

המלצות למתן בטוח של תכשירים נוזליים למתן אנטרלי לפגים ויילודים – נייר עמדה

דותן שני^{1,2}, שי טיטלבוים^{1,2}, יעל גולדוסר¹, ד"ר כלנית הרשקוביץ שפורן²

¹ מערך הרוקחות, מרכז רפואי קפלן, רחובות

² המחלקה לטיפול מיוחד ביילוד, מרכז רפואי קפלן, רחובות

* תודה לגב' לילך חופי, דיאטנית המחלקה לטיפול מיוחד ביילוד, מרכז רפואי קפלן, רחובות; ד"ר הילה קרמר-חיימוביץ, מנהלת המעבדה הביוכימית המרכז הרפואי קפלן; מגר' גל גרשפלד, רוקחת פגיה במרכז הרפואי סורוקה, באר שבע; ד"ר אלכס ליטוין, רוקחת פגיה במרכז הרפואי הדסה, ירושלים

תקציר

- ישנה סברה בספרות הנאונטולוגית כי תכשירים היפראאוסמולריים למתן אנטרלי עלולים להעלות את הסיכון ל-Necrotizing enterocolitis (NEC).
- ישנה המלצה של ה-American Academy of Pediatrics להיזהר בעת מתן הזנה אנטרלית עם אוסמולליות גבוהה מ-450 mOsm/kg לפגים ויילודים על מנת לצמצם סיכון ל-NEC. האזהרה הורחבה עם השנים גם למתן תכשירים תרופתיים היפראאוסמולריים, אולם המחקר בתחום זה עדיין דל.
- על פי מדידות מעבדתיות שבוצעו במרכז הרפואי קפלן, מרבית התכשירים הנוזליים למתן אנטרלי המשמשים לטיפול בפגים במדינת ישראל נמצאו היפראאוסמולריים במידה רבה.
- על מנת להפחית את האוסמולליות של התכשיר, מומלץ לדלל את המנה טרם המתן. ניתן לדלל את המנה במים סטריליים ו/או בחלב אם/תרכובות מזון לתינוקות (במידה ומאפייני התכשיר מאפשרים זאת) עד להפחתה מספקת באוסמולליות הסופית. יש לקחת בחשבון את תוספת הנוזלים במסגרת מאזן הנוזלים היומי.

**** העבודה פורסמה בעיתון Drugs & Therapy Perspectives בנובמבר 2025 ****

הקדמה

פגים ותינוקות קטנים המאושפזים בבית החולים נזקקים לעיתים לתכשירים נוזליים המיועדים למתן אנטרלי בהתאם למצבם הרפואי. חלק מהתכשירים הינם תכשירים מסחריים וחלקם מיוצרים כהכנה רוקחית כאשר אין תכשיר מסחרי זמין.

מבחינה רוקחית, מרבית התכשירים הנוזליים למתן אנטרלי מיוצרים כתרחיפים (סוספנסיות), סירופים או תמיסות. ההבדל בין הפורמולציות השונות נובע מהרכב חומרי העזר [excipients], כלל החומרים בתכשיר מלבד החומר(ים) הפעיל(ים), אשר מיועדים לייצב את הפורמולציה, להאריך את חיי המדף שלה, לשפר טעם, מרקם ועוד^{1,2}.

כל מרכיב בתמיסה, בין אם פעיל או חומר עזר, תורם לכמות החלקיקים הכללית בתמיסה ובכך מגדיל את הריכוז הכללי של התמיסה. אחת הדרכים להעריך את מידת הריכוז של תמיסה היא מדידת האוסמולריות/אוסמולליות שלה^{3,4}:

אוסמולריות = מספר החלקיקים בתמיסה לליטר תמיסה, נמדדת במיליאוסמול/ליטר (mOsm/L)

אוסמולליות* = מספר החלקיקים בתמיסה לק"ג ממס, נמדדת במיליאוסמול/ק"ג (mOsm/kg)

* זהו הממד המועדף לדיווח בספרות מבין השניים, מכיוון שאיננו משתנה כתלות בטמפרטורה ו/או לחץ, בניגוד לנפח תמיסה.

בדרך כלל, השפעות קליניות אפשריות של אוסמולריות של תמיסה נמדדות בהשוואה לאוסמולריות הנורמלית של נוזלי גוף. בהקשר של תמיסות נוזליות למתן אנטרלי בתינוקות, נהוג להשוות את אוסמולריות התמיסה לאוסמולריות של חלב אם וחלב אם תרומה (כ- 300 mOsm/L) ועל בסיס זה מוצע הסיווג הבא:

- תמיסות עם אוסמולריות נמוכה מ- 300 mOsm/L נחשבות תמיסות היפואוסמולריות (Hypoosmolar)
- תמיסות עם אוסמולריות של 300-400 mOsm/L נחשבות תמיסות היפראוסמולריות במידה בינונית (Moderately hyperosmolar)
- תמיסות עם אוסמולריות גבוהה מ- 400 mOsm/L נחשבות תמיסות היפראוסמולריות במידה רבה (Severely hyperosmolar)

הקשר בין אוסמולריות ותופעות לוואי גסטרואינטסטינליות

המלצות ה-AAP (American Academy of Pediatrics) משנת 1976 בנושא הנקה ותרבות מזון לתינוקות (תמ"ל) מתייחסות בין היתר גם לאוסמולריות של החלב/תמ"ל⁶. על פי המלצות אלו, הואיל והאוסמולריות של חלב אם היא כ- 300 mOsm/L, יש לציין אזהרה על גבי תווית המוצר במידה והאוסמולריות שלו עולה על 400 mOsm/L ($\approx 450 \text{ mOsm/kg}$), על רקע ההשערה כי מתן תכשירים בעלי אוסמולריות גבוהה עלול להעלות סיכון ל-Necrotizing Enterocolitis (NEC), ככל הנראה על רקע פגיעה בשלמות רירית המעי, הגברת חדירות דופן המעי, ירידה בזרימת הדם לרירית המעי והעלאת הסיכון להתפתחות דלקת מקומית⁷⁻⁹ (אם כי המנגנון עוד לא הובהר במלואו).

הערה: מכאן והלאה ייעשה שימוש רק במונח **אוסמולריות**, אשר נמדדת ביחידות של mOsm/kg, מכיוון שזהו הערך הנמדד במעבדה ומדווח בספרות.

המלצות ה-AAP לא עודכנו עד כה, ועם הזמן הפכו לאזהרה כללית בעת מתן תמ"ל/חלב אם מועשר/תכשירים תרופתיים נוזליים למתן אנטרלי לילודים, ובעיקר לפגים¹⁰, על אף שהתופעה הודגמה בבעלי חיים¹¹⁻¹³ אך עוד לא הוכחה בבני אדם¹⁴ וישנה מחלוקת על כך בספרות^{15,16}. ראוי לציין כי גם ילדים גדולים יותר ומבוגרים נמצאים בסיכון מסוים לתופעות לוואי על רקע היפראוסמולריות של תכשירים נוזליים, בפרט תופעות במערכת העיכול כגון שלשולים, כאבי בטן ובחילות¹⁷.

נייר עמדה זה נועד לספק מידע בנוגע לאוסמולריות של תכשירים נוזליים למתן אנטרלי הזמינים בישראל וכן המלצות למתן תכשירים אלו באופן שיפחית את הסיכון הפוטנציאלי ל-NEC. הנייר נכתב משלוש סיבות:

1. ערכי אוסמולריות של תכשירים למתן אנטרלי (ומרבית התכשירים למתן תוך-וריד) אינם מצויינים בעלוני התרופות או במאגרי מידע תרופתי באופן שיטתי.
2. מכיוון שערך האוסמולריות של התכשיר נגזר מהרכבו המלא (חומר פעיל + חומרי עזר), אוסמולריות הינה ספציפית לתכשיר מסחרי. במילים אחרות, לתכשירים מסחריים שונים שמכילים את אותו חומר פעיל באותו ריכוז יכולה להיות אוסמולריות שונה אם הרכב התכשיר שונה, ולא ניתן להשליך מתכשיר אחד לתכשיר אחר.
3. לא ניתן לדעת את מידת האוסמולריות של תכשיר נוזלי למתן אנטרלי ללא מדידה ישירה. ישנם חומרי עזר שעשויים לרמז על אוסמולריות גבוהה יחסית, כגון פוליאטילן גליקול, סורביטול, סוכרוז/דקסטרז ועוד, אולם מכיוון שבמקרים רבים אין מידע על

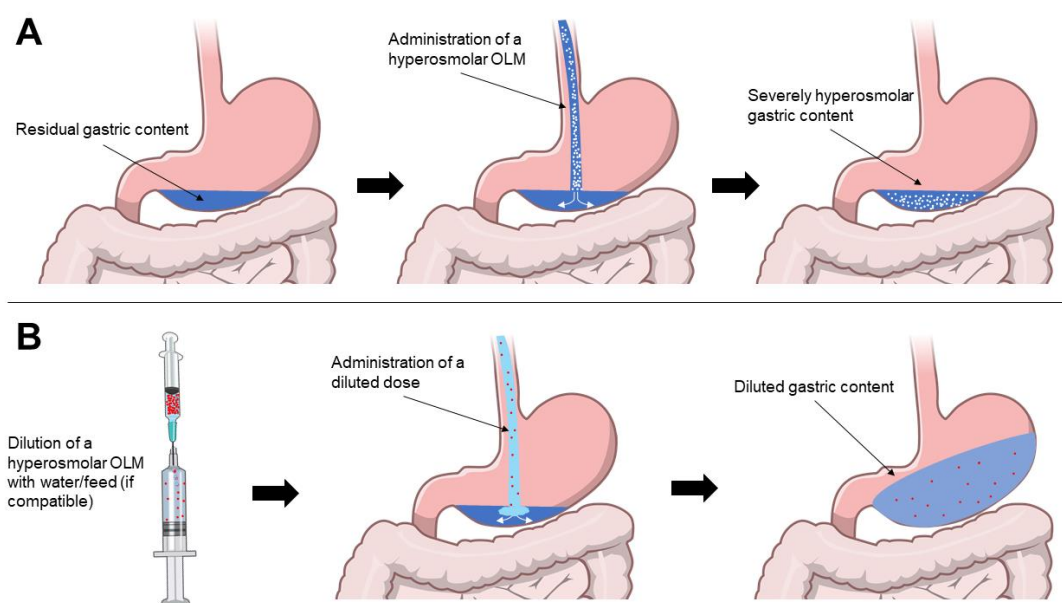
כמויות חומרי העזר בעלון התרופה, לא ניתן להעריך את מידת האוסמולליות באופן כמותי, אלא רק להניח שהתכשיר היפראוסמולרי.

שיקולים במתן תכשירים נוזליים למתן אנטרלי לפגים ויילודים

מתן תרופה ביחס למזון

בדומה לאוכלוסיות מטופלים אחרות, גם בפגים ויילודים ישנה חשיבות למתן טיפול תרופתי בזמן מתאים ביחס למזון. קיימת פרקטיקה של מתן תכשירים נוזליים לפגים ולתינוקות בתוך חלב אם או תמ"ל, שכן שיטה זו מקלה על הצוות הטיפולי ומסייעת בדילול התרופה¹⁸. עם זאת, פרקטיקה זו אינה נתמכת על ידי יצרני התמ"ל ואינה מתאימה לתכשירים מסויימים שבהם החומר הפעיל עלול לשקוע או שספיגתו עלולה להיפגע בנוכחות רכיבים שונים בחלב, למשל סידן. בנוסף יש לזכור כי הן לחלב אם והן לתמ"ל יש אוסמולליות מסויימת (לרוב דומה לזאת של חלב אם, במידה והתמ"ל מוכן לפי הוראות היצרן, ר' טבלה 2)¹⁶. לכן, הוספה של תכשיר תרופתי ו/או מעשיר לחלב (Human Milk Fortifier, HMF) צפויה להעלות את האוסמולליות הכוללת של המזון במידה מסויימת^{19,20,34} (ניתן לבצע חישוב משוער באמצעות הנוסחה שלהלן).

הנפח של קיבת תינוק שנולד במועד הוא כ-20 מ"ל, וניתן להניח שבפגים הנפח קטן אף יותר כתלות בשבוע הלידה של התינוק ומידת ההתפתחות שלו²¹. על פי הספרות ישנו יחס ישר בין נפח הקיבה לבין קצב ריקון הקיבה²². לפיכך, בהעדר פתולוגיות גסטרואינטסטינליות רלוונטיות, קיבת התינוק צפויה להתרוקן במהלך 3 שעות (המרווח המקובל בין ארוחות בפגיה), כך שהנפח השאירתי לפני הארוחה הבאה יהיה קטן מאוד, בסדר גודל של מספר מיליליטרים²³. משום כך יש חשיבות למועד מתן תכשיר היפראוסמולרי ביחס למזון מבחינת האוסמולליות של תוכן הקיבה, שכן מתן תכשיר היפראוסמולרי על קיבה ריקה ללא דילול מוקדם עלול להוביל לעומס אוסמוטי בשל דילול לא מספק בנפח הנוזלים השאירתי הקטן יחסית שנמצא בקיבה²⁴ (איור 1A).

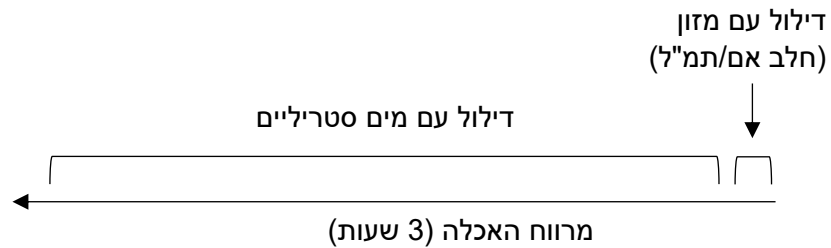


איור 1: מתן תכשיר היפראוסמולרי עם וללא דילול. (A) מתן תכשיר היפראוסמולרי ללא דילול "על קיבה ריקה". המנה נמהלת בנפח השאירתי של נוזלי הקיבה (מספר מ"ל); (B) דילול תכשיר היפראוסמולרי במים/מזון טרם

המתן. במצב כזה המנה הניתנת היא בעלת נפח גדול יותר ואוסמולריות נמוכה יותר, ולכן לא אמורה לייצר עומס אוסמוטי גבוה, אולם כן מכילה יותר נוזלים מאשר במתן ללא דילול.

המלצה: במידה ומועד מתן התרופה מתלכד עם מועדי ההאכלה (איור 2) ואין מניעה ממתן התרופה עם מזון, ניתן לשקול לדלל אותה עם המזון* (חלב אם/תמ"ל) בתנאי שהאוסמולליות הסופית של המזון עומדת בערך הסף. בכל מקרה אחר, מומלץ לדלל את התרופה במים סטריליים טרם המתן בהתאם להמלצות שבטבלה 1 להלן.

* במקרה שניתן דרך זונדה; ההמלצה אינה מתאימה להאכלה בבקבוק.



איור 2: אופן הדילול המומלץ על פי זמני המתן ביחס למזון – בתחילת אינטרוול ההאכלה או בכל נקודה במהלכו.

ערכי אוסמולליות והמלצות דילול עבור תכשירים נפוצים בדומה למחקרים אחרים שפורסמו בעבר²⁵⁻²⁸, נערכו במרכז הרפואי קפלן מדידות אוסמולליות ל-54 תכשירים תרופתיים נוזליים למתן אנטרלי, אשר לפחות חלקם נמצא בשימוש שגרתי במחלקות ילודים ופגים בבתי חולים במדינת ישראל. התכשירים סווגו על פי רמת האוסמולליות שלהם, ונוסחו המלצות למתן התכשירים באופן שיפחית את האוסמולליות שלהם אל מתחת לערך הסף המומלץ של AAP = 450 mOsm/kg⁶.

טבלה 1 בסוף המסמך מפרטת את התכשירים השונים שנבדקו ורלוונטיים לטיפול בפגים וילודים, את המלצות הדילול השונות עבור כל תכשיר בהתאם לאוסמולליות שנמדדה, וכן האם ניתן לדלל את התכשיר בחלב (חלב אם או תמ"ל). ההמלצות מבוססות על חישובים מדויקים כפי שמודגם בסעיף דוגמאות החישוב בסוף המסמך, אולם ניתן להתאימן לפרקטיקה על מנת לפשט את יישומן. לשם כך ניתן להיעזר ביחס הדילול המינימלי המוצע בטבלה ובחישוב באמצעות הנוסחה על מנת לבחור יחס דילול שיהיה: א) מספק; ב) נוח לביצוע; ג) מקובל מבחינת תוספת הנפח למאזן הנוזלים היומי. למשל, תכשיר שמומלץ למהול לפחות פי 8, ניתן למהול פי 10 אם הדבר מקל על ההכנה ונפח המים הנוסף נלקח בחשבון במסגרת חישוב מאזן הנוזלים היומי (למשל, שאיבה של 1 מ"ל מהתכשיר המקורי והשלמה עד 10 מ"ל עם מים).

טבלה 2 כוללת ערכי אוסמולליות של תמ"ל ומעשירי חלב שונים הנמצאים בשימוש בפגיות ברחבי הארץ, אשר לקוחים ממידע שמפורסם על ידי היצרנים או מחקרים שפורסמו³⁴.

על מנת לחשב את האוסמולליות הסופית המתקבלת כתוצאה מהוספת תכשיר תרופתי לחלב אם או לתמ"ל, ניתן להיעזר במשוואה הבאה^{24,25} הלוקחת בחשבון את האוסמולליות של כל מרכיב בתמיסה ואת הנפח הכולל מכל תכשיר:

$$Total\ Osmolality = \frac{(Osmolality_1 \times Volume_1) + (Osmolality_2 \times Volume_2) + \dots}{(Volume_1 + Volume_2 + \dots)}$$

במידה והאוסמולליות המחושבת עולה על ההמלצה של האיגוד האמריקאי לרפואת ילדים, מומלץ לדלל את המנה במים סטריליים טרם המתן על פי היחס המפורט בטבלה ולהתחשב בנפח המתקבל בכמות הנוזלים היומית אותה יקבל התינוק כתוצאה מהדילול (**איור 1B**). סעיף דוגמאות החישוב שבסוף המסמך מפרט את אופן החישוב של האוסמולליות הסופית ומדיום הדילול במספר תרחישים קליניים נפוצים.

סיכום

מרבית התכשירים המסחריים וההכנות הרוקחיות שנמצאים בשימוש במחלקות ילודים ופגים נמצאו היפראוסמולריים ביחס לחלב אם ומעל לערך המומלץ על ידי ה-AAP, ועל כן מומלץ לדלל אותם לפני המתן באופן מספק על מנת להפחית את העומס האוסמוטי על מערכת העיכול של הפג. מכיוון שערכי הסף לאוסמולליות של תמיסות למתן אנטרלי עדיין אינם מוגדרים במדויק, ההמלצות בנייר עמדה זה מיועדות להפחית את האוסמולליות במידה מספקת שתפחית באופן ניכר את הסיכון להתרחשות NEC.

ככלל, אנו ממליצים לדלל את התכשירים במים סטריליים על מנת לפשט את תהליך המתן. במידה ויש צורך בהגבלת נפח הנוזלים שהתינוק מקבל, ניתן לשקול דילול בחלב אם/תמ"ל, אולם יש לשים לב לאוסמולליות המזון שהתינוק מקבל ולאוסמולליות הכוללת של המזון+התרופה (ר' נספח 'דוגמאות חישוב'). במידה והדילול בחלב אינו מפחית את האוסמולליות במידה מספקת, ניתן לבצע דילול ראשוני במים ולאחר מכן דילול נוסף בחלב, תוך וידוא כי נפח הנוזלים הנוסף מתאים למצבו וצרכיו של התינוק.

הספרות הרפואית אינה חד-משמעית בנוגע לקשר בין מתן תכשירים היפראוסמולריים לבין סיכון מוגבר ל-NEC, אולם הואיל וישנם דיווחים על מקרי NEC בעקבות מתן הזנה היפראוסמולרית/תרופות היפראוסמולריות במתן אנטרלי - בעיקר בתינוקות בעלי גורמי סיכון נוספים ל-NEC (פגות קיצונית, שימוש באנטיביוטיקות רחבות-טווח, נוכחות צנתרים ועוד); והואיל והאטיולוגיה של NEC עדיין איננה ברורה דיה וכוללת מספר גורמי סיכון משוערים²⁹; אנו רואים לנכון להמליץ לנקוט זהירות בעת מתן תכשירים שעלולים להיות היפראוסמולריים באוכלוסיה הרגישה הזו בהתאם להמלצת ה-AAP בנושא.

1. Reker, D. *et al.* "Inactive" ingredients in oral medications. *Sci. Transl. Med.* **11**, (2019).
2. Bobillot, M. *et al.* Potentially harmful excipients: state of the art for oral liquid forms used in neonatology and pediatrics units. *Pharmaceutics* **16**, (2024).
3. Caon, M. Osmoles, osmolality and osmotic pressure: clarifying the puzzle of solution concentration. *Contemp. Nurse* **29**, 92–99 (2008).
4. Shah, M. M. & Mandiga, P. Physiology, plasma osmolality and oncotic pressure. in *StatPearls* (StatPearls Publishing, 2025).
5. Kreins, N. *et al.* Individualized fortification influences the osmolality of human milk. *Front. Pediatr.* **6**, 322 (2018).
6. Commentary on breast-feeding and infant formulas, including proposed standards for formulas. *Pediatrics* **57**, 278–285 (1976).
7. Németh, Z. H., Deitch, E. A., Szabó, C. & Haskó, G. Hyperosmotic stress induces nuclear factor-kappaB activation and interleukin-8 production in human intestinal epithelial cells. *Am. J. Pathol.* **161**, 987–996 (2002).
8. Kim, S. S. & Albanese, C. T. Necrotizing Enterocolitis. in *Pediatric Surgery* 1427–1452 (Elsevier, 2006). doi:10.1016/B978-0-323-02842-4.50095-4.
9. Bowker, R. M., Yan, X. & De Plaen, I. G. Intestinal microcirculation and necrotizing enterocolitis: The vascular endothelial growth factor system. *Semin. Fetal Neonatal Med.* **23**, 411–415 (2018).
10. Chandran, S. *et al.* Evidence-Based Practices Reduce Necrotizing Enterocolitis and Improve Nutrition Outcomes in Very Low-Birth-Weight Infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* **45**, 1408–1416 (2021).
11. Miyake, H. *et al.* Osmolality of enteral formula and severity of experimental necrotizing enterocolitis. *Pediatr. Surg. Int.* **32**, 1153–1156 (2016).
12. delMoral-Sanchez, J. M. *et al.* Impact on intestinal permeability of pediatric hyperosmolar formulations after dilution: Studies with rat perfusion method. *Int. J. Pharm.* **557**, 154–161 (2019).

13. Rao, K. *et al.* Effect of Various Preterm Infant Milk Formulas on NEC-Like Gut Injury in Mice. *Front. Pediatr.* **10**, 902798 (2022).
14. Latheef, F., Wahlgren, H., Lilja, H. E., Diderholm, B. & Paulsson, M. The Risk of Necrotizing Enterocolitis following the Administration of Hyperosmolar Enteral Medications to Extremely Preterm Infants. *Neonatology* **118**, 73–79 (2021).
15. Pearson, F., Johnson, M. J. & Leaf, A. A. Milk osmolality: does it matter? *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **98**, F166-9 (2013).
16. Ellis, Z.-M., Tan, H. S. G., Embleton, N. D., Sangild, P. T. & van Elburg, R. M. Milk feed osmolality and adverse events in newborn infants and animals: a systematic review. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **104**, F333–F340 (2019).
17. Alsamet, H. M. Considerations regarding oral medications delivery to patients on nasoenteral tubes. *Nutrition Clinique et Métabolisme* **36**, 21–27 (2022).
18. Radmacher, P. G., Adamkin, M. D., Lewis, S. T. & Adamkin, D. H. Milk as a vehicle for oral medications: hidden osmoles. *J. Perinatol.* **32**, 227–229 (2012).
19. White, K. C. & Harkavy, K. L. Hypertonic formula resulting from added oral medications. *Am. J. Dis. Child.* **136**, 931–933 (1982).
20. Srinivasan, L., Bokinić, R., King, C., Weaver, G. & Edwards, A. D. Increased osmolality of breast milk with therapeutic additives. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **89**, F514-7 (2004).
21. Bergman, N. J. Neonatal stomach volume and physiology suggest feeding at 1-h intervals. *Acta Paediatr.* **102**, 773–777 (2013).
22. Ferreira, C. H. F., Martinez, F. E., Crott, G. C. & Belik, J. Gavage feed volume determines the gastric emptying rate in preterm infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **67**, e43–e46 (2018).
23. Roman, C. *et al.* Quantitative and qualitative study of gastric lipolysis in premature infants: do MCT-enriched infant formulas improve fat digestion? *Pediatr. Res.* **61**, 83–88 (2007).
24. Shah, D. D. *et al.* Osmolality of commonly used oral medications in the neonatal intensive care unit. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* **26**, 172–178 (2021).

25. Jew, R. K., Owen, D., Kaufman, D. & Balmer, D. Osmolality of commonly used medications and formulas in the neonatal intensive care unit. *Nutr. Clin. Pract.* **12**, 158–163 (1997).
26. Fernández Polo, A. *et al.* [Osmolality of oral liquid dosage forms to be administered to newborns in a hospital]. *Farm. Hosp.* **31**, 311–314 (2007).
27. Klang, M., McLymont, V. & Ng, N. Osmolality, pH, and compatibility of selected oral liquid medications with an enteral nutrition product. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* **37**, 689–694 (2013).
28. Leong, A., Gordon, A., Alshaikh, B., Yusuf, K. & Dersch-Mills, D. Osmolality of medications administered in the neonatal intensive care unit. *Can. J. Hosp. Pharm.* **73**, 288–289 (2020).
29. Cheddadi, R., Khandekar, N. N., Yeramilli, V. & Martin, C. The impact of maternal stress on the development of necrotizing enterocolitis: A comprehensive review. *Semin. Pediatr. Surg.* **32**, 151324 (2023).
30. UpToDate, 04/2025
31. עלוני התרופות
32. Australasian Neonatal Medicines Formulary (ANMF), 04/2025
33. Aranda, J. V., & Beharry, K. D. (2020). Pharmacokinetics, pharmacodynamics and metabolism of caffeine in newborns. *Seminars in fetal & neonatal medicine*, 25(6), 101183. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101183>
34. McCracken, G. H., Jr, Ginsburg, C. M., Clahsen, J. C., & Thomas, M. L. (1978). Pharmacologic evaluation of orally administered antibiotics in infants and children: effect of feeding on bioavailability. *Pediatrics*, 62(5), 738–743.
35. Micromedex, 04/2025
36. Au Yeung, S. C., & Ensom, M. H. (2000). Phenytoin and enteral feedings: does evidence support an interaction?. *The Annals of pharmacotherapy*, 34(7-8), 896–905. <https://doi.org/10.1345/aph.19355>
37. מידע מקצועי מטעם היצרן
38. Herranz Barbero, A. *et al.* Fortifier selection and dosage enables control of breast milk osmolality. *PLoS ONE* **15**, e0233924 (2020). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233924>

נספחים

טבלה 1: אוסמולליות של תכשירים תרופתיים נוזליים למתן אנטרלי, אופן הדילול המומלץ במים והאם ניתן לדלל אותם בחלב אם/תמ"ל

* בכל מקרה שבו ניתן לדלל בחלב/תמ"ל, יש לקחת בחשבון את האוסמולליות הסופית של התמיסה, ניתן להיעזר בדוגמאות החישוב שבנספח.

** בכל מקרה שבו נרשם כי ניתן לתת ללא קשר למזון (קרי, עם או בלי מזון), מומלץ לשמור על עקביות על מנת להימנע משינויים בזמינות הביולוגית.

#	שם התכשיר גנרי (מסחרי)	אוסמולליות (mOsm/kg)	המלצה ליחס דילול מינימלי במים סטריליים	האם ניתן לדלל בחלב/תמ"ל?
תכשירים מסחריים				
1	Amoxicillin Trihydrate 250 mg/5 mL (Moxyvit®)	1941	לפחות פי 5	כן ^{30,31}
2	Amoxicillin Trihydrate 250 mg/5 mL (Moxypen®)	2355	לפחות פי 6	כן ^{30,31}
3	Amoxicillin (as trihydrate) 400 mg/5 mL; Clavulanic acid (as potassium) 57 mg/5 mL (Maclivan®)	208	אין צורך לדלל	כן ^{30,32} (מומלץ לתת עם מזון על מנת לשפר ספיגה ולהפחית תופעות לוואי במערכת העיכול)
4	Azithromycin (as dihydrate) 200 mg/5 mL (Azenil®, Azithromycin Teva®)	3325, 3035	לפחות פי 8	כן ^{30,31} (ניתן לתת ללא קשר למזון)
5	Cefuroxime 250 mg/5 mL (Zinnat®)	1605	לפחות פי 4	כן ^{30,31}
6	Cephalexin (as monohydrate) 250 mg/5 mL (Cefovit Forte Suspension®)	2270	לפחות פי 5	לא - תתכן פגיעה בספיגה ³⁴
7	Dexamethasone 2 mg/5 mL (Infecto-DexaKrupp®)	4015	לפחות פי 9	כן ³⁰ (מומלץ לתת עם מזון על מנת להפחית תופעות לוואי במערכת העיכול)
8	Diazoxide 50 mg/mL (Proglycem®)	3280	לפחות פי 8	אין מידע
9	Fluconazole 50 mg/5 mL (Diflucan®)	2250	לפחות פי 5	כן ³¹ (ניתן לתת ללא קשר למזון)

#	שם התכשיר גנרי (מסחרי)	אוסמולליות (mOsm/kg)	המלצה ליחס דילול מינימלי במים סטריליים	האם ניתן לדלל בחלב/תמ"ל?
10	Furosemide 10 mg/mL (Furosemide Oral Solution USP®)	9335	לפחות פי 21	כן ³⁰ (ניתן לתת עם מזון על מנת להפחית תופעות לוואי במערכת העיכול)
11	Ibuprofen 20 mg/mL (Nurofen®)	2840	לפחות פי 7	כן ^{30,31} (ניתן לתת עם מזון)
12	Levetiracetam 100 mg/mL (Keppra®)	4125	לפחות פי 10	כן ^{30,31} (ניתן לתת עם מזון)
13	Levothyroxine 150 mcg/mL (L-thyroxine SERB®)	19195	לפחות פי 43	לא - יש לתת חצי שעה לפני הארוחה ^{30,31}
14	Paracetamol 250 mg/5 mL (Acamoli Forte®)	7515	לפחות פי 17	כן ^{30,31} (ניתן לתת עם מזון)
15	Paracetamol 100 mg/mL (Novimol®)	2915	לפחות פי 7	כן ^{30,31} (ניתן לתת עם מזון)
16	Phenytoin 125 mg/5 mL (Dilantin®)	2110	לפחות פי 5	לא ^{35,36}
17	Propranolol Hydrochloride 5 mg/5 mL (Propranolol Rosemont 5 mg/5 mL Oral Solution®)	1850	לפחות פי 5	כן ^{30,35} (מומלץ לתת עם מזון או מיד לאחר ארוחה על מנת להפחית סיכון להיפוגליקמיה)
18	Ursodeoxycholic Acid 250 mg/5 mL (Ursofalk®)	4365	לפחות פי 10	כן ³² (מומלץ לתת עם מזון על מנת לשפר ספיגה)
19	Zidovudine 10 mg/mL (Retrovir®)	3150	לפחות פי 7	כן ^{30,35} (ניתן לתת ללא קשר למזון)
הכנות רוקחיות				
1	Amlodipine 1 mg/mL (הכנה רוקחית – "מעין חיים")	1855	לפחות פי 5	כן ^{30,31} (ניתן לתת ללא קשר למזון)
2	Caffeine Citrate 10 mg/mL (הכנה רוקחית – "מעין חיים")	170	אין צורך לדלל	כן ^{32,33} (מומלץ לתת עם מזון על מנת להפחית תופעות לוואי במערכת העיכול)



פורום רוקחי פגיה
מדור רוקחות בתי חולים
שירותי בריאות כללית

#	שם התכשיר גנרי (מסחרי)	אוסמולליות (mOsm/kg)	המלצה ליחס דילול מינימלי במים סטריליים	האם ניתן לדלל בחלב/תמ"ל?
3	Enalapril 1 mg/mL (הכנה רוקחית – "מעין חיים")	1590	לפחות פי 4	כן ³⁰ (ניתן לתת ללא קשר למזון)
4	Glibenclamide 1 mg/mL (הכנה רוקחית – "מעין חיים")	148	אין צורך לדלל	לא - יש לתת כ-15 דקות לפני הארוחה ³⁰
5	Hydrochlorothiazide 10 mg/mL (הכנה רוקחית – "מעין חיים")	3765	לפחות פי 9	כן ³⁰ (ניתן לתת ללא קשר למזון)
6	Hydrocortisone 1 mg/mL (הכנה רוקחית – "מעין חיים")	1930	לפחות פי 5	כן ³⁰
7	Omeprazole 2 mg/mL (הכנה רוקחית – "מעין חיים")	13	אין צורך לדלל	לא - יש לתת לפני הארוחה ³⁰
8	Phenobarbitone 10 mg/mL (הכנה רוקחית – "מעין חיים")	1808	לפחות פי 4	כן ³² (מומלץ לתת עם מזון על מנת להפחית תופעות לוואי במערכת העיכול)
9	Sildenafil Citrate 4 mg/mL (הכנה רוקחית – "מעין חיים")	1960	לפחות פי 5	כן ³⁰ (ניתן לתת ללא קשר למזון)
10	Spironolactone 2 mg/mL (הכנה רוקחית – "מעין חיים")	1985	לפחות פי 5	כן ³⁰ (ניתן לתת ללא קשר למזון)

טבלה 2: אוסמולליות של חלב אם, תחליפי חלב ומעשירי חלב^{37,38}

שם התכשיר	אוסמולליות (mosm/kg)
חלב אם (או חלב תרומה)	~300
תמ"ל	
Infatrini 125 mL	360
Materna A.R.	270
Materna Sensitive	290
Materna Extra Care Stage 1	340
Materna Pagim RTF 70 mL	271
Materna Babies RTF 70 mL	275
Neocate LCP	340
Nutramigen LGG Lipil 1	270
Nutrilon Pagim RTF 70 mL	360
Nutrilon 1 RTF 90 mL	315
Nutrilon Pagim Post-discharge	320
Nutrilon A.R.	290
Nutrilon Pepti 1	280
Nutrilon Pepti Junior	210
Similac A.R.	217
Similac Neosure Gold	225
Similac Advance Plus RTF 59 mL	297
Similac Special Care 59 mL	296
מעשירי חלב ותוספים	
Baby Calorie 10% solution	89
LiquiProtein fortifier (pediatric) 54 mL	כל 1 מ"ל תורם 12 mOsm/kg
MCT Oil	0
PreNaN Human Milk Fortifier	390-432
Similac Human Milk Fortifier	*450

* הערך מתייחס לחלב אם מועשר בשקית אחת של Similac/PreNaN HMF ביחס של 1:25 = שקית אחת לכל 25 מ"ל חלב.

דוגמאות חישוב

להלן מספר דוגמאות לחישוב האוסמולליות הכוללת של התכשיר התרופתי לאחר דילול במים ומזון:

דוגמה 1:

תינוק במועד, בן 12 ימים, משקל 3.3 ק"ג, עם חשד לפנאומוניה. הוחלט על תחילת טיפול ב-Cefuroxime PO במינון של 30 מ"ג/ק"ג/יממה מחולק לפעמיים ביום. התינוק מקבל כ-60 מ"ל של תמ"ל (Materna Extra Care Stage 1) בכל ארוחה.

סירופ Zinnat מכיל 50 מ"ג/מ"ל של cefuroxime ונחשב היפראוסמולרי (1605 mOsm/kg). התינוק אמור לקבל 50 מ"ג של Cefuroxime בכל מנה, כלומר 1 מ"ל. ניתן לדלל במים סטריליים או בחלב אם/תמ"ל:

- **דילול במים** – היחס המינימלי לדילול הוא 1:4, כלומר 1 מ"ל של סירופ + 3 מ"ל מים סטריליים (לפחות) כדי להוריד את האוסמולליות מתחת ל-450 mOsm/kg.
- **דילול בתמ"ל** - דילול של 1 מ"ל של הסירופ בתוך 60 מ"ל Materna Extra Care Stage 1 ייתן אוסמולליות סופית של 353 mOsm/kg:

$$\frac{\left(1605 \frac{mOsm}{kg} \times 1 mL\right) + \left(332 \frac{mOsm}{kg} \times 60 mL\right)}{(1 mL + 60 mL)} = 353 \frac{mOsm}{kg}$$

ולכן ניתן לדלל את המנה של cefuroxime בארוחה אחת.

דוגמה 2:

תינוקת פגה (שבוע לידה 5+26), בת 3 ימים, משקל 900 גרם. הוחלט על מתן טיפול בסירופ Acamoli Forte לסגירת דוקטוס במינון של 15 מ"ג/ק"ג/מנה 4 פעמים ביום. התינוקת מוזנת בחלב אם לפי 53 מ"ל/ק"ג/יום (6 מ"ל לארוחה כל 3 שעות).

סירופ Acamoli Forte מכיל 50 מ"ג/מ"ל של paracetamol ונחשב היפראוסמולרי (7515 mOsm/kg). התינוקת אמורה לקבל 13.5 מ"ג של paracetamol בכל מנה, כלומר 0.27 מ"ל. ניתן לדלל במים סטריליים או בתמ"ל:

- **דילול במים** – היחס המינימלי לדילול הוא 1:17, כלומר 0.27 מ"ל של סירופ + 4.3 מ"ל מים סטריליים (לפחות) כדי להוריד את האוסמולליות מתחת ל-450 mOsm/kg.
- **דילול בחלב אם** - דילול של 0.27 מ"ל של הסירופ בתוך 6 מ"ל של חלב אם ייתן אוסמולליות סופית של ~611 mOsm/kg:

$$\frac{\left(7515 \frac{mOsm}{kg} \times 0.27 mL\right) + \left(300 \frac{mOsm}{kg} \times 6 mL\right)}{(0.27 mL + 6 mL)} = 610.7 \frac{mOsm}{kg}$$

ולכן דילול של paracetamol בארוחה אחת לא יספיק כדי להפחית את האוסמולליות

של המנה אל מתחת לערך הסף המקובל, ועדיף לדלל את התכשיר עם מים סטריליים*

(התינוקת נמצאת בסיכון מוגבר ל-NEC בשל היותה extremely preterm ובמשקל גוף נמוך באופן קיצוני (ELBW)). יש לקחת את הנוזלים הנוספים בחשבון במאזן הנוזלים היומי, ככל שרלוונטי.

* ניתן גם לשקול דילול במים ולאחר מכן בחלב, בהתאם לשיקולים רפואיים וסיעודיים, כל עוד האוסמולליות מופחתת לרמה הרצויה.

דוגמה 3:

תינוקת פגה (שבוע לידה 28), בת 14 ימים (גיל מתוקן 30+0), שוקלת 1,020 גרם, מטופלת בסירופ Diazoxide במינון של 10 מ"ג/ק"ג/יממה מחולק לפעמיים ביום עקב היפוגליקמיות מתמשכות על רקע היפראינסוליניזם. ההזנה כוללת חלב אם תרומה עם תוספת של 1:25 human milk fortifier (HMF) (450 mOsm/kg), וכן תוספת של 3% בייבי קלורי (כ-30 mOsm/kg) ו-4 מ"ל של חלבון נוזלי (כ-48 mOsm/kg). נפח ארוחה 19 מ"ל.

האוסמולליות הכוללת של תמיסת המזון היא כ-366.5 mOsm/kg:

$$\frac{\left(450 \frac{mOsm}{kg} \times 100 mL\right) + \left(30 \frac{mOsm}{kg} \times 100 mL\right) + \left(12 \frac{mOsm}{kg} \times 32 mL\right)}{(100 mL + 32 mL)} = 366.5 \frac{mOsm}{kg}$$

* מחושב ל-100 מ"ל תערובת, בהנחה שבייבי קלורי אינו תורם לנפח הסופי והחלבון הנוזלי תורם 32 מ"ל לנספח הסופי (4 מ"ל לכל ארוחה, סה"כ 8 ארוחות).

סירופ Diazoxide מכיל 50 מ"ג/מ"ל של diazoxide ונחשב היפראוסמולרי (3280 mOsm/kg).
התינוקת אמורה לקבל 5 מ"ג של diazoxide בכל מנה, כלומר 0.1 מ"ל. ניתן לדלל במים סטריליים או בתמ"ל:

- **דילול במים** – היחס המינימלי לדילול הוא 1:8, כלומר 0.1 מ"ל של סירופ + 0.7 מ"ל מים סטריליים (לפחות) כדי להוריד את האוסמולליות מתחת ל-450 mOsm/kg.
- **דילול בחלב תרומה מועשר** - דילול של 0.1 מ"ל של הסירופ בתוך 19 מ"ל חלב תרומה מעושר המתואר לעיל ייתן אוסמולליות סופית של ~382 mOsm/kg:

$$\frac{\left(3280 \frac{mOsm}{kg} \times 0.1 mL\right) + \left(366.5 \frac{mOsm}{kg} \times 19 mL\right)}{(0.1 mL + 19 mL)} = 381.8 \frac{mOsm}{kg}$$

ולכן ניתן לדלל את המנה של diazoxide עם המזון או עם מים סטריליים בלבד.