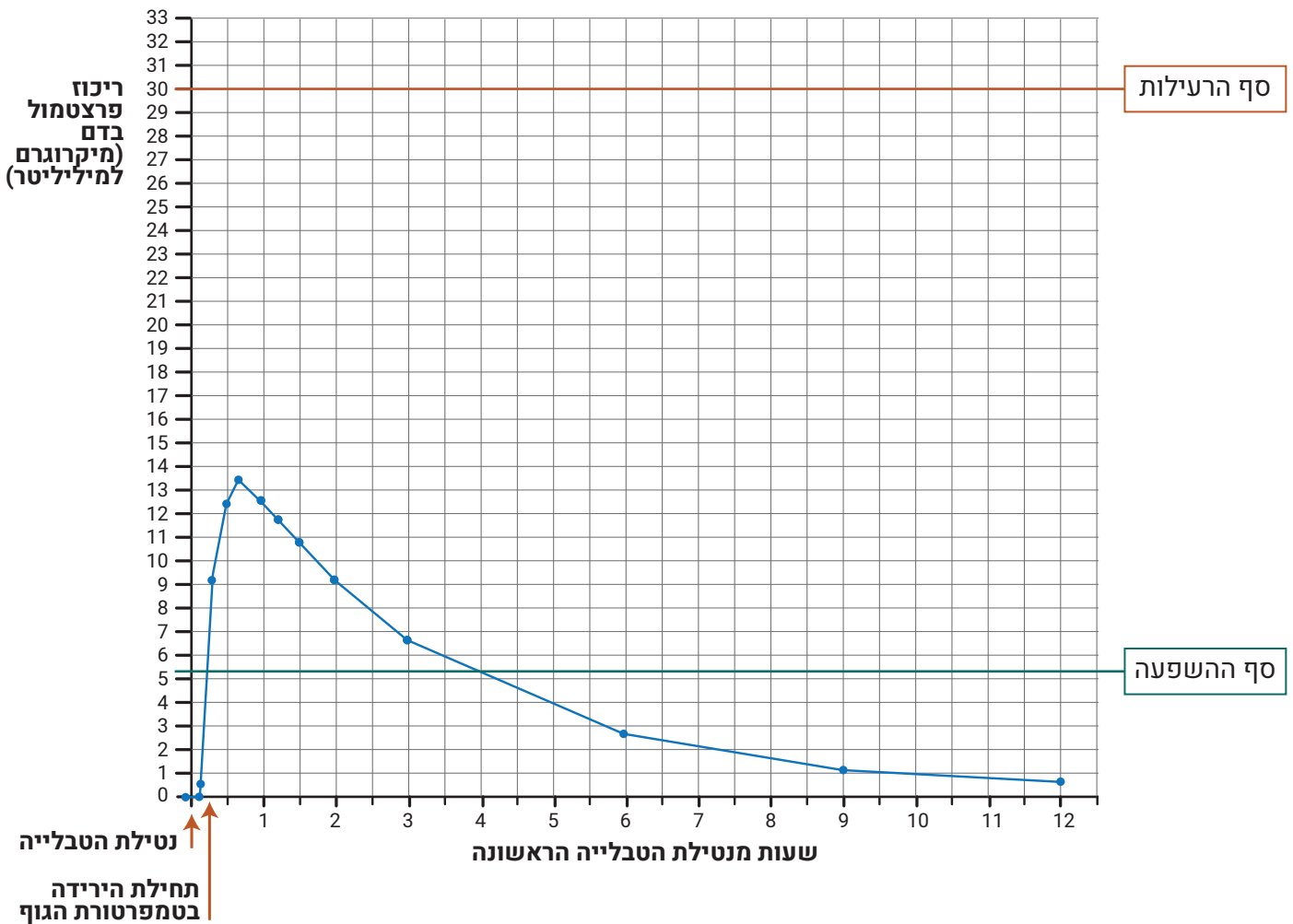
6. א. על פי איור 4, מהי התוצאה של הניסוי?

פרצטמול הוא חומר רעיל לתאי כבד. בנוכחותו עולה שיעור התאים המתים בתנאי מעבדה.

עבור פרצטמול, סף הרעילות הוא 30 מיקרוגרם למיליטר. אם חולה נחשף לריכוז כזה בדם למשך זמן ארוך או מספר פעמים במשך המחלה, עלול להיווצר נזק לכבד.

ב. סמנו באיור 2 (ריכוז פרצטמול בדם לאורך זמן) קו המבטא ריכוז של 30 מיקרוגרם למיליטר.

תשובה:



ג. הוסיפו לטבלה את הנתונים החדשים על פרצטמול. הקפידו לציין את היחידות המתאימות.

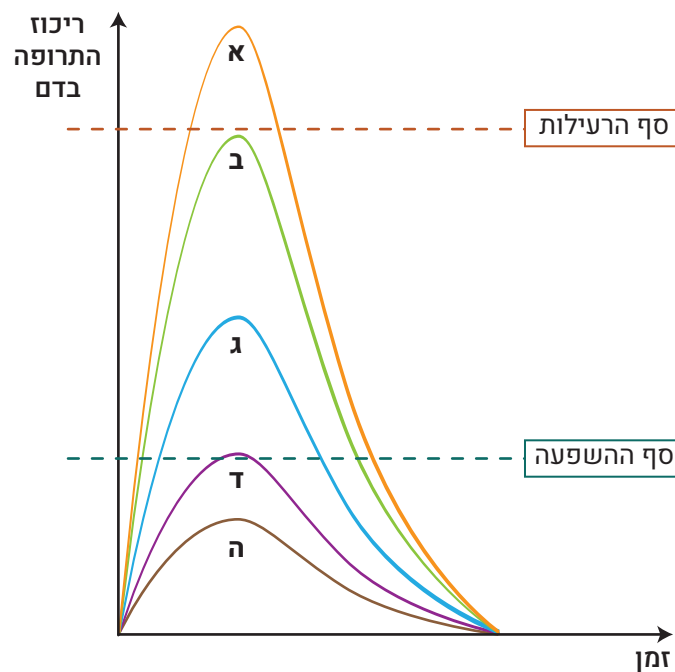
מאפיין	נתונים
ריכוז מרבי בדם	13.4 מיקרוגרם למיליליטר
ריכוז סף ההשפעה	5.4 מיקרוגרם למיליליטר
משך ההשפעה	כשלוש שעות ו-45 דקות
ריכוז סף הרעילות	30 מיקרוגרם למיליליטר

ד. הסבירו במילים שלכם מדוע סף הרעילות וסף ההשפעה של תרופה חשובים לרופא הרושם מרשם לתרופה. **השוב שהרופא לא ייתן למטופל תרופה במינון גבוה מידי שבו ריכוז התרופה בדם עלול להגיע לסף הרעילות ולהזיק לו. כמו כן, חשוב שמינון התרופה לא יהיה נמוך מידי כדי שריכוז התרופה בדם לא ירד מתחת לסף ההשפעה של התרופה, שמתחתיו התרופה לא מקלה על החולה.**

7. באיור 5 מוצגות חמש עקומות סכמטיות אפשריות של ריכוז פרצטמול בדם לאורך זמן.

למורה: בסעיפים ב' ו-ג' של שאלה 7 חשוב לוודא שהתלמידים מתייחסים למושגים סף הרעילות וסף ההשפעה, וגם למשמעות לגבי החולה: יורעל, לא ירגיש השפעה, משך ההשפעה וההקלה על התסמינים.

איור 5: ריכוזים אפשריים של פרצטמול בדם לאורך זמן



א. מה הדומה ומה השונה בין 5 העקומות?

דומה: הריכוז המרבי של פרצטמול בדם מתקבל בכל חמש העקומות באותו הזמן. תחום הגרף (נקודות החיתוך עם ציר ה-X) זהה בכל העקומות, כל העקומות אינן סימטריות: העליה יותר מהירה מהירידה). שונה: שיעור ציר Y של נקודות המקסימום, השיפועים בעליה ובירידה.

למורה: כשהתלמידים מילאו את הטבלה בנתונים על פרצטמול הם עסקו בנקודות ספציפיות של הגרף שבאיור 2. בשאלה זאת הם מתבקשים להתבונן על הגרף בשלמותו. לדוגמה: טווח העליה וטווח הירידה.

ב. איזו עקומה מתארת את הטיפול הרצוי ביותר עבור החולה? נמקו את תשובתכם.

עקומה ג היא המצב הרצוי ביותר עבור החולה, מפני שהריכוז המרבי של התרופה בדם נמצא בין סף הרעילות לבין סף ההשפעה. בדרך זאת התרופה לא גורמת להרעלה של החולה ויחד עם זאת משפיעה יותר זמן ויעילה יותר בהקלה על התסמינים כך שהחולה ירגיש יותר טוב זמן רב יותר.

ג. הסבירו מדוע פסלתם את העקומות האחרות.

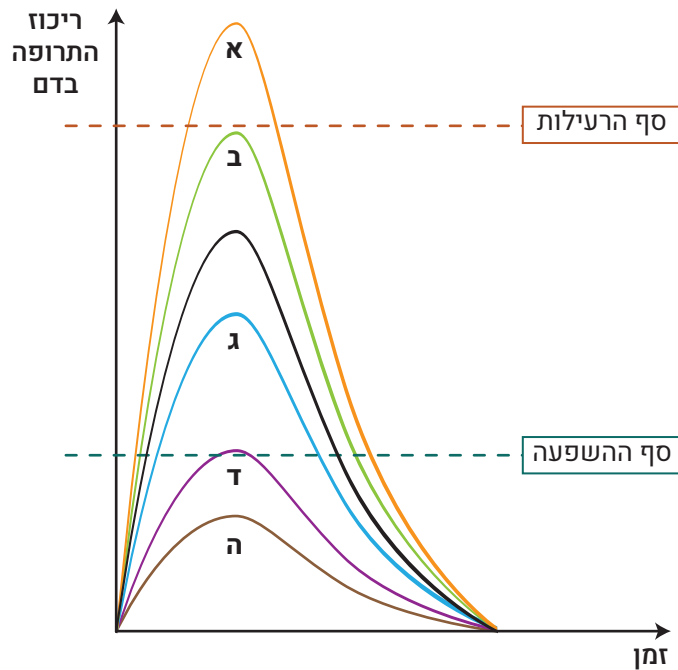
עקומה א: הריכוז המרבי של התרופה בדם עובר את סף הרעילות למשך זמן מסוים ולכן מסכן את הכבד של החולה.
עקומה ב: הריכוז המרבי של התרופה בדם אינו עובר את סף הרעילות אך הוא מאד קרוב אליו. יש שונות בין מטופלים ולכן עדיין התרופה עלולה לסכן את הכבד של החולה. נהוג לקחת "טווח בטחון" ולהגיע לריכוז מירבי נמוך יותר מסף הרעילות.

עקומה ד: הריכוז המרבי של התרופה בדם עובר רק במעט את סף ההשפעה. משך ההשפעה קצר ולכן התרופה לא תקל על החולה לאורך זמן או ביעילות.

עקומה ה: הריכוז המרבי של התרופה בדם אינו מגיע לסף ההשפעה, ולכן התרופה לא תקל על התסמינים של החולה.

ד. שרטטו באיור 5 גרף נוסף שמייצג טיפול יעיל יותר מזה שבחרתם בסעיף א.

תשובה אפשרית: כל עקומה המצויה בין ב' ל-ג'



למורה:

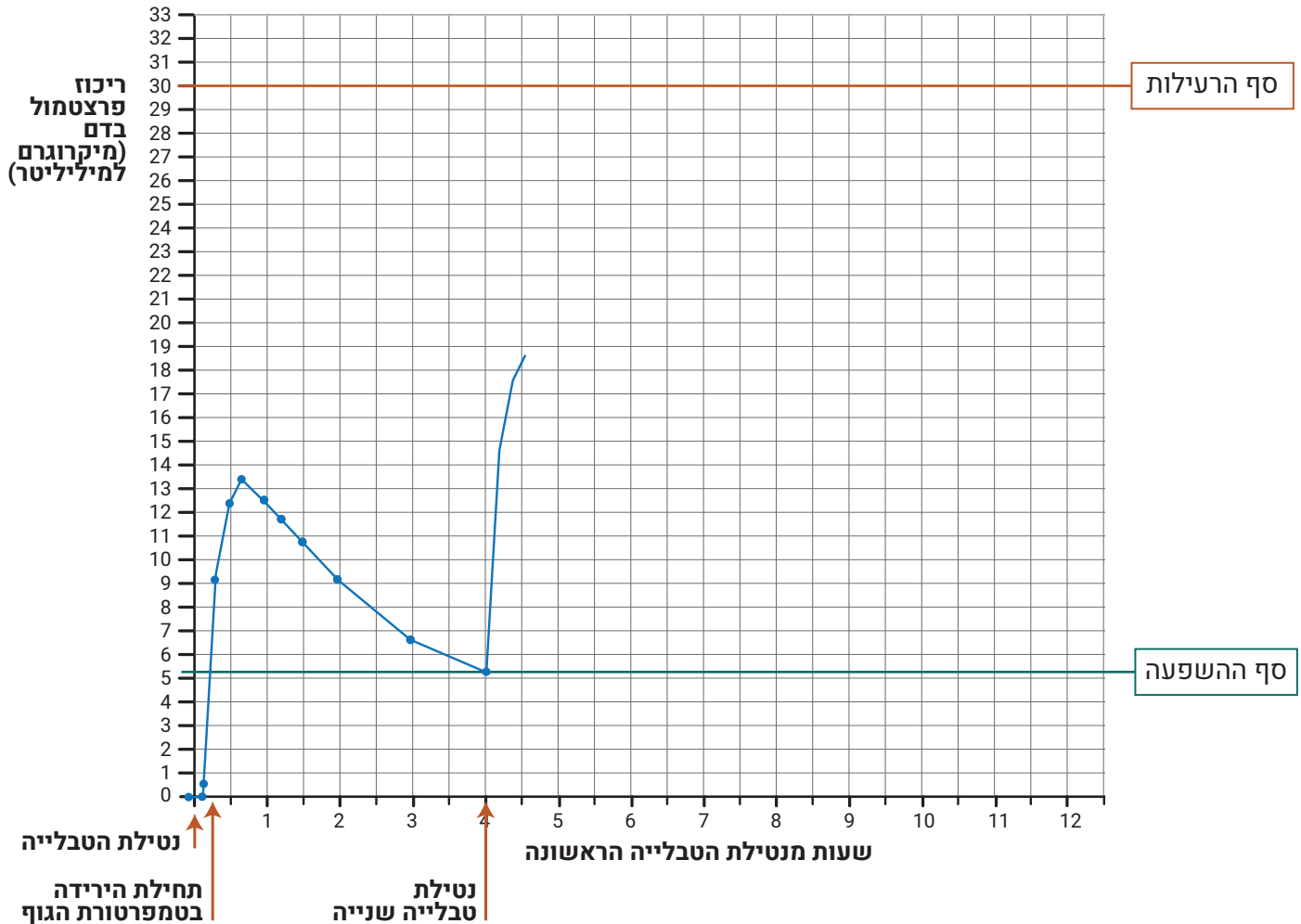
לפני המעבר לחלק ג' של היחידה, שלחו לתלמידים את חידת החילזון לפתרון בזמנם החופשי כדי שיהיה להם מספיק זמן להתמודד עם החידה בעצמם. בחלק ג' קיימים סעיפים העוסקים בריכוז התרופה בדם ומתייחסים לחידת החילזון והם לא יהיו מובנים לתלמידים שלא עסקו קודם לכן בחידה.

חלק ג': טיפול מתמשך בתרופה

למורה: רצוי להזכיר לתלמידים את השאלה שעליה הם מתבקשים לענות: כיצד אפשר להסביר את הרעלת הפרצטמול של הילד בן ה-5.5? התרגול שיעשו בחלק זה אמור לעזור להם להסביר את המקרה.

לאחר 4 שעות מנטילת הטבלייה, כשטמפרטורת הגוף החלה לעלות שוב, המתנדב נטל טבלייה נוספת.

איור 6: ריכוז פרצטמול בדם לאורך זמן מנטילת הטבלייה הראשונה



1. עיינו בגרף שבאיור 6: ממה נובע ההבדל בין הריכוז המרבי של פרצטמול לאחר נטילת הטבלייה הראשונה, לריכוז המרבי של פרצטמול בדם של המתנדב לאחר נטילת הטבלייה השנייה?
בעת נטילת הטבלייה השנייה (כעבור 4 שעות) כבר קיים ריכוז מסוים של פרצטמול בדם (5.4 מיקרוגרם למיליליטר), ולכן יתקבל ריכוז פרצטמול גבוה יותר.

מחלות חום רבות, שהן תוצאה של זיהום מנגיפים או מחיידקים, יכולות להימשך כמה ימים, שבמהלכם החולה נוטל את התרופה מספר פעמים. בכל פעם שנוטלים שוב את התרופה, היא מתווספת לתרופה שנותרה בדם החולה מהנטילה הקודמת.

2. מה עלול לקרות אם המתנדב ייטול טבליות במרווחי זמן קצרים מידי? מה עלול לקרות אם המתנדב ייטול טבליות במרווחי זמן ארוכים מידי? בתשובתכם התייחסו לסף הרעילות ולסף ההשפעה של תרופה.
נטילת טבליות במרווחי זמן קצרים מידי עלולה להוביל לריכוז בדם העולה על סף הרעילות, ולגרום להרעלה ולסכנת מוות. נטילת טבליות במרווחי זמן ארוכים מידי עלולה לגרום לכך שריכוז התרופה בדם ירד מתחת לסף ההשפעה, ולא תהיה הקלה בתסמינים של המטופל.

חידת החילזון



חילזון א וחילזון ב מתחילים יחד לטפס על עץ. כל יום חילזון א עולה במשך היום 5 מטרים ובלילה מחליק 4 מטרים כלפי מטה. לעומתו, חילזון ב עולה כל יום במשך היום 5 מטרים ובלילה מחליק למחצית המרחק שעלה עד כה.

3. א. שערו מי מהחלזונות יגיע ראשון לגובה 12 מטרים?
- ב. מה תעשו כדי לבדוק אם צדקתם בהשערתכם?
- ג. מה מפתיע בפתרון החידה?

ההפתעה היא שבשלב מסוים חילזון ב מגיע לגובה מסוים ולא מתקדם יותר.

דיון מתמטי

למורה: ההתקדמות של החילזון השני אנלוגית במידה רבה לשינויים בריכוז בדם של תרופה שנלקחת באופן סדיר ומתפרקת בגוף.

השיקולים המתמטיים המשמשים לפתרון חידת החילזון יחזרו על עצמם בהמשך, ויעזרו להבין מדוע כשנוטלים טבליות פרצטמול על פי המינון המומלץ על ידי חברות התרופות, ריכוז התרופה בדם יישמר מעל סף ההשפעה ומתחת לסף הרעילות. התרומה של פתרון החידה להבנת היחידה תהיה גדולה אם בעקבות פתרון החידה (מי יגיע קודם לגובה המבוקש?) נפתח דיון בתופעה המפתיעה שתתגלה במהלך פתרון החידה.

הצעה לדיון על החידה

נחשוב מה קורה לכל חילזון. החילזון הראשון עולה בכל יום 5 מטרים ובלילה יורד 4 מטרים. ביום הראשון יגיע לגובה 5 מטרים, וירד 4 מטרים, ולכן סיים בגובה מטר אחד. מפתה לומר שהוא זקוק ל-12 ימים כדי להגיע לגובה 12 מטרים (מטר אחד בכל יום), אבל נשים לב שהוא יגיע לגובה זה לראשונה כבר קודם (ואחר כך יחליק). החילזון השני עולה בכל יום 5 מטרים ובלילה מחליק למחצית המרחק שעלה עד כה. ביום הראשון יגיע לגובה 5 מטרים ובלילה יחליק עד לגובה 2.5 מטרים. ביום השני יגיע לגובה 7.5 מטרים (2.5+5) ובלילה ירד עד לגובה של 3.75 מטרים. כבר מנתונים אלה ניתן לראות שהגבהים לא מיוצגים במספרים שלמים. לכן יהיה לנו נוח לארגן את המספרים בטבלה, שמתארת את המיקום של כל אחד מהחלזונות בכל יממה: בשיא הגובה ולאחר ההחלקה.

חילזון ב		
גובה לאחר ההחלקה בלילה	גובה מקסימלי בסוף היום	יממה
2.50000	5.00000	1
3.75000	7.50000	2
4.37500	8.75000	3
4.68750	9.37500	4
4.84375	9.68750	5
4.92188	9.84375	6
4.96094	9.92188	7
4.98047	9.96094	8
4.99023	9.98047	9
4.99512	9.99023	10
4.99756	9.99512	11
4.99878	9.99756	12
4.99939	9.99878	13
4.99969	9.99939	14

חילזון א		
גובה לאחר ההחלקה בלילה	גובה מקסימלי בסוף היום	יממה
1	5	1
2	6	2
3	7	3
4	8	4
5	9	5
6	10	6
7	11	7
8	12	8
9	13	9
10	14	10
11	15	11
12	16	12
13	17	13
14	18	14

כהתחלה לדין המתמטי בחידה, אפשר שהתלמידים יתבקשו לענות על השאלות הבאות:

1. התבוננו בהתקדמות של שני החלזונות כפי שמראים הנתונים בשתי הטבלאות.

א. מהם ההבדלים בין התקדמות חילזון א להתקדמות חילזון ב?

ב. איזה הבדל מפתיע אתכם?

בימים הראשונים נראה כאילו חילזון ב מתקדם יותר מהר, אך ניתן לראות שבהמשך ההתקדמות שלו הולכת וקטנה, עד כדי כך שהוא מתקדם רק סנטימטרים אחדים, ובהמשך אפילו הרבה פחות. סביר להניח שההתקדמות האיטית של החילזון השני תפתיע תלמידים, וזו הזדמנות להעלות שאלות אחדות שיובילו תלמידים להבין כיצד קרה שההתקדמות של החילזון השני בעצם נבלמת, ולאחר ימים אחדים ההתקדמות נהיית חסרת משמעות מיום ליום.

לפיכך, מוצע להמשיך את הדין עם השאלות הבאות:

2. מדוע ההחלקה של חילזון ב בלילות הולכת וגדלה מלילה ללילה?

חילזון ב מחליק במהלך הלילה מרחק שהוא מחצית הגובה אליו הגיע. כיוון שמיום ליום החילזון נמצא במקום גבוה יותר מאשר ביום שלפניו (בשלב זה אנחנו יודעים זאת מהטבלה), ההחלקה של מחצית הגובה גדלה מיום ליום.

3. הטבלה מגיעה עד ליום ה-14. החילזון שלנו כבר קרוב מאד לגובה של 10 מטרים. האם ייתכן שביום ה-15 יחצה החילזון שלנו את סף ה-10 מטרים?

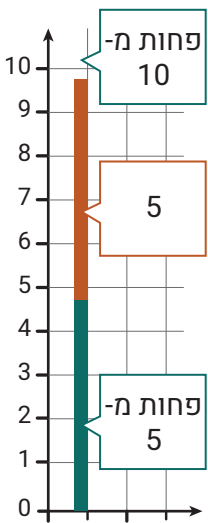
לא ייתכן. הוספה של 5 מטרים לגובה שלאחר ההחלקה עדין לא מביאה אותנו ל-10 מטרים.

4. האם ייתכן שזה יקרה ביום הבא (הגעה לגובה של 10 מטרים ביום ה-16)? נסו לענות מבלי לחשב את הגובה אליו יגיע החילזון.

לא ייתכן. אם החילזון היה בסוף היום בגובה של פחות מ-10 מטרים, גובהו לאחר ההחלקה בלילה יהיה פחות מ-5 מטרים. תוספת של עוד 5 מטרים ביום הבא לא יכולה להביא אותו לגובה שהוא מעל 10 מטרים.

5. האם החילזון, כל עוד יתמיד במהלך ההתקדמות הנתון בחידה, יוכל לעבור אי פעם את "מחסום עשרת המטרים"?

החילזון לא יוכל לעבור את מחסום העשרה מטרים. אותו שיקול שהבאנו לגבי היום ה-16 תקף גם לגבי הימים הבאים. מאותה סיבה הוא לא יוכל לעבור את סף עשרת המטרים ביום ה-17, וכך נוכל להפעיל את אותו שיקול שוב ושוב לכל יום נוסף. החילזון המסכן שלנו לא יוכל להגיע לגובה של 10 מטרים - ובוודאי שלא לגובה של 12 מטרים.



ההתקדמות של החילזון השני אנלוגית במידה רבה לשינויים בריכוז בדם של תרופה שנלקחת באופן סדיר ומתפרקת בגוף. כיוון שהדין בחידת החילזון יכול להיות אינטואיטיבי ליותר תלמידים מאשר הדין בריכוז התרופה - הזמן המוקדש לדין בחידת החילזון יעמיק את ההבנה של רעיון מרכזי ביחידה: המינון של התרופה והמרווחים בין נטילת טבלייה לנטילת הטבלייה הבאה נקבעים כך שמצד אחד ריכוז התרופה בדם לא ירד מתחת לסף ההשפעה ומצד שני לא יתקרב לסף הרעילות.

תנודות בריכוז התרופה בדם

בשאלות הבאות נעבור לעסוק בתופעה דומה לזו שראינו בחידת החילזון, בהקשר של ריכוז פרצטמול בדם. את תדירות נטילת התרופה קובעים רופאים וחברות התרופות על פי ניסויים שנערכו במהלך פיתוח התרופה. בניסויים אלו נמצא שכדי שנטילת תרופה לאורך זמן תהיה יעילה ובטוחה, יש ליטול אותה בנקודת הזמן בה ריכוז התרופה בדם יורד למחצית ריכוז התרופה המרבי. נקודת זמן זו מכונה זמן מחצית (t1/2).

למה זמן המחצית יעיל ובטוח לנטילת תרופה לאורך זמן?

4. לפניכם שוב הגרף של ריכוז פרצטמול בדם לאורך זמן (איור 2).

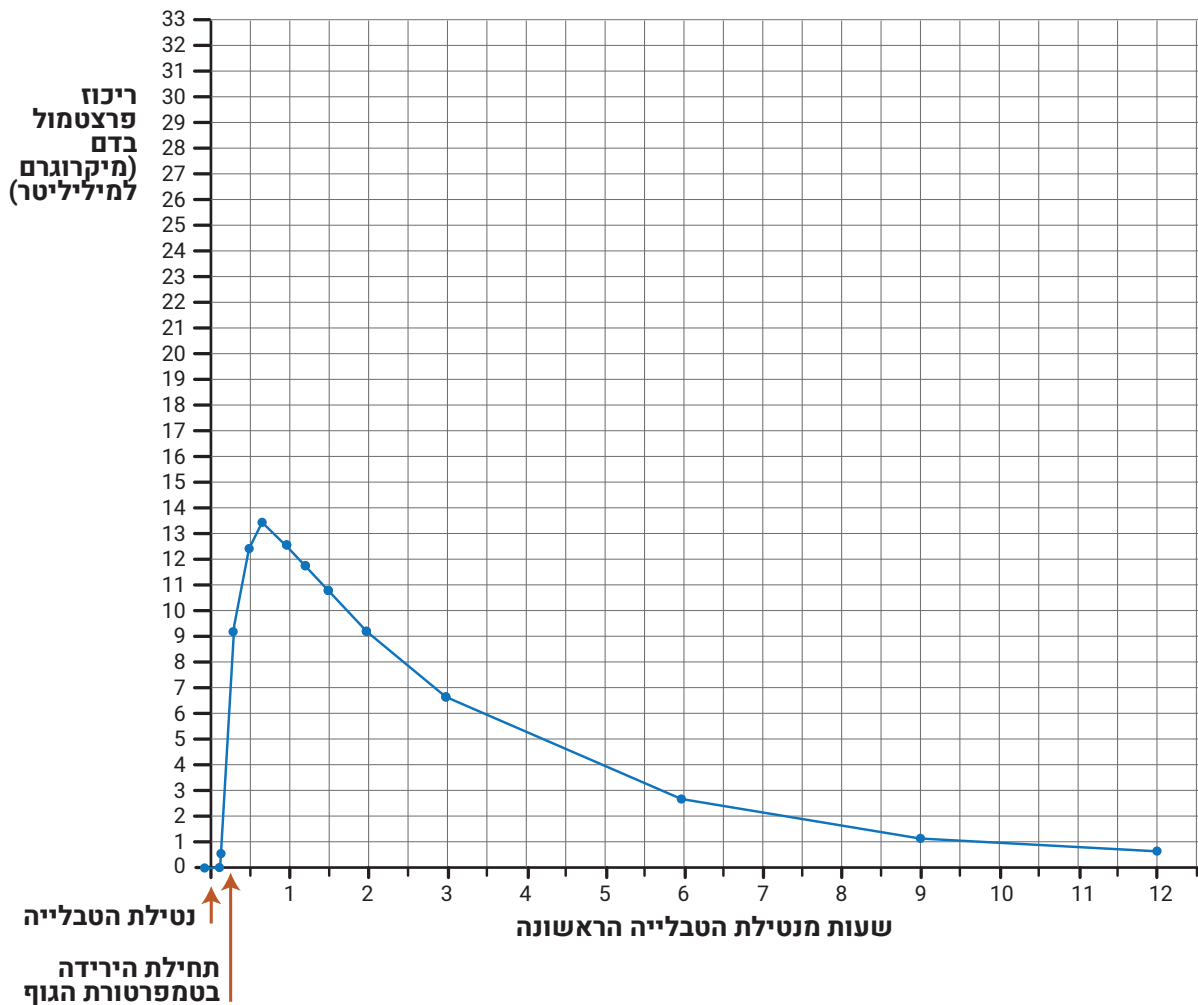
התבוננו בגרף ובחרו את התיאור המתאים ביותר לדעתכם לפירוק הפרצטמול בדם:

א. ריכוז הפרצטמול פוחת בכל השעות באותה מידה.

ב. ככל שעובר הזמן מתפרק ומופרש פחות פרצטמול בכל שעה.

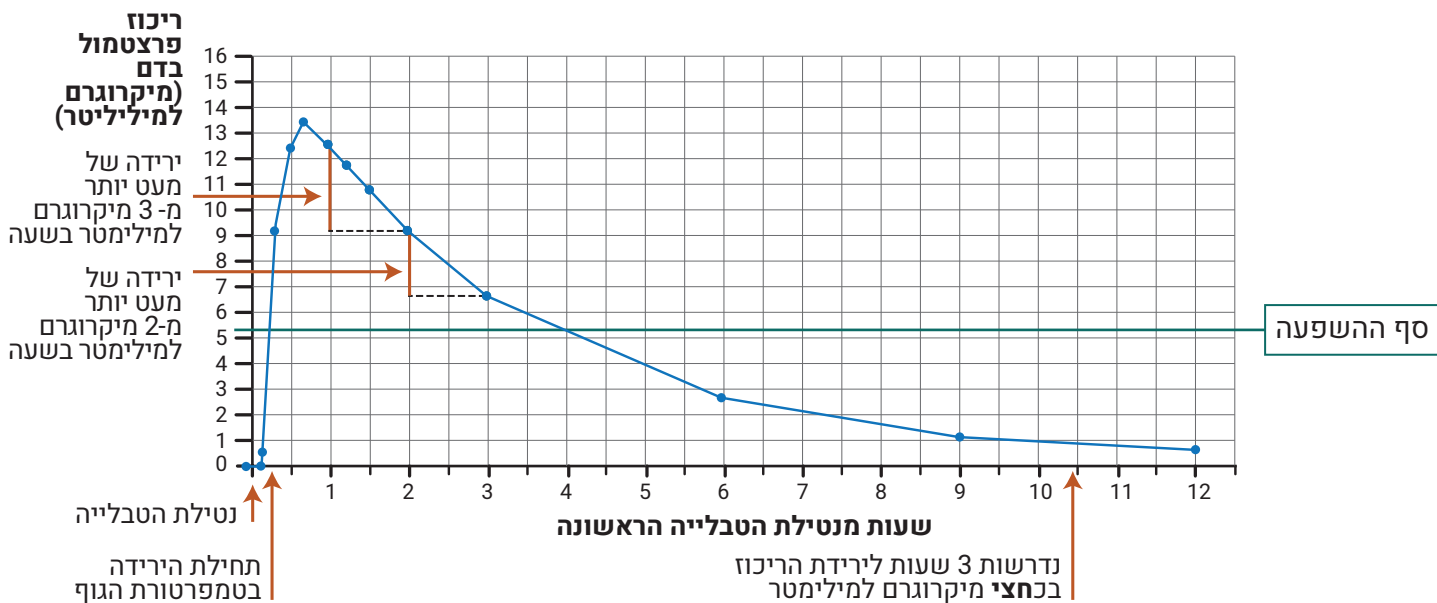
ג. ככל שעובר הזמן מתפרק ומופרש יותר פרצטמול בכל שעה.

איור 2: ריכוז פרצטמול בדם לאורך זמן מנטילת הטבלייה



התשובה הנכונה היא ב' - ככל שעובר הזמן מתפרק ומופרש פחות פרצטמול בכל שעה. אפשר לראות זאת בדרכים אחדות:

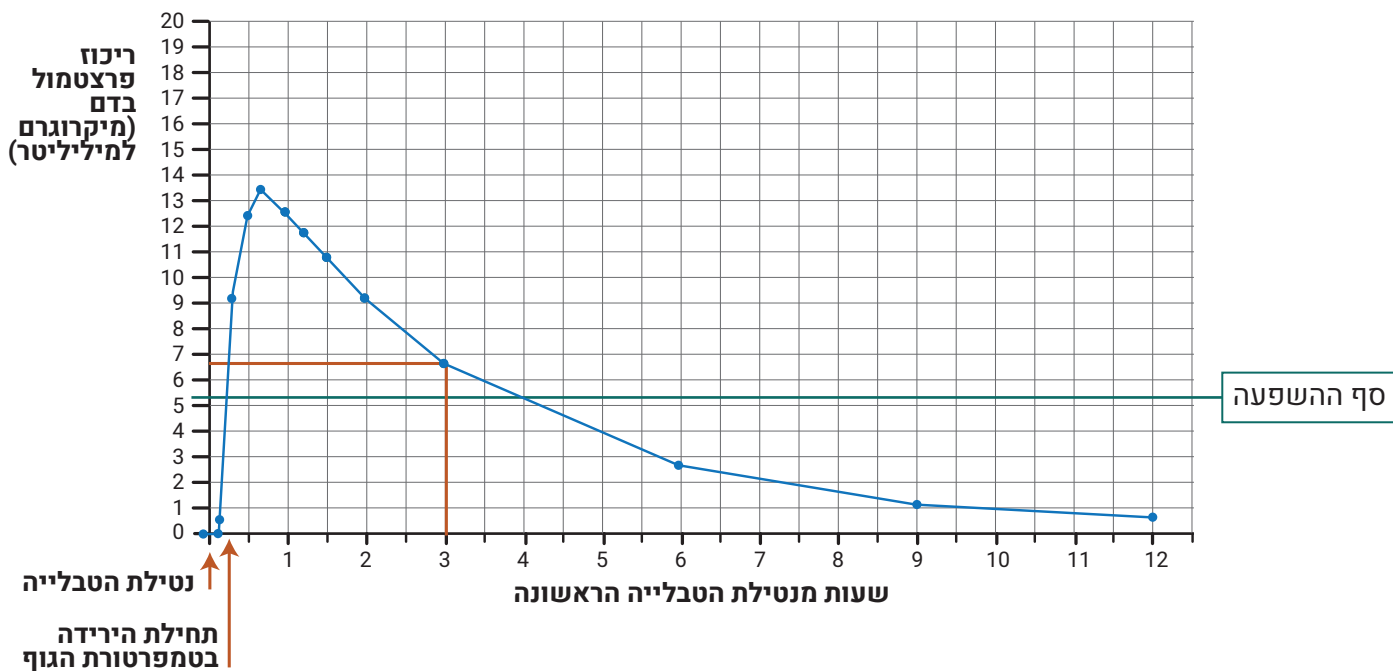
בדרך גרפית:



במספרים:

את הביטוי לירידה ההולכת ומתמתנת של הגרף אפשר לראות גם במספרים: למשל, במהלך השעה השנייה הריכוז יורד ביותר מ-3 מיקרוגרם למיליליטר (מתחיל בריכוז של בערך 12.5 בתום השעה הראשונה, ומגיע לריכוז של בערך 9.1 בתום השעה השנייה) בשעה העשירית הירידה היא בפחות מאשר מיקרוגרם אחד למיליליטר.

5. לאחר כמה שעות מנטילת הטבלייה הראשונה יורד ריכוז התרופה בדם למחצית מהריכוז המרבי? הריכוז המרבי הוא 13.4 מיקרוגרם למיליליטר. מחצית מהריכוז המרבי היא 6.7 מיקרוגרם למיליליטר. על פי הגרף (להלן), ירידה לריכוז של 6.7 מיקרוגרם למיליליטר של התרופה בדם מתקבלת כשלוש שעות לאחר נטילת הטבלייה הראשונה. אפשר לראות קווי עזר (בכתום) בגרף.



6. נניח שהמתנדב החולה לוקח טבלייה נוספת בכל 3 שעות.

את הטבלייה הראשונה הוא נוטל בשעה 6:00 בבוקר, ובכל 3 שעות הוא נוטל טבלייה נוספת. הטיפול יפסיק כאשר טמפרטורת הגוף תרד ל-37°C באופן קבוע והוא ירגיש מחוזה.

(בכל סעיפי השאלה אנחנו מביאים בחשבון שאחרי כל נטילה של טבלייה נוספת, בעשרים הדקות הראשונות (בערך) ריכוז התרופה עולה ב-13.4 מיקרוגרם למיליליטר, ואחר כך מתחיל לרדת. 3 שעות לאחר נטילת הטבלייה הריכוז מגיע למחצית הריכוז המקסימלי אליו הגיע עד כה.)

למורה: שאלה זאת מובילה את התלמידים בצעדים קטנים ובאמצעות שיקולים מתמטיים להבנה שאם ניקח את התרופה בנקודת הזמן שבה ירד ריכוז התרופה לכדי מחצית, לעולם לא נגיע לסף הרעילות (למעשה לא נגיע אף פעם לפעמיים הריכוז הנוצר בעקבות נטילת טבלייה אחת); ממש כפי שהחילזון השני לא יגיע לעולם לגובה של 10 מטרים.

עבור תלמידים שמחפשים אתגר מתמטי, אפשר לוותר על הצעדים הקטנים הללו ובמקום שאלה זאת לשאול את השאלות ברצף הבא:

א. האם בזמן כלשהו הריכוז יגיע אל סף הרעילות?

ב. האם בזמן כלשהו הריכוז יגיע אל מתחת לסף ההשפעה?

ג. שרטטו גרף סכמתי ותארו אותו במילים.

א. מה יהיה ריכוז התרופה בדם לאחר שהמתנדב נוטל את המנה השנייה (בשעה 9:00)?

ריכוז המרבי אחרי נטילת המנה הראשונה הוא 13.4 מיקרוגרם למיליליטר. עד לקיחת המנה השנייה ריכוז התרופה בדם יגיע ל-6.7 מיקרוגרם למיליליטר (2=13.4:6.7), ובתוספת 13.4 מיקרוגרם למיליליטר: 20.1 מיקרוגרם למיליליטר (20.1=6.7+13.4).

ב. האם ריכוז התרופה בדמו של המתנדב יעבור את הערך של 22 מיקרוגרם למיליליטר?

כן, למשל מיד לאחר נטילת המנה השלישית. לפני נטילת מנה זו הריכוז ירד ל-2=20.1:10.05 נוסף 13.4 מיקרוגרם למיליליטר ונגיע ל-23.45 מיקרוגרם למיליליטר.


ג. מתי, אם בכלל, יהיה ריכוז התרופה בדם 5.4 מיקרוגרם למיליליטר? הסבירו.

ריכוז כזה היה בדמו של המתנדב רק בעת הספיגה של הפרצטמול של הטבלייה הראשונה, ולא יחזור כל עוד הוא ממשיך ליטול את התרופה כל 3 שעות: כשריכוז התרופה יגיע ל-6.7 מיקרוגרם למיליליטר המתנדב יקבל מנה נוספת שתעלה אותו ל-20.1 מיקרוגרם למיליליטר. לכן אחרי 3 שעות נוספות יהיה הריכוז גבוה יותר מאשר אחרי 6.7 מיקרוגרם למיליליטר (במקרה זה 10.05). כך, מפעם לפעם ריכוז התרופה בדם בעת נטילת התרופה יגדל לעומת הפעם שעברה ולא ירד מעבר ל-6.7 מיקרוגרם למיליליטר.

ד. מלאו את הטבלה על פי הנתונים של ריכוז פרצטמול בדם:

מספר הטבלייה	נקודת הזמן (שעות)	ריכוז התרופה בדם עם נטילת הטבלייה (מיקרוגרם למיליליטר)	התוספת לריכוז התרופה בדם בעקבות נטילת הטבלייה האחרונה (מיקרוגרם למיליליטר)	ריכוז מרבי של התרופה בדם בעקבות נטילת הטבלייה האחרונה (מיקרוגרם למיליליטר)	מחצית הריכוז המרבי של התרופה בדם בעקבות הטבלייה האחרונה (מיקרוגרם למיליליטר)
1	0	0	13.4	13.4	6.7
2	3	6.7	13.4	20.1	10.05
3	6	10.05	13.4	23.45	11.725
4	9	11.725	13.4	25.125	12.56
5	12	12.56	13.4	25.96	12.98

7. לפניכם טבלה המציגה את קווי הדמיון בין הסיפור של חילזון ב לבין השתנות הריכוז של תרופה בדם.
 א. השלימו את הטבלה באופן שמדגיש את קווי הדמיון בין הסיפור של חילזון ב לבין השתנות הריכוז של פרצטמול בדם כאשר נוטלים טבלייה בכל 3 שעות.

 פרצטמול עליית ריכוז התרופה בדם בעקבות נטילת טבלייה, וירידתו לכדי מחצית מהריכוז המירבי	 חילזון ב טיפוס על עץ והחלקה למחצית הגובה
פרק זמן קבוע: 3 שעות בין נטילת טבלייה לנטילת הטבלייה הבאה.	פרק זמן קבוע: יממה .
ריכוז הפרצטמול בדם עולה ב- 13.4 מיקרוגרם למיליטר בכל 3 שעות (כשנוטלים טבלייה נוספת).	מטפס 5 מטרים בכל יממה.
בהמשך, עד נטילת הטבלייה הבאה, ריכוז הפרצטמול בדם פוחת עד למחצית הריכוז המקסימלי אליו הגיע.	מחליק בהמשך היממה אל מחצית הגובה המקסימלי אליו הגיע.
התייצבות: 	התייצבות: 
ריכוז הפרצטמול בדם לא מגיע לרמה כפולה מזו שבה הוא עולה בעקבות כל נטילת טבלייה (26.8 מיקרוגרם לליטר).	החילזון לא יכול להגיע לגובה כפול מההתקדמות היומית שלו (10 מטרים).

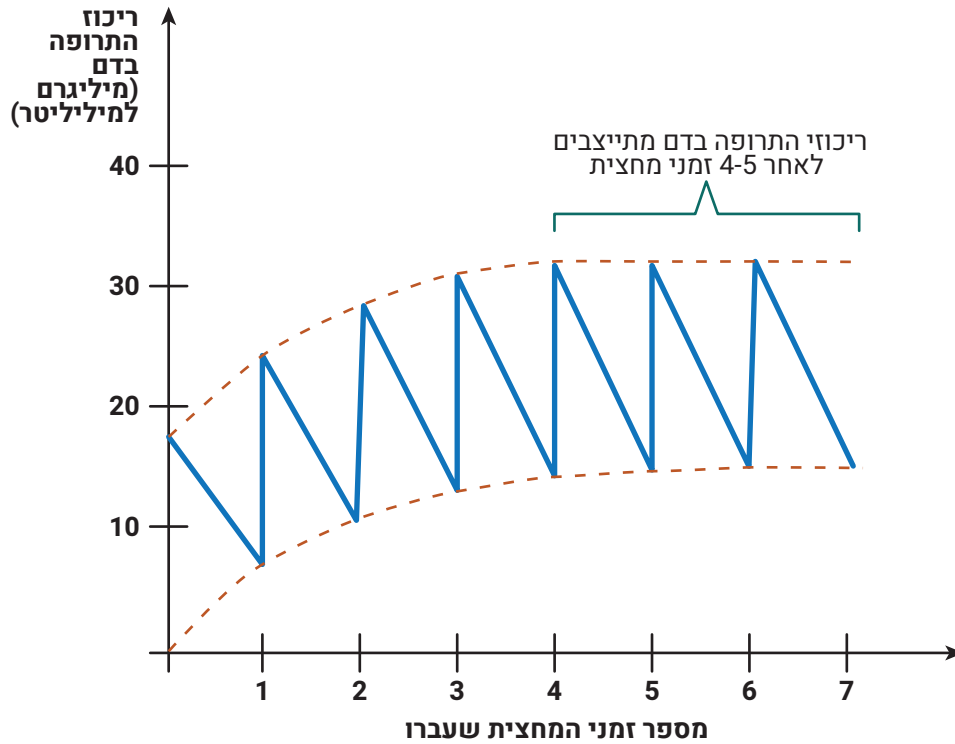
ב. הסבירו מדוע, כאשר נוטלים טבלייה כל 3 שעות, ריכוז הפרצטמול בדם לא יכול לעלות מעל 26.8 מיקרוגרם למילימטר. (נשים לב: $13.4 \times 2 = 26.8$ התוספת לריכוז התרופה בדם עם נטילת כל טבלייה $\times 2$)

מהטבלה שבעמוד 17 אנחנו רואים שעד אחרי נטילת הטבלייה החמישית לא הגענו לריכוז של 26.8 מיקרוגרם למיליטר. לכן כשהריכוז ירד למחצית הריכוז המקסימלי, הוא יהיה קטן מ-13.4 מיקרוגרם למיליטר. לכן, תוספת של 13.4 מיקרוגרם למיליטר עם נטילת הטבלייה הבאה (השישית) לא תביא את הריכוז ל-26.8 מיקרוגרם למיליטר (ראו איור). נוכל לחזור על השיקול שוב ושוב כדי להבין מדוע ריכוז הפרצטמול בדם החולה לא יגיע ל-26.8 גם לאחר נטילת הטבליית הבאות.

ראינו שריכוז התרופה בדם של המתנדב לא יגיע לריכוז של 26.8 מיקרוגרם למיליטר. מכאן ברור שכל עוד המתנדב ייטול את התרופה במרווחים של 3 שעות לפחות, ריכוז התרופה בדם לא יגיע לסף הרעילות: 30 מיקרוגרם למיליטר.

את התייצבות ריכוזי התרופה ניתן לראות באיור 7.

איור 7: התייצבות ריכוזי התרופה בדם בטיפול מתמשך



במחלות חום רבות שהן תוצאה של זיהום מנגיפים או מחיידקים, טמפרטורת הגוף עלולה לעלות מאוד, אפילו מעל 40°C . בטמפרטורות גוף כאלה תרופות להורדת חום מורידות אמנם את טמפרטורת הגוף במידה מסוימת, אבל פעמים רבות היא עדיין נותרת גבוהה יחסית. כתוצאה מכך מצב החולה אינו משתפר באופן משמעותי, המחלה מדאיגה מאוד והלחץ להוריד את חום הגוף גדל. יש הורים ששוקלים להוסיף עוד מנת תרופה להורדת החום, מתוך מחשבה שכך התרופה תוריד את החום באופן משמעותי יותר.

השאלה הבאה מדגימה מה עלול לקרות אם נוטלים את הטבלייה הבאה מוקדם מידי.

8. מלאו את הטבלה בהתאם למקרה שבו המתנדב נוטל טבלייה נוספת אחרי כשעתיים, כאשר ריכוז התרופה בדם מתחיל לדעוך, ומגיע לכ-3/4 מריכוזה המרבי, שהם 10 מיקרוגרם למיליליטר עבור פרצטמול.

מספר הטבלייה	ריכוז התרופה בדם עם נטילת הטבלייה (מיקרוגרם למיליליטר)	ריכוז מרבי של התרופה בדם לאחר נטילת הטבלייה (מיקרוגרם למיליליטר)
1	0	13.4
2	$(13.4 \times 0.75) 10$	23.4
3	$(23.4 \times 0.75) 17.5$	30.95
4	$(30.9 \times 0.75) 23.17$	36.57

א. כמה טבליות נטל המתנדב עד שריכוז התרופה בדמו עבר את סף הרעילות? **3 טבליות**

ב. לפי מה שראינו עד כה, מה הצידוק לנטילת התרופה בזמן המחצית (כאשר ריכוזה בדם מגיע למחצית הריכוז המרבי)?

כמו שראינו בשאלה 7, אם בכל פעם נוטלים את התרופה כאשר ריכוז התרופה בדם יורד למחצית מהריכוז המרבי אליו הגיעה, הריכוז המרבי של התרופה הולך ומתייצב על ערך קרוב מאוד ל- 26.8 מיקרוגרם למיליליטר. אם נוטלים את התרופה כאשר ריכוזה בדם יורד רק ל-3/4, אז מגיעים במהרה לריכוזים יותר גבוהים של התרופה בדם. כבר בטבלייה השלישית הגענו לסף הרעילות. אם נוטלים את התרופה במרווחי זמן גדולים מדי, נרד מתחת לסוף ההשפעה.

למורה: כאשר נטילת התרופה מתבצעת בכל פעם שריכוז התרופה בדם יורד למחצית הריכוז המרבי, ערכי ריכוז התרופה בדם מתייצבים: הריכוז המרבי מתייצב סביב 26.8 מיקרוגרם למיליליטר; הריכוז הנמוך ביותר מתייצב סביב 13.4 מיקרוגרם למיליליטר. בדרך זאת, הטיפול באמצעות התרופה הופך לבטוח מאוד: הריכוז המרבי של התרופה יציב ואינו מגיע לסף הרעילות, ואילו הריכוז הנמוך ביותר אינו יורד מעבר לסף השפעה של התרופה, כך שהיא כל הזמן ממתנת את התסמינים. כדאי לדעת שהריכוזים מתייצבים גם כאשר נוטלים את התרופה בתדירות גבוהה יותר, אך סביב ריכוז הרבה יותר גבוה.

9. בעלון לצרכן המצורף לתרופות פרצטמול נכתב:

מינון מקובל בהעדר הוראה אחרת מהרופא:
מבוגרים וילדים מגיל 12 שנים ומעלה:
1-2 טבליות/קפלויות כל 4-6 שעות לפי הצורך.
אין לעבור על מינון של 8 טבליות/קפלויות ליממה.
ילדים בגיל 6-12 שנים:
1 - ½ טבליה/קפליה כל 4-6 שעות לפי הצורך.
אין לעבור על מינון של 4 טבליות/קפלויות ליממה.
אין לעבור על המנה המומלצת.

א. מהו מרווח הזמן המומלץ לנטילת טבלייה (קפלייה בעלון) נוספת של פרצטמול על פי העלון של חברות התרופות? **4-6 שעות**

ב. מדוע לדעתכם חברות התרופות ממליצות על מרווח זמן גדול משלוש שעות בין נטילת טבליית פרצטמול? **על פי הנתונים שראינו המרווח של 3 שעות היה בטוח עבור המתנדב. חברות התרופות צריכות לתת מדד רחב דיו מפני שקיימים הבדלים בין אנשים בהקשר של גודל הגוף והכבד, מהירות ספיגת התרופה ומהירות פירוקה וסילוקה מהגוף. ההנחיות של חברות התרופות חייבות להתאים לאוכלוסייה כולה (בהתחשב בהבדלים בין אנשים) כדי לשמור על המטופלים מפני נזק.**

10. חיזרו למקרה של הרעלת הפרצטמול של הילד בן החמש וחצי והציעו הסבר אפשרי באמצעות המושגים שעליהם למדתם: סף השפעה, סף רעילות, ריכוז של תרופה בדם, כבד, ועוד.

תשובה אפשרית לדוגמה: הילד חלה במחלה, שבה טמפרטורת הגוף הייתה גבוהה מאוד לאורך זמן. בתחילת המחלה סביר שקיבל פרצטמול במינון מתאים שיצר ריכוז תרופה בדם הגבוה מסף השפעה. למרות זאת, בגלל חומרת המחלה, ייתכן שטמפרטורת גופו ירדה בהשפעת התרופה, אך עדיין הייתה גבוהה. אחת האפשרויות היא, שהוריו נתנו לו מנות נוספות של פרצטמול למרות שריכוז התרופה בדם עדיין לא הגיע למחציתו. כתוצאה מכך, עלה ריכוז התרופה המרבי בדם מעבר לסף הרעילות. כמות אנזימי הפירוק בתאי הכבד של הילד לא הספיקה כדי לפרק את כל התרופה, והיא החלה להצטבר ולגרום נזק לכבד.

חלק ד': איך להסביר לכל אחד?

משרד הבריאות מחייב את יצרני התרופות לשווק יחד עם התרופה עלון לצרכן. לפניכם (בעמוד הבא) העלון לצרכן המלווה תרופות המכילות פרצטמול.

למורה: כפי שעשיתם עם התלמידים בתחילת היחידה, גם כאן רצוי להחזין את התחושות של התלמידים כשהם מנסים לקרוא את העלון עם שאלה כמו: מה אתם מרגישים כשאתם קוראים עלון כזה? תשובות אפשריות יכולות להיות: זה המון לקרוא, הכתב קטן מידי, קשה להבין, זה מסובך ועוד.

1. מהם חלקי העלון ואיזה מידע הם מכילים?
 2. האם לדעתכם הייתה נמנעת הרעלת הפרצטמול של הילד אם הוריו היו קוראים את העלון? אם כן, סמנו את המידע שלדעתכם היה חשוב שהורי הילד ידעו. אם לא, איזה מידע הייתם מוסיפים לעלון?
 3. אתם מתבקשים ליצור דף הסבר ידידותי, שיתווסף לעלון לצרכן ויסביר להורים או לנערים/ות את המידע החשוב להם כדי למנוע הרעלות פרצטמול.
- ההסבר צריך לכלול את המידע שלמדתם במהלך היחידה.** בחרו את המידע החשוב ביותר לדעתכם ונסחו אותו במילים שלכם, כך שכל אחד יוכל להבין מה אסור לעשות ולמה.

למורה: אפשר לבקש מהתלמידים להיות יצירתיים: לעצב את דף ההסבר שלהם בדרך מקורית, להשתמש בדרכי ניסוח מקוריות, ליצור קישור לסרטון הסבר שיצרו. לסרטון הסבר שיצרו.

עלון לצרכן לפי תקנת הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו - 1986

התרופה משווקת ללא מרשם רופא

הרכב

כל טבלית/קפליה מכילה:

פראצטמול (Paracetamol) 500 מ"ג

לרשימת החומרים הבלתי פעילים בתכשיר ראה סעיף 6 - "מידע נוסף".

קרא בעיון את העלון עד סופו בטרם תשתמש בתרופה. עלון זה מכיל מידע תמציתי על התרופה, אם יש לך שאלות נוספות, פנה אל הרופא או אל הרוקח.

תרופה זו ניתנת ללא צורך במרשם רופא והיא מיועדת למבוגרים וילדים מגיל 6 שנים ומעלה. עליון זקוק למידע נוסף.

יש לפנות לרופא אם החום נמשך יותר מ- 3 ימים או אם התסמינים אינם חולפים תוך 5 ימים למרות השימוש בתרופה.

1. למה מיועדת התרופה?

התרופה מיועדת לשיכוך כאבים ולהורדת חום.

קבוצה תרופית:

משכך כאבים ומוריד חום.

2. לפני השימוש בתרופה

☒ אין להשתמש בתרופה זו:

- אם ידועה רגישות לפראצטמול או לאחד ממרכיביה האחרים של התרופה.

⚠ אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה

- אם פיתחת בעבר תופעות לוואי עוריות כתוצאה מנטילת תכשירים המכילים פראצטמול, אין ליטול תכשירים המכילים פראצטמול, כדי שלא יגרמו שוב תופעות עוריות חמורות.
- התכשיר מכיל פראצטמול העלול לגרום לנזק בכבד כאשר:
 - ניתן במינון גבוה מהמומלץ או לתקופה ממושכת.
 - כאשר בזמן הטיפול שותים משקאות אלכוהוליים.
 - כשנוטלים תרופות נוספות המשפיעות על פעילות הכבד.
- אין להשתמש בתרופה זו לעיתים קרובות בלי להיוועץ ברופא.
- אין ליטול תרופות נוספות להורדת חום ושיכוך כאבים או תרופות להצטננות ללא התייעצות עם רופא או רוקח למניעת מינון יתר או הרעלה של פראצטמול.
- אין ליטול תרופות נוספות מ"משפחת אקמול" ו/או תכשירים נוספים המכילים פראצטמול.
- יש להימנע מלקיחת מינון גבוה (בגבול המומלץ) של תרופה זו בזמן צום.
- אם אתה רגיש למזון כלשהו או לתרופה כלשהי, עליו להודיע על כך לרופא לפני נטילת התרופה.

⚠ יש להיוועץ ברופא לפני התחלת הטיפול אם אתה סובל או סבלת בעבר מ:

- מחלת כבד או ליקוי בתפקוד הכבד
- ליקוי בתפקוד הכליה
- אלכוהוליזם
- צהבת
- אם את בהריון או מניקה

⚠ אם אתה לוקח, או אם נטלת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי מזון וויטמינים, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד יש לידע את הרופא או הרוקח אם הנך נוטל תרופה מהקבוצות הבאות או אם גמרת זה עתה הטיפול בתרופה:

- תרופות נגד קרישת דם במיוחד וורפרין.
- תכשירים הממריצים יצור אנזימים בכבד (לדוגמה: ריפמפיצין, ברביטורטים).
- תרופות לאפילפסיה - פניטואין, קרבמזפין.
- תכשירים נוגדי דלקת שאינם סטרואידים.
- מטוכלופרימיד או דומפרידון (לטיפול בבחילה, הקאה ובעיות עיכול נוספות).
- כלורמפניקול (אנטיביוטיקה).
- פרובנצייד (לטיפול בשגדון).
- כולסטיראמין (להפחתת יתר שומני הדם).

⚠ שימוש בפראצטמול וצריכת אלכוהול

בזמן הטיפול בפראצטמול אין לצרוך אלכוהול בגלל הגדלת הסיכון לנזק לכבד.

⚠ הריון והנקה

אם הנך בהריון או מניקה יש להיוועץ ברופא לפני התחלת השימוש בתרופה.

⚠ שימוש בילדים

תרופה זו מיועדת למבוגרים וילדים מעל גיל 6 שנים, ראה סעיף 3. על ההורים לדווח לרופא המטפל על כל תופעות הלוואי וכן על כל תרופה נוספת הניתנת לילד.

3. כיצד תשתמש בתרופה?

עליו לבדוק עם הרופא או הרוקח אם איך בטוח.

מינון מקובל בהעדר הוראה אחרת מהרופא:

מבוגרים וילדים מגיל 12 שנים ומעלה:

1-2 טבליות/קפליות כל 4-6 שעות לפי הצורך.

אין לעבור על מינון של 8 טבליות/קפליות ליממה.

ילדים בגיל 6-12 שנים:

1 - ½ טבלית/קפליה כל 4-6 שעות לפי הצורך.

אין לעבור על מינון של 4 טבליות/קפליות ליממה.

אין לעבור על המנה המומלצת.

עליו לפנות לרופא אם החום נמשך יותר מ- 3 ימים או אם התסמינים אינם חולפים תוך 5 ימים למרות השימוש בתרופה.

אופן השימוש

אין ללעוס או לכתוש! ניתן לחצות את הטבליות/קפליות.

יש לבלוע את התרופה עם מעט מים.

אם נטלת מנת יתר או אם בטעות בלע ילד מן התרופה, יש לפנות מיד לרופא או לחדר מיון של בית חולים ולהביא את אריזת התרופה איתך. אל תגרום להקאה ללא הוראה מפורשת מהרופא! גם אם הרגשתך טובה, טיפול מיידי הוא חיוני, **בגלל הסיכון להתפתחות נזק חמור לכבד.** תופעות לוואי יכולות להיות בחילה והקאה, שלשול, אובדן תאבון, כאבי בטן, נפיחות, הזעה מוגברת, כאב או רגישות בבטן העליונה וייתכן שהן לא משקפות את חומרת הנזק לכבד.

אין ליטול תרופות בחושי! בדוק התווית והמנה בכל פעם שהנך נוטל תרופה. הרכב משקפיים אם הנך זקוק להם.

4. תופעות לוואי

כמו לכל תרופה, השימוש באקמול עלול לגרום לתופעות לוואי כגון סחרחורת, בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. ייתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.

תופעות לוואי חמורות:

יש להפסיק את הטיפול ולפנות לרופא מיד:

- אם מופיעות תגובות אלרגיות חריפות כגון פריחה וגרד, התנפחות של הפנים, השפתיים, הלשון, הגרון ו/או הגפיים אשר עלולים לגרום לקשיי נשימה או בליעה.
- פראצטמול עלול לגרום במקרים נדירים, להופעת מחלות עור חריפות שהסימנים שלהן יכולים להיות: אודם, פריחה, שלפוחיות, פגיעה עורית נרחבת. תופעות לוואי עוריות חריפות עלולות להופיע גם אם בעבר נטלת תכשירים המכילים את המרכיב הפעיל פראצטמול ללא בעיה.
- אם מופיעות תופעות לוואי עוריות, יש להפסיק הטיפול ולפנות לרופא באופן מיידי.
- אם מופיעים סימנים של שינויים במערכת הדם כגון: דימומים, חבורות, התפתחות דלקות ביתר קלות.

אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, או אם הנך סובל מתופעת לוואי שלא הוזכרה בעלון, עליו להתייעץ עם הרופא מיד.

5. איך לאחסן את התרופה?

מנע הרעלה! תרופה זו וכל תרופה אחרת יש לשמור במקום סגור מוחץ להישג ידם של ילדים ו/או תינוקות ועל ידי כך תמנע הרעלה. אל תגרום להקאה ללא הוראה מפורשת מהרופא.

אין להשתמש בתרופה אחרי תאריך התפוגה (Exp. Date) המופיע על גבי האריזה. תאריך התפוגה מתייחס ליום האחרון של אותו חודש.

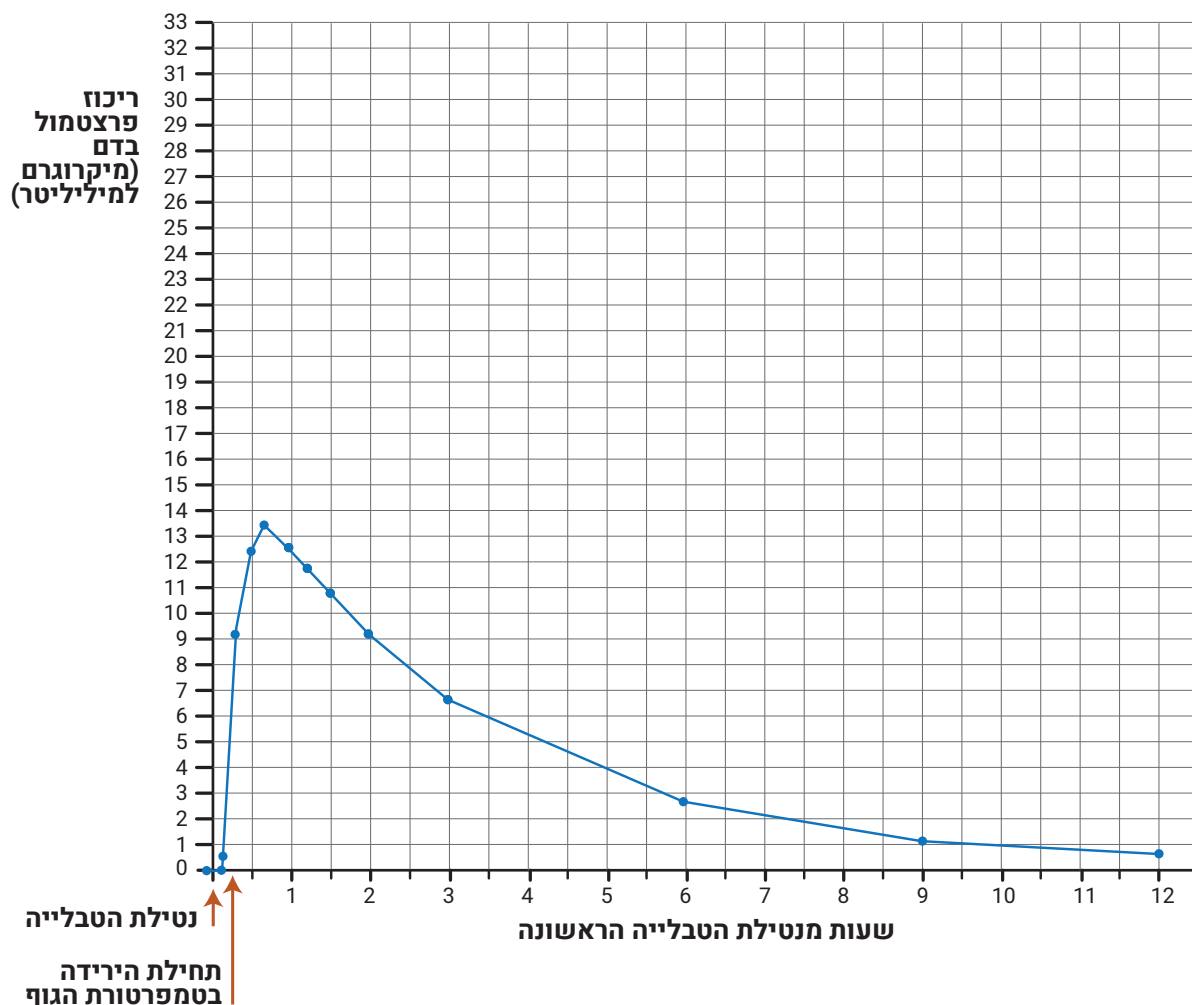
יש לאחסן במקום יבש, מתחת ל- 25°C.

לש הפשטות ולהקלת הקריאה, עלון זה נוסח בלשון זכר. על אף זאת, התרופה מיועדת לבני שני המינים.

322K001801113

דף מלווה ליחידה "שימוש מושכל בתרופות"

איור 2: ריכוז פרצטמול בדם לאורך זמן מנטילת הטבלייה



טבלה לסיכום הנתונים

מאפיין	נתונים
ריכוז מרבי בדם	
ריכוז סף ההשפעה	
משך ההשפעה	
ריכוז סף הרעילות	

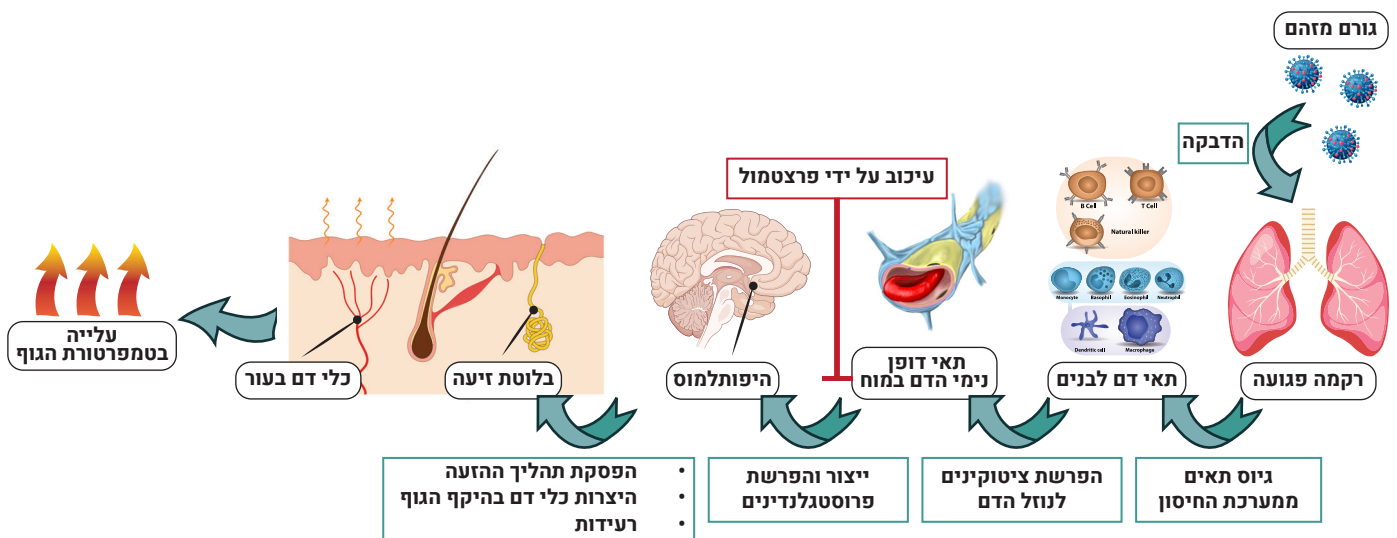
מנגנון הפעולה של פרצטמול

איך עולה חום הגוף כשחולים?

כאשר חודר גורם מזהם כמו נגיפים או חיידקים לגוף חלה פגיעה בתאי הרקמה. התאים הפגועים מפרישים חומרים שונים המעוררים את תאי מערכת החיסון שיוצאים מנוזל הדם אל הרקמה הפגועה ומתפקדים בסילוק הגורם המזהם. תהליך זה נקרא דלקת.

תאי מערכת החיסון המשתתפים בתהליך הדלקתי מפרישים אף הם חומרים, בעיקר ציטוקינים, המגייסים תאים נוספים של מערכת החיסון לתהליך הדלקתי. ציטוקינים שונים עוברים בזרם הדם, וכנראה משפיעים בין השאר גם על התאים המרכיבים את דופן הנימים שבמוח. כתוצאה מכך, תאי דופן נימי הדם במוח מפרישים סוג של חומצות שומן המכונות פרוסטגלנדינים, ובקיצור – PGs. PGs נקשרים בין השאר לקולטנים על פני תאים באזור במוח המכונה היפותלמוס, שאחראי על ויסות חום הגוף. קישור של PGs לתאים בהיפותלמוס גורם לתופעות כמו היצרות כלי דם, רעידות ועיכוב תהליך ההזעה בבלוטות הזיעה. כל אלה גורמים לטמפרטורת הגוף לעלות, מה שמכונה בעגה היומימית – חום.

מנגנון עליית טמפרטורת הגוף בעת מחלה זיהומית



כיצד מונע פרצטמול את עליית טמפרטורת הגוף?

למרות שפעילות פרצטמול בהורדת טמפרטורת הגוף הייתה ידועה כבר מתחילת המאה ה-20, מנגנון הפעולה שלו בתהליך זה לא היה ברור. כיום ידוע שפרצטמול נקשר לאנזימים המייצרים פרוסטגלנדינים בתאים, וכך מונע את הקישור של הסובסטרט (חומצה ארכידונית) שהוא חומר המוצא לפרוסטגלנדינים. כתוצאה מכך מעוכב ייצור הפרוסטגלנדינים, הם אינם מעוררים את תאי ההיפותלמוס המווסתים את טמפרטורת הגוף, והתהליכים העוקבים המעלים את טמפרטורת הגוף (היצרות כלי דם, רעידות ועיכוב תהליך ההזעה) לא מתרחשים.