כאב

MEDICINE

כתב עת רפואי בנושא כאב | יולי-אוגוסט 2008 | גיליון מס' 1

A Publication of The MEDICAL Group

TheMEDICAL.co.il

אלפי כתבות באתר הרופאים הנרחב ביותר בישראל

מו"ל: פורום מדיה בע"מ

מנכ"ל: שלמה בואנו
עורכת: רינת אלוני
עורכים מדעיים: ד"ר איתי גור-אריה וד"ר סילביו בריל
עיצוב גרפי: מאיה בן דוד

משתתפים: ד"ר צביה רודיך, ד"ר זאב קריסטל, ד"ר ארנולד שטיין, ד"ר גל איפרגן, ד"ר רונן דבי, פרופ' נחום הלפרין, ד"ר אורית דולברג, ד"ר מרינה דאנו, ד"ר אמנון מוסק, ד"ר רחל אפרת, עידית רונן, ד"ר ברקת שיף-קרן, ד"ר איתי גור-אריה, ד"ר סילביו בריל, פרופ' פסח שורצמן, ד"ר גבי גולן, מגר' סימון ארוטיוניאן, ד"ר אליעד דוידסון

סמנכ"ל: רונית בואנו
מנהלת הפקה: מגי ליצ'י
מנהלת שיווק ומכירות: דנית אור
מחלקת כנסים: יעל קורח, תמר בקר

פורום מדיה בע"מ
רחוב הברזל 34 תל אביב
טל. 03-7650500 פקס. 03-6493667
כתובת למשלוח דואר:
ת.ד 53378 תל אביב 61534
rinat@themedical.co.il
אין המערכת מתחייבת להחזיר כתבי יד

כל הזכויות שמורות לפורום מדיה בע"מ
אין להעתיק, לשכפל, לצלם, לתרגם ולאחסן במאגר מידע או להפיץ מגזין זה או קטעים ממנו בשום צורה ובשום אמצעי, אלקטרוני, אופטי או מכני ללא אישור בכתב מהמוציא לאור. כל המידע, הנתונים והדעות הכלולים במגזין הנם לאינפורמציה בלבד ואין לראות בהם המלצה או יעוץ לקורא, בין באופן כללי ובין באופן אישי לצורך מתן טיפול רפואי. הכתבות המוגשות מטעם הרופאים מייצגות את דעתם בלבד והנם באחריותם המלאה. בכל מקרה יש להועץ לפני מתן הטיפול. הפרסום במגזין הנו באחריות המפרסמים בלבד ואין המערכת אחראית על תוכן המודעות ועיצובן.

אם ברצונך להסיר את שמך ממאגר ההפצה אנא שלח את פרטיך, כולל כתובת, לפקס: 03-6493667
ט.ל.ח

דבר העורכים

קוראים יקרים,

הכאב מהווה את הסיבה העיקרית לפנייה לקבלת עזרה רפואית.
אם עד לפני עשור, הייתה ההתייחסות לכאב כאל בעיה הנלווית לתחלואה, הרי שבשנים האחרונות מתבססת ההכרה בכך שכאב מהווה מחלה בפני עצמה.
בקובץ המאמרים בגיליון זה בחרנו להעלות כמה מן הבעיות בהן נתקלים הרופאים בבואם לטפל בחוליהם: הכאב הכרוני הינו בעל אפיונים של מחלה ולא של סימפטום. מאמרה של ד"ר אורית דולברג עוסק בכאב כמחלה ובהשלכות הרבות הנזכרות לגבי אופן הטיפול. כ-90 אחוז מהחולים האונקולוגים יסבלו מכאב עז במשך מחלתם. על חשיבות הטיפול בכאב בחולים אלו, אין צורך להוסיף. מאמרו של ד"ר ארנולד שטיין יציג את נושא בעיית הכאב בחולים האונקולוגים והסיבות לו וישלים את הנושא מאמרו של פרופ' פסח שורצמן, העוסק בטיפולים החדשים בכאב מתפרץ באוכלוסית החולים האונקולוגים. ד"ר גבי גולן יסקור את הנושא המעניין של טיפולים בהיפנוזה להקלת כאב. כאבי הגב הם הכאב השכיח ביותר באוכלוסיה עם השלכות סוציו-אקונומיות משמעותיות על החברה. ד"ר זאב קריסטל יסקור את השיטה היעילה של גירוי החשמלי של חוט השדרה (Spinal Cord Stimulation) בטיפול בכאבי הגב הכרוניים ובמיוחד באוכלוסיה של המטופלים הסובלים מכאבי גב שניתוחיהם נכשלו. כאבי ראש ופנים, גם הם, מהשכיחים בבעיות הכאב הכרוני. ד"ר מרינה דאנו וד"ר אמנון מוסק יציגו את בעיית כאבי הראש המיגרנותים ואילו ד"ר גל איפרגן יציג את הטיפול בכאבי הפנים הקשים. כאבים באוכלוסיות יחודיות כקשישים, ילדים ונשים דורשים התייחסות מיוחדת. מאמרה של ד"ר ברקת שיף יסקור את נושא הכאב בנשים ואת חשיבותו הציבורית. ד"ר רחל אפרת ועידית רונן תצגנה את בעיית הכאב החריף באוכלוסית הילדים ואת דרכי הטיפול הקיימות. כאבי מפרקים גם הם בעיית כאב שכיחה. ד"ר רונן דבי ופרופ' מנחם הלפרין יסקרו את נושא כאבי המפרקים, האבחון והטיפול בהם. ומה עושים כאשר חולה מתלונן על כאב עמיד? כיצד אנו מתמודדים עם הבעיה? על כך בכתבה של ד"ר צביה רודיך. מגר' סימון ארוטיוניאן וד"ר אליעד דוידסון יסקרו את השימוש בקנביס רפואי שאושר לאחרונה לשימוש בישראל לכאב כרוני ויציגו את המחקר הנערך במחלקתם בנושא.
נוירופתיה היא אחת מבעיות הכאב הקשות בהן אנו נתקלים. שכיחות הבעיה באוכלוסיה עומדת על כשבעה אחוז. המאמר שכתבו החתומים מטה, עוסק בכאב נוירופתי ובטיפולים התרופתיים בו (בדגש על התרופות החדשות שנכנסו בשנה האחרונה לסל הבריאות).

אנו מקווים כי אוסף מאמרים זה ישפר את יכולותיכם לטפל בחולים ולהקל על סבלם.

בברכה,
ד"ר איתי גור-אריה, מנהל היחידה לשיכוך כאב, המערך להרדמה וטיפול נמרץ, המרכז הרפואי שיבא, תל השומר. יו"ר האגודה הישראלית לכאב
ד"ר סילביו בריל, מנהל היחידה לטיפול בכאב, המרכז הרפואי ע"ש סוראסקי, תל-אביב. יו"ר חוג כאב של איגוד המרדימים

תוכן העניינים

6 **כואב, אבל פחות**
הרצון להקל על סיבלם של החולים, הביא להתבססותה של התמחות-על בכאב
ד"ר איתי גור-אריה, ד"ר סילביו בריל

8 **כשהכאב לא מרפה**
מאפייני הכאב הכרוני המורכב והטיפול בו
ד"ר צביה רודיך

10 **כאבי גב**
גרייה חשמלית של חוט השדרה כטיפול בתסמונת הגב הכושל
ד"ר זאב קריסטל

14 **הטיפול בכאב ממקור סרטני**
סקירת סוגי הכאב השונים בחולים אונקולוגים ואופני הטיפול המוצעים
ד"ר ארנולד שטיין

24 **כאבי פנים**
"כאבי פנים" הם שם כולל לתסמונות שונות
ד"ר גל איפרגן

26 **אוסטיאוארתריטיס של הברך**
טיפול שמרני וטיפול ניתוחי במחלת האוסטיאוארתריטיס
ד"ר רונן דבי, פרופ' נחום הלפרין

36 **כאב מתמשך כמחלה**
מהו כאב מתמשך וכיצד ניתן לטפל בו
ד"ר אורית דולברג

38 **מיגרנה וגנטיקה**
סקירת מחקרים הבודקים את התרומה הגנטית למיגרנה
ד"ר מרינה דאנו, ד"ר אמנון מוסק

41 **ההנחיות לטיפול בכאב הנוירופתי**
הוראות שימוש בתרופות לפי חוזר מנכ"ל: סל הבריאות לשנת 2008
ד"ר איתי גור-אריה, ד"ר סילביו בריל

42 **נוירופתיה כואבת**
הבנת המנגנונים המתרחשים בעת פגיעה עצבית פריפרית, תורמת לבחירת הטיפול לשיכוך כאב בכאב עצבי
ד"ר איתי גור-אריה, ד"ר סילביו בריל

46 **כאב בנשים**
כאב בנשים שונה מאשר כאב בגברים, בשל סיבות נפשיות ופיזיולוגיות
ד"ר ברקת שיף-קרן

48 **כאב מתפרץ-אבחון וטיפול**
כאב מתפרץ פוגע קשה באיכות החיים. הטיפול בו מותאם לסוג הכאב
פרופ' פסח שורצמן

52 **היפנוזה וכאב**
השימוש בהיפנוזה כטיפול בכאב כרוני ובכאב חד
ד"ר גבי גולן

58 **מתן Tetrahydrocannabinol לטיפול בכאב כרוני**
תיאור הניסיון שנצבר ביחידה לשיכוך כאב במרכז הרפואי הדסה עין כרם
מגר' סימון ארוטיוניאן, ד"ר אליעד דוידסון

60 **טיפול בכאב בילדים**
לכאב בילדים מאפיינים משלו. חשוב לאמוד את עוצמת הכאב ולהקפיד על טיפול סדיר
ד"ר רחל אפרת, עידית רונן

כואב, אבל פחות

הרצון להקל על סיבלם של החולים, הביא להתבססותה של התמחות-על בכאב. מן הראוי, שהתמחות כזו תשולב בכל תחום רפואי

ד"ר איתי גור-אריה, ד"ר סילביו בריל

במשך אלפי שנים שלטה בעולם הרפואה התפישה המכניסטית שכאב הוא חוש ככל שאר החושים. כאשר גירוי פיזי פוגע ברקמות, תחושת הכאב נוצרת כדי להגן על האדם. הלך מחשבה זה הוביל לכך שהפתרון לכאב נמצא בהרחקת הגירוי המכאיב או, במילים אחרות - בריפוי המחלה היסודית.

בעשורים האחרונים התחילה הרפואה להבין כי תמונת המצב שונה. השינוי החל במקצוע ההרדמה. פרופ' ג'והן בוניקה (Bonica), רופא מרדים מסיאטל, החל בשנות ה-40 של המאה הקודמת להבין כי משהו פגום בטיפול בכאב. בעוד המרדימים דואגים להפחתת הכאב בחדר ניתוח, כאשר עוברים החולים למחלקה מדרדר באופן ניכר הטיפול בכאב. בוניקה הבחין כי גם הטיפול בכאב הכרוני אינו מקבל תשומת לב נפרדת וראויה. ב-1953 הוא הוציא את הספר המודרני הראשון שהוקדש כולו לטיפול בכאב. במקביל, החלה התעוררות והתעניינות מצד חוקרי פיזיולוגית העצב, שהבינו כי הכאב אינו חוש נוסף אלא מערכת מורכבת בעלת השפעות רבות, פיזיולוגיות ונפשיות.

יש יותר מכאב אחד

אחת ההבנות הראשונות הייתה כי יש לחלק את הכאב לשניים: הכאב החד, המיידי, והכאב המתמשך, הכאב הכרוני.

הכאב החד נובע ברובו מנזק רקמתי כגון טראומה, ניתוחים ומצבי מחלה שונים. כאב זה בא לשרת את האדם ולהגן עליו כחלק מכלל התהליכים הפיזיולוגיים בזמן פגיעה. לתחושת הכאב יש חלק מכריע במנגנונים אלה והיא משמשת כאות התרעה: 1. הרחקת הגירוי המכאיב (משיכת היד מהאש) 2. הקטנת הנזק (כאב ונפיחות בנקע בקרסול, שמונעים תזוזה) 3. יצירת תגובה דלקתית (יצירת נפיחות ודלקת, תגובה שמתווכת על ידי הפרשה של חומרים נוירו-אינפלמטורים כמו Substance P לפריפריה מסיבי עצב מסוג C, האחראים להולכת כאב) 4. הפעלה ישירה של המערכת הסימפטטית (כיווץ כלי דם למניעת דימום מסיבי מטראומה, עלייה בדופק ולחץ דם לאפשר את תגובת ה"לחימה או בריחה").

הכאב החד מתאפיין בכך שעוצמת הכאב היא ביחס ישר לחומרת הפגיעה ברקמות ובכך שעוצמתו פוחתת עם חלוף הזמן והתקדמות תהליך ההחלמה. לעומתו, הכאב הכרוני מורכב יותר. זהו כאב שממשיך לאורך זמן ועובר קיבוע במערכת העצבים המרכזית. משמעות הקיבוע היא תהליך של שינוי ביכולת הקליטה של גירוי הכאב בחוט השדרה, כך שנוצרת היפר-סנסיטיזציה לתחושת הכאב. היחס הישר בין עוצמת הפגיעה הפיזית לבין עוצמת תחושת הכאב אובד ולכן אנו רואים עוצמת כאב גבוהה מהמצופה.

תחושת הכאב גורמת להפעלה מוגברת של אותם מנגנונים פיזיולוגיים שהוזכרו לעיל, אך הפעם הם פועלים כנגד האדם. תחושות כאב מוגברות מגירויים שבדרך כלל אינם מכאיבים (אלודיניה והיפר-אלגזיה), כמו למשל במצב של Post Herpetic Neuralgia.

הבנה נוספת היתה כי הרפואה אינה מסוגלת לרפא את כל המחלות. מחלות נוירולוגיות כגון נאורלגיה טריגמינלית, מיגרנה, פגיעות עצביות טראומטיות ומטבוליות, אשר אפיונן המרכזי הוא כאב; כאבי הגב, שבמקרים רבים אין אנו יודעים את מקורם המדויק, או בחולים אשר עברו את הניתוחים לתיקון הבעיה, אך עדיין סובלים מכאבים קשים; החולים האונקולוגים אשר סובלים מכאבים קשים ממחלתם היסודית או מהטיפולים בה; החולים הסופניים מכלל המחלות - כל אלה סובלים אמנם ממחלה מאובחנת, אך אין בידי הרפואה כרגע פתרון לבעייתם המרכזית שהיא "הכאב". בנוסף, יש קבוצה גדולה של חולים הסובלים מכאב שמקורו אינו מאובחן. אנו, כרופאים, מחויבים לטיפול בסבלו של האדם, גם אם אין בידנו אבחנה מדויקת.

מיליון סובלים ו-70 רופאים

הכאב הוא התסמין הנפוץ ביותר בכל המחלות ומהווה את הסיבה העיקרית לפנייה של מטופלים לעזרה רפואית. בסקר אירופאי שנערך ב-2003 ובו השתתפו 46 אלף איש ב-16 מדינות באירופה (בהם 4,839 בישראל), נמצא כי 19 אחוז מהאוכלוסיה בישראל סובלת מכאב כרוני במשך שישה חודשים לפחות ובעוצמה בינונית ומעלה.

למרות זאת, ברוב בתי הספר לרפואה אין כל חוג המרכז את נושא הטיפול בכאב. הכאב זוכה להתייחסות רק במסגרת החוג לפיזיולוגיה כאחד מהחושים, ובמסגרת הקורס לפרמקולוגיה. במקצועות הרפואה השונים מוזכר הכאב כחלק מתסמיני המחלה, אך אין כל דגש על הטיפול. אין שום קורס שמרכז את לימוד נושא הכאב והטיפול בו. מקומו בספרי הלימוד של ההתמחויות הרפואיות השונות נפקד לחלוטין.

בעשור האחרון החלו ארגוני הכאב העולמיים בפעילות להכרה בכאב כמחלה בפני עצמה, כדי שההתייחסות לבעיה לא תיפול בין כסאות ההתמחויות השונות. מגמה זו של הכרה בכאב כבעיה משמעותית גרמה לכך שמדינות כארה"ב, שבדיה, איטליה, גרמניה, אוסטרליה ומדינות נוספות, פתחו בעשורים האחרונים התמחויות בכאב. בתי ספר לרפואה בעולם פותחים חוגים לטיפול בכאב ובתי חולים בעולם פותחים מחלקות כאב.

יותר ממיליון ישראלים סובלים מכאב כרוני, פי עשרה יותר מחולי הלב והחולים האונקולוגים, ולמרות זאת בישראל רק כ-70 רופאים המגדירים את עיסוקם כרופאי כאב, ורק כעשרה עברו הכשרה פורמלית ברפואת כאב בחו"ל. פער עצום זה בין הצורך לבין המצאי (פער הגדול פי מאה בהשוואה לתחום הקרדיולוגיה, לדוגמא) יצר ואקום ששאב לתוכו מטפלים ורופאים חסרי הכשרה או בעלי הכשרה בלתי מתאימה לחלוטין, המכריזים על עצמם כ"מומחים לכאב". מצב זה יצר כאוס בתחום הטיפול בכאב בארץ: מחד גיסא, אין אמות מידה לקביעת רמת הטיפול הנאות בכאב ומאידך גיסא, אין בידי הציבור מידע על האפשרויות לקבלת טיפול רפואי הולם בכאב ואין בידיו את הכלים הדרושים כדי להעריך מיהו הרופא המתאים לטיפול בכאבו.

יחידות כאב קיימות רק בכמה מבתי החולים בארץ ובדרך כלל כוללות מספר בודד של רופאים. בקופות החולים המצב קשה אף יותר. מצב התורים למרפאות כאב בקהילה ובבתי החולים עומד על כשישה חודשים בממוצע לביקור ראשון. משמעות הדבר כי חולה עם כאב גב ימתין כתשעה חודשים עד אשר יקבל טיפול

וחולה אונקולוגי בסוף ימיו לא יגיע כלל לטיפול. התוצאה היא כי חולי כאב רבים אינם זוכים לקבל את הטיפול המיטבי למחלתם.

על מנת לנסות ולפתור בעיה זו פועלת האגודה הישראלית לכאב במספר מישורים. חברי האגודה, בשיתוף עם קופות החולים, פועלים להקמת בתי ספר לכאב כדי להכשיר רופאי משפחה לשיפור המענה הראשוני לחולים. חברי האגודה מרצים ומארגנים כנסים לכלל הקהילה הרפואית, להגדלת המקצועיות והמודעות לנושא הכאב. האגודה הישראלית לכאב מפרסמת הנחיות וניירות עמדה לטיפול בכאב. האגודה עובדת מול משרד הבריאות לשינוי התקנות למרשמים לתרופות אופיואידיות ואל מול ועדת סל הבריאות, להוספת תרופות וטכנולוגיות חדשות לסל.

לפני כשנה, החליטה המועצה המדעית בהר"י על הקמת התמחות-על בכאב. ההתמחות תהיה פתוחה לכל רופא עם מומחיות רפואית בתחום הקליני. מקצוע הכאב הוא "מקצוע רוחב" הדורש ראייה כוללת ולכן הכרה בו כהתמחות-על לא תגרום לפרגמנטציה של הרפואה, אלא להיפך. אנו מאמינים כי התמחות-על בכאב צריכה לאפשר לכל תחום ברפואה אשר רוצה להקטין את סיבלם של החולים, להיות חלק מהתמחות זו. ראוי בעינינו, כי גינקולוג יתמחה בכאב ובכך ישפר את הטיפול בכאבי האגן, האונקולוג ישפר את כישוריו בהקלת סבלו של החולה בסוף ימיו ועוד. אנו מאמינים, שחייב להיווסד בארץ גרעין של מומחים, כמו בכל תחום אחר ברפואה, שיתווה את דרישות המינימום, יעצב מסלול הכשרה ויבטיח את הרמה המקצועית הנדרשת לשם טיפול מקצועי ואחראי בכאב. התמחות-העל האמורה טומנת בחובה גם פוטנציאל לתקצוב מתאים מצד המוסדות הרפואיים והאקדמיים.

ד"ר איתי גור-אריה, מנהל היחידה לשיכוך כאב, המערך להרדמה וטיפול נמרץ, המרכז הרפואי שיבא, תל השומר. יו"ר האגודה הישראלית לכאב

ד"ר סילביו בריל, מנהל היחידה לטיפול בכאב במרכז הרפואי ע"ש סוראסקי, תל-אביב, יו"ר חוג כאב של איגוד המרדימים

כשהכאב לא מרפה

מאפייני הכאב הכרוני המורכב והטיפול בו

ד"ר צביה רודיך

כאב כרוני גורם לתחלואה משנית הכוללת הפרעות שינה ופגיעה בפיזיולוגיה ובביומכניקה התקינה וכן פגיעה בתפקוד היומיומי. פעמים רבות, מתלווה לכך תחושת חוסר אונים. לא נדיר לפגוש בקרב הפונים למרפאות כאב מטופלים שאומרים "ניסיתי כבר כל טיפול ושום דבר לא עוזר נגד הכאב, זה מתיש ומדכא ולא יודעים מה יש לי". לא פעם כוללת האמירה "ניסיתי כל טיפול" טיפול בתרופות מקבוצות שונות החל בפראצטמול, דרך נוגדי דלקת לא סטרואידים ועד אופיואידים, לצד פיזיותרפיה ורפואה משלימה ולעיתים אף ניתוחים. לשילוב זה של כאב מתמשך, חוסר אונים וייאוש יש, בדרך כלל, השפעה נפשית קשה. אולם, האם ההבדל בעוצמת הכאב ובהשפעתו על איכות החיים ועל התפקוד היומיומי, למשל בין שני אנשים עם פריצת דיסק בעמ"ש מותני, נובע רק מהבדלים אנטומיים? האם יש מאפיינים משותפים לחולים עם כאב עמיד לטיפול? האם ניתן לאתר מאפיין מיוחד בחולים אלו, מעבר לחוסר יעילות הטיפול או לאי הסבילות לתרופות, או לביש המזל של ניתוחים שלא הצליחו להקל על הכאב? מובן, שבהעלאת שאלה זו תמונה התקווה שניתן יהיה לתרגם את התשובות למניעה וטיפול טובים יותר ב"חולה בסיכון לכאב עמיד לטיפול".

לא על האנטומיה לבדה נחוש כאב

ידוע, שבקרב חולים שביצעו הדמיה של עמוד השדרה באמצעות CT או MRI ואינם סובלים מכאב, נמצאים ממצאים דיסקליים קשים ושינויים ניווניים בשיעור משמעותי של 50 אחוז בעשור הרביעי לחיים, ועד 80 אחוז בקשישים. כמו כן, לא בכל חולה עם כאב גב תחתון או צווארי מוצאים ממצא המסביר את הכאב וכך גם בכאב מפרקי. אינטגרציה של כמה שיטות אבחנה שונות כגון מיפוי עצמות והדמיה מבוססת רנטגן/אולטראסאונד/ תהודה מגנטית והתאמתם לסיפור האנמנסטי תהיה יעילה יותר. בכאב רדיקולרי או נוירופתי בדיקת EMG מוסיפה מידע פיזיולוגי, אך יש לזכור שבדיקה זו, גם אם היא תקינה, איננה שוללת כאב. מצד אחד הטכנולוגיה הקיימת כיום מאפשרת לאבחן במדויק ממצאים רבים, חלקם מהווים חלק מתהליכי הזדקנות טבעיים ולא קשורים לכאב כרוני עליו מתלונן החולה. מאידך, בשיעור לא זניח של המטופלים במרפאת כאב מדובר בתסמונת כאב מורכבת, הכוללת כאב ביותר ממקום אחד וגורמת לתחלואה משנית קשה ואשר אין לה קשר ברור עם הממצאים ועמידה לניסיונות טיפוליים רבים מסוגים שונים לאורך זמן.

האם לכל החולים הללו יש בעצם פיברומיאלגיה?

התשובה על כך היא: לא.

פיברומיאלגיה הינה תסמונת די נפוצה (3.4 אחוז מהנשים ו-2 אחוז מהגברים בארה"ב) שמתאפיינת בכאב כרוני מפושט, רגישות-יתר בנקודות הדק, איכות שינה ירודה, קשיחות בוקר ועייפות כרונית ללא מצב מחלה אחר, המסביר את התופעות הללו.

מרבית החולים המופנים למרפאתנו לא עונים לקריטריונים לאבחנת פיברומיאלגיה ובד"כ סובלים מתסמונת של כאב לא מפושט אלא ממוקם ומאובחנים, לרוב, עם מחלות או פציעות שמסבירות את תלונותיהם. אולם, כשעוצמת הכאב גבוהה ונמשכת, במספר לא מבוטל של המקרים התחלואה המשנית מזכירה פיברומיאלגיה וכוללת הפרעות שינה קשות, ירידה בכושר הגופני, כאב במקומות נוספים, הפרעות נפשיות כדיכאון וחרדה. נראה, שלפחות חלק מהתסמונת של כאב כרוני מורכב משותפת לחולים רבים הסובלים מכאב עז וממושך ללא קשר למחלה הראשונית שגורמת כאב בתחילה, בין אם מדובר בכאב נוירופתי או פציעות טראומטיות, תסמונת CRPS (Complex regional pain syndrome) או כאב על רקע מחלות מפרקים שונות.

מעניין בהקשר זה לדון במחקרים להבנת מנגנון המחלה, שבוצעו בחולים עם פיברומיאלגיה. לאחרונה, מצטברות עדויות רבות לגבי מנגנון עצבי מרכזי לפיברומיאלגיה הקשור לאופן העיבוד של קלט כאב ותפיסת הכאב במערכת העצבים המרכזית, הגורמת לכך שסף הכאב ירד והכאב יגרום ליותר מועקה וסבל. תהליכים אלו במערכת העצבים המרכזית כוללים מספר מנגנונים: רגישות יתר מרכזית המתאפיינת בהגברת התגובה לגירוי כאב (נוקסיספטיבי) ברמה ספינלית והגדלת השדות הרצפטיביים; ירידה בפעילות האינהיביטורית במסלולים היורדים, שגורמת עלייה בעוצמת הכאב המועברת ברמה ספינלית; שינויים ברמות הנוירוטרנסמיטורים סרוטונין, נוראדרנלין ודופמין במוח, שייתכן והם קשורים גם בתחלואה הנפשית המלווה את הכאב הכרוני; ושינויים בפעילות מרכזים במוח הקשורים לתהליך עיבוד ותפיסת הכאב. חלק מהשינויים הללו הודגמו גם ב-fMRI בחולים עם כאב נוירופתי וללא פיברומיאלגיה. יתכן, שעצם חווית הכאב העז או הממושך גורמת לשינויים ברגישות לכאב ובתפיסת הכאב, לתגובת דחק נפשי, הפרעות שינה, דיכאון, חרדה והידרדרות לכוון של אותה תסמונת כאב כרוני קשה לטיפול שהינה משותפת לחולים רבים עם אבחנות ראשוניות שונות. ואכן בעבודה פרוספקטיבית נמצא שבקרב פצועי תאונות דרכים עם פגיעה צווארית במנגנון של צליפת שוט, שיעור גבוה של 22 אחוז חולים פיתחו תסמונת פיברומיאלגיה עם כאב מפושט ורגישות בנקודות הדק מוגברת במיוחד סביב אזור

הפגיעה. בעבודת מחקר שבוצעה במרפאת הכאב בסורוקה בשיתוף עם חוקרים מהמחלקה למדעי ההתנהגות באוניברסיטת בן גוריון, התבקשו הרופאים להעריך מיד לאחר הביקור הראשון במרפאה, על סמך ניסיונם הקליני והיכרות קצרה זו עם החולה, מה הסיכוי שהמטופל יחזור בתום הטיפול במרפאה למצבו ולתפקודו בטרם הכאב. הממצאים היו מפתיעים: נמצא, שמידת הפסימיות של הרופאים מיד לאחר הביקור הראשון הייתה קשורה סטטיסטית לחומרת הדיכאון של החולה, משך הכאב הכרוני ותכונות אישיות של ביקורת עצמית גבוהה. לעומת זאת, לא היה קשר סטטיסטי בין פסימיות של הרופא המטפל לעוצמת הכאב עליה דיווח החולה ע"י VAS למין המטופל, ואף לא נמצא קשר מובהק סטטיסטית לאבחנה של הסיבה לכאב, כולל אבחנות עם נטייה לשיפור לאורך זמן כגון כאב רדיקולרי לאחר בקע דיסקלי יחיד ואבחנות עם נטייה להחמרה עם הזמן כגון נוירופתיה סוכרתית פריפרית. יתרה מכך, הערכת פרוגנוזה פסימית ע"י הרופאים מיד לאחר הביקור הראשון במרפאה ניבאה בהמשך דיכאון, ביקורתיות עצמית ועוצמה גבוהה של סבל מכאב (Affective component of the Mcgill pain Questionnaire) גם לאחר תקופת זמן של עד 8 חודשים לאחר אותו הביקור. כלומר, מרכיבים אישיותיים אותם חש הרופא כבר בביקור הראשון, יותר מאשר מרכיבים "אובייקטיביים" או מרכיבים סנסוריים שמדווח החולה, מנבאים את מהלך מחלת הכאב הכרוני.

לסיכום: ניתן לומר שעל אף שהמנגנון לא ברור לחלוטין, נראה שבמצבי כאב כרוני עמיד לטיפול הן תכונות אישיותיות, לצד שינויים בהעברת הקלט העצבי של כאב, עיבוד תפיסת הכאב והשלכותיו, מהווים חלק מהפתולוגיה בין אם תהליכים אלה ראשוניים או משניים.

טיפול

ברור לכל, שאם ניתן להפסיק את הכאב ברמה הסנסורית ע"י טיפול במקור הכאב כמו במקרה של שימוש בנוגדי דלקת סטרואידים ולא סטרואידים בכאב ממקור דלקתי, או ע"י החלפת מפרק נושא משקל עם שינויים אוסטאוארטריטים, הרי שהדבר עדיף. אולם, למרות שלתסמונות כאב רבות קיים טיפול ספציפי מבוסס מנגנון, במקרים של כאב כרוני עמיד והמשולב בתחלואה משנית משמעותית, או בכאב שסיבתו לא ברורה, נראה שיש עדיפות לטיפול מכוון להיבטים השונים מהם סובל החולה. טיפול כזה, רצוי שיהיה מולטידיסיפלינרי המשלב גישות פרמקולוגיות, קוגניטיביות ופיזיקאליות המתייחסות למישורים השונים של תסמונת הכאב הכרוני.

הטיפול הפרמקולוגי

בחולים עם כאב עמיד נראה ששילוב תרופות הפועלות במנגנונים שונים הינו אדיטיבי בשיכוך כאב וניתן לשלב טיפול אנלגטי פשוט עם אופיואידים שונים על פי היעילות והסבילות, נוגדי אפילפסיה ונוגדי דיכאון. חשוב לציין, שבשנת 2008 נכנסו לסל התרופות שתי תרופות בהתוויה של כאב נוירופתי. שתי התרופות החדשות בסל הן: Cymbalta (Duloxetine) תרופה נוגדת דיכאון במנגנון SSNRI בהתוויה של דיכאון ונוירופתיה סוכרתית. ו-Lyrica (pregabalin), תרופה ממשפחת נוגדי האפילפסיה בהתוויה של כאב נוירופתי. השימוש בהן אינו מוגבל יותר למרפאות כאב. בנוסף, Lyrica אושרה ע"י ה-FDA לטיפול בפיברומיאלגיה.

טיפול בגרייה חשמלית ספינלית

החדרת אלקטרודות לגירוי החלק הדורסלי של עמ"ש על פי הפיזור הדרמטומי הרלבנטי, גורמות לשנוי הקלט התחושתי מהפריפריה והחלפת תחושת כאב בתחושה של חום ונמלול. החודרניות היא חסרונן של שיטות אלה, אך בחולים עם סוגי כאב עמיד לטיפול כמו CRPS, תסמונת FBSS, כאב רדיקולרי עמיד ואף תסמונת תעוקת חזה עמידה יש להן מקום ועבור חלק מהחולים הן מהוות טיפול משנה מהלך חיים. בשנים האחרונות, נירומודולציה ברמת התלמוס ואף במרכזים גבוהים יותר הקשורים לתהליכי עיבוד ותפיסת כאב עוברת מהשלב המחקרי בחיות מעבדה לשלב של שימוש בפועל בחולי כאב כרוני מורכב.

טיפולים פולשניים

לטיפולים חודרניים נוספים במרפאות כאב כגון הזרקות לחלל האפידורלי, למפרקים או לחסימות עצביות וטיפול בגלי רדיו יש מקום בטיפול גם בחולים עם כאב כרוני מורכב ומפושט כחלק מכלול הטיפול. לעיתים, לטיפול יעיל במרכיב אחד אך משמעותי של הכאב יש השפעה המטיבה משמעותית על התחלואה המשנית הגופנית והנפשית בחולים אלו, גם אם יעילותם נמוכה יותר לעומת ההשפעה המיטיבה הנצפית בחולים עם כאב ממוקם וללא תחלואה משנית. לכן, ביצוע פעולות פולשניות אלה צריך להישקל באופן מדויק על פי היעילות הצפויה מול הסיכונים והעלות.

טיפול נפשי וקוגניטיבי

התייחסות להיבט הנפשי היא חלק בלתי נפרד מהטיפול בכאב כרוני. גם החולה עם כאב כרוני ללא מרכיב ראשוני של דיכאון, חרדה או PTSD יכול ליהנות מטיפול נפשי ולעיתים גם תרופתי. בנוסף, שיטות כהיפנוזה, ביופידבק וטיפול קוגניטיבי-התנהגותי תופסות מקום הולך וגדל בטיפול בכאב כרוני מורכב. ההבנה של מנגנון ההשפעה של טיפול קוגניטיבי ורגשי מבוססת כיום על מחקר בטכנולוגיות מתקדמות ושיטות הדמיה של המוח ונראה ששיטות אלה אכן פועלות במרכזים במוח הקשורים לעיבוד כאב (Pain neuromatrix) ובעיקר במרכזים הקשורים להיבטים הקוגניטיביים והרגשיים של עיבוד קלט כאב ולא באזורים הסנסוריים בקליפת המוח. שיטות קוגניטיביות מראות יעילות גבוהה ויתרונות גם במישורי חיים נוספים. בנוסף, אין להן תופעות לוואי והן יעילות בשיפור איכות החיים, אך זמינותן במערכת הבריאות הציבורית בארץ נמוכה יחסית ועלותן גבוהה.

טיפול פיזיקאלי

הטיפול הפיזיקאלי הינו חלק אינטגראלי מתהליך השיקום. לשיטות שונות של פיזיותרפיה, הידרותרפיה וכן רפואה משלימה וכירופרקטיקה חשיבות רבה בתהליך השיקומי והחזרה לביומכניקה תקינה ולחזרה לאורך חיים תקין. ככול שהחזרה מהירה יותר למעגל שינה ופעילות תקין, לפעילות גופנית, לכושר ולטווחי תנועה שהוגבלו בגלל הכאב, וכן למעגלי החיים התקינים כולל תפקוד במשפחה ובעבודה, הפרוגנוזה טובה יותר. החשוב מכל הוא, אולי, שיקום נפשי והסטת תשומת הלב מהכאב הכרוני והשלכותיו אל מטרות חיים נורמטיביות.

ד"ר צביה רודיך, רופאה בכירה, מרפאת כאב והחטיבה להרדמה וטיפול נמרץ, המרכז הרפואי אוניברסיטאי סורוקה, באר שבע

רשימת מקורות

1. Abeles AM, Pillinger MH, Solitar BM, Abeles M.Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia.Ann Intern Med. 2007 May 15;146(10):726-34. Review.
2. Buskila D, Neumann L, Vaisberg G, Alkalay D, Wolfe F.Increased rates of fibromyalgia following cervical spine injury. A controlled study of 161 cases of traumatic injury.Arthritis Rheum. 1997 Mar;40(3):446-52
3. Rudich Z, Lerman SF, Gurevich B, Weksler N, Shahar G.Patients' self-criticism is a stronger predictor of physician's evaluation of prognosis than pain diagnosis or severity in chronic pain patients. J Pain. 2008 Mar;9(3):210-6
4. Cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain processing? Chantal Villemure, M. Catherine Bushnell* Anesthesia Research Unit and Faculty of Dentistry, McGill University, Montreal, Quebec, Canada
5. Brain imaging of neuropathic pain Xavier Moisset and Didier Bouhassira neuroimage 37 (2007) S80-S88

השימוש ב-SCS בטיפול בתסמונות מורכבות של כאב כרוני

גרייה חשמלית של חוט השדרה כטיפול בתסמונת הגב הכושל

ד"ר זאב קריסטל

התקדמות במחקר בשטח הכאב בשני העשורים האחרונים, הביאה לתודעתנו את מושג ה-Neuromodulation כאמצעי שליטה וטיפול בכאב כרוני. מלבד תרופות בהן משתמשים למטרה זו, השימוש בגרייה חשמלית של חוט השידרה (Spinal Cord Stimulation - SCS) נמצא כטיפול אפקטיבי לטווח רחוק בתסמונות כאב מורכבות, כאשר השימוש הנפוץ ביותר כיום הוא לטיפול בתסמונת הגב הכושל FBSS (Failed Back Surgery Syndrome). כ-10-40 אחוז מהחולים שעברו ניתוחי גב להקלה על כאב רדיקולרי, מתלוננים לאחר מכן על כאב כרוני מתמשך או על כאב חוזר. כאב זה משתפר באופן משמעותי על ידי הטיפול ב- SCS. תוצאות מחקרים אחרונים מאשרות יעילות של מעל ל-50 אחוז הקלה בכאבי גב כרוניים עם ראדיקולופתיה שלאחר ניתוחי גב. זאת, בנוסף לשיפור משמעותי באיכות החיים וביכולת התפקודית. אפקטיביות זאת נשמרת לאורך זמן ומראה עדיפות משמעותית על פני ניתוחי גב חוזרים.

גרייה חשמלית של חוט השידרה (SCS)

התפיסה ששלטה בעבר, לפיה הכאב נתפס כתחושה המועברת מאזור של פגיעה במסלול חד כיווני ופשוט למוח (תמונה מס' 1 ו-2), עברה למעשה מהפכה ב-1965 עם פרסום תיאורית השער על ידי החוקרים Melzac[1] and wall, לפיה גירוי של סיבי עצב ראשוניים

בעלי סף נמוך מסוג Aβ גורם לדיכוי מרכזי של תחושות כאב המועברות בסיבי העצב הדקים Aδ ו-C, בעלי סף הגירוי הגבוה יותר (תמונה מס' 3). חוקרים אלו תארו זאת כשער הנמצא בקרניים האחוריות של חוט השדרה והוא שולט בתמסורות הכאב המגיעות מהעצבים, המעבירים תחושות כאב. השער נפתח כאשר יש עודף פעילות של הסיבים הקטנים האפרנטים ההיקפיים (C), לעומת פעילות הסיבים העבים Aβ, והוא נסגר כאשר פעילות הסיבים העבים רבה יותר מזו של הסיבים הדקים. על בסיס תיאוריה זו הניחו החוקרים שעל ידי הפעלה סלקטיבית של העצבים האפרנטים בעלי קוטר גדול, ניתן יהיה לסגור את השער לפי רצוננו ועל ידי כך לחסום את כניסת גירויי הכאב לחוט השדרה ולמוח.

מכניזם הפעולה של SCS

בשנת 1967 המשיך Shealy בקו מחשבתי זה והציע להפעיל גירוי חשמלי על העמודות האחוריות של חוט השדרה (תמונה מס' 4), המורכבות מהסיבים העבים מסוג Aβ, העולים מהאיברים הרחיקנים לכיוון המוח.

מאחר ועצבים אלה הם בעלי סף גירוי נמוך, גירוי חשמלי חלש יפעיל אותם ללא השפעה על הסיבים הסנסורים והמוטורים. על ידי כך ניתן לשלוט במעבר כאב כרוני עמיד לטיפול. למעשה, יש כאן מנגנון קלאסי של Neuromodulation, מנגנון המהווה בסיס תיאורטי לכל הטיפולים בתסמונות כאב מורכבות, ברמה של מערכת העצבים המרכזית[2].

בנוסף, פועל SCS על המסלולים העולים למוח על ידי הפעלת מרכזים אינהיביטורים המפקחים על הכאב במסלולים היורדים מהמוח לפריפריה. כמו כן, יש הפעלת מסלולים אינהיביטורים היורדים ישירות באופן אנטי-דרומי מאזור הגרייה בחוט השידרה. SCS גורם גם להפרשת חומצות האמינו GABA בקרניים האחוריות של חוט השדרה, להן תפקיד חשוב בעיכוב מעבר גרויי הכאב במערכת העצבים המרכזית (תמונה מס' 5).

נראה, אם כן, שמנגנון הפעולה של SCS מורכב יותר מעיכוב פשוט ומיידי של מעבר גרויי הכאב בחוט השדרה ולכן יכול לספק שיכוך כאב ממושך למשך שעות לאחר כל הפעלה של המערכת[3].

כעקרון, המרכיבים הניאורופתים והסימפאטטים בתסמונות הכאב הכרוני מגיבים טוב יותר לטיפול בגרויי הקרניים האחוריות של חוט השדרה, מאשר המרכיב העצבי הסומאטי.

בשלב זה, מירב השתלות האלקטרודות לגירוי חוט השדרה בארץ מבוצעות בחולים עם כאב נוירופתי, בעיקר בחולים שלאחר ניתוחים בעמוד השדרה.

תסמונת הגב הכושל FBSS (Failed Back Surgery Syndrome)

תסמונת זו מוגדרת ככאב מתמשך או חוזר בעיקר בגב תחתון ו/או ברגליים, למרות טיפול קודם על ידי ניתוח גב שהצליח מבחינה אנטומית[4]. הפגיעה המוערכת היא ב-5-40 אחוז מהחולים העוברים ניתוחי גב בארה"ב[5]. כאלפיים מקרים של FBSS נוצרים כל שנה באנגליה. התסמונת יכולה לגרום למצב של כאב כרוני ונכות, שיכולה להיות הרסנית מבחינה אמוציונלית וכלכלית לחולה. חולים רבים מתוארים כ"נכי גב" ונדונים לחיים שלמים של טיפול בתרופות אופיואידיות, עם סיכוי קטן להחלמה. יתר על כן, הכאב יכול להתפתח לכיוון של נזק עצבי- נוירופתיה[6].

סטטיסטיקה זו קשה לעיכול כשם שהיא קשה לטיפול. לעתים קרובות, החולים צעירים יחסית בגילם, היו קודם לכן פעילים כלכלית וחברתית, וכעת מועמדים למצב של כאב כרוני ונכות למשך שנים ארוכות. הם מגיעים מטיפול כירורגי שלכאורה נעשה בצורה תקינה לחלוטין, בעייתם נמשכת ואף מוחמרת. הם עברו דרך המסלול האורטופדי והנוירולוגי וייעוץ רדיולוגי, דרך פיזיותרפיה, ריפוי בעיסוק ואפילו טיפולים פסיכולוגים. משם הם מנותבים למרפאת הכאב כתחנה אחרונה.

הטיפולים המקובלים ביותר כיום בקבוצת חולים זו הם ניתוחים חוזרים ו-SCS.

סקירת ספרות

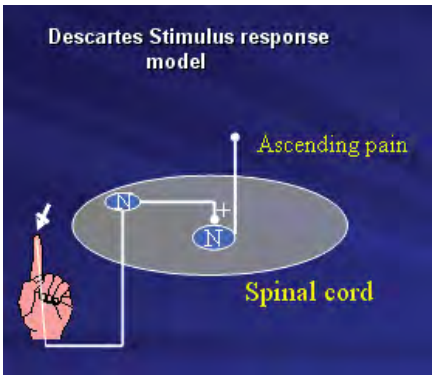
עבודה מבוקרת כפולת סמיות שנעשתה על ידי North ב-2005[7] השוותה אוכלוסית חולים שטופלה על ידי גירוי חוט השדרה עם קבוצת חולים שעברה ניתוח גב חוזר. 50 חולים תארו את תוצאות הטיפול במשך 3 שנות המעקב. ב-47 אחוז מהחולים בקבוצת החולים שטופלה על ידי SCS התקבלה הקלה משמעותית של מעל ל- 50 אחוז מהכאב בהשוואה ל-12 אחוז מהחולים בקבוצה שטופלה על ידי ניתוח חוזר. החולים שטופלו ב-SCS נזקקו לפחות אופיואידים במידה סטטיסטית משמעותית לעומת הקבוצה הכירורגית. 21 אחוז מהחולים בקבוצת ה-SCS בקשו בהמשך לעבור ניתוחי גב, לעומת 54 אחוז בקבוצה הכירורגית שעברו לטיפול ב-SCS. נמצא, שגירוי חוט השדרה היה זול יותר והקל בצורה אפקטיבית יותר על הכאב במשך שלוש השנים בהן נעשה המעקב[8].

בהשוואה לניתוח חוזר, לטיפול ב- SCS יש יתרון בהיותו טיפול הפיך, חודרני במידה מינימאלית וכרוך בתחלואה פחותה יותר מאשר התערבות ניתוחית. בנוסף, השימוש בשלב של בדיקת אפקטיביות (Trial phase) לפני ההשתלה הקבועה מהווה יתרון גדול מבחינת הצלחת הטיפול לעומת ניתוח חוזר. המסקנה הייתה שטכניקה טיפולית זו צריכה להיות הטיפול המועדף בחולים עם תסמונת הגב הכושל, שעברו בירור זהיר ונמצאו מתאימים לטיפול זה.

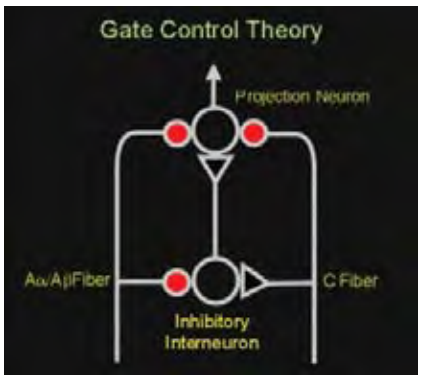
במחקר Process מדרגה ראשונה (RCT), שנעשה ביולי 2007[9], נבדקה ההנחה שטיפול בגירוי חוט השדרה בנוסף לטיפול רפואי שמרני, יעיל יותר מאשר טיפול שמרני בלבד.

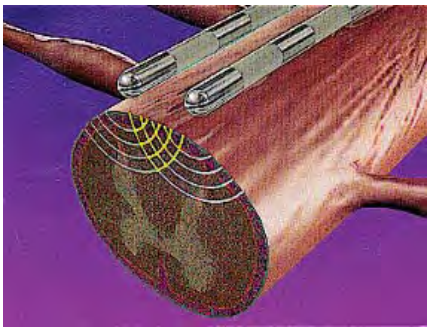
תמונה מס' 1

תמונה מס' 2

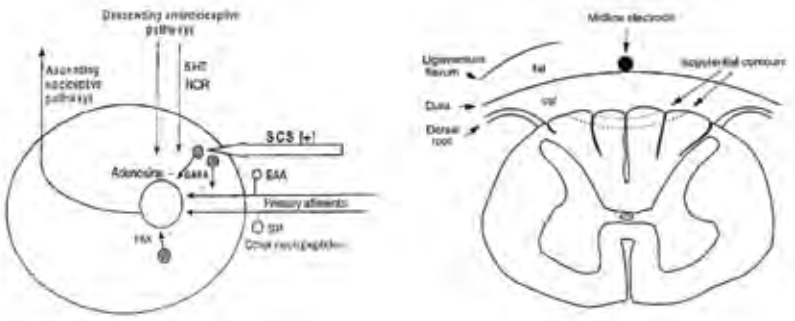


תמונה מס' 3

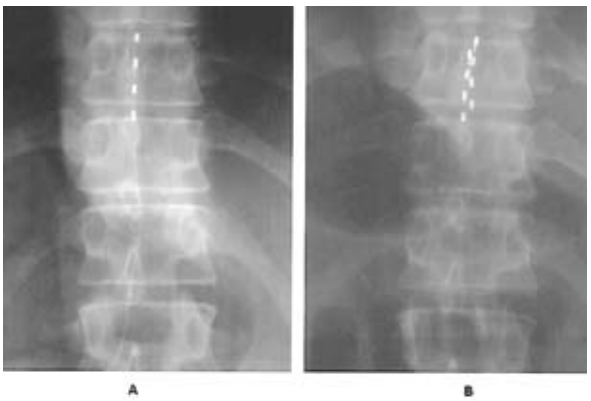




תמונות מס' 4



תמונה מס' 5



תמונות מס' 6 : מערכת SCS

העבודה נעשתה ב-100 חולים עם FBSS בהם הסימפטום הבולט היה כאבים בגפה התחתונה ממקור ראדיקולרי נוירופתי. החולים חולקו אקראית לקבוצה שקבלה טיפול שמרני בלבד, לעומת קבוצה שטופלה בנוסף עם גירוי חוט השדרה, לתקופה של לפחות חצי שנה. משך המעקב אחר החולים היה כשנה. ב-98 אחוז מהחולים בהם הוסיפו טיפול ב-SCS לעומת 9 אחוז שטופלו בצורה שמרנית בלבד, הושגה המטרה של 50 אחוז ≥ הקלה בכאבים. בהשוואה עם החולים בקבוצה שטופלה שמרנית, החולים שקבלו תוספת טיפול ב-SCS חוו, כאמור, הקלה רבה יותר בכאב בגב וברגל ובנוסף עלייה באיכות החיים ושביעות רצון מהטיפול באופן משמעותי, לעומת הקבוצה שקבלה טיפול שמרני בלבד. בתקופה שבין 6 ל-12 חודשים 5 חולים מהקבוצה שקבלו SCS (5 אחוז) חזרו לטיפול שמרני בלבד, לעומת 32 (72 אחוז) חולים מקבוצת הטיפול השמרני שעברו לטיפול נוסף ב-SCS, עקב חוסר יעילות הטיפול השמרני. מטה-אנליזה של 72 מחקרי מקרים בהם השתמשו ב-SCS בטיפול ב-FBSS הראתה ש-64 אחוז מהחולים שטופלו ע"י SCS קיבלו 50 אחוז או יותר הקלה בכאב ו-53 אחוז מהחולים לא נזקקו יותר לתרופות משככות כאב. מחקר נוסף הראה שלאחר שנה של טיפול ב-SCS, רוב החולים דיווחו על הקלה ניכרת בכאבי הגב (68.8 אחוז מהחולים) ובגפיים התחתונות (88.2 אחוז). בנוסף, נמצא שיפור משמעותי באיכות החיים וביכולת התפקודית. תקופת מעקב של 10 שנים הראתה עלייה בעצמאות התפקודית של חולים אלה. עד 70 אחוז מהחולים שעברו השתלת SCS הביעו שביעות רצון מהטיפול. 30-40 אחוז מהחולים חזרו לעבודה - תוצאה משמעותית מבחינה סטטיסטית לעומת המצב לפני ההשתלה[10].

המסקנות המתקבלות ממספר עבודות מבוקרות וסדרות מקרים, בחלקן עד 10 שנות מעקב, שבוצעו לצורך הערכת יעילות הטיפול ב-SCS להפחתת הכאב ב-FBSS, מצאו שהסמנים האמינים לתגובה טובה לטיפול היו:

- התחלת טיפול מוקדם ככל האפשר (תוך 0-3 שנים).
- כאשר הכאב ברובו נוירופתי ובגפה התחתונה.
- אין מעורבות של גורמים פסיכולוגים כמו דיכאון וכן גורמי רווח משניים (פיצויים, ביטוח לאומי).

שכיחות סיבוכים:

סך כל שכיחות סיבוכים שנמצאה ב-103 חולים שטופלו ב-SCS במשך 7 שנות מעקב הייתה 19.5 אחוז, ברובם הפיכים ובעיקרם עקב בעיות באלקטרודות. סיבוכים רציניים יותר כמו המטומה אפידורלית וזיהומים, נדירים[11,12].

לסיכום: SCS נמצא בשימוש מזה כ-30 שנה כטיפול בתסמונות מורכבות של כאב כרוני כמו FBSS, עם עדות חוזרת על עצמה של יעילות טיפולית גבוהה. ישנה התקדמות ושינויים בלתי פוסקים מבחינת בחירת החולים, פיתוח החומרה וטכניקות כירורגיות חדשות, להגדלת האפקטיביות של הטיפול. כל אלה משפיעים על תוצאות הטיפול ב-SCS שילכו וישתפרו עם הזמן. יתר על כן, שיפור רב יותר יתקבל ע"י טיפול משולב שכולל בתוכו SCS, כחלק מתוכנית טיפולית רב אמצעית, כפי שהשתקף במחקר ה-Process שהוזכר למעלה.

ד"ר זאב קריסטל, מרפאת כאב, מרכז רפואי העמק, עפולה

רשימת מקורות

1. Melzack R, Wall PD: Pain mechanisms: a new theory. Science 150: 971-979, 1965
2. Cameron T. Safety and efficacy of spinal cord stimulation for the treatment of chronic pain: a 20- year literature review. J Neurosurg. 2004 Mar;100(3):254-67
3. Meyerson B, Linderoth B: Mode of action of spinal cord stimulation in neuropathic pain. J Pain Symptom Manage 31 (4 Suppl): S6-S12, 2006
4. Leveque JC, Villavicencio AT, Bulsara KR, Rubin L, Gorecki JP: Spinal cord stimulation for failed back surgery syndrome. Neuromodulation 4: 1-10, 2001
5. Wilkinson HA. The failed back syndrome: etiology and therapy. 2nd ed. Philadelphia: Harper & Row; 1991.
6. North RB, Kidd DH, Campbell JN, Long DM. Dorsal root ganglionectomy for failed back surgery syndrome: a five-year follow-up study. J Neurosurg 1993;39:301-11.
7. North RB, Kidd DH, Farrokhi F, Piantadosi SA: Spinal cord stimulation versus repeated lumbosacral spine surgery for chronic pain: a randomized, controlled trial. Neurosurgery 56: 98-107, 2005
8. North RB, Kidd D, Shipley J. Spinal cord stimulation versus reoperation for failed back surgery syndrome: a cost effectiveness and cost utility analysis based on a randomized controlled trial. Neurosurgery 2007;61:361-369
9. Kumar K et al., Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: A multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. Pain 2007
10. Taylor RS: Spinal cord stimulation in complex regional pain syndrome and refractory neuropathic back and leg pain/failed back surgery syndrome: results of a systematic review and meta-analysis. J Pain Symptom Manage 31 (4 Suppl): S13-S19, 2006
11. Sundaraj SR, Johnstone C, Noore F, Wynn P, Castro M: Spinal cord stimulation: a seven-year audit. J Clin Neurosci 12: 264-270, 2005
12. Kumar K, Hunter G, Demeria D: Benign pain: challenges in treatment planning and present status, a 22-year experience. Neurosurgery 58: 481-496, 2006

הטיפול בכאב ממקור סרטני

סקירת סוגי הכאב השונים בחולים אונקולוגיים ואופני הטיפול המוצעים

ד"ר ארנולד שטיין

כאב ממקור סרטני הנגרם על ידי הגידול עצמו או כתוצאה מטיפולים שונים, מהווה את אחת הבעיות הקשות עמן נאלץ להתמודד החולה ומציב אתגר טיפולי בפני הרופא המטפל. הכרת הבעיה, הערכתה, אבחון ומדידת עוצמת הכאב - הינם הכרחיים לצורך מתן טיפול נאות ויעיל[1,2,3].

אפידמיולוגיה

90-70 אחוז מחולי הסרטן חווים כאב בשלב מסוים של המחלה. הסיבות לכאבים הן:

1. 70 אחוז עקב חדירה ישירה של הגידול לרקמות שונות (עצמות, שרירים, מעטפת של איברים פנימיים, עצבים ומקלעות).
2. 25 אחוז עקב טיפולים למיניהם (כימותרפיה, הקרנות, ניתוחים).
3. תסמונת פראנאופלסטית - כאבי שרירים, מפרקים ועצמות מפושטים.
4. כאבים אחרים שאינם קשורים במישרין למחלת הסרטן.

מרבית החולים מדווחים על כאב ממספר מקורות. כ-81 אחוז מהחולים מדווחים על כאב משני מקורות לפחות ו-34 אחוז על שלושה מקורות ומעלה. כאב העצמות הוא השכיח ביותר, אחריו מופיע כאב עקב חדירה לעצב ואיברים חלולים ולבסוף כאבים הנגרמים כתוצאה מטיפולים שונים. עוצמת הכאב ותכונותיו משתנים עם הזמן ובהתאם להתקדמות או נסיגה של המחלה[4,5].

פתופיזיולוגיה של כאב סרטני

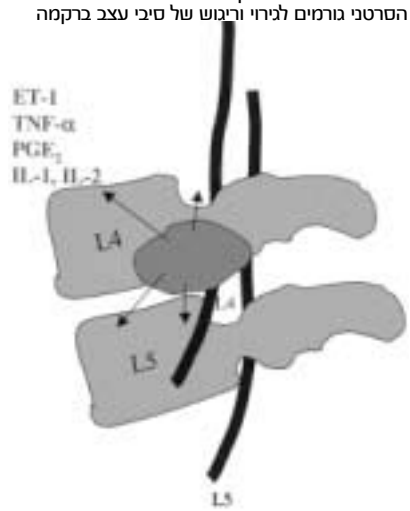
הטיפול בכאב סרטני נגזר לא בהכרח מהגורם הסיבתי אלא מאופי וסוג הכאב. ניתן לחלק את סוגי הכאב הסרטני למספר קטגוריות עיקריות:

כאב סומטי נוציספטיבי (Nociceptive pain)

נגרם כתוצאה מגירוי ישיר של סיבי עצב פריפריים מסוג C ו-Aδ ברקמות. סיבים אלה נחשפים למגוון רחב של מתווכים דלקתיים המופרשים ע"י הגידול או ברקמה שבסביבתו[6,7]. חומרים אלה כוללים בין השאר Substance P, Calcitonin-gene-related peptide, Prostaglandins, Bradykinin, Histamine, Interleukins 1β, 6, and 8, Endothelin 1, Nerve growth factor, and Tumor necrosis factor alpha

חשיפה לחומרים אלה תביא את סיבי העצב ברקמה סביב הגידול הסרטני למצב של ריגוש יתר - Peripheral sensitization - מצב המתבטא בירידה של סף הכאב ותגובה מוגברת וחזקה יותר לגירויים מכאיבים. ככלל, כאב נוציספטיבי הוא בעל אופי חד, דואב, ממוקם היטב, מתגבר בתנועה ופעילות ולרוב ניתן לטיפול יעיל על ידי כריתה או הקטנה של הגידול והוא מגיב טוב לטיפול תרופתי.

תמונה 1. חומרים דלקתיים המופרשים בסביבת הגידול הסרטני גורמים לגירוי וריגוש של סיבי עצב ברקמה



כאב ויסצרלי (Visceral pain)

סוג של כאב נוציספטיבי שנובע כתוצאה ממתיחה של או לחץ על מעטפת האיבר או לרוב כתוצאה של תהליך דלקתי שמגרה סיבי עצב מסוג C ו-Aδ בתוך המעטפת.

הסיבות העיקריות לכאב ויסצרלי הן:

1. גדילה מהירה של גידול בתוך איבר מלא כמו כבד או טחול הגורם להרחבת האיבר ומתיחה של המעטפת.
2. חסימת איבר חלול, כמו חסימת מעיים או חסימת צינור ניקוז של איבר מפריש, כמו חסימת ניקוז הלבלב וצינור המרה בסרטן הלבלב.
3. מעורבות ישירה של המעטפת, כמו הצפק או הצדר.

הכאב הוויסצרלי מתאפיין בתחושת לחץ עמום, מפוזר על פני שטח רחב יחסית. הרחבה מהירה של איבר תתאפיין בכאב חד וחזק וממוקם עם הקרנה אופיינית לדופן הבטן או החזה. כאב עוויתי התקפי ומקרין מרמז על חסימה של מעי, צינורית הלבלב וצינור המרה המשותף או השופכן.

כאב נוירופתי (Neuropathic pain)

מייצג קבוצה הטרוגנית של מצבים בעלי אתיולוגיות שונות, אשר כולם מאופיינים ע"י פגיעה אנטומית או פיזיולוגית בעצבים פריפריים, מקלעות עצביות או מערכת עצבים מרכזית.

ה-WHO מחלק את הכאב הנוירופתי לשלוש קטגוריות[8]:

1) NCP (Nerve compression pain)
2) NIP (Nerve injury pain)
3) SMP (Sympathetically-maintained pain)

פגיעה עצבית בשל גידול, טיפול או ניתוח מתבטאת בשינויים מבניים ופיזיולוגיים בעצב ובחוט השדרה. לאורך האקסון וב-Dorsal root ganglion מופיעות נוירומות וריבוי תעלות נתרן חדשות המהוות קרקע פורייה להתפתחות פעילות אקטופית ספונטנית מוגברת בעצב הפצוע. כתוצאה מריבוי פעילות אקטופית, תופרש כמות רבה של

נוירוטרנסמיטורים אקסיטטוריים בחוט השדרה (Glutamate, Aspartate, Substance P). הפעלה של NMDA receptors ע"י חומרים אלה תגרום לסנסיטיזציה מרכזית – Central sensitization – של הקרן האחורית בחוט השדרה. יחד עם הקטנה של פעילות אינהיביטורית בחוט השדרה, יתקבל מצב פתופיזיולוגי אשר יבוא לידי ביטוי קליני כתסמונת כאב נוירופתי (תמונה 2).

הכאב יכול להיות קבוע, ללא קשר לפעילות, בעל אופי לוחץ, שורף, עם תחושות נימול, עקצוץ, דיסאסטזיה, רגישות למגע (allodynia) ותגובת יתר לגירוי (hyperalgesia) והפרעות תחושתיות שונות. ייתכנו התקפים של כאב פרוקסימלי חשמלי, המאפיינים פגיעות עצביות. כאב זה יכול להיות מוקרן לפי פיזור של עצב, שורש או מקלעת עצבית[9].

כאב ממקור סימפטטי (sympatheticaly maintained pain)

ממוקם לרוב בפנים או בחלק הדיסטלי של הגפה ומלווה בשינויים וזומוטוריים וסודומוטוריים (בצקת, שינויי צבע, חום או קור, הזעת יתר או יובש ושינויים טרופיים בעור, ציפורניים ושרירים). כאב זה מוגדר ככאב נוירופתי עם מרכיבים של כאב דלקתי. הכאב הנוירופתי, לעומת הכאב הנוציספטיבי, עמיד יותר וקשה יותר לטיפול ודורש מגוון רחב יותר של תרופות וטיפולים פולשניים נוספים.

מנגנונים אלה יעמדו במרכז הטיפול התרופתי בכאבים בחולה האונקולוגי. מאפיינים והבדלים בין שני סוגי הכאב מוצגים בטבלה 3.

אטיולוגיות עיקריות של כאב אונקולוגי

כאבי עצמות

כאב עצמות הוא השכיח מבין הכאבים האונקולוגיים. גידולים ראשוניים של העצם, גידולי מח העצם כמו Multiple myeloma וגרורות מסרטן שד, ערמונית, ריאות ומעי גס מהווים את הסיבה העיקרית לכאב עצמות אונקולוגי. כאב עצמות הוא סוג של כאב סומטי-דלקתי. הגידול גורם למתיחה של רקמות, הרס של העצם ותגובה דלקתית ע"י הפרשה של מתווכים דלקתיים סביב הגידול. הכאב מתאפיין בתחושה של לחץ עמוק, עמום או חודר, בד"כ ממוקם היטב ומתגבר בתנועה. הכאב לרוב קבוע ועלול להחמיר בלילות.

התגברות פתאומית של הכאב המוכר עלולה לרמוז על שבר פתולוגי באחת העצמות או בחוליות של עמוד השדרה עם שבר דחוס של החוליה. מצב זה מחייב ביצוע בדיקות הדמיה דחופות לצורך שלילה או אישור האבחנה והתערבות ניתוחית למקרה הצורך.

סיבוך נוסף הוא הופעה של תסמינים נוירולוגיים מוטוריים ותחושתיים (חולשה של שרירים, שיתוק, אי שליטה על סוגרים, פרסטזיות, דיס-אסטזיות וכאבים בעלי גוון נוירופתי) עקב חדירת הגידול למבנים עצביים או לתעלת השדרה.

סיבוך נוסף הוא כאב עז עקב נמק א-וסקולרי (Avascular necrosis) על רקע טיפול בסטרואידים.

כאבי בטן ואגן

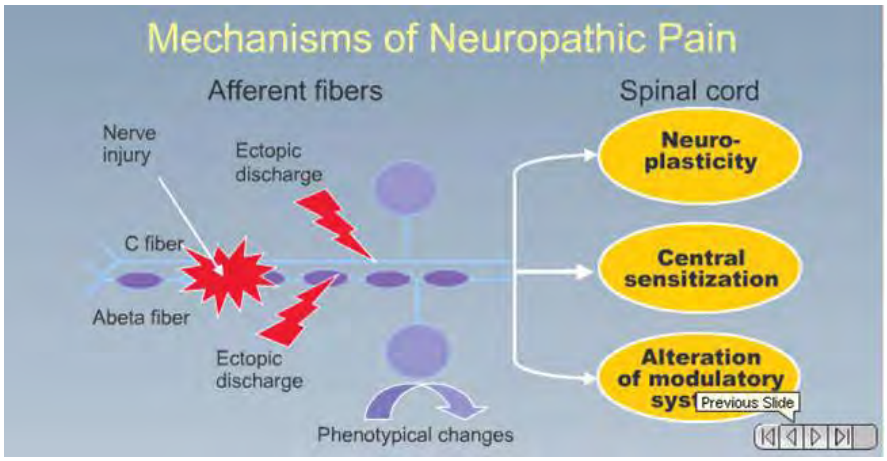
כאבי בטן ואגן מתאפיינים בתחושת לחץ עמוקה, מפושטים ומלווים בתחושת מלאות מתמדת, עם התקפים של כאב עוויתי חד. לעיתים יש הקרנה לחזה או לגב. הכאב הוא בעל אופי ויסצרלי.

בסרטן הלבלב, הקיבה או הכבד יתמקד הכאב בבטן עליונה וסרטן ממקור גינקולוגי שחלתי או רחמי או גידולים מפושטים של הערמונית, יגרמו לתסמונת כאב אגני.

כאבים בעלי סיכון גבוה

הופעת כאבים עזים וחדים בצוואר או בגב עקב גרורות, במיוחד אם הוא מלווה בחסר נוירולוגי, מחייבת ביצוע בדיקות CT/MRI לשלול פלישה של גידול לחלל אפידורלי או לחץ על חוט השדרה. בחולים עם סרטן שד או ריאה הופעת כאב חד בעל אופי נוירופתי בגפה יכול

תמונה 2. מנגנונים העומדים בבסיס ההתפתחות של כאב נוירופתי לאחר פגיעה עצבית



טבלה 1. תסמונות הכאב השכיחות בחולים אקולוגיים

Table 1. Pain Syndromes in Patients with Cancer

ASSOCIATED WITH TUMOR	
Tumor Infiltration of Bone	
Metastases to cranial vault	
Metastases to base of skull	Jugular foramen syndrome Clivus metastases Sphenoid sinus metastases
Vertebral body syndromes	Fracture of the odontoid C7-T1 metastases L1 metastases Sacral syndrome
Tumor Infiltration of Nerve	
Peripheral nerve	Peripheral neuropathy Intercostal neuropathy
Plexus	Brachial plexopathy Lumbosacral plexopathy Celiac plexopathy
Root	Radiculopathy Leptomeningeal metastases
Spinal cord	Epidural spinal cord compression Intramedullary metastases
Brain	Intracranial metastases
Tumor Infiltration of Viscera	
Infiltration of pleura Small and large bowel obstruction Infiltration of pelvis and bladder wall	

ASSOCIATED WITH THERAPY	
Postsurgical	
Acute	Postoperative pain
Chronic	Postthoracotomy syndrome Postmastectomy syndrome Postradical neck syndrome Phantom limb syndrome
Postchemotherapy	
Acute	Oral mucositis Bladder spasms Jaw pain Diffuse bone pain Headache
Chronic	Peripheral neuropathy Aseptic necrosis of femoral head Steroid pseudorheumatism Postherpetic neuralgia
Postradiation	
Acute	Oral mucositis, esophagitis Skin burns
Chronic	Radiation fibrosis of brachial and lumbar plexus Radiation myelopathy Radiation-induced second primary tumor Radiation fibrosis of bone
Infection-Induced	
Infected fistula in genitourinary and gynecologic cancers Infected head and neck sites in head and neck cancer	

from Kathleen M. Foley. Weill Medical College of Cornell University

להחשיד למעורבות של המקלעת הברכיאלית. גידול אופייני הוא Pancoast tumor בפסגת הריאה.

כאבי ראש פתאומיים, לא ממוקדים, הם סימן למעורבות גרורתית של מערכת העצבים המרכזית. גרורות למוח גורמות לכאב נוציספטיבי בעיקרו, בעיקר ע"י גירוי מנינגיאלי או דפנות כלי הדם המוחיים. כאבים אלה מגיבים טוב לטיפול בסטרואידים.

כאב איסכמי

כאב זה הוא אחד הכאבים החזקים ביותר והקשים ביותר לטיפול. הוא מתפתח עקב חסימה של כלי דם ע"י הגידול או כרישי דם, וכסיבוך של טיפול בהקרנות.

כתוצאה מחסימת ניקוז ורידי או לימפטי יתפתחו גודש ובצקת בגפה. הגפה תראה קרה, נפוחה וכואבת, במיוחד בתנועה.

תסמונות כאב נוירופתי בחולים אונקולוגיים

להוציא מצבים של כאב בגלל לחץ על מבנים עצביים ע"י הגידול עצמו, רוב התסמונות של כאב נוירופתי בחולים אונקולוגיים הן ממקור יאטרוגני ומקורם במגוון פרוצדורות טיפוליות וניתוחיות[10].

נוירופתיה פריפרית ופלקסופטיה

נוירופתיה פריפרית ופלקסופטיה הן סיבוכים של טיפול בהקרנות וכימותרפיה.

הקרנות במינון גבוה עלולות לגרום למיאלופתיה כואבת עם תכונות של כאב מרכזי.

התסמונת השכיחה ביותר היא פלקסופטיה ברכיאלית - Brachial plexopathy. הנזק העצבי יכול להיות ישיר או עקב חסימה של העורק התת-בריחי.

פלקסופטיה כואבת, חריפה והפיכה יכולה להיגרם ע"י הקרנה בעוצמות גבוהות.

נזק עצבי עקב Radiation fibrosis מתפתח חודשים אחרי הטיפול ומתאפיין בהפרעות תחושתיות כגון פרסטזיות ואבדן תחושה דרמטומלי, האופייני לפלקסוס.

פלסופתיה לומבוסקרלית (Lumbosacral plexopathy) - שכיח אחרי הקרנות או טיפולי ברכיתרפיה בגידולי האגן.

טיפולים כימותרפיים הם הסיבה העיקרית להופעה של נוירופתיה פריפרית. כאב שורף עם דיסאסטזיות ואלודיניה (Allodynia) בפיזור של גרב או כפפה הן מסימני ההיכר של התופעה. התרופות העיקריות הן מקבוצת Vinca - alkaloid ו-Cisplatinum.

נוירופתיות ונוירלגיות פוסט-ניתוחיות

• **כאבי פנטום וכאב בגדם (Phantom and stump pain):**

כאבי פנטום אופייניים לאחר כריתת גפה. הכאב יכול להמשך שבועות או חודשים ובמקרים אחדים אף שנים. השכיחות גבוהה יותר ככל שהכאב לפני הניתוח היה חזק וממושך יותר.

הכאב יכול להופיע בשלוש צורות: א) דומה לכאב שהיה לפני הניתוח. ב) עם מאפיינים של כאב נוירופתי שורף. ג) תפיסה לא נוחה של גפה מכווצת, מעוותת במנח מוזר.

בניגוד לדעה הרווחת שכאבי פנטום מוגבלים לגפיים בלבד, כאבים אלה יכולים לקרות אחרי כריתה של איברים נוספים. כאב פנטום באזור פי הטבעת נפוץ בכ-15 אחוז מהחולים אחרי כריתת הרקטום וכאב פנטום נפוץ ב-15-30 אחוז מהנשים אחרי כריתת שד.

בניגוד לכאב פנטום, כאב של גדם ממוקם בד"כ בקצה הגדם ומקורו בנוירומה של גדם העצב הקטוע. סימן Tinel חיובי והיעלמות הכאב לאחר הזרקת חומרי הרדמה מקומיים עושים את האבחנה. כאב גדם שכיח בכ-20 אחוז מהחולים.

• **תסמונת כאב לאחר ניתוחי צוואר (Post neck surgery syndrome):**

כאב צווארי ועורפי וכאב בחגורת הכתפיים והזרועות יכול לנבוע ממגוון פגיעות רקמתיות ובעצבים השונים באזור הצוואר. העצב האוריקולרי הגדול (Greate auricular nerve), עצבים עורפיים (Greater and lesser occipital nerves) והעצב העל-בריחי (Supraclavicular nerve) נפגעים לעיתים קרובות. הכאב משפיע על כ-50 אחוז מהחולים לאחר דיסקציה צווארית רדיקלית ויכול להמשך שנים.

אחת הפגיעות האופייניות היא בעצב האקסטורי הספינלי (Spinal accessory nerve) בניתוחים במשולש הצווארי האחורי או בביופסיה של בלוטות הלימפה. פגיעה בעצב זה תגרום לשיתוק של השריר Levator scapula וצניחה של השכמה ועקב כך לכליאה של העצב הסופרהסקפולרי (Suprascapular nerve) וכאב שמקרין לאזור השכמות.

חלק לא מבוטל מהחולים מתלוננים על כאבים בכתפיים ובזרועות עם הגבלה ניכרת בתפקוד.

• **כאב לאחר כריתת שד (Post mastectomy syndrome):**

ככלל, ככל שהניתוח נרחב יותר ומערב כריתה של בלוטות לימפה בבית השחי, תסמונת הכאב מורגשת יותר והשכיחות גבוהה יותר. עד 72 אחוז מהנשים סובלות מכאב לאחר כריתת בלוטות לימפה. בחלק מהמקרים הכאב הוא בעל אופי נוירופתי מובהק, שורף, לוחץ, עם דיסאסטזיה ואלודיניה בבית השחי, החלק

טבלה 2. תסמונות של כאב נוירופתי עקב פלישת הגידול לסטרוקטורות עצביות

TUMER INFLITRATION OF NERVES, NERVE ROOTS AND PLEXUSES

Syndrome	Signs and Symptoms	Affected Nerves
Peripheral nerve	Constant burning pain with dysesthesias in an area of sensory loss. Radicular, often unilateral.	Peripheral
Nerve Root	Focal/radicular pain.	
	Dull aching pain radiating to the shoulders, posterior arm, and elbow	C7-T1 roots
	Pain referred to paraspinal region, iliac crest, or sacroiliac joint.	L1 roots
Plexus	Local pain with lancinating or other dysesthetic components referred to the retroauricular and nuchal areas, the shoulder, and the jaw.	Cervical
	Pain Depends on the site of involvement (C7-C8, T1 versus C5-C6). Focal weakness, atrophy, and sensory changes; diminished deep tendon reflexes; Horner's syndrome.	Brachial
	Low back pain, leg pain, leg weakness; numbness, parathesias; aching, pressure-like pain.	Lumbar

טבלה 3. מאפייני כאב נוציספטיבי מול כאב נוירופתי

Table 3. Characteristics of Nociceptive and Neuropathic center pain

	Nociceptive Pain	Neuropathic Pain
Mechanism	Activation of nociceptors in skin, connective tissue, or bone (somatic pain) or viscera (visceral pain)	Peripheral or central neural structure injury caused by direct tumer infiltration or damage caused by treatment
Pathway	Normal pain pathway	Aberrant pain pathway
Quality of pain	Somatic: well-localized; sharp, aching or throbbing Visceral: poorly localized; cramping, squeezing	Burning, tingling, or shock-like (lancinating) Allodynia, Hyperalgesia
Responsiveness to therapy	Usually responds to opioids and/or adjuvants	Variable response to opioids and/or adjuvants

הפנימי של הזרוע ודופן החזה. מקורו של כאב זה הוא פגיעה בעצב ה-Intercostobrachial. נוירומות וכאבים בצלקת הניתוחית הן סיבות נוספות לכאבים אחרי ניתוחי שד ומופיעות בשליש מהמנותחות. יש לזכור שב- 15-30 אחוזמהנשים אחרי כריתת שד מתפתח כאב פנטום.

- **כאב לאחר טורקוטומיה (Post-thoracotomy pain):**

כאב בחזה שנה לאחר ניתוח מדווח בלמעלה מ-60 אחוז מהחולים. הכאב הוא תוצאה של נזק של העצבים הבין-צלעיים, כריתת צלעות ונזק לרקמות או חתך של העצבים הבין-צלעיים עם התפתחות נוירומות כואבות. הכאב חזק, אך משתפר לאחר מספר חודשים.

יש לשים לב: חזרה או החמרה משמעותית בכאבים לאחר תקופת שיפור אחרי ניתוחים אונקולוגיים, יכולה להחשיד לחזרה של הגידול או לפיזור גרורתי.

שיטות הטיפול בכאב אונקולוגי

טיפולים תרופתיים

עקרונות הטיפול התרופתי בחולה אונקולוגי מתבססים על שני עקרונות עיקריים.

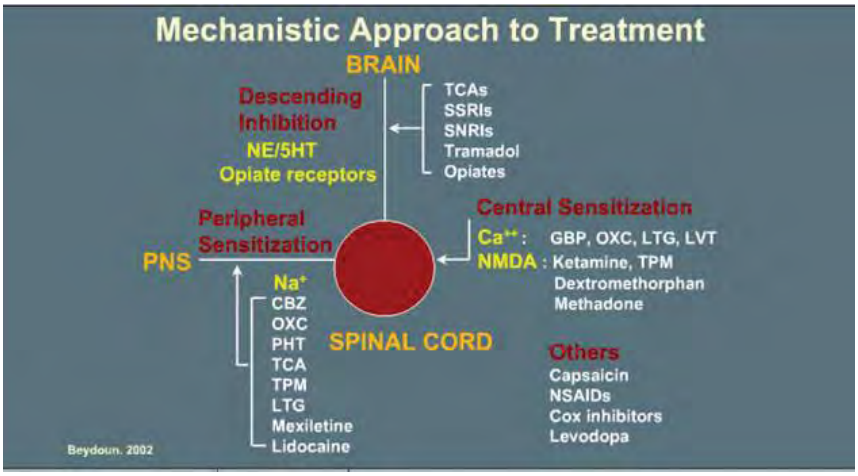
הגישה המכניסטית המנגנונית- בחירת התרופות מבוססת על המנגנון הפתופיזיולוגי של הכאב ותגובות אינדיבידואליות של החולה לתרופות השונות.

ניתן לחלק את הכאב לשתי קטגוריות עיקריות:
- כאב נוציספטיבי וכאב נוירופתי. הסבר על שני סוגים של כאבים אלה ניתן בחלק הקודם של מאמר זה[11,12,13].

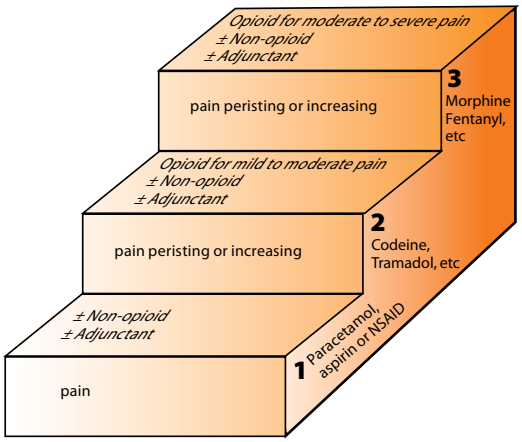
התרופות הנמצאות בשימוש בטיפול בכאב סרטני נועדו לטפל בכל אחד מהמנגנונים המצוינים:

- תרופות נוגדות דלקת.
- דיכוי שחרור נוירוטרנסמיטורים אקסיטטוריים בקצה הפרה-סינפטי.
- הקטנת רגישות תאי העצב הפוסט-סינפתי לגירוי.
- דיכוי הירי האקטופי.
- חסימה של NMDA receptors.
- הגברה של פעילות אינהיביטורית בחוט השדרה ובמסילות היורדות.
- עקרון ה-Analgesic ladder - שהותווה ע"י ה-WHO בשנת 1986 ושוב ב-1996[14]. העיקרון מבוסס על שילוב של תרופות עם דגש

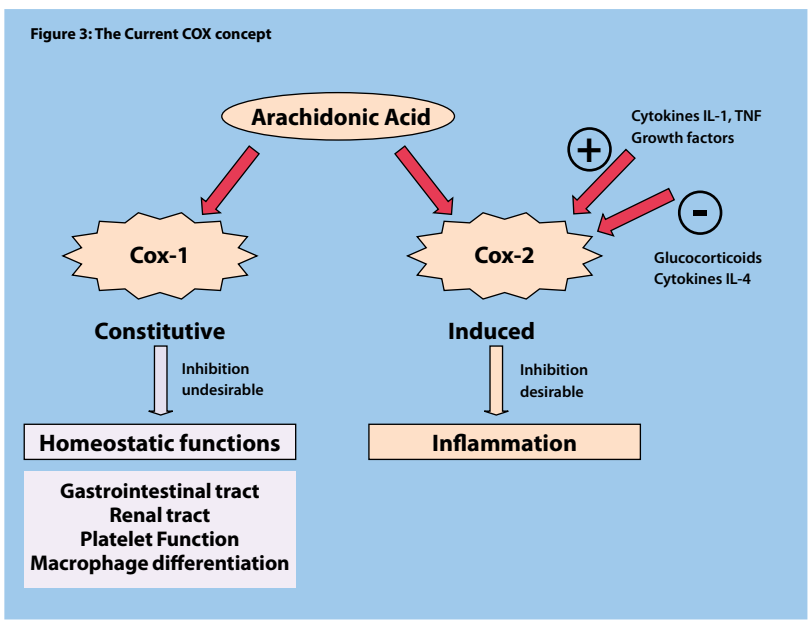
תמונה 3. תרופות לטיפול בכאב לפי הגישה המנגנונית. (Adapted from beudun: APS meeting 2002)



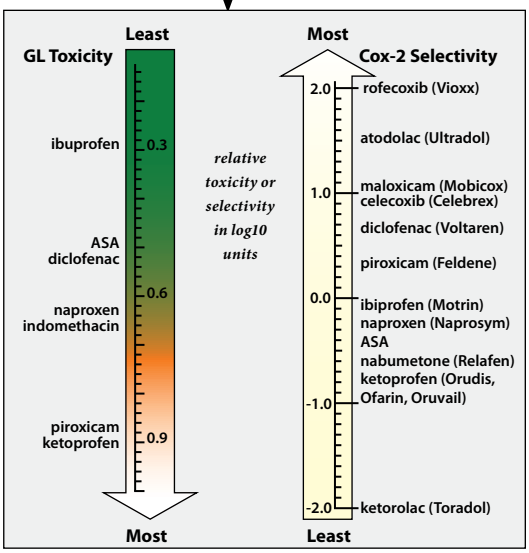
תמונה 4. סולם הטיפול בכאב לפי WHO



תמונה 5. אנזימי Cox-1 ו- Cox-2



תמונה 6. תופעות לוואי של NSAID's



על אופיואידים ותרופות נלוות בהתאם לדרגת הכאב.

חשוב לציין, ששלבי הטיפול מבוססים על עצמת הכאב המדווחת ולכן יש להתאים את התרופה בהתאם. למשל, אם הכאב המדווח הוא בדרגה חזקה (מעל 7< מתוך 10 בסולם המדידה) ניתן להתחיל מיד עם השלב השלישי ולדלג על שלבים האחרים. עקרון נוסף שמודגש בסולם זה הוא שילוב של תרופות נלוות בכל שלב נתון, עיקרון המשקף ומשלב את הגישה המכניסטית.

• משככי כאב לא אופיואידים ונוגדי דלקת לא-סטרואידלים (Non-opioid analgesics and NSAID's):

ה-Paracetamol וה-Dipyrone (אקמול ואופטלגין) הן שתי תרופות ותיקות ויעילות בכאב קל עד בינוני.

פרהצטמול פועלת במערכת עצבים מרכזית ומעורבת כנראה בהפרעה ליצירת Nitric oxide. לרוב נסבלת היטב עם תופעות לוואי מועטות בלבד. יש לזכור עם זאת, שאקמול במינון של מעל 4 גרם ליום (2 גרם במבוגרים או עם בעיות כבד) עלול לגרום לפגיעה טוקסית חמורה ובלתי הפיכה בכבד. לכן יש להגביל מתן תרופות המכילות את הפרהצטמול כגון percocet עד למינון מירבי מקובל.

אופטלגין היא תרופה נוספת הפועלת במנגנון דומה לתרופות לא סטרואידליות ויעילה מאוד בכאב קל עד בינוני, במיוחד תוך שילוב עם אופיואידים. במינונים גבוהים ושימוש ממושך יכול לפגוע בכליות ולגרום לדיכוי מח-עצם.

• נוגדי דלקת לא-סטרואידלים - NSAID's: זו היא קבוצה גדולה והטרוגנית של חומרים שפועלים ע"י חסימת האנזים Cyclo-oxygenase ומונעים בכך הפיכה של חומצה אראכידונית לפרוסטגלנדינים. הואיל וחלק נכבד מהכאבים הסרטניים הם מסוג נוציספטיבי עם מרכיב דלקתי משמעותי, לתרופות לא-סטרואידליות מקום חשוב בטיפול בכאבים אלה. כאבי עצמות וכאבים סומטיים מגיבים טוב למתן NSAID's.

קיימים שני סוגים של האנזים Cyclo-Cox-1: oxygenase ו-Cox-2. הראשון מיוצר באיברי הגוף ועוזר בוויסות זרימת הדם בריריות הקיבה, כליה, כבד ובתפקוד תקין של טסיות. השני מופיע בתהליכים דלקתיים בפריפריה ובמערכת העצבים המרכזית (תמונה 6,5).

לאחרונה, יש נטייה להשתמש בתרופות אשר חוסמות סלקטיבית את האנזים Cox-2, כדי להפחית את תופעות הלוואי הבלתי רצויות. התרופות הנפוצות היום הם אטופן, ארקוקסיה, סלקוקס (Etodolac, Etoricoxib ו-Celecoxib).

שכיחות תופעות הלוואי, בעיקר דימומים במערכת העיכול, נמוכה משמעותית עם תרופות אלה מאשר עם תרופות לא סלקטיביות.

הואיל וחלק נכבד מהכאבים הסרטניים הם מסוג נוציספטיבי עם מרכיב דלקתי משמעותי, לתרופות לא-סטרואידליות מקום חשוב בטיפול בכאבים אלה. Arcoxia במינון של 60-90 מ"ג ליום, Celcox במינון 100-200 מ"ג ו- Etopan במינון 400 מ"ג פעמיים או 600 מ"ג פעם ביום יעילות בכאב עצמות וכאבים סומטיים אחרים.

• אופיואידים: אופיואידים משתמשים במנגנונים טבעיים של הגוף לצורך פעילותם האנלגטית. מנגנוני דיכוי הכאב בגזע המוח משפיעים על אזור עיבוד הכאב דרך המסילות היורדות, ישרות ובאמצעות שחרור נור-אדרנלין וסרוטונין בקרן אחורית בחוט השדרה. הליגנדים הטבעיים הם אנדורפינים, אנקפלינים ודינורפין.

קיימים שלושה סוגים מרכזיים של קולטנים לאפיואידים: μ, δ ו-κ. קישור של אופיואידים לקולטנים אלה גורם לדיכוי שחרור נוירוטרנסמיטרים אקסיטטוריים כמו Glutamate, Substance P מקצה העצב הפרה-סינפטי ודיכוי הדפולריזציה בעצב הפוסט-סינפטי (תמונה 7).

אופיואידים טובים לטיפול בכל סוג של כאב, במיוחד לטיפול בכאבים בעלי עצמה חזקה. בניגוד ל- NSAID's, אין לאופיואידים רמת גג והשפעתם רבה יותר ככל שהמינון עולה. ההגבלה היחידה היא בהתפתחות תופעות הלוואי הבלתי רצויות.

בניגוד למה שהיה מקובל לחשוב עד לא מזמן, אופיואידים נמצאו יעילים לא רק בטיפול בכאב נוציספטיבי אלא בסוגים שונים של כאב נוירופתי.

ניתן לחלק את התרופות האופיואידיות לשתי קטגוריות לפי עוצמתן:

אופיואידים חלשים - קודאין (אלגוליזין, פרוקסול) ו-Dextropropoxyphene.

הקודאין פועל דרך מטבוליזם שלו למורפין, בעזרת האנזים CYP2D6 בכבד. רק 10 אחוז מהקודאין הופך למורפין ומכאן האפקטיביות הנמוכה שלו.

הדקסטרופרופוקסיפן הוא תוצר סינטטי של מתדון עם זיקה נמוכה לקולטני μ והשפעה חלשה על קולטני NMDA ומידת היעילות דומה לזו של קודאין. במתן ממושך עלולה להיות השפעה טוקסית על מערכת העצבים המרכזית.

אופיואידים חזקים - מורפין (MIR, MCR, MSP), הידרומורפון (hydromorphone), אוקסיקודון (Oxycontin, Oxycod syrup), פנטניל (Durogesic, Fenta), מתדון ובופרנורפין שהוא אגוניסט חלקי.

אופן הטיפול באופיואידים[19,20]:

• לפי סולם WHO ובהתאם לעצמת הכאב.

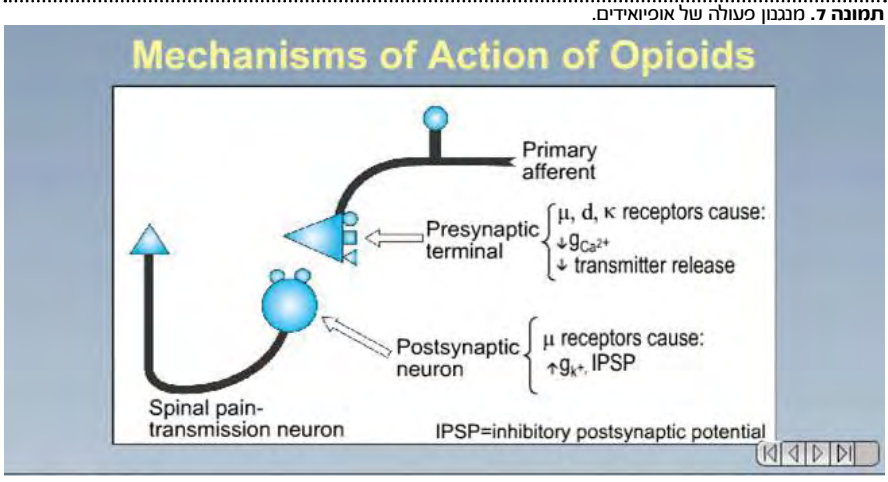
• העדפת טיפול פומי, אך בחולים שאינם מסוגלים לכך יש להשתמש בשיטות נוספות, כמו מדבקות דורוגסיק, עירוי תת-עורי או תוך - ורידי או הזלפה לחלל האפידורלי או הספינלי.

• סביב השעון, בפרקי זמן קבועים ולא לפי הצורך. המינון הקבוע הניתן למשך היממה, תפקידו לשמור על רמות אחידות של התרופה בדם ולמנוע תנודות חדות שיגרמו להופעה של כאבים חדים. יש לאפשר מינוני ביניים במקרים של כאב מתפרץ.

• ביצוע התאמת מינון לפי אפקט מקסימלי או עד למינון המקסימלי הנסבל עקב תופעות לוואי.

כאשר מתחילים טיפול באופיואידים צריך לדעת שהתגובה לטיפול, הן מבחינת האפקט האנלגטי והן מבחינת תופעות הלוואי היא מאוד אינדיבידואלית. בגלל פרופיל פרמקוקינטי

תמונה 7. מנגנון פעולה של אופיואידים.



טבלה 4. מינונים שווי ערך של אופיואידים

Codeine	200
Hydrocodone	40
Hydromorphone	7.5
Levorphanol	4
Meperidine	300
Methadone	20
Morphine	60
Oxycodone	30
TRANSDERMAL	
Fentanyl 25 µg-patch	Equianalgesic to 45-135 mg/day of oral morphine

טבלה 5. יחסי המרה לגבי צורות מתן שונות של מורפין

Oral	Intravenous	Epidural	Spinal
300mg	100mg	10mg	1mg

ופרמקודינמי שונה של התכשירים השונים, יש חולים שיגיבו טוב יותר לתרופה מסויימת מאשר לתרופה אחרת מאותו סוג.

לכן, כשמתגלה חוסר יעילות או ירידה באפקטיביות של טיפול, יש צורך להעלות את המינונים או להחליף לתרופה אחרת עם מינון אקוויאנלגטי. לאופיואידים שונים סבילות צולבת - Cross tolerance לא מלאה ולכן חלק מהחולים ייהנו יותר מאוסיקודון או מתדון מאשר ממורפין. שיטה זו נקראת Opioid rotation. מינונים שווי-ערך מובאים בטבלה 4.

באופן מעשי, רצוי להתחיל בתכשירים בעלי השפעה מהירה ומשך השפעה קצר כמו MIR או Oxycod syrup. תרופות אלו ניתנות אחת ל-4-6 שעות ובמינון האפקטיבי הנסבל ביותר. את סך הכמות היומית ניתן אחר כך להמיר בתרופות ארוכות טווח כמו MCR, Oxycontin, או מדבקות פנטניל.

אם יש צורך בטטרציה מהירה של התרופה, הדרך היעילה ביותר היא מתן תוך-וידי של מינונים קטנים של מורפין, 2-3 מ"ג כל 10 דקות עד להפוגת הכאב או הופעת טשטוש וישנוניות. את המנה הנדרשת להקלת הכאב בשיטה זו מכפילים ב-3 (יחס המרה מורידי לפומי) ומכפילים שוב ב-6 כדי לקבל את המינון היומי הסופי.

תמונה 8. משאבה להזלפה ספינלית של מורפין

בחולים אשר הגיעו למינונים מקסימליים ופיתחו עם הזמן סבילות או תופעות לוואי בלתי נסבלות, הדרך היעילה ביותר היא הזלפה של מורפין ישירות לנוזל השדרה. צינורית המוחדרת לתוך החלל הספינלי, מתועלת בהמשך מתחת לעור ומתחברת ל-Port-a-cath ומיכל חיצוני המכיל את התרופה. אפשרות נוספת היא השתלה קבועה של משאבה מיוחדת עם מאגר תרופה הניתנת למילוי (תמונה 8).

השיטה מאפשרת אנלגזיה מצוינת תוך הפחתה ניכרת בכמות החומר והפחתה משמעותית עד להעלמות של תופעות לוואי כמו בחילות, הקאות, גרד וסדציה (טבלה 4).

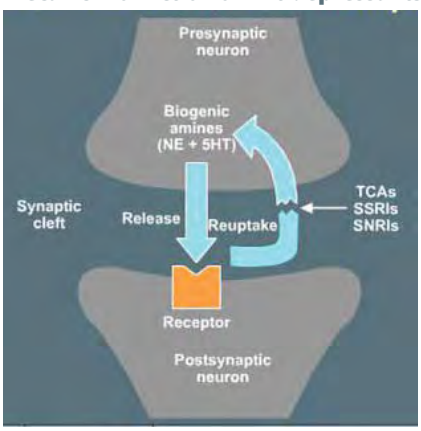
תופעות לוואי: התופעות השכיחות כוללות עצירות, ישנוניות, טשטוש והפרעות בריכוז והפחות שכיחות הן בחילות והקאות, גרד, עצירת שתן וכאבי ראש. דיכוי נשימתי נדיר ביותר וכמעט לא מהווה נושא לחשש בטיפול בכאב סרטני. הכאב הוא האנטגוניסט הטוב ביותר לדיכוי נשימתי. לכן התאמת המינון על פי דרגת הכאב מבטלת למעשה חשש מבעיה זו.

תופעות נדירות יותר הן סימני רעילות במערכת העצבים המרכזית-Opioid induces neurotoxicity.

התופעה יכולה להתפתח לאחר שימוש ממושך ובמינונים גבוהים של אופיואידים. הסימנים הם: הפרעות קוגניטיביות, ערפול, הזיות, מיוקלונוס, פרכוסים והיפראלגזיה כוללת. המנגנון לתופעה זו אינו ברור דיו, אך תתכן מעורבות עם מערכות אנטי-אופיואידיות אקסיטטוריות במערכת העצבים המרכזית. סיבה נוספת היא היצרות של אחד המטבוליטים של מורפין-morphine-3-glucuronide, בעיקר בחולים עם תפקוד כלייתי ירוד.

תמונה 9. חסימת קליטה מחדש של נוירוטרנסמיטורים אינהיביטוריים נור-אדרנלין וסרוטונין במערכת העצבים המרכזית

Mecanism of Action of Antidepressants



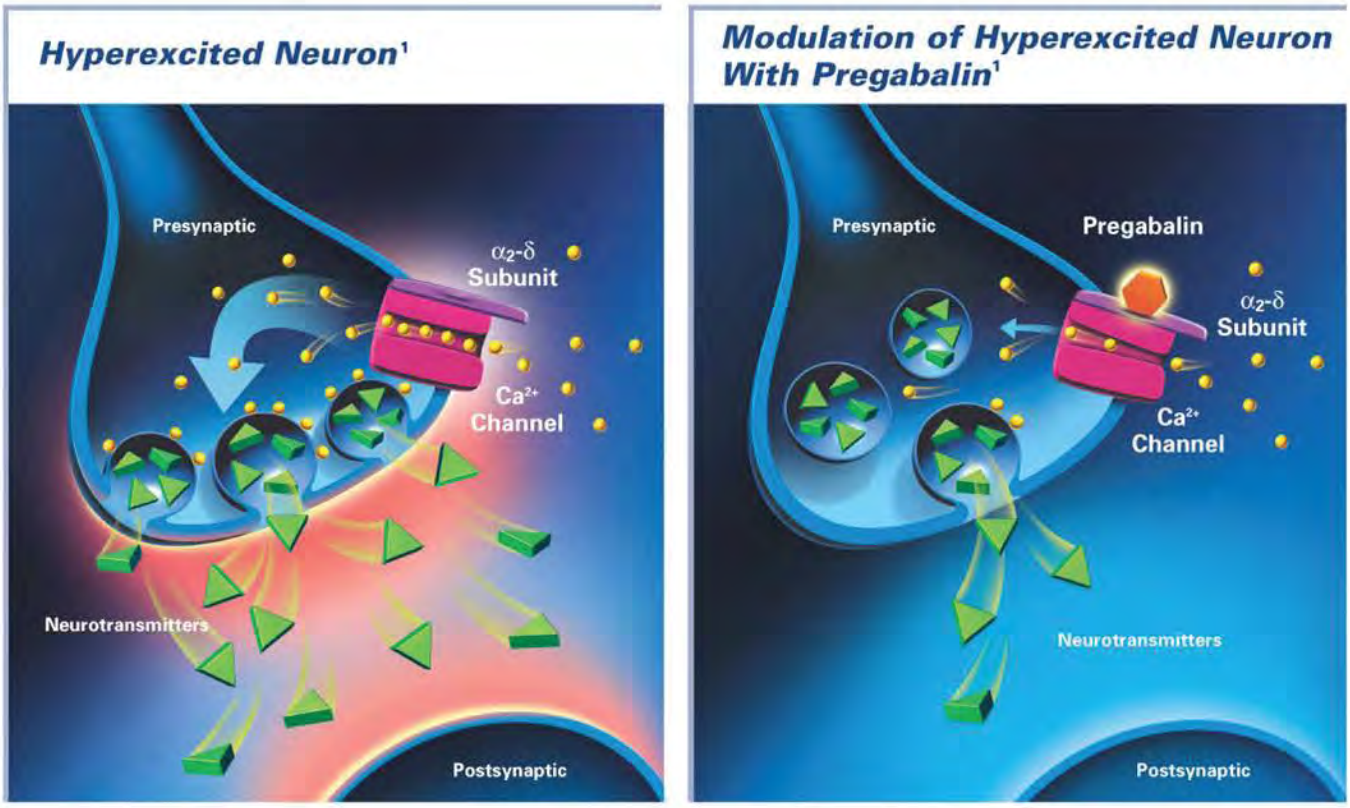
• **טרמדול** (Tramadex, Tramal): טרמדול היא תרופה בעלת מנגנון פעולה משולב ומורכב.
הוא בעל זיקה נמוכה מאוד לקולטני μ.
למטבוליט שלו, M1 פעילות אנלגטית חזקה פי 2-4 וזיקה חזקה פי 200 לקולטני μ.
טרמדול מונע קליטה מחדש - reuptake - של נוראדרנלין וסרוטונין במערכת העצבים המרכזית ובחוט השדרה.
מנגנון פעולה משולב זה מעניק לטרמדול השפעה אנלגטית בינונית. מינונים מקובלים נעים בין 50-100 מ"ג עד 4 פעמים ביום.

תרופות נלוות (Adjuvants):

• **נוגדי דיכאון:** נוגדי דיכאון הם תרופות בחירה בטיפול בכאב בעל גוון נוירופתי. מנגנון הפעולה כולל עיכוב קליטה מחדש של נוירוטרנסמיטורים אינהיביטוריים נור-אדרנלין וסרוטונין במערכת העצבים המרכזית. השפעות נוספות של חלק מהתרופות בקבוצה זו הן חסימה חלקית של תעלות הנתרן ותעלות הסידן (תמונה 9).

• **נוגדי דיכאון טריציקליים** (Tricyclic antidepressants) כגון אלטרול ותרופות חדשות מסוג של SNRI (Duloxetine-Cymbalta) נמצעו יעילות מאוד בטיפול בתסמונות כאב נוירופתי[21,22,23].
האפקט האנלגטי מושג במינון נמוך בהרבה מזה הנחוץ לטיפול בדיכאון. 25-150 מ"ג ליממה של אמיטריפטילין (אלטרול) לטיפול בכאב, לעומת 150-300 מ"ג לטיפול בדיכאון. האפקט המרדים של תרופות אלה תורם לשיפור איכות השינה. ההשפעה האנטידיכאונית רצויה אף היא, שכן אחוז ניכר מהחולים עם כאב כרוני סרטני, סובלים מדיכאון.

• **נוגדי כפיון** - anticonvulsants: תרופות נוגדות כפיון מפחיתות את הפעילות והירי האקטופי בעצב הפגוע ע"י חסימת תעלות נתרן ומדכאות התפתחות של סנסיטיזציה מרכזית ע"י חסימת תעלות סידן - Voltage dependent Ca channels ועיכוב שחרור נוירוטרנסמיטורים אקסיטטוריים (תמונה 10).
התרופה הידועה והוותיקה ביותר היא Carbamezapine או הטגרטול. תרופות נוספות הן Valproic acid, (דפלפט), Lamotrigine (למיקטל), Topiramate (טופמקס).
תרופות חדשות ופופולריות כיום הן Gabapentin (נוירונטין) וה-Pragabaline (ליריקה). התרופות נמצאו יעילות ובעלות פרופיל תופעות לוואי פחות וסביל הרבה יותר מאשר בתרופות האחרות מסוג זה.
אופן הטטרציה של ה-Gabapentin הוא איטי למשך 4-8 שבועות עם עליית מינון הדרגתית בין 600-3,600 מ"ג ליממה.



תמונה 10. מנגנון פעולה של נוגדי כפיון, חסימה של תעלות סידן ועיכוב שחרור נוירוטרנסמיטור

הליריקה ניתנת לטטרציה מהירה יותר במינונים של 75–150 מ"ג פעמיים ביום. את ההשפעה האנלגטית ניתן לחוש כבר כעבור שבוע או שבויים לאחר התחלת הטיפול[24].

השילוב בין תרופות נוגדי דיכאון לבין אופיואידים ו-NSAID's מחולל אפקט סינרגיסטי. התוצאה המושגת ע"י שילוב של תרופות הפועלות במנגנונים שונים היא אדיטיבית, אפקטיבית יותר במניעת כאב ומאפשרת להפחית את הדרישה לאופיואידים[25].

• **נוגדי קולטני NMDA** (NMDA receptor antagonists) תיאורטית יכולות להיות שימושיות בכאב כרוני. חסימת קולטני NMDA יכולה לדכא או להפחית התפתחות הסנסיטיזציה המרכזית. התרופות הנמצאות כרגע בשימוש למטרה זו הן – Ketamin וה-Dextromethorphane. יש דיווחים לשימוש בקטמין במינונים קטנים לטיפול בכאב נוירופתי. תרופות אלה מוגבלות בשימוש בגלל תופעות לוואי סדטיביות והנוירופסיכיאטריות שלהן.

חשוב לזכור שלמתדון בנוסף להשפעה האופיואידית יש השפעה חלשה נגד קולטני NMDA ולכן מתדון יכול להיות בחירה טובה לטיפול בכאב משולב-נוציספטיבי ונוירופתי.

• **סטרואידים**: סטרואידים ניתנים לחולים אונקולוגיים במגוון התוויות. עיקר השימוש הוא בגידולים וגרורות במערכת העצבים המרכזית ובגרורות החודרות לתעלת השדרה עם לחץ על חוט השדרה והדרדרות נוירולוגית. הם יעילים בהורדת הבצקת, אפקט אנטי-דלקתי וייצוב הממברנות של תאי העצב. סטרואידים נמצאים גם בשימוש במצבים של כאבי עצמות, שברים דחוסים של חוליות, גרורות לאגן ולכבד ולהקלת קוצר נשימה הנגרם ע"י גרורות בריאות.

שיטות פולשניות לטיפול בכאב אונקולוגי[26,27]

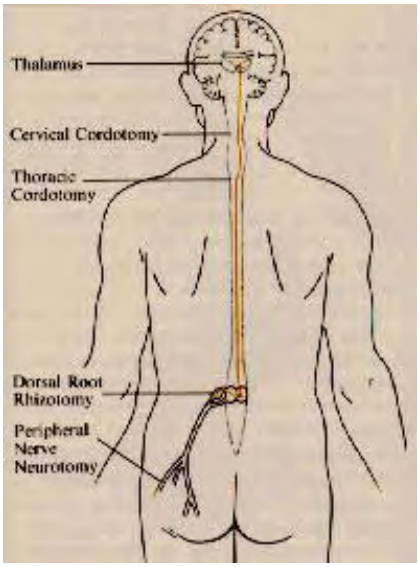
חסמים עצביים: כאשר הכאב הוא בפיזור של עצב פריפרי או מקלעת עצבית, בעקבות פלישת הגידול לעצב או המקלעת, ניתן להשיג אלחוש טוב מאוד בעזרת חסם עצבי או מקלעתי. בדרך-כלל משתמשים בבופיבקאין וסטרואיד עם השפעה מתמשכת - בופיבקאין ומתיל-פרדניזולון (Bupivacaine and depomedrol). חסם של ה-Brachial plexis ישרה אנלגזיה סבירה אצל חולי סרטן שד או ריאות שפלשו למקלעת. לחסמים של ה-Lumbar/sacral plexus תהיה השפעה דומה על כאבים מגידולי האגן עם מעורבות עצבית.

חסימת עצבים בין צלעיים יעילה בהקלת כאב ממקור פלאורלי, דופן בית-החזה או שברים בצלעות.

לעיתים יש לבצע מספר חסמים חוזרים להשגת אפקט מתמשך. ההשפעה נוגדת הכאב יכולה להמשך 3-6 שבועות.

חסמים נוירוליטיים והרס עצבי מכוון - במצבים מסוימים אין מנוס מגרימת הרס של העצבים האחראים לתחושת הכאב. פעולות אלה דורשות מיומנות, ניסיון וידע רב באנטומיה של מערכת העצבים ומתבצעות ע"י מומחים לפעולות פולשניות במרפאות הכאב.

Celiac plexus neurolytic block - הדוגמה הנפוצה ביותר היא הרס של מקלעת הצליאק במקרים של כאבי בטן עזים על רקע סרטן לבלב, קיבה או כבד. הפעולה מתבצעת בהנחיית שיקוף או CT. דרך המחט המוחדרת למקלעת מזריקים אלכוהול או פנול (phenol 6%-10%), אשר גורמים להרס של העצבים במקלעת. האפקט האנלגטי הוא טוב ומשכו 2-3 חודשים. תופעות לוואי זמניות הן שלשולים וירידות בלחץ הדם. פגיעות קשות נדירות וכוללות פגיעה בשופכנים ופראפלגיה[28].



תמונה 11. מיקומים של Cordotomy/ rhizotomy

Hypogastric plexus neurolytic block - באופן דומה ניתן לבצע חסם נוירוליטי של המקלעת ההיפוגסטרית להקלת כאב נגידולים וגרורות באגן.

Nerve or root neurolysis - הזרקת אלכוהול או פנול לצורך פגיעה סלקטיבית בעצב פריפרי או של שורשי העצבים יעילה מאוד אך במקרים אלה צריך לזכור שעצבים אלה הם מעורבים, עם מרכיב תחושתי ומוטורי. לכן פגיעה בעצב או בשורש העצב תגרום לא רק לאלחוש אלא גם לשיתוק של השרירים המעוצבבים ע"י אותו עצב. לכן יש לקחת בחשבון את כל ההשלכות הרצויות והלא רצויות לפני ביצוע חסמים נוירוליטיים.

Intrathecal neurolysis - שיטה אפקטיבית נוספת, אך בעלת סיכון רב יותר, היא חסם נוירוליטי אינטרה-תקלי. כאן החומר הנוירוליטי מוזרק ישירות לחלל הספינלי לתוך נוזל השדרה, כך שההרס שמתקבל הוא של חוט השדרה עצמו. בטכניקה מדויקת מוזרקת כמות קטנה מאוד של חומר לתוך הנוזל הספינלי בגובה הרצוי. התוצאה המתקבלת היא היעלמות תחושה, כולל הכאב, מתחת לגובה ההזרקה. הסיכון הגדול ביותר בשיטה זו הוא שיתוק מוטורי באותו צד ולעיתים אף פראפלגיה מלאה.

Gaserian ganglion neurolysis - הרס של גנגליון העצב הקרניאלי החמישי או הגנגליון הטריגמינלי, נעשה במצבים של כאבים עקשניים ובלתי נסבלים בפנים. הטכניקות המקובלות הן הזרקת גליצרול או Radiofrequency ablation של מוצא העצב או אחד מענפיו בבסיס הגולגולת.

Cordotomy/Rhizotomy - שיטה זו נועדה לטיפול בכאבים חד צידיים עקשניים, אשר לא מגיבים לטיפולים אחרים כגון מזותליומה (Mesothelioma), כאבי גפיים עקב סרקומה או חדירת גידולים למקלעות עצביות (Pancoast tumor).

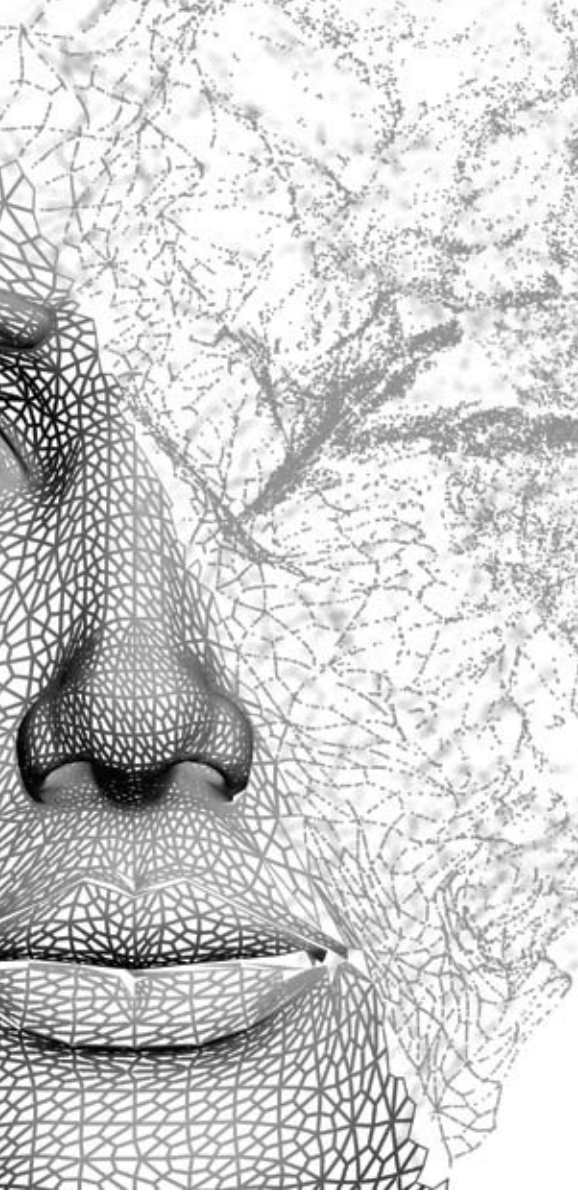
השיטה היא בעצם הרס של המסילות הספינוטלמיות - spinothalamic tract - המובילות את מידע התחושתי מחוט השדרה אל המוח, בין החוליות C1-C2 בעמ"ש הצווארי. הפעולה מתבצעת ע"י החדרת מחט דקה מיוחדת לתוך החלק האחורי-צדדי של חוט השדרה תחת ברקת שיקוף וצריבה טרמית של המסילות בשיטת גלי רדיו-Radiofrequency. התוצאה היא היעלמות תחושת כאב, קור, חום, מגע ולחץ בצד הגוף הנגדי לביצוע ההרס. משך ההשפעה כשנה, אך תתכן הופעת תסמונת של כאב בצידו השני של הגוף - Mirror pain. בגובה מותני או גבי הטיפול מבוצע בצורה באופן כירורגי דרך למינקטומיה פתוחה ובהרדמה כללית. הרס ממוקד יותר מתקבל ע"י פגיעה סלקטיבית בשורשים במוצאם מחוט השדרה- Rhizotomy - המתאימים לאזור הכאב באותו צד (תמונה 11).

לסיכום: חולה עם כאב אונקולוגי מהווה אתגר מיוחד לרופא המטפל. שימוש מושכל בתרופות ובטכניקות פולשניות יחד עם תמיכה פסיכולוגית וחברתית, טיפולים פיזיותרפיים ושיטות אלטרנטיביות מאפשרים היום לתת מענה הולם לרוב החולים הסובלים מכאב ממקור אונקולוגי.

ד"ר ארנולד שטיין, מומחה להרדמה וכאב, מנהל השירות לכאב במרכז הרפואי וולפסון, חולון

רשימת מקורות

1. Caraceni A.Evaluation and assessment of cancer pain and cancer pain Treatment. Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45: 1067-1075
2. Foley KM. Pain assessment and cancer pain syndromes. In:Doyle D, Hanks GW, MacDonald N, eds. Oxford Textbook of Palliative Medicine. 2nd edn. Oxford: Oxford University Press, 1998.
3. De Wit R, Huijer Abu-Saad H, Loonstra S, Zandbelt L, van Buuren A, van der Heijden K et al. Empirical comparison of commonly used measures to evaluate pain treatment in cancer patients with chronic pain. J Clin Oncol 1999: 17: 1280-1287
4. Foley KM. Management of cancer pain. In Cancer: Principles and Practice of Oncology, 5th ed, DeVita, VT, Hellman S, Rosenberg SA (Eds). Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997, pp 2807-2841
5. Mazanec et.al. Pain in Advanced Cancer . Hospital Physician October 2001, 59-71.
6. David M. Cain, at.al. Functional Interactions Between Tumor and Peripheral Nerve in a Model of Cancer Pain in the Mouse Pain Medicine 2 (1), 15-23
7. Gudarz Davar, MD Endothelin-1 and Metastatic Cancer Pain Pain Medicine 2 (1), 24-27
8. World Health Organization, Cancer pain relief, 2nd edition, with a guide to opioid availability. , WHO, Geneva (1996).
9. Portenoy RK, Kanner RM. Pain management: theory and practice. In: Portenoy RK, Kanner RM, eds. Contemporary Neurology Series. Vol 48. Philadelphia, Pa: FA Davis; 1996:11;199-201;205-212.
10. Marchettini P et.al: Iatrogenic painful neuropathic complications of surgery in Cancer. Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45: 1090-1094
11. Kidd B.L. and Urban L.A.Mechanisms of inflammatory pain, British Journal of Anaesthesia 2001, 87, 3-11.
12. Bridges D. et.al. Mechanisms of neuropathic pain, British Journal of Anaesthesia 2001, 87, 12-26.
13. Campbell J.N. Nerve lesions and generation of pain, Muscle Nerve 24: 1261-1273, 2001
14. WHO. Cancer pain relief. With a guide to opioid availability. 2nd edition, Geneva: World Health Organisation, 1996.
15. Eisenberg E, et.al. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain, JAMA 2005;293(24):3043-52.
16. Dworkin R.H. et.al. Advances in neuropathic pain, Archives in Neurology, 60, Nov 2003, 1523-1534
17. Watson CPN. et.al. Efficacy of oxycodon in neuropathic pain: A randomized trial in post-herpetic neuralgia. Neurology, 1998, 50, 1837-1841.
18. Gimbel JS et.al. Controlled release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: A randomized controlled trial. Neurology, 2003, 60, 927-934.
19. Breivik H. Opioids in cancer and chronic non-cancer pain therapy - indications and controversies. Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45: 1059-1066
20. Mercadante S. Optimization of opioid therapy for preventingi incident pain associated with bone metastases. J Pain Symptom Manage 2004;28(5):505-510.
21. McQuay HJ. Et.al. Asystematic review of antidepressants in neuropathic pain. Pain, 1996, 68, 217-227.
22. Finnerup ND et al. Pain 2005;118:289-305
23. Goldstein DJ et al. Pain 2005;116:109-118
24. Roy Freeman, MD The Treatment of Neuropathic Pain CNS Spectrums, Volume 10 - Number 9, 2005, 698-705.
25. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. N Engl J Med 2005;352(13):1324-34
26. Waldman S. and Winnie A. Interventional pain management, 2nd edition, W B Saunders.
27. Raj P.P. Textbook of Regional Anesthesia, Churchill Livingstone, 2002.
28. Sebastiano Mercadante et.al. Celiac plexus block for pancreatic cancer pain: factors influencing pain, symptoms and quality of life. Journal of Pain and Symptom Management 2003 , 26, 6, 1140 - 1147.



כאבי פנים

"כאבי פנים" הם שם כולל לתסמונות שונות, חלקן מאובחנות בקלות וחלקן מהוות אתגר מבחינת האבחון והטיפול

ד"ר גל איפרגן

כאבי פנים הם כנראה תופעה שכיחה למדי. המילה "כנראה" אינה מקרית בהקשר זה. הספרות הרבה העוסקת בתסמונות כאבי הפנים השונות, נמנעת מעיסוק בתופעה בכללותה, וודאי לא באפידמיולוגיה שלה ומתמקדת בתסמונות השונות, לאחר שכבר אובחנו.

כאבי פנים יכולים להיגרם מפתולוגיה במבנים קרניאליים שונים - עיניים, אף, סינוסים, שיניים או המפרק הטמפורומנדיבולרי. הם יכולים להיגרם מפגיעה בעצבים הקרניאליים ולעיתים גם ללא כל עדות לפגיעה מבנית.

כאבי פנים הנגרמים מתחלואה חריפה של המבנים הקרניאליים כמעט תמיד אינם מציבים אתגר דיאגנוסטי. האבחנה כמעט מובנית מאליה והחולים מנותבים לטיפול אצל רופא שיניים, רופא עיניים או אא"ג. לעומת זאת, כאבי פנים כרוניים או כאלה החוזרים ונשנים מהווים לעיתים אתגר אבחנתי וטיפולי ניכר וזאת עקב הסימפטומים החופפים בין התסמונות וממצאי בדיקות העזר, שאינם חד משמעיים.

בדיון זה לא אתייחס לכאבי פנים הנגרמים ממבנים קרניאליים ואנסה להציג את האטיולוגיות הנוירולוגיות והראשוניות לכאבי פנים.

אטיולוגיה

שתי קבוצות של תסמונות כאב ראשוניות גורמות לכאבי פנים.

TAC

הקבוצה הראשונה כוללת תסמונות של TAC (Trigeminal Autonomic Cephalagia). תסמונות אלה, אשר השכיחה בהן היא כאב הראש המקבצי (Cluster Headache) נידונות בדרך כלל בהקשר של כאב ראש ולא כאבי פנים, אך למרות שמיקום הכאב הטיפוסי הוא טמפורלי, רטרואורביטלי או פריאורביטלי, הרי שהוא יכול להתבטא על פני אזור נרחב הכולל את המצח, הלסת, הלחי או השיניים ולעיתים רחוקות גם באף, באוזן ובצוואר. מדובר בקבוצה של תסמונות כאב ראשוניות, המתאפיינות בהתקפים קצרים יחסית של כאב ראש/פנים חד צידי ובתופעות אוטונומיות בפנים. התסמונות השונות (Cluster Headache (CH), Paroxismal Hemicrania (PH), Short lasting Unilateral Neuralgiform headache attack with Conjuctival injection and tearing (SUNCT)) נבדלות זו מזו בעיקר במשך ההתקפים, בתדירותם ובתגובה לטיפול.

הסימן האופייני ביותר של ה-TAC's הם התסמינים האוטונומיים, החד צידיים לרוב. דמעת (המופיעה ב-82-91 אחוז מהמקרים), אודם בלחמית (58-84 אחוז) וגודש של רירית האף או נזלת (68-76 אחוז) הם השכיחים ביותר. כשליש מהחולים מדווחים על צניחה קלה של העפעף עם היצרות של האישון (תסמונת הורנר) וממצא זה מתואר בכשני שליש מהחולים אשר ההתקפים שלהם נצפים על ידי רופא. הזעה של המצח, סומק בפנים ובצקת של העפעף הם סימפטומים נדירים יותר. הסימפטומים האוטונומיים האלה מופיעים רק בזמן התקפי הכאב ונעלמים לאחריו, למעט תסמונת הורנר חלקית, אשר לעיתים נמשכת גם בין התקפי הכאב.

בניגוד לסובלים מהתקף מיגרנה, המעדיפים לשכב ללא תזוזה, מעדיף הסובל מהתקף של CH לצעוד

הלוך ושוב ויחוש באי שקט, למרות שהתנהגות אלימה היא נדירה.

כאבי פנים המופיעים בהתקפים תכופים, הנמשכים מס' דקות עד שעות בודדות ומלווים בסימפטומים אוטונומיים יהיו תמיד חשודים בהקשר של כאב ראש מקבצי או אחת הצורות האחרות של TAC. חשוב לזכור, כי כאב ראש מקבצי תואר גם בהקשר של מגוון פתולוגיות אינטראקרניאליות. לאחרונה פורסמו מספר תיאורים של כאב ראש כזה כביטוי של גידולי היפופיזה. כל מאפיין בלתי טיפוסי בתיאור ההתקפים או בדיקה נוירולוגית תקינה צריך להוביל לבירור אינטראקרניאלי הדמייתי.

TN

הקבוצה השניה של כאבי פנים ראשוניים הם הנוראלגיות הקרניאליות ובראשן TN (Trigeminal Neuralgia). בהפרעה זו, החולה סובל מהתקפים חוזרים של כאב פנים קצרצר. הכאב הוא חד, מזכיר זרם חשמלי באיכותו ונמשך שניות בודדות (למרות שתוארו התקפים של עד 2 דקות). מס' רב של התקפים כאלה מתרחשים מדי יום, למשך שבועות עד חודשים. רבים מהחולים מתארים כי בין התקפות כאב אלה, הם סובלים מכאב רציף, עמום, שורף ולעיתים אפילו פועם, באזור ההתקפים. הכאב ממוקם בצד אחד, בפיזור של ענפי העצב הטריגמינלי. רוב החולים מדווחים על כאב באזור הענפים המקסילרי (V2) והמנדיבולרי (V3), אך גם הענף האופטלמי (V1) מעורב לעיתים.

התקפי הכאב של TN יכולים להיות מעוררים על ידי גירויים פשוטים: מגע קל, או אפילו הזזת שיער, משב אוויר קר, לעיסה, או צחצוח שיניים. בכמחצית מהסובלים מ-TN ניתן לעורר את ההתקף על ידי גירוי עדין של אזורים קטנים בפנים, באף או בפה. אזורים אלה מכונים Trigger Zones.

כאשר התקף כאב מתחיל, החולה בדרך כלל קופא במקומו ומרים את ידיו לאזור הכואב. החולה מעווה את פניו בכאב (ומכאן הכינוי הציורי של התסמונת – Tic Douloureux) ונשאר בתנוחה זו לזמן מה או צועק בכאב.

הבדיקה הנוירולוגית אצל חולים עם TN היא תקינה, למעט המצאותם של Trigger Zones. כאשר הבדיקה אינה תקינה (למשל כאשר קיימת הפרעה תחושתית בפנים) יש לחשוד כי מדובר ב-TN משני. תסמונת כאב דמויית TN עלולה להיגרם ע"י טרשת נפוצה, מפרצת של העורק הבזילרי, גידול (בד"כ בגומה האחורית), סירינגובוליה וארוע איסכמי בגזע המוח. מאחר ו-TN ראשוני היא בד"כ מחלה של הגיל המבוגר, הרי שמדיניות סבירה היא לבצע בירור הדמייתי בחולים אצלם מופיעה התסמונת מתחת לגיל 40 או כאשר יש ממצא כלשהו בבדיקה הנוירולוגית, לרבות הפרעות תחושה. בירור הדמייתי זה צריך להיות מכוון לגומה האחורית ולהדגים את כלי הדם באזור. בדיקת הבחירה היא MRI ו-MRA.

מדי פעם, ניתן לפגוש חולים הסובלים באופן כרוני או חוזר ונשנה מכאבים בפנים אשר אינם מתאימים לאחת הקטגוריות שהוצגו. כאשר מושלם בירור מקיף השולל פתולוגיה מקומית, דנטלית או אחרת (ובדרך כלל לאחר בדיקתם של רופאים מדיסיפלינות שונות – שיניים, אא"ג ועוד) והחולה נותר ללא אבחנה, הוא זוכה לאבחנה של כאב פנים בלתי טיפוסי.

כאב פנים בלתי טיפוסי

כאב פנים בלתי טיפוסי הוא מונח בו משתמשים לתאר תסמונת כאב פנים ראשונית אשר אינה מתאימה לתסמונות הכאב המוכרות. חשוב לזכור כי המונח (Atypical Facial Pain - AFP) אינו אבחנה, אלא מבטא היעדר אבחנה אחרת. בגרסה האחרונה של האגודה העולמית לכאבי ראש שונה המונח ל"Persistent idiopathic facial pain" או "כאב פנים רציף אידיופטי".

ברור מכאן, שכדי לתת כותרת זו מתחייבת בדיקה כללית ונוירולוגית מלאה ותקינה וכן בירור הדמייתי מספק לשלילת אפשרות של גידולים בנזופרינקס והסינוסים, אנומליות מבניות בבסיס הגולגולת, או מחלות דנטליות כמו מיקרואבצסים מנדיבולריים או מקסילריים. אבחנה מבדלת נוספת המחייבת התייחסות היא קרצינומה של הריאה. גידול לא מטסטטי של הריאה עלול לגרום לכאבי פנים (ייתכן במנגנון של Referred Pain עקב גירוי של הווגוס) באזורים שונים – סביב האוזן, בלסת או ברקה. בכל אחד ממקרים אלה הכאב הוא באותו צד של הגידול.

אצל חולים עם כאב ראש בלתי טיפוסי ראשוני "אמיתי", הכאב הוא בדרך כלל קבוע ורציף, לרוב חד צידי, ללא מיקום מוגדר, אך מערב בדרך כלל את אזור העין, האף, הלחי, הרקה או הלסת. הכאב אינו עונה על גבולות של טריטוריות העצבוב של העצב הטריגמינלי ולעיתים אף חורג לטריטוריה המעוצבבת ע"י השורשים הצווריים. לרוב יתואר הכאב כעמוק ועמום, אך לעיתים הוא יתואר בצורות ציוריות יותר כ "קריעה", "מעיכה" או "משיכה". למרות שהחולה מדווח על כאב עז, הרי שהוא נראה נינוח יחסית. הכאב מורגש לרוב כל יום, כל היום. לא ניתן לזהות Trigger Zones.

החולה הטיפוסי הוא בד"כ אישה בשנות ה-30 או ה-40 שלה, אשר בדרך כלל סובלת מדיכאון. לא ברור האם הדיכאון הוא הגורם לכאבים, נגרם מאטיולוגיה משותפת, או, מה שיותר סביר, נוצר עקב מסכת הבירור והסבל שאותה חולה עוברת, לעיתים במשך שבועות וחודשים ארוכים.

הטיפול בכאב הלא טיפוסי הוא שילוב של אנלגטיקה, תרופות אנטימיגרנוטיות מניעתיות, נוגדי פרכוסים למינם ונוגדי דיכאון. אין כל אפקטיביות לפרוצדורות כירורגיות שונות, והן רק מגבירות לרוב את הסבל הגדול ממילא של החולים. שילובן של טכניקות לא תרופתיות, כגון הרפייה או ביופידבק, יכול להיות יעיל לעיתים.

כאבי פנים אינם מציבים לרוב אתגר אבחנתי או טיפולי. האבחנה והטיפול ברורים מאליהם ומצבו של החולה משתפר במהירות. יחד עם זאת, באותם מקרים בהם סובלים החולים מכאב ממושך, או חוזר על עצמו, ההליך האבחנתי הופך להיות מאתגר ואף הטיפול לעיתים מורכב. למרות זאת, לא פעם ניתן להביא להקלה משמעותית של הכאבים ואף לרמיסיה מוחלטת שלהם – בעיקר במקרים בהם ניתן להגיע לאבחנה.

ד"ר גל איפרגן, ס. מנהל מחלקה נוירולוגית, המרכז הרפואי האוניברסיטאי סורוקה, באר שבע

אוסטיאואארתריטיס של הברך - תסמונת כאב של גיל הזהב

הטיפול במחלת האוסטיאואארתריטיס, מחלה כרונית נפוצה, מתחלק לטיפול שמרני ולטיפול ניתוחי

ד"ר רונן דבי, פרופ' נחום הלפרין

אוסטיאוארתריטיס מהווה את אחת המחלות הכרוניות הנפוצות ביותר בעולם. זהו סוג הארטריטיס השכיח בעולם המערבי[1]. בשנת 2020 צפויה האוסטיאוארתריטיס להיות המחלה הרביעית בחומרתה, הגורמת לנכות ומוגבלות. מפרק הברך, מפרק הירך, עמוד השדרה וכפות הידיים נפגעים בשכיחות הגבוהה ביותר. המטופלים הסובלים מ-OA מתלוננים בדרך כלל על כאב במפרק בעת פעילות גופנית והקלה במנוחה. עם התקדמות התהליך, הכאב מציק גם במנוחה. הפתולוגיה הראשונית היא בסחוס המפרקי ובעצם התת-סחוסית. בהמשך נפגעים הרקמה הסינוביאלית, הקופסית, הרצועות והשרירים

טבלה 1. הטיפול הלא תרופתי

Table 1. Nonpharmacologic therapy for patients with osteoarthritis
(American College of Rheumatology guidelines Arthritis & Rheumatism, Volume 43, No. 9, September 2000, pp 1905-1915)

Patient education
Self-management programs (e.g., Arthritis Foundation Self-Management Program)
Personalized social support through telephone contact
Weight loss (if overweight)
Aerobic exercise programs
Physical therapy Range-of-motion exercises
Muscle-strengthening exercises
Assistive devices for ambulation
Patellar taping
Appropriate footwear
Lateral-wedged insoles (for genu varum)
Bracing
Occupational therapy
Joint protection and energy conservation
Assistive devices for activities of daily living

טבלה 2. הטיפול התרופתי

Table 2. Pharmacologic therapy for patients with osteoarthritis
(American College of Rheumatology guidelines Arthritis & Rheumatism, Volume 43, No. 9, September 2000 pp 1905-1915)

Oral
- Acetaminophen
- COX-2-specific inhibitor
- Nonselective NSAID
- Structure Modifying *
- IL1 inhibitors
- Glucosamine and/or Chondroitin Sulphate
- Tramadol
- Opioids

Intraarticular injection
- Glucocorticoids
- Hyaluronan

Topical
- Capsaicin
- Methylsalicylate

*OARSI recommendations 2008

המפעילים את המפרק[2]. למעשה, הפתוגנזה של המחלה אינה ברורה, אך נהירים גורמי הסיכון, המתחלקים לסיסטמיים ומקומיים. הגורמים הסיסטמיים הם גיל וגנטיקה, מחלות הורמונליות, מטבוליות וזיהומיות והפרעות בהתפתחות העצם. גורמי סיכון מקומיים הם שבר תוך מפרקי, זיהום במפרק, נמק גרמי ומחלות ילדות אורתופדיות כפריקה מולדת, מחלת פרטס והחלקה של ראש הירך. האוסטאוארתריטיס היא למעשה מחלה מולטיפקטוריאלית שהגורם החשוב בה הוא הגנטיקה.

ברמה התאית, השחיקה הקיימת בסחוס המפרקי נובעת מחוסר איזון בין גורמי גדילה וגורמי הרס (Proinflammatory cytokines) הקיימים ברקמת הסחוס והסינוביה, המפעילים מטלופרוטאינזות המפרקות את מרכיבי הסחוס: הקולגן והפרוטאוגליקן.

עד היום אין פתרון מספק לשחיקת הסחוס במפרק הפגוע. קיימות טכניקות להשתלת סחוס בנזק מקומי במפרק צעיר, אולם אין מידע מספק לגבי התנהגות הסחוס המושתל בגיל המבוגר ואין טיפול לפגיעה מפושטת בסחוס ובעצם התת סחוסית.

הטיפול במחלת האוסטאוארתריטיס הוא בתסמונת הכאב ומתחלק לשני שלבים: שמרני וניתוחי.

הטיפול השמרני כולל הפחתת הכאב, שיפור התפקוד ומניעת החמרת התהליך. הטיפול הניתוחי מבוסס על שיפור הביומכניקה של המפרק. במטופלים מבוגרים שאיכות חייהם בלתי נסבלת בגלל הכאב והתפקוד הירוד, הניתוח המקובל הוא הסרת הסחוס והעצם התת- סחוסית הניזוקים והחלפתם במשתל מלאכותי הבנוי ממתכת ופוליאתילן.

בשנת 1995 פרסם ארגון ה-ACR (American College of Rheumatology) את ההנחיות לטיפול באוסטאוארתריטיס[3,4]. מאז, שיתפו פעולה בבניית ההנחיות לטיפול מספר גופים פרט ל-ACR, ביניהם ה-APS (American Pain Society) and EULAR (European League Against Rheumatism)[5].

בחודש פברואר 2008 פרסם ה-OARSI (Osteoarthritis Research Society international) 25 הנחיות טיפול המבוססות על הפרסומים המדעיים (Evidence based) שהופיעו עד אז בנוגע לאוסטאוארתריטיס של הברך ופרק הירך[6].

הטיפול השמרני באוסטאוארתריטיס מתחלק לשתי קבוצות: הטיפול הפרמקולוגי והטיפול הלא פרמקולוגי.

דרך נוחה נוספת לתיאורן שיטות טיפול אלו הינה על ידי חלוקתן ל:

1. **טיפול בכאב** - כולל תרופות מרגיעות ונוגדות דלקת, פיזיותרפיה על שיטותיה השונות, תוספות מזון, הזרקות חומרי סיכה וסטרואידים למפרק בשילוב עם שיטות של רפואה משלימה, בעיקר דיקור.
2. **שיפור התפקוד** - חינוך המטופל לתרגול עצמי, הורדת העומס על המפרק, טיפולים פיזיותרפים ועצמיים המבוססים על חיזוק שרירים ושיפור השליטה העצבית-שרירית.

ההמלצה הראשונה לטיפול באוסטאוארתריטיס לפי OARSI הינה חשיבות השילוב של הטיפול הפרמקולוגי והלא-פרמקולוגי[6].

הטיפול הלא תרופתי

חינוך ותיאום ציפיות: קיימת חשיבות עצומה לתקשורת עם המטופל. מומלץ בפגישה הראשונה לשוחח עם המטופל על מהות המחלה ולהדגיש בפניו כי המחלה היא בעלת אופי גלי המבוטא בתקופות של התלקחות הכאב ותקופות של רגיעה. מדובר בהתיישנות של המפרק ולא בדלקת חיידקית חדה שתחלוף לאחר טיפול תרופתי קצר מועד ולכן אין לצפות לגלולת קסם שתחזיר את המפרק למצבו בטרם התפרצות המחלה אלא לטיפול המנסה לשמר את המפרק, להפחית כאב ולאפשר תפקוד נאות.

הפחתת משקל: חשוב לשוחח עם המטופל על שינוי אורח החיים, הפחתה במשקל בתיאום עם דיאטנית במידת הצורך, תוך הדגשת הצורך בהליכה ופעילות גופנית כאורח חיים. השפעת החינוך, התאמת הציפיות והפחתת המשקל על OA של הברך נחקרו במספר עבודות וסוכמו במספר מטה אנליזות[7-9]. התוועיה לפעילות גופנית מבוקרת למרות השינויים השחיקתיים חייבת להיות מודגשת ומלווה בהסבר לכך שגם המפרק השחיקתי זקוק להפעלתו לשם תזונת הסחוס המפרקי.

שימוש בעזרים

מקל הליכה - מקל הליכה להפחתת העומס מהגפה יוצר בעיה תדמיתית אצל המטופל[10]. כדאי ללבן בעיה זו ולהציע למטופל ללכת עם שני מקלות צעידה, כפי שנהוג בארצות המערב בעת טיפוס ו/או הליכה מקצועית.

הנעלה - ההמלצה השכיחה לגבי הנעלה היא שימוש בנעליים רחבות ורכות עם מדרסים בולמי זעזועים.

מחוך רך - במהלך התפתחות הרס המפרק ישנה תחושה סובייקטיבית של חוסר יציבות

הברך בהליכה. מחוך רך מגביר את תחושת היציבות. ייתכן שרצפטורים על העור מביאים לשיפור תחושת היציבות אצל המטופל.

הטיפול הביו-מכאני

טיפול זה מתבסס על שיפור ביו-מכאני של הגפה. הסטת עומסים מהאזור הפגוע לאזור תקין מפחיתה את הכאב. הטיפול מתבצע על ידי שילוב שתי תתי זרועות: הפיזיותרפיה והתרגול העצמי.

פיזיותרפיה: הפיזיותרפיה מפחיתה את הכאב ומשפרת את התפקוד על ידי שילוב של אלקטרותרפיה, טיפול מנואלי וחיזוק שרירים המפעילים את המפרק. בחולים המוגבלים מאד בכושר הניידות שלהם ניתן לבצע את הטיפול המנואלי וחיזוק השרירים במסגרת בריכה טיפולית (הידרותרפיה).

התרגול העצמי: נגישות תרגולי הפיזיותרפיה בעייתית במסגרת קופות החולים בשל זמן המתנה ארוך עד לתחילת הטיפול, מספרם המועט יחסית של הטיפולים ותדירותם הנמוכה, כך ששמונה או עשרה מפגשים מתקשים להשפיע על מחלה כרונית שנמשכת לאורך שנים רבות. לכן יש לתרגול העצמי חשיבות מכרעת.

חשוב להדגיש כי פעילות מתונה לא תגרום לשחיקה מוגברת אלא דווקא חוסר פעילות ידלדל את השרירים ויגביר את חוסר היציבות של המפרק הפגוע[12].

הפעילות המועדפת היא פעילות הכרוכה בטווח מלא של המפרק ופחות בעומס אנכי מוגבר, כמו רכיבה על אופניים ושחייה.

אביזרי עזר המשפיעים על המהלך הביו-מכאני של המחלה:

Wedge Insole - יש אפשרות להשתמש במדרס מיוחד היוצר טריז או הרמה של האספקט הלטראלי של כף הרגל ובכך להפחית את העומס בתא המדיאלי של הברך. טיפול זה יעיל אך מבחינה פרקטית הוא נמצא פחות בשימוש בשנים האחרונות[13]. הסיבה לכך היא שהטיפול הוא "פסיבי" מיסודו ואינו "מחנך" את השרירים המייצבים את המפרק לשמר את המצב.

Unloader Brace - מחוך צירי נוקשה הוא דרך נוספת להפחית את העומס בתא הפנימי של הברך. זהו מחוך צירי ייחודי המבוסס על שלוש נקודות לחץ, המעתיק את ציר הברך לכוון ולגוס ומוריד את הכאב בתא הפנימי של הברך[14].

מספר עבודות בספרות מדברות על חשיבות ההתערבות האקטיבית במהלך הביו-מכאני של המחלה, במטרה לשפר את השליטה העצבית שרירית במפרק ובכך לעבור מהתבנית הפתולוגית של חביקה (Bracing) לתבנית ביו-מכאנית קאורדינטיבית[15,16].

טיפול אפוס - טכניקה ייחודית לשיפור תבנית ההליכה והשליטה העצבית שרירית על המפרק מספקת פתרון לחולשת המיצבים הסטאטים והדינמים של מפרק הברך, המתלווים לתהליך שחיקת הסחוס והעצם התת סחוסית ולגירוי הדלקתי ברקמה הסינוביאלית[17,18,19-21].

בשנת 2006 בוצע במרכז הרפואי אסף הרופא מחקר על חולי OA של הברך[22]. המחקר בחן אפקטיביות טיפול אפוס בהורדת הכאב ושיפור התפקוד. הממצאים הדגימו כי בחולים הסובלים מאוסטאוארתריטיס של הברך שטופלו בטיפול אפוס נמצאה הן ההפחתה בכאב והן שיפור בתפקוד. ממצאים אלו מהווים פריצת דרך בטיפול היומיומי להורדת הכאב ולשיקום הפונקציה והשליטה העצבית שרירית בחולי אוסטאוארתריטיס.

הטיפול התרופתי

לטיפול התרופתי יש 4 זרועות:

- נוגדי כאב
- נוגדי דלקת
- הזרקות לברך: סטרואידים וחומצה היאלורנית
- קבוצת DMOD (Diseases Modified Drugs)

נוגדי הכאב

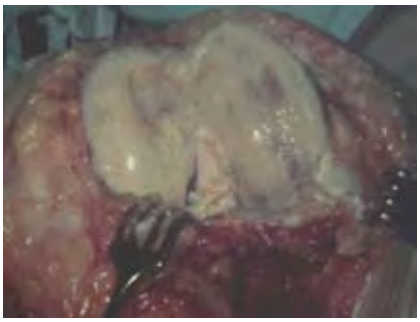
בראש נוגדי הכאב נמצא האצטמינופן (עד 4 גרם ליום) לאור יעילותו מול בטיחותו לאורך טיפול ארוך טווח. זהו קו תרופתי ראשון. בהיעדר תגובה או בכאב עז מומלץ להשתמש באלטרנטיבה תרופתית נוספת[23].

נוגדי דלקת

הטיפול בנוגדי דלקת שנוי במחלוקת ומאכזב. מחד, נוגדי הדלקת הלא ספציפיים ניתנים לשימוש לזמן קצר אך דורשים בדרך כלל שילוב של הגנה קיבתית. מאידך, השימוש בנוגדי הדלקת הספציפיים התברר כבעייתי בטיפול ארוך טווח[24].

אין לשכוח, כי על אף שנוגדי הדלקת הספציפיים אמורים לטפל רק באזור הדלקת המפרקית, רצפטורים שלהם קיימים באברים רבים בגופינו (כליה, ריאה ועוד) ולא רק באזור המפרק, כך שנטילת התרופה עשויה לגרום לשיבוש מסוים של מערכות נוספות בגופינו.

ההמלצה הנוכחית של ה-EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) הינה כי קיימת הורית נגד לשימוש ב-Cox-2 סלקטיביים בחולים הסובלים ממחלת לב איסכמית פעילה או



CVA. זהירות משנה יש לתת למתן תרופות אלו לחולים הסובלים מל"ד, היפרליפידמיה, סוכרת ועישון וחולים הסובלים ממחלת כלי דם פריפרית.

הטיפול הממושך בנוגדי דלקת כרוך בשיעור תופעות לוואי גבוה, כך שאין מקום לשימוש בנוגדי דלקת לאורך תקופות ממושכות. השימוש בהם מוגבל, לתקופות השיא בהן קיימת התלקחות של המחלה.

הזרקות למפרק

- **סטרואידים:** באותם מצבי קיצון בהם קיימת התלקחות של הדלקת וכאב שאינו מגיב לטיפול תרופתי אחר, יש מקום לבצע הזרקת סטרואידים לברך ו/או לאזור דלקתי סביב הברך.

אין להרבות בהזרקות מעין אלה בגין החשש מהחדרת זיהום לברך. יש מיעוט מידע בהקשר לתדירות המומלצת של הזרקות אלה. רוב המומחים ממליצים על הגבלת ההזרקות לעד 4 פעמים בשנה[6].

לטיפול זה יש אמנם יעילות אנטי דלקתית משמעותית, אך השפעת הסטרואידים על הסחוס המפרקי לא משפרת את מצב הסחוס

המפרקי (עבודות In Vitro מלמדות כי חומרים אנטי דלקתיים מפריעים לסינתזת מרכיבי סחוס[25].

• **חומצה היאלורונית**[26]: חומצה היאלורונית היא מולקולת ענק במשקל מולקולרי של 3.5 עד 5 מליון דלטון. החומצה מורכבת משרשרת פוליסכרידית של יחידות דיסכרידיות D-glucoronate ו-N-acetylglucosamine – המופיעים לסירוגין. חומצה היאלורונית מיוצרת על ידי תאים מסוג B ופיברובלסטים ברקמה הסינוביאלית. היא מהווה מרכיב חשוב בבלימת זעזועים ושימון משטחי המפרק. באוסטאוארתריטיס ריכוז החומצה ההיאלורונית יורד למחצית עד שליש מהרמה הנורמלית. החומצה ההיאלורונית המוזרקת משפרת את הצמיגות האלסטית של הנוזל הסינוביאלי. ההשפעה הקיימת על כאב החולים היא חלקית וזמנית ונמשכת מ-0 עד 6 חודשים[27]. במידה וקיים תפליט בברך מומלץ לשאוב את הנוזל הסינוביאלי לפני ההזרקה. חומצה היאלורונית ניתנת בהזרקה תוך מפרקית במינון של 15 עד 25 מג לזריקה בכמות של 3 עד 5 זריקות, בהפרש של שבוע בין זריקה לזריקה. תופעות הלוואי מתבטאות בדלקת מקומית בברך ותפליט (אחוז אחד). הדבר שכיח יותר בהזרקות חוזרות.

קבוצת תרופות שמשפיעות על מנגנון המחלה (DMOD)

• **מעכב IL1** – המוצר הבכיר במשפחת ה-DMOD הינו הדיאסירין מעכב IL1 מזרז ייצור של TGF β, מפחית ייצור יתר של NO ועוד[28]. למעשה, הוא משפר את חוסר האיזון הקיים בין גורמי הגידול וגורמי ההרס בחומר הבינייים של הסחוס. יתרונותיו העיקריים הינם היכולת לתת אותו לתקופת זמן ארוכה וניתן לטפל בו. באותם חולים עם הוריות הנגד לנוגדי דלקת.

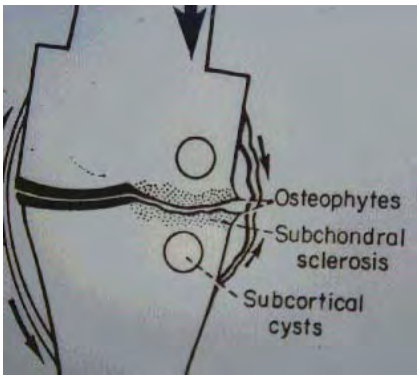
• **Chondro-protective Agents** – בשנים האחרונות, לאור מחקרים חדשים על תופעות לוואי בתרופות מסוג NSAID Cox-2 סלקטיביים, נוצר שוב צורך בטיפול כרוני ב-OA. בעקבות צורך זה החל שימוש רחב בתוספי מזון מסוג גלוקוזמין, כונדרואיטין סולפט ועוד. גלוקוזמין – בשנים האחרונות התרבו עבודות על יעילות תוספי מזון הבנויים ממרכיבי המטריקס הסחוסי. הטעם הפשטני לשימושם הוא מתן חומרי גלם לתאי הסחוס ליצירת המטריקס הפגוע. קיים ויכוח בספרות אודות מידת זמינותם של תוספי המזון הניתנים פומית ומידת הפרשתם בכליות ובכבד. מתן תוספי מזון אלו למטופלים אינו בונה סחוס מחדש, אלא שלתוספי מזון אלו תכונות מפחיתות דלקת ולאור הבעייתיות שראינו לעיל בטיפול המסורתי בכדורים נוגדי דלקת, הטיפול בתוספי מזון אלו אינו כרוך בתופעות לוואי משמעותיות וניתן לשימוש ארוך טווח. גלוקוזמין סולפט הראה בחיות מעבדה עיכוב פעילות תססים מפרקי סחוס[29]. נמצאה גם פעילות מדרבנת מטבוליזם של סחוס ותאי הסינוביה[30]. יעילותו הטיפולית הודגמה בעבודות המשוות את פעילותו של הגלוקוזמין כנגד אינבו וכנגד תרופות נוגדי דלקת. מחקרים רבים ניסו לבחון את יעילות הטיפול בחומר זה. תוארו תופעות לוואי בשימוש בגלוקוזמין סולפט אולם תופעות אלו היו שוליות. כונדרואיטין סולפט מופרש לתשתית החוץ תאית. הוא נחשב כמונע פעילות אנזימטית מפרקת של המטריקס. המינון שנבדק בניסויים הקליניים הוא 1,500 מ"ג גלוקוזמין ו-1200 מ"ג כונדרואיטין סולפט ליום כתלות במשקל הגוף (50-90 ק"ג).

מספר מטא-אנליזות פורסמו לגבי יעילות הטיפול בחומרים הנ"ל. אחד המחקרים המדוברים ביותר הינו ה-GAIT[31], מחקר אקראי כפול סמיות במימון ה-NIH האמריקאי שמטרתו הערכת יעילות ובטיחות גלוקוזמין הידרוכלוריד וכונדרואיטין בטיפול ב-OA. לא הוכחה היעילות המובהקת של כל אחד מהמרכיבים לבדו מול נוגדי דלקת אך בניתוח התוצאות נמצא כי בכ-300 מהמטופלים שהיוו את קבוצת החולים שסבלו מ-OA בינוני וקשה היה שיפור משמעותי סטטיסטי בכאב, כתוצאה משילוב של שני התכשירים. יש לשים לב, כי מדובר על גלוקוזמין הידרוכלוריד שנבדק במחקר ה-GAIT ולא הגלוקוזמין סולפט הנפוץ באירופה ונבדק במחקר ה-Guide, שהראה אפקטיביות יותר מרשימה מהאצטמינופן בטווח של 6 חודשים[32]. לאור כל האמור לעיל, יש מקום לנסות את תוספי המזון ל-3 חודשים לפחות, כדי לקבוע את יעילות הטיפול.

התסכול הטיפולי במתן תוספי מזון מגיני סחוס והזרקות של החומצה ההיאלורונית נעוץ במחירם הגבוה של התכשירים שאינם מכוסים על ידי קופות החולים המבטחות. למרות שאחוז ההצלחה החלקי של תכשירים אלו דומה לאחוז ההצלחה של תרופות נוגדי כאב ודלקת, מחירן הגבוה של התרופות מעכב את השימוש בהן.

נוגדי כאב אחרים

אופיאטים ונרקוטיקה. שימוש בתכשירים אלו מוגבל למצבים בהם קיים כאב עז ובמצבים חריגים. שילוב טיפול לא תרופתי



חשוב בחולים אלה ובמקרים מסוימים יש לשקול אופציה ניתוחית. סקירות סיסטמיות הדגישו את היעדר המחקרים שבחנו שימוש באופיאטים לאורך זמן ממושך[33].

תוספי מזון אחרים

חומר נוסף שנחקר לאחרונה הינו MSM (Methylsulfonylmethane) זהו חומר שמיוצר בגופנו והינו משכך כאבים בעל אפקט אנטי-דלקתי. מעטים המחקרים שבדקו את השפעותיו על חולי OA של הברכיים[34] אך התוצאות מראות כי יש מקום להציע לחולי OA של הברכיים טיפול ב-MSM. עם זאת, יש צורך במחקר נוסף בנושא זה עם קבוצות מחקר גדולות יותר ועם השוואה למשככי כאבים מוכחים.

קיימים תוספי מזון רבים אחרים שמוצעים לחולים הסובלים מ-OA אך סקירה זו ייחדה מקום לתוספי המזון השכיחים.

גם לרפואה המשלימה מקום בטיפול השמרני. עדויות קליניות מצביעות על כך שדיקור עשוי להקל בחלק מהחולים על תסמיני המחלה[35]. גם כאן אין מדובר בהחלמה אלא בהקלה על הכאב והתפקוד.

הטיפול הניתוחי

כאשר טיפולים שמרנים אינם עוזרים, יש מקום לטיפול ניתוחי במחלת האוסטאוארתריטיס.

הטיפול הניתוחי נחלק למספר אפשרויות:

טיפול כירורגי משמר סחוס

* **ארתרוסקופיה** - המחשבה שהניעה את הטיפול הארתרוסקופי היא ששטיפה תשחרר או תמהל את הציטוקינים בנוזל הסינוביאלי ובכך תקטין את תהליך פירוק המטריקס. מחשבה אחרת היתה שחירור הסחוס והעצם התת סחוסית (Microfracture) מגרה יצירת סחוס פיברוטי (Fibrocartilage). הניסיון מראה שטיפול ארתסרוסקופי עוזר במחלת האוסטאוארתריטיס כאשר קיים נזק מניסקלי או סחוסי הגורם לבעיה מכנית כמו הגבלת תנועה במפרק או קרע מניסקלי, המחמיר את התהליך הדלקתי. ברוב מצבי השחיקה בברך הטיפול הארתרוסקופי אינו עוזר.

• **אוסטאוטומיה** היא חיתוך עצם השוק או הירך מתוך כוונה לשפר את הציר המכני בברך ולהעביר את העומס מאזור משטח סחוסי פגוע לאיזור משטח סחוסי תקין.

החלפת המפרק במשתל מלאכותי (חלקית או מלאה)

למרות הצלחה גבוהה (מעל 80 אחוז) של ניתוח החלפת מפרק הברך במשתל מלאכותי של מתכת ופוליאתילן, עדיין אנו סבורים שיש להציע את הניתוח רק למי שאיכות החיים שלו לקויה במידה ניכרת ואינו מגיב לטיפול שמרני כל שהוא, כיוון שלמרות ההתפתחות הטכנית הנכרת בשטח החלפת המפרקים, עדיין תוחלת החיים של מפרק מושתל מוגבלת וחלק מהניתוחים מועד לסיבוכים.

לסיכום: התהליך הכרוני של אוסטאוארתריטיס מחייב תקשורת בין המטפל והחולה. חשיבות עליונה ניתנת להסבר מפורט לחולה ומשפחתו על אופי המחלה, הבנת מקור הכאב והטיפול בכל האמצעים השמרנים הניתנים.

הדרך היחידה להשיג את מטרות הטיפול היא על ידי שילוב של מספר זרועות טיפול שמתוארות לעיל בו זמנית. יש צורך בתרגול עצמי יומיומי, ניצול מרבי של פיזיותרפיה ומערכות לשיפור השליטה עצבית שרירית, תוך הכוונת המטופל לפעילות גופנית מבוקרת שתטיב גם עם המעוט היחסי של המטופלים שעברו ניתוח החלפת מפרקים. כל זאת, עד שיהיה לנו פתרון טיפולי ו/או מניעתי הולם למחלה שכיחה זו.

ד"ר רונן דבי ופרופ' נחום הלפרין,
רופאים בכירים, המחלקה לאורטופדיה,
מרכז רפואי אסף הרופא, צריפין

רשימת מקורות

1. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. Arthritis Rheum 1998; 41: 778-799.
2. Hortobagyi T, Westerkamp L, Beam S, Moody J, Garry J, Holbert D, et al. Altered hamstring-quadriceps muscle balance in patients with knee osteoarthritis. Clin Biomech (Bristol, Avon) 2005; 20: 97-104.
3. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee.American College of Rheumatology. Arthritis Rheum 1995; 38: 1541-1546.
4. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part I. Osteoarthritis of the hip. American College of Rheumatology. Arthritis Rheum 1995; 38: 1535-1540.
5. Schnitzer TJ. Update on guidelines for the treatment of chronic musculoskeletal pain. Clin Rheumatol 2006; 25 Suppl 1: S22-29.
6. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. Osteoarthritis Cartilage 2008; 16: 137-162.
7. Chodosh J, Morton SC, Mojica W, Maglione M, Suttorp MJ, Hilton L, et al. Meta-analysis: chronic disease self-management programs for older adults. Ann Intern Med 2005; 143: 427-438.
8. Warsi A, LaValley MP, Wang PS, Avorn J, Solomon DH. Arthritis self-management education programs: a meta-analysis of the effect on pain and disability. Arthritis Rheum 2003; 48: 2207-2213.
9. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis 2007; 66: 433-439.
10. Van der Esch M, Heijmans M, Dekker J. Factors contributing to possession and use of walking aids among persons with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Arthritis Rheum 2003; 49: 838-842.
11. Bjordal JM, Johnson MI, Lopes-Martins RA, Bogen B, Chow R, Ljunggren AE. Short-term efficacy of physical interventions in osteoarthritic knee pain. A systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. BMC Musculoskelet Disord 2007; 8: 51.
12. Shrier I. Muscle dysfunction versus wear and tear as a cause of exercise related osteoarthritis: an epidemiological update. Br J Sports Med 2004; 38: 526-535.
13. Keating EM, Faris PM, Ritter MA, Kane J. Use of lateral heel and sole wedges in the treatment of medial osteoarthritis of the knee. Orthop Rev 1993; 22: 921-924.
14. Davidson PL, Sanderson DJ, Loomer RL. Kinematics of valgus bracing for medial gonarthrosis: technical report. Clin Biomech (Bristol, Avon) 1998; 13: 414-419.
15. Fitzgerald GK. Therapeutic exercise for knee osteoarthritis: considering factors that may influence outcome. Eura Medicophys 2005; 41: 163-171.
16. Fitzgerald GK, Childs JD, Ridge TM, Irrgang JJ. Agility and perturbation training for a physically active individual with knee osteoarthritis. Phys Ther 2002; 82: 372-382.
17. Brinckmann P, Biggemann M, Burton K, Leirseth G, Tillotson M, Frobin W. Radiographic changes in the lumbar intervertebral discs and lumbar vertebrae with age. Spine 2004; 29: 108-109; author reply 109.
18. Brooks SV, Faulkner JA. Skeletal muscle weakness in old age: underlying mechanisms. Med Sci Sports Exerc 1994; 26: 432-439.
19. Lewek MD, Hornby TG, Dhaher YY, Schmit BD. Prolonged quadriceps activity following imposed hip extension: a neurophysiological mechanism for stiff-knee gait? J Neurophysiol 2007; 98: 3153-3162.
20. Lewek MD, Rudolph KS, Snyder-Mackler L. Quadriceps femoris muscle weakness and activation failure in patients with symptomatic knee osteoarthritis. J Orthop Res 2004; 22: 110-115.
21. Williams GN, Higgins MJ, Lewek MD. Aging skeletal muscle: physiologic changes and the effects of training. Phys Ther 2002; 82: 62-68.
22. Yaron Bar-Ziv YB, Yuval Ran, , Shaike Benedict NH. A novel device and treatment methodology for redused pain and improved function in knee osteoarthritis. Osteoarthritis and Cartilage 2007; 15: supplement 83.
23. Zhang W, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther KP, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2005; 64: 669-681.
24. Tramer MR, Moore RA, Reynolds DJ, McQuay HJ. Quantitative estimation of rare adverse events which follow a biological progression: a new model applied to chronic NSAID use. Pain 2000; 85: 169-182.
25. McKenzie LS, Horsburgh BA, Ghosh P, Taylor TK. Letter: Osteoarthrosis: Uncertain rationale for anti-inflammatory drug therapy. Lancet 1976; 1: 908-909
26. Watterson JR, Esdaile M. Viscosupplementation: therapeutic Mechanisms and clinical potential in Osteoarthritis of the knee. J Am Acad Orthop Surg 2000;8: 277-284.
27. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. Cochrane Database Syst Rev 2006: CD005321.
28. Fidelix TS, Soares BG, Trevisani VF. Diacerein for osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev 2006: CD005117.
29. Chan PS, Caron JP, Rosa GJ, Orth MW. Glucosamine and chondroitin sulfate regulate gene expression and synthesis of nitric oxide and prostaglandin E(2) in articular cartilage explants. Osteoarthritis Cartilage 2005; 13: 387-394.
30. Varghese S, Theprungsirikul P, Sahani S, Hwang N, Yarema KJ, Elisseeff JH. Glucosamine modulates chondrocyte proliferation, matrix synthesis, and gene expression. Osteoarthritis Cartilage 2007; 15: 59-68.
31. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate,and the two in combination for painful knee Osteoarthritis. N Engl J Med. 2006;354:795-808.
32. Herrero-Beaumont G, Ivorra JA, Del Carmen Trabado M, Blanco FJ, Benito P, Martin-Mola E, et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. Arthritis Rheum 2007; 56: 555-567.
33. Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. Pain 2004; 112: 372-380.
34. Kim LS, Axelrod LJ, Howard P, Buratovich N, Waters RF. Efficacy of methylsulfonylmethane (MSM) in osteoarthritis pain of the knee: a pilot clinical trial. Osteoarthritis Cartilage 2006; 14: 286-294.
35. Berman BM, Lao L, Greene M, Anderson RW, Wong RH, Langenberg P, et al. Efficacy of traditional Chinese acupuncture in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a pilot study. Osteoarthritis Cartilage 1995; 3: 139-142.

כאב מתמשך כמחלה

מהו כאב מתמשך וכיצד ניתן לטפל בו

ד"ר אורית דולברג

כאב מתמשך הינו כאב הנמשך מעבר לפרק הזמן הסביר הנדרש להחלמה ממחלה או פציעה, או כאב שנמשך שלושה חודשים ויותר. מדובר במצבים רפואיים, שהכאב הוא מרכיב משמעותי ולעיתים הבולט שבהם. הכאב עצמו גורם לשורה של הפרעות גופניות ונפשיות, שתוצאתן מוגבלות ופגיעה משמעותית באיכות החיים.

מאפיינים של כאב מתמשך

במישור הגופני, החולה נמנע מפעולות אשר מגבירות את הכאב. כאשר ההימנעות מפעילות היא נקודתית, הנזק הנגרם ממנה קטן אולם לעיתים מדובר בירידה משמעותית בפעילות, שתוצאותיה הן חולשת שרירים והשמנה. חולשת השרירים תורמת להגברת הכאב וירידה נוספת בפעילות וחוזר חלילה. ההשמנה מחמירה את הפגיעה בדימוי העצמי ומהווה גורם סיכון משמעותי למחלות כגון יתר לחץ דם, סוכרת והיפרליפידמיה. הירידה בפעילות פוגמת גם באיכות השינה והחולה סובל מעייפות רבה ומעצבנות יתר.

במישור הנפשי, הפגיעה נרחבת ומקיפה רבדים רבים ושונים המשפיעים ומחמירים זה את זה.

ברמה הפסיכו-סוציאלית מתחילה שרשרת האירועים הבלתי רצויים בהימנעות מפעילות חברתית ובהידרדרות מהעבודה. ההימנעות החברתית מביאה לבידוד ולהצטמצמות קוגניטיבית. פגיעה קוגניטיבית משמעותית יותר, כולל פגיעה בזיכרון ותחושות של חוסר אונים וחוסר תקווה, רגשות אשם, חרדה והערכה עצמית הולכת ופוחתת, המלווים לעיתים קרובות בכאב מתמשך. כל אלה, יחד עם תחושת הכאב עצמה מוליכים לדיכאון ההולך ומעמיק, עד לכוונות התאבדות.

ההידרדרות מהעבודה הרסנית בכמה אופנים. הקושי הכלכלי יוצר מועקה וככל שהוא משמעותי יותר, ההידרדרות מהירה יותר. מרקם היחסים בתוך המשפחה משתנה. נטל הפרנסה עובר אל השותפים האחרים, הנוכחות המוגברת בבית היא מקור לחיכוכים עם בני משפחה אחרים וכל אלה מתנקזים לנתיב משותף שהוא פגיעה במעמד החולה בתוך ההידרדרות המשפחתית, לעיתים עד להתפרקות המשפחה.

כ-75 אחוז מהחולים המפתחים כאב כרוני אינם מתדרדרים כל כך. רובם מצליחים להסתגל במידה זו או אחרת למצבם באמצעות שילוב של נטילת תרופות, טיפול פסיכולוגי, עבודה חלקית, וקבלה של מוגבלותם החדשה.

שאר החולים מפתחים תסמונת המכונה תסמונת **כאב-נכות** (Pain-disability syndrome) שמרכיביה הבולטים הם:

א. התנהגות כאב: העוויות פנים וגוף מוגזמות המעידות על כאב גם כשעוצמתו לא גבוהה וקינזיופוביה, שהיא הימנעות מוגזמת מכל תנועה.

ב. דיכאון וחרדה.

ג. התמכרות לתרופות נרקוטיות ו/או אלכוהול.

ד. חוסר תפקוד ברמה התעסוקתית והמשפחתית.

התפתחות התסמונת נמצאת בקורלציה עם שלושה מרכיבים אישיותיים בולטים: נטייה לחרדות, נטייה לסומטיזציה ואישיות תלותית. קורלציה נוספת היא להתנגדות הפיצוי הביטוחי עקב התאונה/מחלה בהמצאות במצב "של מסכנות". גם ללא מרכיבי האישיות שצוינו, קשה מאד להיחלץ מהמצב בהמשך.

אטיולוגיה

כאשר מסתכלים על חתך חולים אופייני במרפאת כאב כללית (לא כולל חולי סרטן), מקוד הכאב בכ-65 אחוז עד 75 אחוז מהם הוא בעמוד השדרה והמבנים הסובבים אותו. הכאב ממוקם לרוב בגב התחתון וחלקו בעמוד השדרה הצווארי. נוירופתיות כואבות מהוות כ-15 אחוז: פגיעה עצבית משנית לניתוח או תאונה, זוסטר, טריגמינל נאודלגיה, CRPS ועוד. כ-10 אחוז מהחולים סובלים מכאב הנובע ממקור שרירי כולל פיברומיאלגיה. עם זאת, החולים המגיעים למרפאת כאב הם רק חלק קטן מאוכלוסיית הסובלים מכאב כרוני.

בסקר האירופאי המפורט בהמשך הפיזור היה קצת שונה וכך גם האטיולוגיות:

34 אחוז סבלו מאוסטיאוארטריטיס - אצל חלקם הכאב היה בגב תחתון.

15 אחוז סבלו ממחלת דיסק.

12 אחוז היו לאחר נזק טראומתי.

8 אחוז סבלו מראומטואיד ארטריטיס.

7 אחוז סבלו ממיגרנות.

היקף התופעה

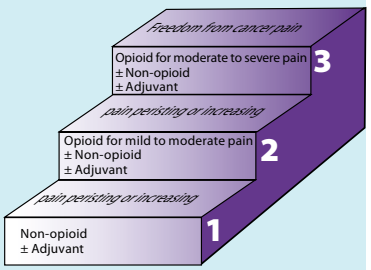
בין השנים 2002 ו-2003 נערך ב-16 מדינות באירופה, בהן ישראל, סקר שבדק את שכיחות הכאב הכרוני, חומרתו, הטיפול בו ואת השפעתו על איכות החיים. מתכנני הסקר ניסו, בין השאר, להבין ולכמת את הגורמים והסיבות לכאב הכרוני, לאפיין דמוגרפית את הסובלים מכאב כרוני ולחשוף את השפעת הכאב על איכות החיים של הסובלים מכאב. בנוסף, נבדקו הטיפולים הניתנים לכאב, מידת שביעות הרצון מהטיפול, מתי ניתן טיפול בכאב ואיך נתפס הכאב בעיני הסובלים מכאב, בני משפחותיהם, חברים, צוותים רפואיים ומעסיקים.

בשלב הראשון נערכו ראיונות טלפוניים ל-46,394 איש (בישראל: 2,400), במטרה לאפיין את שכיחות הכאב הכרוני ולמצוא 300 איש שיהיו מוכנים לענות על שאלון ארוך יותר.

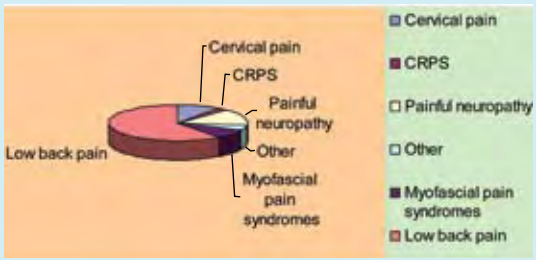
הקריטריונים להגדרת חולה הסובל מכאב כרוני כללו:
• מבוגר מעל גיל 18, סובל מכאב במשך שישה חודשים לפחות, בגלל מחלה או מצב רפואי אחר • התנסה בכאב במהלך החודש האחרון • סובל מכאב לפחות מספר פעמים בחודש • דירג את הכאב בעוצמה של 5/10 ומעלה.

האנליזה התבצעה על 4,839 חולים הסובלים מכאב

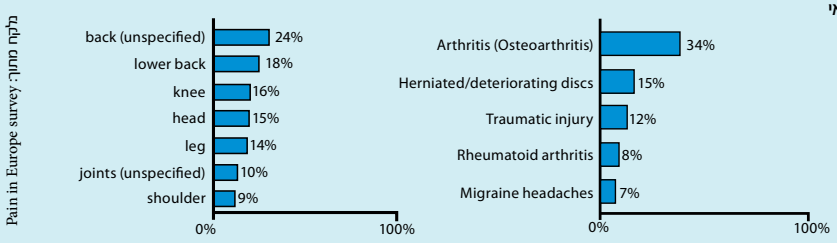
הסולם לטיפול בכאב של WHO



חתך אופייני של האבחנות במרפאת כאב כללית



הסקר האירופאי



Pain in Europe survey: מקור המחקר

כרוני ברחבי אירופה. כ-300 חולים בכל מדינה.
על פי הסקר, 19 אחוז מהאוכלוסייה מעל גיל 18 סובלים מכאב כרוני. בישראל השכיחות היא 17 אחוז.
56 אחוז היו נשים ו-44 אחוז גברים. הגיל הממוצע של החולים היה 50 שנה.
משך הזמן הממוצע לכאב כרוני הוא 7 שנים, כאשר אחד מתוך 5 סובל מכאב כרוני 20 שנה ויותר.
• שני שלישים מהאנשים הגדירו את כאבם כמתון (Moderate) ו-1/3 הגדירו אותו כחמור. 1/3 מהסובלים ציינו שהם סובלים מכאב 24 שעות ביממה, 365 יום בשנה. 1/6 מהנשאלים הצהירו שאינם יכולים לסבול יותר ויתכן שמוטב מותם מחייהם במצבם הנוכחי.
• כמחצית מהחולים תיארו את כאבם כקבוע, והמחצית השנייה ככאב התקפי.
• האזור הכואב ביותר בגוף הוא הגב התחתון (24 אחוז). הסיבה השכיחה ביותר לכאב כרוני היא אוסטיאוארטריטיס (35 אחוז).
• שבעים אחוז מהסובלים מטופלים לצורך שיכוך כאב על ידי רופא המשפחה שלהם, וכ-2/3 מהחולים מרוצים מהטיפול.
• רוב החולים מקבלים בנוסף טיפול באמצעות רפואה משלימה.
• הטיפול הרפואי ברוב המקרים מסתכם באנלגזיה לא נרקוטית, בעיקר NSAIDs, אקמול ואופטלגין. מעט אנשים צורכים אופיואידים.
• יותר מ-40 אחוז מהסובלים מכאב כרוני ציינו שהכאב פוגע בפעילותם היום יומית, החל מהימנעות מנשיאת משאות וכלה בהפרעות שינה.
• אחד מ-5 חולים איבד את מקום עבודתו כתוצאה מהכאב. אנשים עובדים צברו יותר מ-15 ימי מחלה בשנה בגלל הכאב. עיבוד הנתונים מעלה שכאב כרוני מביא לאובדן של 8.9 ימי עבודה לאדם בישראל בפרק זמן של חצי שנה, דהיינו 6,657,200 ימי עבודה בחצי שנה (באירופה כ-500 מליון) ואם נגדיר זאת בעלות כלכלית, הרי שמדובר בהפסד של 4.66 מיליארד שקלים (באירופה 34 ביליון יורו) בכל שנה (בחישוב עלות יום עבודה על פי השכר הממוצע במשק).
• אחד מחמישה חולים אובחן כסובל מדיכאון משני לכאב.
• מחצית מהסובלים דיווחו על תחושות של חוסר אונים וחוסר יכולת לחשוב ולתפקד באופן נורמאלי.
יש לציין, שממצאים אלה דומים מאד לממצאים של סקרים מקומיים שנערכו בתחילת ובאמצע שנות האלפיים באוסטרליה ובדנמרק.

טיפול

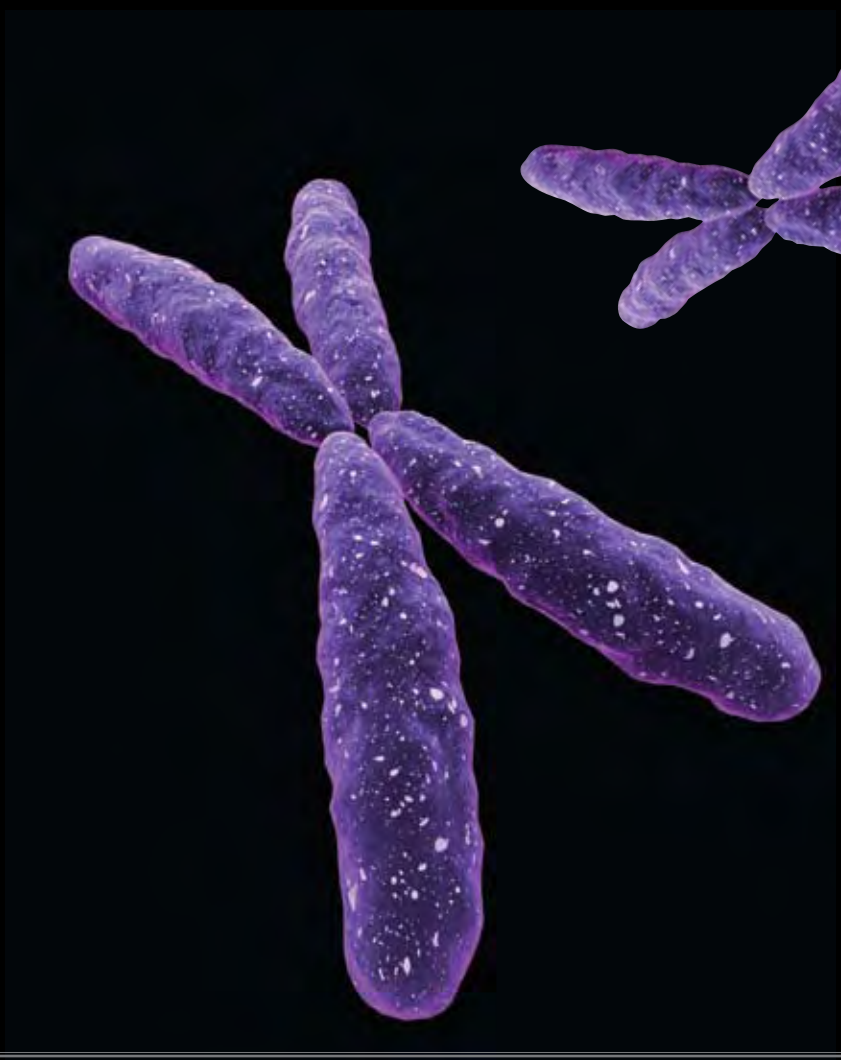
במחקרים העוסקים ברפואה ואיכות חיים, נמנו שלושה מצבים הפוגמים יותר מאחרים באיכות החיים של הסובלים מהם: שימוש בדיאליזה, קוצר נשימה וכאב כרוני. מכאן, שאין מדובר רק בטיפול להקלת כאב, אלא בעיקר בטיפול שמטרתו שיפור באיכות החיים.
הטיפול בכאב המתמשך "נתפר" אישית לחולה: לסוג הכאב, משכו, עוצמתו ואישיותו של החולה. תחומי הטיפול כוללים: רפואה, סיעוד, פיזיותרפיה ונגזרותיה ופסיכולוגיה. מרכיבים שונים של רפואה משלימה משתלבים בטיפול זה, בעיקר כירופרקטיקה ודיקור סיני על כל מרכיביו. שיטות נוספות כגון שיאצו, טווינה וקרניוסקרל אינן מזיקות ואף מועילות במקרים נקודתיים.
חולים עם יכולת התמודדות גבוהה, שחייהם מלאים ומגוונים ואשר חווים כאב התקפי בעוצמה נמוכה, יכולים להסתפק בטיפול תרופתי הניתן על ידי רופא המשפחה עם או ללא טיפול פיזיותרפי. בסיס מקובל לטיפול התרופתי הוא ה"סולם" שפורסם על ידי ארגון הבריאות העולמי ב-1990, שממליץ על משפחות תרופות בהתאם לעוצמת הכאב. התרופות הנלוות (אדג'ובנטים) ניתנות על פי סוג הכאב (נוסיצפטיבי לעומת נוירופתי, ממקור עצם, שריר וכו') במטרה להקטין את מינונם של משככי הכאב. אמצעים לא תרופתיים כגון מכשיר ה-Tens ואמצעי רפואה משלימה הינם חלק מהטיפול המלווה.
גם לגבי החולים "הפשוטים" שתוארו, יש מקום להתייעצות עם מומחה לכאב, בכל מצב שבו טיפול פולשני יכול להשפיע באופן משמעותי על עצמת הכאב והצורך במשככי כאב, כגון דנרבציה של המפרקים הפאצטריים, זריקת סטרואידים לחלל האפידוראלי וכו'.
כאשר עומס הכאב לא הוקל מספיק באמצעות הטיפול הראשוני, יש להפנות את החולה לטיפול **במרפאת כאב**. קיימות רמות שונות של מרפאות כאב: החל ממרפאה שצוותה כולל רק רופא או רופא ואחות, וכלה במרפאה שמיוצגת על ידי כל תחומי הטיפול שצוינו למעלה. ההפנייה צריכה להיעשות לפי הזמינות של המרפאה ומצבו של החולה מבחינת כל האספקטים שתוארו.
סוגי הטיפולים הניתנים היום במרפאת כאב כוללים את הבאים:
סיעוד - לרוב משמשות האחיות כמנהלות מקרה (Case manager) ומתאמות של התחומים השונים. בנוסף, הן עוזרות בביצוע פעולות פולשניות.
רפואה - רופא הכאב אחראי לתכנון וביצוע תכנית הטיפול בשיתוף עם שאר המטפלים. החלק הרפואי הטיפולי עוסק בהתאמת תרופות דרך הפה, מתן תרופות בעידוי ובזריקות לחסימת עצבים. בנוסף, מבצע רופא הכאב פעולות פולשניות תחת שיקוף: חסמים עצביים, דנרבציה באמצעות גלי רדיו, השתלת אלקטרודה לצורך גירייה ספינאלית והשתלת משאבות ספינליות.
פיזיותרפיה - עקב ההימנעות מפעילות מגיעים חולים בכושר גופני ירוד, יציבה לא תקינה וחולשת שרירים. הדגש בפיזיותרפיה אינו על טיפולים פסיביים כגון Tens או אולטרסאונד, אלא על הפעלה אקטיבית. מטרות הטיפול הפיזיותרפי הוא: חיזוק והגמשת שרירים, שיפור טווחי תנועה, שיפור היציבה, חינוך לתנועה נכונה, חינוך להרמה נכונה של משאות ושיפור הכושר הגופני. לשם כך מתחילים בהפעלה אינטנסיבית במסגרת המכון הפיזיותרפי ובהמשך נבנית תכנית תרגילים לביצוע יום יומי בבית.
פסיכולוגיה - כאב כרוני וההתמודדות עימו גוזלים מידה רבה מהאנרגיה הנפשית ומביאים למצוקה רגשית ונפשית קשה. שמחת החיים נעלמת. ברוב המקרים, הטיפול הפסיכולוגי הניתן הוא התנהגותי. בשלב הראשון חשוב לתת לחולה מידע על מצבו וליידע אותו שניתן לשפר את מצבו באופן מהותי. בהמשך, ניתנים כלים להתמודדות עם מצבי לחץ ועל פי אישיותו של החולה נלמדות שיטות הרפיה, היפנוזה עצמית ו/או ביופידבק. כל זאת עם מתן תמיכה. גם כאן מדובר בטיפול אינטנסיבי בתחילה ומרווח הולך וגדל בין הפגישות. טיפולים נפשיים אחרים ניתנים רק אם ההערכה הראשונית מעלה אבחנות נוספות. כיוון שיש חולים שמשתדלים להימנע מהטיפול הפסיכולוגי עקב התדמית השלילית שיש לו בתרבויות מסוימות, נכנסו לשטח גם עובדים סוציאליים שמעניקים את הטיפול הזה.
רפואה משלימה - מדובר בקבוצה הטרוגנית של טיפולים הנובעים מבסיסי ידע תיאורטיים והנחות מגוונות. יש מקום לטיפולים ספציפיים בכל אחת מהשיטות בהתאם לאבחנת ול המשלים כולל מגע גופני ושיחות עם החולה, שמהווים תוספת גם לטיפול הנפשי וגם לטיפול הפיזיותרפי מעבר לתועלת הרפואית המוצהרת (ולא תמיד מוכחת) שלהם. לצורך התאמת טיפול משלים יש חשיבות להכרת הטיפול וגם לזמינות ויכולות המטפל העובד במרפאה.
חולים הסובלים מתסמונת כאב-נכות בדרך כלל **אינם מצליחים להיעזר במרפאת כאב רגילה**, אפילו אם היא רב תחומית כפי שתואר. חולים אלה זקוקים לתכנית טיפול אינטנסיבית, במסגרת שיקומית, ברוב המקרים תוך כדי אשפוז, שאורכו המומלץ הוא כ-6 שבועות. במהלך תקופה זו מורכבת להם תכנית צפופה שכוללת טיפולים פסיכולוגיים קבוצתיים ופרטניים, פיזיותרפיה יום- יומית, ריפוי בעיסוק ותכנית שיקום סוציאלית תעסוקתית. תכניות כאלה קיימות למעלה משלושים שנה בארה"ב ובכמה מארצות אירופה. למרבה הצער, לא מתקיימת בישראל תכנית כזו ויש מקום לייסוד תכנית אחת לפחות, שתשרת את החולים ברמה הארצית.
לסיכום: כאב מתמשך הינו מחלה הדורשת התערבות בכמה רמות, כבר משלביה המוקדמים, כדי להימנע מדיכאון ומפגיעה משמעותית באיכות החיים של החולים בה והסובבים אותם.

ד"ר אורית דולברג, מחלקת הרדמה ג' ויחידת הכאב, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר

מיגרנה וגנטיקה

סקירת מחקרים הבודקים את התרומה הגנטית למיגרנה

ד"ר מרינה דאנו, ד"ר אמנון מוסק



השכיחות הגבוהה של מיגרנה במשפחה מוכרת ומהווה בסיס למחשבה שמיגרנה נושאת בסיס גנטי, אם כי המידע בנושא זה עדיין חלקי. מאמר זה מסכם את הממצאים האחרונים בגנטיקה של מיגרנה, כולל מיגרנה עם וללא אורה, מיגרנה המיפלגית משפחתית ומחלות עם שכיחות גבוהה של מיגרנה.

תאומים ומיגרנה

בעבודה שנערכה בדנמרק וכללה 947 זוגות תאומים, נמצא שיעור התאמה של **מיגרנה ללא אורה** ב-28 אחוז בתאומים מונוזיגוטיים ו-18 אחוז בתאומים דיזיגוטיים. כאשר נמדדה ההתאמה של **מיגרנה עם אורה** היה שיעור ההתאמה גבוה יותר ועמד על 34 אחוז מזוגות תאומים מונוזיגוטיים ו- 12 אחוז בתאומים דיזיגוטיים. בעבודה אחרת על 211 זוגות תאומים נמצא שיעור ההתאמה למיגרנה עם אורה גבוה משמעותית בתאומים מונוזיגוטים (68 אחוז) לעומת תאומים דיזיגוטים (22 אחוז). ממצא דומה דווח ב-GenomeEUtwin בו נכללו 29,717 זוגות תאומים מחמש מדינות באירופה ואוסטרליה. ההתאמה למיגרנה בין זוגות התאומים היתה גבוהה פי 2 בתאומים מונוזיגוטים מדיזיגוטים, אך מכשולים מתודולוגים באיסוף הנתונים בין המדינות השונות היוו מכשול ממסקנות נוספות במחקר זה.

שיעורי ההתאמה הגבוהים יותר לפתח מיגרנה בתאומים מונוזיגוטיים לעומת דיזיגוטיים מצביעים על בסיס גנטי למיגרנה עם וללא אורה. הואיל ושיעור ההתאמה בתאומים מונוזיגוטיים אינו מגיע ל-100 אחוז, נראה שישנה מעורבות של גורמים סביבתיים בהתפתחות מיגרנה. מידת ההשפעה של גורמים אלו על התפתחות מיגרנה בתאומים נבדקה בזוגות תאומים שהופרדו וגודלו בנפרד בתנאים שונים. תוצאות מחקר על 314 זוגות תאומים שגדלו בנפרד והושוו לקבוצה תואמת בת 364 זוגות תאומים שגדלו ביחד, הראו השפעה מועטה של גורמים סביבתיים על התפתחות מיגרנה בתאומים הגברים (כ-17 אחוז) ולא היו להם השפעה כלל בקרב נשים תאומות. ממצאים דומים תוארו גם ב-43 זוגות תאומים מארה"ב שגודלו בנפרד בהשוואה ל-154 זוגות תאומים שגדלו יחד. עיבוד הממצאים מראה שההשפעה של גורמים סביבתיים לא משותפים על התפתחות מיגרנה היא בשיעור של 35-55 אחוז וללא השפעה של גורמים סביבתיים משותפים. לסיכום, מחקרי התאומים מצביעים על כך שהתרומה הגנטית למיגרנה הינה בשיעור של 40-60 אחוז והיא פוליגנית ומולטיפקטוריאלית.

משמעות שכיחות גבוהה של מיגרנה במשפחה

סיכון גבוה ב-50 אחוז להופעת מיגרנה בקרובי משפחה של חולי מיגרנה לעומת קבוצת בקורת נמצא במחקר אוכלוסיה שנערך בארה"ב. במחקר נמצא שככל שעוצמת המיגרנה הייתה קשה יותר, כך גבר הסיכוי להיארעות המיגרנה בבני המשפחה האחרים. מחקר אוכלוסיה שנעשה בדנמרק העלה ממצאים דומים. קרובי משפחה מדרגה ראשונה של חולי מיגרנה ללא אורה נמצאו בסיכון פי 1.9 גבוה יותר לפתח **מיגרנה ללא אורה** ורק פי 1.4 גבוה יותר ללקות במיגרנה עם אורה. לעומת זאת, לקרובי משפחה מדרגה ראשונה של חולי מיגרנה עם אורה נמצא סיכון גבוה פי 4 ללקות **במיגרנה עם אורה** ולא היה סיכון מוגבר ללקות במיגרנה ללא אורה. בנוסף נמצא, שלבני זוג של חולי מיגרנה ללא אורה סיכון פי 1.4 יותר גבוה לפתח מיגרנה ללא אורה לעומת שאר האוכלוסיה ולא נמצא סיכון מוגבר לבני זוג של חולי מיגרנה עם אורה. בדומה, נמצא בהערכת העומס הגנטי של מיגרנה עם אורה, שהסיכון לפתח מיגרנה בדור הבא במשפחה אצלה היו שלושה דורות של מיגרנה היה פי 2.7 לעומת משפחות בנות שני דורות של מיגרנה ופי 4.8 לעומת משפחות בנות דור אחד של מיגרנה.

מסקנת החוקרים הייתה כי מיגרנה ללא אורה מושפעת משילוב גורמים גנטיים וסביבתיים, בעוד שמיגרנה עם אורה מושפעת בעיקר מגורמים גנטיים.

צורות תורשה אפשריות במיגרנה

המסקנות שעלו ממחקרים ראשוניים היו שונות ולעיתים סותרות וייתכן שמקורן בדרך אבחנת המיגרנה, שלא נעשתה על פי הקריטריונים המקובלים כעת. בגלל שכיחות גבוהה של מיגרנה בנשים והעברה אימהית, נבדקו אפשרות של תורשה מיטוכונדריאלית ותורשה x-linked אשר לא הוכחו. תוצאות ארבעה מחקרים מסודרים בנושא שנערכו בעשור האחרון והשתמשו בקריטריונים אבחנתיים עדכניים למיגרנה, העלו שקרוב לוודאי מדובר בצורת העברה מולטי-פקטוריאלית.

מיגרנה המיפלגית משפחתית (FHM)

צורה נדירה של מיגרנה עם אורה המועברת בתורשה אוטוזומלית דומינטית. האורה בצורת מיגרנה זו מתבטאת בהמיפרזיס-המיפלגיה ולפחות ביטוי נוסף אחד כגון הפרעת ראיה, פרסטזיות או דיספזיה הנמשכות כשעה ובעקבותיהן מופיע כאב ראש מיגרנוטי אופייני. בחלק מהחולים ייתכן ביטוי יוצא דופן הכולל אורה שנמשכת עד 5 ימים ותמונת אנצפלופטיה כמו שינוי במצב ההכרה עד קומה, חום ופרכוסים. ברוב המקרים התסמינים חולפים לגמרי, אך תוארו מקרים עם שארית של המיפרזיס, אוטם מוחי, דמנציה ואף מוות. מאפיין נוסף הוא שסטרס, מאמץ, חבלת ראש קלה ואנגיוגרפיה תוארו כגורמים מעוררים למחלה. לצורך אבחנה נדרש לפחות בן משפחה אחד מדרגה ראשונה או שנייה עם מיגרנה דומה.

שלושה גנים זוהו עד עתה כגורמים ל-FHM ועל פיהם היא מחולקת ל 3 תתי-סוגים. קיומן של משפחות ללא מוטציות מזוהות מצביע, קרוב לוודאי, על קיומם של גנים נוספים של FHM שלא זוהו.

FHM-1: ב-1993 תואר הקשר בין FHM לגן בכרומוסום 19p13. גן זה הוא הגודל ל- 75-50 אחוז ממקרי FHM. מבחינה קלינית, החולים נוטים לפתח התקף לאחר חבלת ראש קלה. התקף עלול להתפתח עד קומה וכמחצית מנשאי הגן סובלים מאטקסיה צרבלרית.

הגן הפגוע נקרא CACANA1A והוא מקודד את תת היחידה Alfa 1A של תעלת סידן תלוית מתח מסוג P/Q. מוטציה בגן זה גורמת לעלייה בכניסת הסידן לתוך התאים ושינוי בפוטנציאל הממברנה. מוטציות אחרות משפיעות על שחרור גלוטמט ואלו מביאות לנטייה להתפתחות Cortical Spreading Depression. התגלו עד כה 17 מוטציות בגן זה. מוטציות באותו הגן זוהו גם במחלות אוטוזומליות דומיננטיות אחרות כגון אטקסיה אפיזודית מסוג 1 ו-2 ואטקסיה צרבלרית כרונית (SCA6).

FHM-2: קשורה למוטציה בגן ATP1A2 בכרומוסום 1q21-q23 שהתגלתה בשנת 2003. גן זה מקודד את תת-יחידה Alfa-2 של משאבת נתרן-אשלגן. תוארו עד כה 22 מוטציות שונות בגן זה, האחראיות ל-10-20 אחוז ממקרי FHM.

מוטציות בגן זה נמצאו במשפחה אחת עם FHM ו-Benign familial infantile convulsions. גם בחולים עם פרכוס מסוג זה אך ללא FHM נמצאה המוטציה, דבר המצביע על חפיפה במנגנונים של אפילפסיה ומיגרנה. מוטציה אחרת נקשרה להמיפלגיה מתחלפת של הילדות.

FHM-3: בשנת 2005 נמצא גן נוסף הגודל ל- FHM. הגן ממוקם בכרומוסום 2q24 ומקודד את יחידה Alfa1 של תעלת נתרן תלוית מתח SCN1A. המוטציה בגן גורמת לחזרה מהירה לתפקוד של התעלה, מעלה את יכולת הירי של הנוירון ועל ידי כך יכולה לעורר התחלת גל דיכוי חשמלי או שחרור גלוטמט שמעורר גל זה. מוטציה בגן זה גם היא נקשרה לאפילפסיה ויכולה לגרום להתכווציות חום והתקפי אפילפסיה כללים ואפילפסיה מיוקלונית חמורה של הינקות.

"מיגרנה המיפלגית מזדמנת": אלה חולים הסובלים ממיגרנה עם תסמינים מתאימים למיגרנה המיפלגית משפחתית אך ללא סיפור משפחתי מתאים. לאור העלייה במודעות למצבים אלה ולאור השכיחות הגבוהה של אורה ויזואלית לעומת אורה מוטורית, נכללים עתה חולים עם מיגרנה עם אורה מוטורית תחת אבחנה זו.

מחלות תורשתיות אחרות הקשורות למיגרנה

שכיחות גבוהה של מיגרנה במספר מחלות תורשתיות מצביע על כך שיתכן ובסיס גנטי משותף קיים בין המחלות, אם כי סיבת הקשר עדיין לא זוהתה.

Cerebral Autosomal Dominant ArteriopathySubcortical Infarcts and Leucoencephalopathy (CADASIL)

מחלה אוטוזומלית דומיננטית המתבטאת באירועי איסכמיה מוחית תת-קורטיקלית, שינויים נרחבים בחומר הלבן ב-MRI מוח, דמנציה סובקורטיקלית מתקדמת, הפרעות במצב הרוח ודיכאון. כשליש מהחולים סובלים ממיגרנה עם אורה. המחלה נגרמת על ידי מוטציה בגן NOTCH3 בכרומוזום 19. **לא** נמצא קשר בין צורות שכיחות של מיגרנה ומוטציה בגן NOTCH3.

מחלות מיטוכונדריאליות

שכיחות גבוהה של מיגרנה מתוארת במשפחות עם מחלות מיטוכונדריאליות כמו Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS); Myoclonic epilepsy with ragged red fibers (MERFF); **וחולי** Leber's hereditary optic neuropathy (LHON); **וחולי** Neuropathy, ataxia and retinitis pigmentosa (NARP). **ייתכן וקשר דומה קיים עם** Cyclic Vomiting Syndrome, **המסווגת כתסמונת** פריודית של הילדות ומהווה גורם מקדים להתפתחות מיגרנה. גם מקור הפרעה זו נחשב מיטוכונדריאלי. עם זאת, בבדיקת חולי מיגרנה לא נמצא קשר עם מוטציות מיטוכונדריאליות.

לסיכום: מיגרנה היא מחלה מורכבת, פוליגנית ומולטיפקטוריאלית והגילוי של הגן הפגוע במיגרנה המיפלגית משפחתית מצביע על האפשרות לזהות צורות נוספות של מיגרנה שלהן בסיס גנטי, במיוחד מתוך צורות של מיגרנה עם אורה. המחקר בתחום זה חיוני והוא יכול לעזור בהבנת הפתוגנזה של מיגרנה ולקדם את הטיפול בה.

ד"ר מרינה דאנו וד"ר אמנון מוסק, המרפאה לכאבי ראש, המחלקה לנוירולוגיה, המרכז הרפואי תל אביב

רשימת מקורות

1. Gardner KL. Genetics of migraine: an update. Headache 2006;46:S19-4
2. Haan J, Kors EE, Vanmolkot KR, van den Maagdenberg AM, Frants RR, Ferrari MD. Migraine genetics: an update. Curr Pain Headache Rep 2005;9:213-20
3. Kors EF, Vanmolkot KR, Haan J, Frants RR, Van den Maagdenberg AM, Ferrari MD. Recent findings in headache genetics Curr Opin Neurol 2004;17:283-8

ההנחיות לטיפול בכאב הנוירופתי

הוראות שימוש בתרופות לפי חוזר מנכ"ל: סל הבריאות לשנת 2008

ד"ר איתי גור-אריה, ד"ר סילביו בריל

במשך שנים רבות, לא היה הטיפול התרופתי בכאב הנוירופתי מוסדר במדינת ישראל. התרופות ששימשו לטיפול בכאב העצבי בפועל לא תאמו את הרישום של התווית התרופות במשרד הבריאות. לא התרופות נוגדות הדיכאון ולא התרופות נוגדות הכפיון נרשמו לטיפול בכאב עצבי, דבר המחויב על פי חוק בכל שימוש ובקשה מיוחדת (טופס 29 ג').

בעשור האחרון פותחו תרופות ייחודיות לטיפול בכאב העצבי הפריפרי. הגבהפנטין ולאחריו הפרה-גבלין נכנסו לארץ כתרופות עם רישום לטיפול בכאב עצבי פריפרי. בנוסף, נכנסה התרופה דולוקסיטין ממשפחת ה-SNRI לטיפול בנוירופתיה סוכרתית כואבת. תרופות אלו נמצאו כיעילות בטיפול אך לא ניתן היה להשתמש בהן עקב מחירן הגבוה, ומאחר ולא היוו חלק מסל התרופות.

בסוף שנת 2005, במסגרת הרחבת סל הבריאות, נכנסו תרופות אלו לסל. עקב קוצר הזמן נוסח חוזר מנכ"ל, שמורה כיצד לרשום את התרופות ומהן ההוריות בהן ניתן להשתמש בתרופות, באופן זמני. במקביל, פנו משרד הבריאות וועדת הסל להר"י, בבקשה למנות וועדה שתבנה מסמך הנחיות מקצועי לטיפול בכאב הנוירופתי, על מנת להוציא נוסח מתוקן של החוק.

לרשות הוועדה מונה פרופ' אילון איזנברג, מנהל יחידת הכאב בבית החולים רמב"ם שהיה אז יו"ר האגודה הישראלית לכאב ובין חבריה נמנו נוירולוגים, רופאי כאב ורופא המטפל בסוכרת. הוועדה התכנסה במשך מספר חודשים ודנה בבניית אלגוריתם טיפולי. היא השוותה את כל הפרוטוקולים והאלוגריתמים החדשים ביותר המופיעים בספרות הרפואית. בעבודתה, נסמכה הוועדה על הספרות הרפואית (EBM), על מחקרי תועלת ויעילות (NNT, Number Needed To Treat). בשונה מאלוגריתמים שפורסמו בחו"ל בהם נעשה נסיון לאגוד את כל המחלות הנוירופתיות לאלוגריתם אחד, בחרה הוועדה לפרסם הנחיות ספציפיות לכל מחלה, כך שהנכונות הטיפולית תהיה הגבוהה ביותר.

במהלך שנת 2007 פורסמה החוברת "הנחיות קליניות בנושא: טיפול תרופתי בכאב נוירופתי בישראל" מטעם ההסתרות הרפואית בישראל.

החוברת הוקדשה לפרופ' דיויד ניב ז"ל, שהיה אחד מחברי הוועדה. החוברת הופצה לחברי הר"י (וניתן לפנות למזכירות הר"י כדי לקבלה).

בחלקה הראשון של החוברת תיאור קליני קצר של כל משפחות המחלות הנוירופתיות ובצמוד לכל מחלה ההנחיה הטיפולית התרופתית, על פי שלבים.

החלק השני כולל תיאור של כל משפחת תרופות המטפלת בכאב נוירופתי, כולל ציון התרופות הרלוונטיות לטיפול בכאב. התיאור מפורט וכולל התוויות, מינונים בהתחלת טיפול, מינונים מקסימאליים ומתי יש לקבוע כישלון טיפולי ולעבור לטיפול אחר.

בסוף המסמך פורסמו טבלאות המסכמות את הטיפול על פי מחלות ועל פי תרופות, לנוחיות הרופאים המטפלים. טבלאות אלו מופיעות בסוף מאמר זה.

ההנחיות הועברו למשרד הבריאות ולוועדת הסל, אשר קיבלו אותן במלואן. בפברואר 2008 פורסם חוזר מנכ"ל חדש שבו אושר להשתמש בכל התרופות לטיפול בכאב נוירופתי על פי ההנחיות הקליניות של הר"י.

אנו מברכים על כך, כי בכך הפכה ישראל לאחת המדינות המתקדמות בעולם מבחינת היכולת של חולי כאב עצבי לקבל את כל הטיפול התרופתי הנדרש להם מקופות החולים, ללא השתתפות עצמית, ובהתאם לידע הרפואי וההנחיות המתקדמים בעולם.

חוזר מנכ"ל: סל הבריאות לשנת 2008 - הוראות שימוש בתרופות

מתוך חוזר מינהל רפואה (נספח ג' לחוזר זה):

13. תרופות לטיפול בכאב נוירופתי:

DULOXETINE (Cymbalta), GABAPENTIN (Gabapentin-teva) PREGABALIN (Lyrica)

ההנחיות בחוזר מינהל רפואה מס' 44/2006 בטלות.

השימוש בתרופות לטיפול בכאב נוירופתי יבוצעו בהתאם להנחיות הקליניות המקצועיות המתעדכנות מזמן לזמן על פי המידע העדכני בתחום הטיפול במחלה.

התחלת הטיפול בתרופות אלו תיעשה על פי המלצת מרפאת כאב או על פי מרשם של רופא מומחה בכאב או בנוירולוגיה או בסוכרת או בהרדמה או באונקולוגיה

ד"ר איתי גור-אריה יו"ר האגודה הישראלית לכאב וחבר הוועדה לכתיבת ההנחיות הקליניות לטיפול בכאב נוירופתי

ד"ר סילביו בריל, מנהל היחידה לטיפול בכאב במרכז הרפואי ע"ש סוראסקי, תל-אביב, יו"ר חוג כאב של איגוד המרדימים

קווים מנחים לטיפול בכאב נוירופתי של הר"י

תלוקה על-פי מצב חולי	קו ראשון	קו שני	קו שלישי
נוירופתיה סוכרתית (כואבת)	נובדי דיכאון טריציקליים	פרגבלין, גאבאפנטין, דולוקסטין • יש לנסות כל אחת מהתרופות לפני מעבר לקו השלישי	ונלפקסין, טרמדול, אופיואידים חזקים או שילובים בין התרופות
נוירלגיה טריגמינלית	קרבמזפין, אוקסקרבזפין	גאבאפנטין, פרגבלין	
כאב נוירופתי אצל חולי סרטן (לחולים עם מחלה ממארת פעילה) לא מומלץ שימוש בתרופות טריציקליות בקו ראשון כיון שהטיטרציה שלהם איטית ומסוכנת	אופיואידים עם גאבאפנטין או פרגבלין	אופיואידים עם ונלפקסין או דולוקסטין	
כאב נוירופתי מרכזי	תרופות טריציקליות	פרגבלין, גאבאפנטין, למוטריגין • יש לנסות כל אחת מהתרופות בניגון מקסימאלי לפני מעבר לקו השלישי	אופיואידים בלבד או בשילוב תרופות מקווים קודמים
נוירלגיה פוסט הרפטית	תרופות טריציקליות, גאבאפנטין, פרגבלין ומדבקות לידוקאין	תומצה ולפוראית, טרמדול, אופיואידים	דולוקסטין, ונלפקסין
RSD, CRPS (Complex Regional Pain Syndrome)	סטרואידים, קלציטוניין, ביסופוסטים, משכני כאב לא אופיואידים או אופיואידים על פי עומדות הכאב	פרגבלין, גאבאפנטין, דולוקסטין, בניטרציה מהירה למשתם מקסימליים (מתאלין טיפול בן מסטרי שמנות)	
נוירופתיות מפושטות (למעט סוכרת ומחלות ממאירות)	תרופות טריציקליות, גאבאפנטין, פרגבלין	טרמדול, דולוקסטין, ונלפקסין, למוטריגין, קרבמזפין	אופיואידים בלבד או בשילוב תרופות מקווים קודמים
כאב נוירופתי משני לפגיעת עצב ממוקדות	תרופות טריציקליות	פרגבלין, גאבאפנטין, דולוקסטין • יש לנסות כל אחת מהתרופות לפני מעבר לקו השלישי	ונלפקסין, טרמדול, אופיואידים או שילובים

רשימת מקורות

1. Argoff CE et al. Consensus guidelines: Assessment diagnosis and treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. Mayo Clinic Proceedings 2006;S1(4)S2-32
2. Attal, N. a,b; Cruccu, G. a,c; Haanpaa, M. a,d; Hansson, P. a,e; Jensen, T. S. a,f; Nurmikko, T. g; Sampaio, C. h; Sindrup, S. i; Wiffen, P. J. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. EFNS TASK FORCE. European Journal of Neurology. 13(11):1153-1169, November 2006.
3. Finnerup NB. et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. Pain 2005;118:289-305.
4. Wolfe GI Trivedi JR: Painful peripheral neuropathy and its nonsurgical treatment. Muscle & Nerve 2004;30:3-19.
5. Shir Y, Birkahan J, Eisenberg E. Suggested guidelines for the use of opioid drugs in pain of non-malignant origin. Harefuah 138: 681-684; 2000 (Hebrew).

נוירופתיה כואבת

הבנת המנגנונים המתרחשים בעת פגיעה עצבית פריפרית וגורמים לשינויים החלים במערכת העצבים, מאפשרת להבין את הרציונל בבחירת הטיפול לשיכוך כאב בכאב עצבי

ד"ר איתי גור-אריה,
ד"ר סילביו בריל

כאב העצבי מהווה את אחת מבעיות הכאב הקשות איתן מתמודדת הרפואה: הוא שונה באופיו מכאבים אחרים, בעל אופי קבוע ובנוסף קיימים אידועי כאב מתפרץ חזקים. איפיון זה גודם לבעיה במינון התרופתי. קשה לטפל בכאב מתפרץ מבלי לגרום לתופעות לוואי כמו ישנוניות. הכאב העצבי ברובו אינו ניתן לריפוי ולכן הטיפול בו הוא ארוך טווח ופוגע באיכות החיים של הסובלים ממנו. בשל העובדה שאין מענה אחיד לכל סוגי הכאב, חשוב לאבחנו במדויק. אפשרויות הטיפול מגוונות, מתרופות ועד התערבות כירורגית.
בשנה האחרונה נכנסו לסל התרופות תרופות חדשות לטיפול בכאב הנוירופטי וכמו כן השתנו התוויות השימוש בהן. התרופות הללו ייסקרו במאמר זה.

אפידמיולוגיה וקליניקה

כאב עצבי עשוי להתפתח בעקבות פגיעה או מחלה המערבת את מערכת העצבים הסומטו-סנסורית ההיקפית והמרכזית. בין הגורמים לכך ניתן למנות מחלות ניאופלסטיות, דלקתיות, מטבוליות ודגנרטיביות, טראומה ותגובות טוקסיות. תסמונות כאב עצבי היקפי שכיחות יותר מן המרכזיות ובניהן ניתן למנות את הנוירופתיה הסוכרתית הכואבת, נוירלגיה בתר - הרפטית (Post herpetic neuralgia), כאב עצבי שלאחר התערבויות ניתוחיות (ובמיוחד ניתוחי דופן בית החזה, שד, כיס המרה ותיקוני בקע מפשעתי) ובעקבות חבלות בהן נפגעים עצבים כמו גם כאב גדם וכאב רפאים (Phantom pain) שלאחר קטיעת גפה. תסמונות הכאב העצבי המרכזי כוללות בין היתר כאב שלאחר אוטם מוחי (Central post stroke syndrome), לאחר נזק לחוט השדרה, במחלת הטרשת הנפוצה ועוד.
הכאב העצבי אינו נדיר. על פי הערכה, שכיחות הכאב העצבי עשויה להגיע עד ל- 7-5 אחוז מן האוכלוסייה המבוגרת. סקירות אפידמיולוגיות של תסמונות כאב שונות מורות כי 20-10 אחוז מחולי הסוכרת סובלים מנוירופתיה היקפית כואבת. בהנחה כי בישראל כ-400,000 חולי סוכרת, מדובר בכ-50,000 חולים הסובלים מנוירופתיה סוכרתית כואבת. רובם המכריע של קטועי הגפיים סובלים מכאב פנטום לפחות בסמוך לקטיעה ולמעלה מ-70 אחוז מן המנותחים העוברים ניתוחי דופן בית החזה או שד, סובלים מכאב עצבי באזור הניתוח לתקופות של שבועות עד שנים. בני הגיל המבוגר הלוקים בשלבקת חוגרת בשכיחות גבוה נוטים גם לפתח את הסיבוך הכאוב של תסמונת כאב בתר הרפטית (פוסט-הרפטיק נאורלגיה).
הכאב העצבי המאופיין עשוי במקרים רבים להיות עצמוני, קבוע או התקפי ובעל אופי "שורף", "הבזקי" או "מושך". חולים רבים סובלים מכאב המושרה ע"י גירוי שאינו מכאיב (אלודיניה) או מהעצמה ניכרת של הכאב בתגובה לגירוי מכאיב (היפראלגאזיה). במקביל, עלולים להתווסף ליקויי תחושה כמו רדימות או רחישויות (פרסטזיות), כל זאת בשילובים שונים הגורמים לכך שהסתמנות הקלינית עשויה להיות רב-גונית. כך, לדוגמא, עשוי חולה עם פגיעה חבלתית בעצב להתלונן על רדימות והבזקי כאב (אנסטזיה דולורוזה) בטריטוריית העצב הפגוע ואילו חולה אחר עם פגיעה דומה - על אלודיניה ורחישויות. יש לציין עוד כי לעיתים מופיע הכאב העצבי כסימן ראשון למחלה שעתידה להתפתח (לדוגמה נוירלגיה לפני הופעת התפרחת האופיינית לשלבקת חוגרת) ואילו במקרים אחרים יתפתח הכאב רק ימים או אף שבועות לאחר פגיעה מוכחת בעצב. מאפיין קליני נוסף הראוי לציון הינו נטיית הכאב העצבי שלא לחלוף עם הזמן ושלא להגיב או להגיב חלקית בלבד לטיפול במשככי כאב. לא אחת פוגע הכאב באופן משמעותי ביותר בכושר תפקודם ובאיכות חייהם של הסובלים ממנו.

מנגנוני הפגיעה בעצב

לא ניתן לפרט במסגרת זו את מגוון המנגנונים המוצעים כאחראים להתפתחות הכאב העצבי. עם זאת, ניתן בקצרה לומר כי בפגיעות בעצב היקפי מתפתחת גירות יתר (היפראקסיטביליות) שלו המושרית על ידי פעילות אקטופית באתר הפגיעה בעצב ובגנגליון השורש האחורי. נראה, כי לתעלות נתרן סידן ואחרות קיים חלק מרכזי בהתהוותה של גירות היתר ההיקפית. בנוסף, מתפתחת גירות יתר של תאי עצב תחושתיים בחוט השדרה ויתכן שגם באתרים גבוהים יותר במערכת העצבים המרכזית, המושרית על ידי גלוטמאט וכנראה שגם נוירוטרסמיטורים נוספים. יתכן, כי גם ליקויים בפעילות מערכת שיכוך הכאב המוחזית האנדוגנית תורמים להתפתחות הכאב העצבי, אם כי מנגנונים אלה טרם הובהרו די הצורך.

מנגנון הכאב הנוירופתי

המנגנונים המובאים בזאת, מתארים את השינויים החלים במערכת העצבים בתגובה להרס ופגיעה בעצב הפריפרי. מנגנונים אלו מתרחשים בכל פגיעה עצבית פריפרית. הבנה של שינויים אלו מאפשרת לנו להבין את הרציונל בבחירת הטיפול לשיכוך כאב בכאב עצבי.
כתוצאה מפגיעה עצבית פריפרית, מתרחשים שינויים לאורך כל מערכת העצבים. נסקור כאן בקצרה את השינויים המהותיים שגורמים להתגברות הכאב.
1. השינוי הראשוני קורה באיזור הפגיעה בעצב בפריפריה. כתוצאה מהרס אקסונלי והרס של עטיפות המיאלין סביב האקסונים, נוצרים קשרים ברמה הפריפרית בין סיבי עצב שבדרך כלל היו מבודדים אחד מהשני. קישורים אלו מובילים ליצירת מעגלי גירוי בדומה למעגלים המתרחשים במיוקרדיום במצבי Re-entry. מעגלים אלה גורמים להפעלה עצמונית של סיבי העצב וזו אחת הסיבות לכאב המתפרץ, המאפיין את הכאב הנוירופתי. כמו כן, הקישור בין סיבים תחושתיים וסיבים מוליכי כאב גורם לכך שגירוי תחושתי יכול לדלג לסיב מוליך כאב.
2. שינוי נוסף קורה באיזור הפגיעה. נראה, כי מערכות עצבים מתפקדות לא רק כמערכות הולכת מידע אלא כמערכות אימוניות ואנדוקריניות. העצבים מפרישים לאיזור הפגיעה פקטורים אימונים (Substance P, CGRP, NGF, גלוטמט ובדיקינין) המעודדים נדידה של נוגדנים ותאי חיסון. ההתעוררות החיסונית גורמת לירידה בסף ההפעלה של דופן העצב.

ירידה זו גורמת לכך ששינויי המתח האוצילטורים הנורמליים במעטפת העצב חוצים את סף ההפעלה וגורמים להתפרצויות של הולכה עצמונית (כאב שהחולה מתאר כמתפרץ משום מקום ללא כל גירוי). בנוסף, הגידוי האימוני גורם, כנראה, להתקשרות בין תאי עצב מהמערכת האוטונומית לתאי העצב הסומטים.

3. בפגיעות בעצב היקפי מתפתחת גירות יתר (היפראקסיטביליות) שלו המושרית על ידי פעילות אקטופית באתר הפגיעה בעצב ובגנגליון השורש האחורי. נראה, כי לתעלות נתרן, סידן ואחרות קיים חלק מרכזי בהתהוותה של גירות היתר ההיקפית.

4. כאשר נוצר הרס מושלם של עטיפות העצב יחד עם ניתוק של האקסון, נוצרת גדילה מחדש של האקסונים שיוצרים מיני-נאורומות, שגם הן רגישות להפעלה ביתר ומייצרות גירוי כאב.

5. שני סוגי שינויים קורים באזור הכניסה לעמוד השידרה. שינוי אחד הוא קישורים חדשים בין המערכת האוטונומית החולפת בסמוך, ששולחת סיבים המתחברים לגוף תא העצב הנמצא ב-Dorsal root ganglion. כאשר מופרש אדרנלין לאזור מתאי עצב סימפטטים עולה רגישות ההולכה בעצב. השינוי השני הוא עלייה במספר תעלות הסידן על קרום תא העצב. העלייה מתורגמת לכניסת סידן מוגברת לתוך גוף התא ועל ידי כך שחרור של בוציות (וסיקולות) המכילות חומרים מעוררים למרווח הסינפטי.

6. לאחר כניסתם של תאי העצב לקרן האחורית של עמוד השדרה, הם מתפזרים לתוך הלמינות השונות בהתאם לסוג המידע המועבר דרכם. כאשר יש מוות של האקסונים יש רה-אינרגן של מיקום סיבי העצב בתוך חוט השדרה. גם תהליך זה תורם לתחושות הדיס-אסטטיות להולכה פגומה.

7. עירור יתר בתרגום הכאב נוצר במח עצמו. השינויים מורכבים לדיון במסגרת מאמר זה.

8. בכל מערכת בגוף החי, ישנה העצמה והתעוררות של המערכת בתחילת פעולה שהולכת ומתחזקת, אך במקביל מופעלות מערכות שיאפשרו את סיום הפעולה כדי שלא תימשך לעד. בהולכת מידע מהפריפריה למח ישנן מערכות עצב שיורדות מהמח, שתפקידן להפחית את ההולכה. בזמן פגיעה עצבית יש ירידה בהפעלתן של מערכות אלו, ולכן הגירוי הכואב מתמשך ולא פוסק.

הטיפול בכאב הנוירופתי

הטיפול התרופתי הפומי מורכב מטיפול תרופתי על ידי מספר משפחות של תרופות. שלוש קבוצות תרופות מהוות את אבני היסוד בטיפול בכאב העצבי והן התרופות נוגדות הפרכוס, התרופות נוגדות הדיכאון והאופיואידים.

משפחת נוגדי הכפיון

משמשת לטיפול בכאב עצבי שנים רבות. הסיבה לבחירה במשפחה זו היא כתוצאה מהבנה של המנגנונים היוצרים את הכאב הנוירופתי. המנגנונים של הפעלה עצמונית, מעגלי Re-entry וירידת סף ההפעלה (עלייה במתח הפנים של קרום העצב) משותפות לכאב העצבי ולאפילפסיה. לכן, תרופות המשפיעות על האחד ישפיעו גם על השני.

הלירקה (pregabalin) הנה תרופה חדשה אשר נבדקה ונמצאה יעילה ובטוחה במספר גדול של חולים עם נוירופתיה סוכרתית או בתר-הרפטית. התרופה פועלת על תעלות הסידן הספציפיות המופיעות בזמן כאב נוירופתי על ה-Dorsal root ganglion. התרופה נקשרת לתעלת הסידן לחלבון ה-α2-δ שמונע את מעבר הסידן בתעלה. עקב האפיניות הגבוהה שלה לחלבון זה והסלקטיביות הגדולה של התרופה, פרופיל תופעות הלוואי הוא קטן. כמו-כן, התרופה אינה עוברת מטבוליזם יזוע בגוף ומופרשת ב-99 אחוז דרך השתן. דבר זה גורם לכך ששיקולים כתפקוד כבדי והשפעה על תרופות אחרות, אינם משמעותיים. יש להקטין את מינון התרופה בחולים עם פגיעה כלייתית קשה, אך גם שם ניתן פשוט להקטין מינון ותדירות מתן מאחר והתרופה בצורתה האקטיבית תישאר בדם לאורך זמן. העלאת המינון למינון תראפויטי קלה ומהירה ביותר מכלל התרופות נוגדות הכפיון והדיכאון. מינונה נע בין 300-600 מ"ג ליממה בשתי מנות מחולקות. התאמת המינון מתבצעת תוך פרק זמן קצר. תופעות הלוואי דומות - בעיקר חוסר יציבות, עייפות, טשטוש, בצקות היקפיות ומדי פעם הפרעות במיקוד ראיה. מצד שני, התרופה עוזרת לשיפור איכות השינה של החולים, אשר בדרך כלל פגועה עקב הכאב.

הנוירונטין (gabapentine) נמצא יעיל בשיכוך כאב עצבי מסוגים שונים במספר רב של מחקרים. בחלק ממדינות המערב נחשב הנוירונטין לתרופת הבחירה לשיכוך כאב עצבי בשל היעילות הגבוהה ומיעוט יחסי של תופעות לוואי. מינון הנוירונטין נע בין 900 - 3,600 מ"ג ליממה בשלוש מנות מחולקות. העלאת המינון מתבצעת תוך ימים ספורים. עיקר תופעות הלוואי זהות לאלו של הלירקה אך מעט מוגברות עקב אפיניות נמוכה יותר לקולטנים העצביים. שתי התרופות נכנסו לאחרונה לסל התרופות כקו שני לטיפול בכאב עצבי.

הטגרטול (carbamazepine) יעיל במיוחד בהפחתת התקפי נוירלגיה טריגמינלית, אך כנראה שגם בכאבים עצבים נוספים. המינון ההתחלתי הינו 100 מ"ג פעמיים ביום ויש לעלות במינון בהדרגה בשל ריבוי תופעות הלוואי. המינון המומלץ הוא זה שמביא להקלת כאב ללא תופעות לוואי בלתי נסבלות וללא קשר לרמת התרופה בפלסמה. תופעות הלוואי רבות וכוללות הפרעות בשווי המשקל, ישנוניות, תפרחת על פני העור, הפרעות בתפקודי הכבד, היפונתרמיה, דיכוי מח העצם ועוד. יש, לפיכך, צורך לערוך בדיקת אלקטרוליטים, תפקודי כבד וספירת דם לפני תחילת הטיפול ואחת למספר חודשים בהמשך.

הלמיקטל (lamotrigine) הינה תרופה נוגדת פרכוס נוספת אשר נמצאה יעילה במספר סוגי כאב עצבי דוגמת נוירופתיה סוכרתית, נוירלגיה טריגמינלית, כאב סכיאטי ועוד. המינון האפקטיבי נא בין 200-400 מ"ג בשתי מנות מחולקות אולם יש להעלות את מינון התרופה בהדרגה, פעם בשבוע, החל מ-25 מ"ג ליום כדי למנוע תופעות לוואי ובמיוחד תפרחת, העלולה להתפתח לתגובת סטיסנס-ג'ונסון.

קבוצת התרופות נוגדות הדיכאון

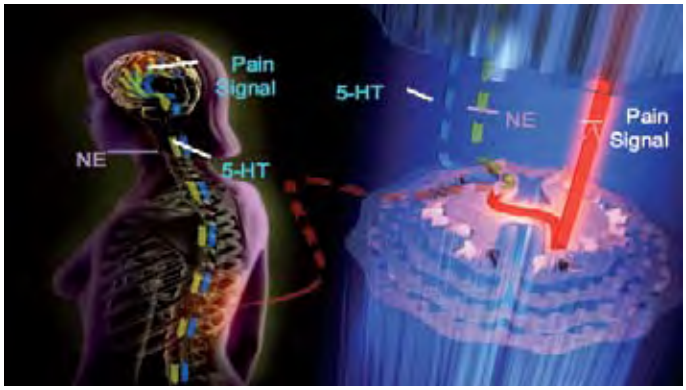
מנגנון פעולתן המשוער הינו הפעלת מערכות שיכוך כאב מוחיות וחיזוק פעולתם של המסלולים היורדים מהמוח לכיוון חוט השידרה ומדכאים הולכה במסלולי כאב לכיוון הפריפריה. הדבר נעשה באמצעות מניעת ספיגה חוזרת של סרוטונין ונוראדרנלין בסינאפסות מוחיות. יתכן, כי לתרופה מנגנוני שיכוך כאב נוסף באמצעות ייצוב מעטפות תא עצביות. השפעתן של התרופות הנ"ל על הכאב היא ישירה ואינה תלויה בהשפעתן על דיכאון. לרוב השפעתן על הכאב היא במינונים נמוכים מהמינונים הנדרשים לטיפול בדיכאון ומהירה יותר. חשוב לומר למטופל כי התרופה בה הוא מטופל משמשת גם לטיפול בדיכאון.

היבט הדיכאון עצמו הוא היבט חשוב בכאב. למעשה, הסבל הוא הגורם המפריע בכאב (הבדל שנראה סמנטי אך אינו כזה), והאספקט הנפשי של הכאב הוא החלק המשמעותי. כמו כן, כאב כרוני מוביל לדיכאון בחלק גדול מהמקרים ובמיוחד בקרב הסובלים מכאב עצבי. לכן יש תועלת כפולה בשימוש בתרופות נוגדות דיכאון לכאב.

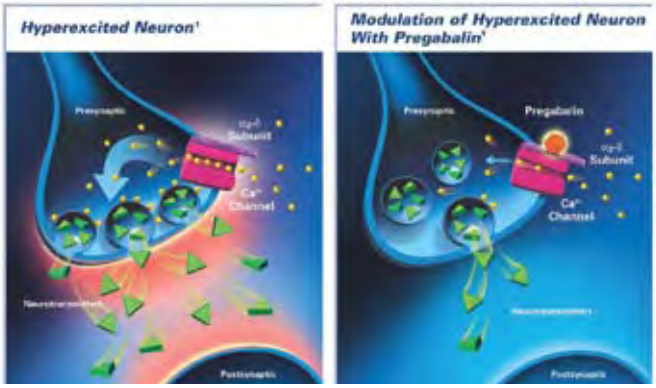
קבוצת התרופות נוגדות הדיכאון כוללת מספר תת-קבוצות.

הקבוצה הוותיקה של תרופות בעלות המבנה **התלת-טבעתי (טרי-ציקלי)** נחקרה רבות ונמצאה יעילות בהפחתת סוגי כאב עצבי רבים, ללא קשר להשפעתה על דיכאון. התרופות מתת-קבוצה זו אינן ברדניות ומשפיעות על חומרים מוחיים נוספים ולכן גם תופעות הלוואי שלהן יותר נרחבות.

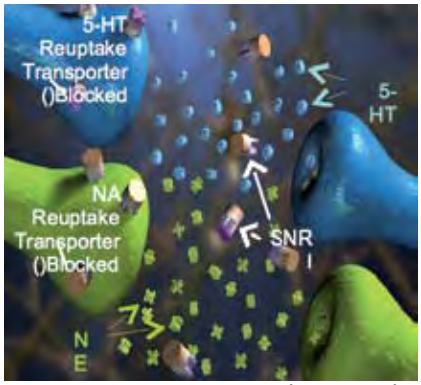
אלטרול (amitriptyline) הינו "נציג" הקבוצה. הוא ניתן במינון התחלתי של 10-25 מ"ג. העלאת המינון חייבת להיות הדרגתית, כדי להפחית תופעות לוואי. חלק מן המטופלים מדווחים על הקלת כאב במינוני ביניים (50-75 מ"ג), אם כי לעיתים יש צורך להגיע ל-100-150 מ"ג ליממה ואף יותר במנה אחת בערב. הסיבה לכך היא שהתרופה גורמת לישנוניות וכך ניתן להשתמש בתופעות הלוואי כדי לעזור למטופל להירדם. תופעות הלוואי רבות וכוללות אפקטים של יובש בפה, עצירות, ישנוניות יתר, סחרחורת ועוד. יש להימנע משימוש בתרופה אצל חולים הסובלים מגלאוקומה מסוג זווית חדה, הגדלת הערמונית, הפרעות במערכת ההולכה בלב ולאחר אוטם חד בשריר הלב. תרופות נוספות מקבוצה זו הן **דפרקסן (desipramine)**, אנפרניל **(chlomipramine)** ואחרות.



מסלולי הולכת כאב לתרופות לדיכאון



מנגנון ליריקה פרהגבלין



דולוקסטין סימבלטה

SNRI (Serotonin and Norepinephrin reuptake Inhibitor) היא הקבוצה השנייה המודרנית של תרופות נוגדות דיכאון, שנמצאה יעילה לטיפול בכאב עצבי. מאחר והחסימה יותר ברדנית מאשר התרופות התלת-טבעתיות, פרופיל תופעות הלוואי שלהן נמוך יותר.

סימבלטה (duloxetine) נרשמה בארץ ואף הוכנסה לסל התרופות לאחר שנמצאה לה יעילות גבוהה בהפחתת כאב עצבי סוכרתי: ירידה ב- 50 אחוז ברמת הכאב, ב-50 אחוז מהמטופלים. התרופה משמשת כתרופה הראשונה לטיפול בכאב נוירופתי סוכרתי לאחר מיצוי הטיפול בתרופות הקו הראשון. התרופה חוסמת את ספיגת נוראדרנלין והסרוטונין באופן סלקטיבי ועל ידי כך מגבירה את הפעילות במסילות העצביות היורדות מהמח ומדכאות את הולכת הכאב מהפריפריה לכיוון המח. ניתן להתחיל עם מינון של 30 מ"ג לשבוע ואז להעלות את המינון ל-60 מ"ג ליום במנה אחת בערב. תופעות הלוואי העיקריות שנצפו היו בחילה, נמנום וסחרחורת. רוב תופעות הלוואי היו בדרגת חומרה קלה עד בינונית, נצפו בדרך כלל בתחילת הטיפול וחלפו עם המשך הטיפול.

נציג נוסף ממשפחה זו הוא **האפקסור (Venlafaxine)** אם כי לגביו ההוכחות ליעילות נמוכות יותר והוא אינו רשום לאבחנה של טיפול בכאב עצבי בישראל.

SSRI (Selective Serotonin reuptake Inhibitor) תת הקבוצה השלישית פועלת באופן סלקטיבי להעלאת מינון הסרוטונין במוח. תרופות אלה בטוחות יותר בשימוש בהשוואה לטרי-ציקליות אולם יעילותן כמשככי כאב עצבי ירודה בהתאם. מבין תרופות אלה, ניתן לציין את **הסרוקסאט/ פאקסט** (paroxetine) הניתן במנה אחת בת 20-40 מ"ג מאחר ונמצא יעיל בהפחתת נוירופתיה סוכרתית כואבת במחקר בודד. זאת כנראה בשל העובדה כי השפעתן על הכאב נובעת בעיקר מהשפעתן על הדיכאון הנלווה.

תרופות ממשפחת האופיואידים כמורפין, אוקסיקודון ופנטניל יעילות ביותר להקלת כאב עצבי. מאחר ופרופיל תופעות הלוואי מהן גבוה יותר, בעיקר בגילאים המבוגרים, תרופות אלו מומלצות כקו שני לאחר כשלון התרופות שהוזכרו לעיל, או בשילוב עימן.

משחות חיצוניות על איזור הכאב יכולות לעזור עם פרופיל תופעות לוואי וסיכון נמוך במיוחד.

הזוסטריקס (capsaicin) משווק כמשחה למריחה על האיזור הכואב בריכוזים שונים. עיקרון הפעולה הוא בכך שהחומר הפעיל זהה לחומר הפעיל בפלפל אדום. החומר נספג דרך העור ומרוקן את קצות העצבים מ-Substance P, שהוא החומר הגורם לתחושת השריפה ולהורדת סף הפעלת העצב. חסרונו של החומר הוא בכך שנוצרת צריבה חזקה בתחילת הטיפול, עד שמגיעים לשלב בו יש ריקון מוחלט של סיבי העצב.

מדבקות לידוקאין 5%. מדבקות אלה, המיוצרות בחו"ל ומיובאות ארצה, משמשות להרדמה מקומית של איזור הכאב. חסרונן במחירן הגבוה ובכך שישנה בעיה בכיסוי איזור נרחב.

עירויים תוך ורידים: במידה ונכשלנו בטיפול התרופתי דרך הפה, השלב הבא הוא מתן עירויי **מגנזיום ולידוקאין** במרפאות כאב. טיפולים אלה עוזרים להקלה של כל כאב על רקע עצבי. חסרונם בכך שהם מחייבים את החולים להגיע לטיפול במרפאה כפעמיים בחודש, למספר שעות בכל פעם.

לאחר מכן נשקול טיפולים חודרניים כגון **הזרקות לעצבים**, בייחוד במקרי מונו-נוירופתי ופלקסופטי. הסיבה לכך היא שבסוגי פגיעה אלה יש מטרה עצבית ברורה ולא פגיעה מפושטת. בדרך כלל אנו מזריקים שילוב של חומרי הרדמה מקומיים וסטרואידים, שעוזרים אבחנתית וחרפויטית.

השתלות של אלקטרודות לעמוד השדרה (Spinal cord stimulator) יכולות להועיל במקרים רבים של כאב עצבי לסוגיו, כולל פולי-נוירופתיה סוכרתית. ההשתלה הנעשית לעו"ש צוואר וטורקלי יכולה לתת כיסוי של גפיים עליונות ותחתונות (בהתאמה). מנגנון הפעולה אינו ברור לחלוטין, אך מורכב כנראה מפעולה משולבת של הפרשת חומרים מדכאי הולכה במסלולי כאב כאופיואידים אנדוגנים וחומרים דמויי GABA, הפרעה בהולכה העצבית וחסם פעילות סימפתטית, שגורם להרחבת כלי הדם בגפיים. הפעולה כלולה בסל הבריאות מזה כעשר שנים, ויעילותה הוכחה במחקרים רבים.

השימוש במשאבות המזליפות מורפין ותרופות אחרות ישירות לנוזל התוך שידרתי יעיל, אך אחוז הסיבוכים בהן גבוה.

לבסוף, לחולים שדבר לא הועיל להם, ניתן לבצע **נתק עצבי** בטכנולוגיות שונות. פעולה זו לא מבוצעת תדיר, עקב המורבידיות שהיא נושאת עימה.

לסיכום: הכאב העצבי לסוגיו שכיח וכרוך בסבל ניכר ובפגיעה קשה באיכות חייהם של חולים רבים. ההסתמנות הקלינית של כאב עצבי רחבה ושונה לעיתים מחולה לחולה. עקב כך, ובשל העובדה שהוא מגיב לטיפולים ספציפיים בלבד, יש חשיבות מרובה לאבחון מדויק. חוסר אבחון, מעבר לסבל הנורא, יכול לגרום גם לתחלואה קשה.

אין מענה אחיד ויעיל לכל צורות הכאב ולכן חשוב להכיר את אפשרויות הטיפול השונות.

הטיפול הראשוני כולל תרופות נוגדות דיכאון או/ ונוגדות פרכוס, עם או ללא שילובם של תכשירים עוריים. שילובן של תרופות אופיואידיות נחשב לקו טיפול שני. מתן תרופות תוך וריריות וביצוע חסימות עצב מהווה את עיקרי השלב הבא בטיפול. במקרים סלקטיביים יותר יבוצעו השתלות אלקטרודות, התערבות כירורגית או מתן אופיואידים תוך שדרתי. אין לשכוח לשלב טיפולים פיסיקליים ופסיכולוגיים, שהינם בעלי חשיבות עליונה להמשך תפקוד החולה.

ד"ר איתי גוד-אריה, מנהל היחידה לשיכוך כאב, המערך להרדמה וטיפול נמרץ, המרכז הרפואי ע"ש חיים שיבא, תל השומר
ד"ר סילביו בריל, מנהל היחידה לטיפול בכאב, המרכז הרפואי ע"ש סוראסקי, תל אביב

כאב בנשים

כאב בנשים שונה מאשר כאב בגברים, בשל סיבות נפשיות ופיזיולוגיות

ד"ר ברקת שיף-קרן

שנת 2008 הוכרזה על ידי הארגון הבינלאומי לחקר הכאב - Iasp International Association For The Study Of Pain כ"שנת הכאב בנשים", וזכתה לכותרת Real Woman, Real Pain (אישה אמיתית, כאב אמיתי).

נעלבתי. אני, שחונכתי בחברה שוויונית (פחות או יותר), שירתתי בצבא, למדתי מקצוע, מאז ומתמיד עבדתי, התפרנסתי ופרנסתי - אישה עצמאית דעתנית - אני מזוהה עם כאב מעצם היותי אישה? יתרה מכך, מאז שעמדתי על דעתי, הסבירו לי שהסבל שנשים עוברות - וסת וכאבי מחזור, הריון ולידה - גברים לא היו עומדים בו. המיילדות הוותיקות היו מעודדות את היולדות: "לו גברים היו צריכים ללדת - המין האנושי היה נכחד...".

ואז התחלתי לקרוא את המחקרים שהובילו את הארגון לחקר הכאב להכרזה הכואבת "אישה אמיתית, כאב אמיתי". אכן כן, כולנו בני המין האנושי אבל המין שלנו - נקבות - הוא שאחראי לשוני. ההכרה בשוני הושגה הודות לנקבות האומללות שוכנות המעבדות (עכברות בעיקר) שעזרו לעמיתינו החוקרים להבין ולהרים על נס את כאבינו.

האשם העיקרי מופנה להורמון הנקבי לאסטרוגן - זה שהופך אותנו לנשיות, רכות וחלקות - אותו הורמון הנצרך על ידי גברים שרוצים להפוך לנשים. הוא הוא מקור הכאב. הוא זה שגורם לנו למצבי הרוח, לאי שקט, לחרדות ולדיכאונות ובנוסף לכך גם למיגרנות, לפיברומיאלגיה, לכאבי הפרקים, לכאבים טמפורומנדיבלוריים ולכאבי פנים אחרים.

אבל אולי לא רק הוא הגורם לכל הסבל שאנו חוות, אלא גם עצם השוני הגנטי בכל תא ותא בגופנו. אנחנו חוות מחלות בצורה שונה מזכרים -אנחנו מפרקות ומפזרות את התרופות שאנחנו צורכות באופן אחר (פרמקוקינטיקה ופרמקודינמיקה).

נשים מגיבות יותר טוב ל-SSRI בטיפול בדיכאון. לעומת זאת, תרופות נרקוטיות יעילות יותר בגברים וכך גם הנטייה להתפתחות של סבילות ותלות בתרופות נרקוטיות משמעותית יותר בגברים.

השכיחות של רבות מתסמונות הכאב גדולה יותר בנשים: פיברומיאלגיה 1:4, מיגרנה 1:2.5, כאבי פנים ובעיקר בפרק הטמפורומנדיבולרי 1:2, תסמונת המעי הרגיז 1:2.

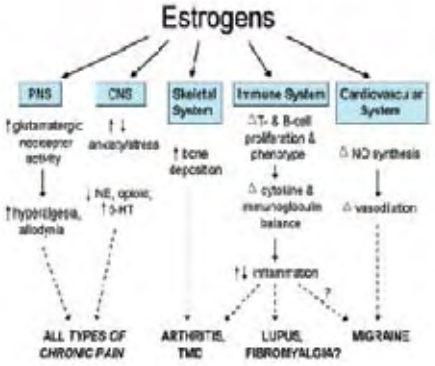
שכיחות תסמונות הכאב הללו עולה מאוד בנשים בגיל ההתבגרות. חלקן, כמו מיגרנות, מושפע ממחזור הווסת ומוגבר מאוד בתקופה הסב-וסתית. תסמונות הכאב לרוב שוכחות בזמן ההיריון (וחוזרות בגדול מיד לאחר הלידה) ורובן גם פוחתות עם הבלות, למרות שהבדלי השכיחות בין המינים בתסמונות הכאב במבוגרים וקשישים לא נחקרו.

למרות הצער על בעלי החיים, השימוש בהם במעבדה לחקר הכאב מאפשר טכניקות כמו מניפולציות גנטיות, ריישום אלקטרופיזיולוגי חודרני ומתן תרופות נסיוניות ובמחקרים של זכרים מול נקבות - חיות מעבדה אינן מעוררות את כל הסטריאוטיפים בחשיבה המגדרית שלנו ולכן המסקנות חפות מהטיות סוציאליות-תרבותיות. המסקנות המתקבלות הן שנקבות סובלות יותר מכאב. עכברות נקבות מלקקות מהר יותר את כפות הרגלים כשמעמידים אותם על פלטה לוהטת (Hot Plate Test) ונשים בניסוי במתנדבים אנושיים (לעומת בעלי חיים מנודבים) מוציאות מהר יותר מגברים את אצבען מתוך מי קרח.

כשמדובר בבני אדם, יש כמובן גם רקע נפשי, חברתי ותרבותי לתחושות ולתגובות שלנו בכלל ועל אחת כמה וכמה בכאב. ההבדלים, כפי שהוצגו עד כה, היו בין זכרים ונקבות במובן הפיסיולוגי אבל גם המגדר משפיע על תחושת הכאב.

שוני ומגדר

"מגדר" הוא הגדרת המינויות הפסיכו-סוציאלית של אנשים בעוד ש"מין" מהווה הגדרה פיזיולוגית. האם תגובותיו לכאב של טרנסווסטיט, שהוא מבחינה פיסיולוגית גנטית גבר, ידמו לתגובות נקביות או זכריות? שאלה זו טרם נבדקה. עם זאת, בסקר שנעשה בגברים טרנס-סקסואלים (גברים שהפכו לנשים באמצעות טיפולים הורמונליים וניתוחים פלסטיים) לאחר שנה מהתחלת היפוך המגדר (טיפול באסטרוגן ואנטי-אנדרוגן) התפתחו בכ-30 אחוז תסמונות



כאב: כאבי ראש ומיגרנות, כאבים בשדיים וכאבים מוסקולוסקלטליים. לעומתם, בטרנס-סקסואלים נשים שהפכו לגברים, בחלק מהנשים (כ-50 אחוז) שסבלו מכאב כרוני- הכאב שכך עם הטפול האנדרוגני. עד כה, התבצעו הסקרים באוכלוסיות קטנות אבל ניכר שההפיכה לאישה הכרוכה בתוספת האסטרוגן והאנטי-אנדרוגן או לחלופין ההורמונים האנדרוגנים - משפיעים כנראה על הנטייה להתפתחות תסמונות כאב.
הארגון לחקר הכאב פרסם המלצות הנוגעות לניהול מחקרי כאב בעתיד. ההמלצות נכתבו על ידי קבוצת עניין מיוחדת בנושא מין, מגדר וכאב:

- במחקרי כאב יש להבדיל תמיד בין זכרים ונקבות.
- במחקרי כאב בנקבות יש לבצע בדיקת רמת הורמונים וציון של תזמון הניסוי (בהקשר של המחזור החודשי).
- כפועל יוצא מהשוני בין זכרים ונקבות, מוצע לבדוק כל פרמטר לגבי כל מין בנפרד ובעקר לגבי טיפולים ותרופות.

פיברומיאלגיה

כפי שכבר צוין, אחת מתסמונות הכאב אשר מופיעה הרבה יותר בנשים, היא הפיברומיאלגיה - תסמונת המתאפיינת בכאבים מפושטים בכל הגוף, המלווים בהפרעות שינה, עייפות קשה והפרעות בריכוז ובזיכרון. המאפיין את תסמונת הכאב בנשים ופיברומיאלגיה בפרט, הוא ריבוי תסמונות הכאב המופיעות בו-זמנית; המעי הרגיז, כאבי מפרקים (בעיקר המפרק הטמפורו מנדיבולרי), מיגרנות, דיסמנוריאה, ועוד.
אינו יודעים את הסיבה להתפתחות התסמונת. ההנחה היא שמדובר ברגישות יתר של מערכת העצבים המרכזית וכתוצאה מכך, כל גירוי קל גורם לכאבים עזים.
פיברומיאלגיה איננה מחלה ניוונית וגם איננה פרוגרסיבית. היא רק מתבטאת בסבל מתמשך בגלל הכאב, המלווה תמיד בידכאון ובחרדה (יש הגורסים שהדיכאון הוא שגורם להופעת התסמונת מלכתחילה). הקולג' האמריקאי לראומטולוגיה הגדיר נקודות רגישות על פני השרירים, כאשר כאב בלחץ על 11 מתוך 18 מהנקודות מגדיר חולה כסובל מפיברומיאלגיה. למרות זאת, רבים מהראומטולוגים מעדיפים להתייחס לקליניקה המתאימה כדי לאבחן פיברומיאלגיה. בבדיקות המעבדה וההדמיה אין ממצא אופייני למחלה.
מבחינה טיפולית, אף שאין בידנו תרופות פלא לרפוי התסמונת - יש מה לעשות: יש לחזור לפעילות גופנית סדירה ובעלת אופי אירובי (הליכה או הידרותרפיה). הטיפול התרופתי יכלול אמיטריפטילין במינון נמוך, לא כנוגד דיכאון אלא לשיפור השינה ולהקלת הכאב. תרופות נוספות הן מקבוצת SNRI = Serotonin/ Noradrenaline Reuptake Inhibitors כמו צימבלת. ליריקה גם היא הוכחה כיעילה במחלה זו. יש לציין, שמשככי הכאב הרגילים כמו אופיאטים ו-NSAIDS או סטרואידים אינם יעילים במחלה זו.
מומלץ גם טפול פסיכולוגי משלים, בעיקר באמצעות Cognitive Behavioral Therapy.
הטיפול בתסמונת הוא ממושך ומתסכל אך כשנוצר קשר טיפולי טוב בין המטפל והמטופלת, ניתן להגיע לכך שהחולה תנהל אורח חיים נורמלי, תהיה פרודוקטיבית בחברה ובמשפחה והחשוב ביותר - שמסלול חייה לא יוכתב על ידי המחלה.

כאבים אורוגניטליים

תסמונות של כאבים באיזור האורוגניטלי שכיחות למדי בנשים. התסמונת השכיחה ביותר, שעל פי סקרים נרחבים מגיעה לשכיחות של 90 אחוז בנשים בגיל הפוריות, היא ה-Dysmenorrhoea (כאבי מחזור). התסמונת מתאפיינת בכאבים שמעל 6/10 על פי סולם הכאב (ה-VAS), בעיקר בבטן תחתונה ובגב התחתון, אשר מופיעים בסמוך או יחד עם הופעת הווסת. יחד עם התסמונת מופיעים תסמינים נוספים, כמו רגישות יתר במערכת העיכול, כאבי ראש ועוד. הטיפול היעיל והשכיח ביותר הוא NSAID'S.
תסמונת כאב כרוני באיזור האורוגניטלי הן שכיחות בנשים ויכולות להתבטא בכאבי אגן כרוניים, כאב כרוני בשלפוחית השתן או באיזור הנרתיק והפות ולעתים שילוב של המצבים האלה. המנגנונים שגורמים להופעת הכאב אינם ברורים ולכן יש הסברים רבים ל"איך ולמה זה הופיע". יש נטייה לקשור את הכאבים לטראומות עבר, כולל לידות טראומטיות ותקיפות מיניות. תסמונות הכאב הללו יכולות להופיע בכל קבוצת גיל. הופעתן מלווה בתחושת מבוכה ואשמה, בעיקר בשל ההפרעה בתפקוד המיני שמופיעה בעקבותיהן וכן ההפרעה בתפקוד מערכת העיכול והשתן, אשר מחמירה את קשיי החולה.
איברי האגן שוכנים בסמיכות רבה זה לזה ונפתחים לאיזור קטן יחסית. הקרבה בין הרקטום, הרחם והשלפוחית ובין פתחי הניקוז - פי הטבעת, מבוא העריה ופתח השופכה - גורמים לכך שלעתים קרובות יש השפעה של כאב באחת המערכות גם על המערכות האחרות. עצבוב אברי האגן ורצפת האגן הוא מורכב וכולל את המערכת הסימפטטית, הפרה-סימפטטית והסומטית. לכן, בחלק גדול מהמקרים יש תלונות אידיטיביות: כאבים בהשתנה ובזמן קיום יחסי מין ולא נדיר אף למצוא שילוב של מספר תסמונות אצל חולה אחת.
האבחנה והטיפול מצריכים היבט כוללני של כל מרכיבי רצפת האגן. הטיפולים מצריכים בדרך כלל שילוב של פיזיותרפיה, שינוי דפוסי התנהגות, טיפול תרופתי וטיפול נפשי. לעתים נדירות נזקקים לטפול כירורגי.
לסיכום: אם עד כה, "זכר" הנשים להגדרה המחמיאה "המין היפה" והפחות מחמיאה "המין החלש", הרי שהן מוגדרות מחדש באופן מדעי כ"מין הכאוב".

ד"ר ברקת שיף-קרן, מומחית להרדמה, מטפלת בכאב, המרכז הרפואי ע"ש סוראסקי, תל אביב

הכותבת מודה לד"ר יעקב אבלין, ראומטולוג ומומחה ברפואה פנימית במרכז הרפואי ע"ש סוראסקי, תל אביב ולד"ר רויטל ארבל, אורוגינקולוגית במחלקת נשים ויולדות והמכון האורולוגי, המרכז הרפואי שערי צדק, ירושלים, על עזרתם המקצועית

דיוקן עצמי של לילי בוש - ציירת שחולה בפיברומיאלגיה - המדבר בעד עצמו

לוגו הארגון הבינלאומי לחקר הכאב ל"שנת הכאב בנשים"

GLOBAL YEAR AGAINST PAIN IN WOMEN

כאב מתפרץ - אבחון וטיפול

כאב מתפרץ פוגע קשה באיכות החיים. הטיפול בו מותאם לסוג הכאב

פרופ' פסח שורצמן

כאב הינו תלונה שכיחה בפנייה לקבלת שירותים רפואיים. סקרים שונים מראים, שכ-40 אחוז מהאוכלוסיה המבוגרת סובלת מכאב כרוני. כ-60 אחוז מחולי הסרטן יסבלו מכאב כרוני. 19-95 אחוז מחולים אלה יסבלו מכאב מתפרץ[1-4].

לכאב מתפרץ (Breakthrough Pain - BTP) הגדרות שונות, אך ההגדרה המקובלת ביותר הינה החרפה פתאומית בכאב, קצרת טווח על רקע כאב המטופל ומאוזן בטיפול אנלגטי קבוע. כאב מתפרץ אופייני מופיע בממוצע 3-4 פעמים ביום ונמשך לרוב שניות עד דקות. כאב מתפרץ נצפה בכשני שליש מהחולים בסרטן כשבזמן האבחנה הוא נצפה ב-30 אחוז-40 מהחולים, בזמן טיפול פעיל נצפה ב-50 אחוז-70 מהחולים ובשלבים מתקדמים וסופניים של המחלה הוא נצפה ב-70-80 אחוז מהחולים. בעבודה שבדקה חולים שלא על רקע סרטן, נצפה כאב מתפרץ ב-27/43 מהחולים[5]. כאב מתפרץ נצפה גם בילדים[8].

לכאב מתפרץ השפעה רבה על חייהם של חולים הסובלים מכאב. הוא מפחית משמעותית את התפקוד היומיומי, עלול לגרום לדיכאון ולחרדה ומעלה את הדרישה לשירותים רפואיים, ביניהם ביקורים בחדרי המיון, אשפוזים וטיפולים, חלקם כרוכים בתשלום[9-11].

הפתוגנזה לכאב מתפרץ הינה ברוב המקרים אותה הפתוגנזה הגורמת לכאב הכרוני אצל אותו חולה. כלומר, אם חולה סובל מגידול בבלוטת הפרוטיס ועקב זאת סובל מכאב נוירופתי קשה בחצי פנים, הרי שיש להניח שכאב מתפרץ באותו חולה יהיה על רקע אותה הסנגה גידולית שגורמת לכאב הכרוני. המאפיינים הקליניים של הכאב המתפרץ יהיו בעלי אותם מאפיינים של הכאב הכרוני.

ניתן להבחין במספר סוגים של כאב מתפרץ:

1. **Incidental Pain** (50 אחוז מהמקרים) - כאב המופיע באופן צפוי. למשל, כאב המופיע כשהחולה מתקלח.
2. **End of Dose Pain** - כאב המופיע לקראת סוף מנה. למשל, בחולה האמור להחליף את מדבקת הפנטניל שלו כל 3 ימים, כאב המופיע ביום השלישי או בחולה הנוטל אוקסיקונטין פעמיים ביום ומדווח על כאב שעה-שעתיים לפני המנה הבאה.
3. **כאב אידיופטי** - כאב המופיע ללא התראה ובלי קשר לכל מצב[4].

הטיפול ייקבע בהתאם לסוג הכאב המתפרץ. אם מדובר בכאב המופיע כל פעם במצב מסוים כמו למשל לפני מקלחת או לפני נסיעה, ניתן להמליץ על מתן אופיואידים קצרי טווח כגון MIR (morphine sulphate) או Oxycod (oxycodone) או פרקוסט פרקודן לפני הפעילות.

אם מדובר בכאב מתפרץ על רקע "סוף מנה" (End of dose) הרי שניתן להגדיל את תדירות המנות, כך שניתן להחליף מדבקת פנטניל כל 48 שעות או לרשום MCR או אוקסיקונטין כל 8 שעות במקום כל 12 שעות.

טיפול

תרשים 1 מדגים את ההחרפות בעוצמת כאב תחת טיפול קבוע בכאב. ניתן לטפל בכאב מתפרץ על ידי טיפול בסיבה. כך, ניתן לכרות גידול (כירורגית) במעי הגס הגורם לחסימה מלאה או חלקית. ניתן להקרין גרורה בעצם או לבצע Vertebroplasty בחולה הסובל משבר דחיסה בחוליה. ניתן להמליץ על שינוי אורח חיים (שימוש באביזרי עזר, קיבוע, חינוך התנהגותי) ועל שימוש באמצעים פיזיקליים (עיסוי, Ice packs, TENS) או על שימוש בשיטות קוגניטיביות.

ניתן לנסות לטפל בהחרפות בכאב (כאב מתפרץ) על ידי הגברת הטיפול בכאב הכרוני.

כך ניתן להגביר את מינון הבסיס של האופיואידים ב-25-50 אחוז או להקטין את המרווח בין המנות.

יש לשקול שינוי מינון הבסיס רק במידה והחולה סובל יותר משתי אפיזודות של כאב מתפרץ ביום. המינון לטיפול בכאב מתפרץ הינו 10-20 אחוז מסך המנה של האופיואיד ב-24 שעות.

במידה ומדובר בכאב מתפרץ נצפה (Incidental Pain) ניתן להמליץ על אופיואיד קצר טווח דרך הפה כשעה לפני הפעילות הגורמת לכאב, או חצי שעה לפני אותה פעילות הגורמת לכאב במידה והתכשיר ניתן תת עורית או 5-10 דקות לפני אם האופיואיד ניתן לתוך הוורידי.

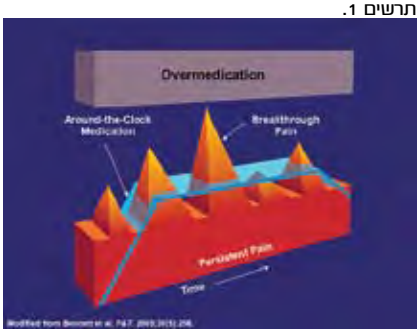
הטיפול בכאב מתפרץ אידיופטי מהווה לעיתים אתגר טיפולי, זאת מאחר וכאב מתפרץ עלול להימשך לעיתים שניות עד דקות בלבד ולהופיע באופן בלתי צפוי.

בשנים האחרונות הופיעו תרופות הפועלות מהר יותר (תוך 5-10 דקות) ויעילות יותר בטיפול בכאב מתפרץ קצרצר והמופיע באופן בלתי צפוי.

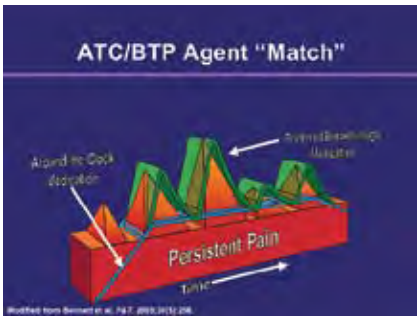
בשנת 1998 אישר ה-FDA את ה-OTFC (Oral Transmucosal Fentanyl Citrate) לשימוש בכאב מתפרץ בחולי סרטן המקבלים טיפול באופיואידים במינון של לפחות 60 מ"ג, שווה ערך למורפין. לאחרונה, הופיעה עבודה המתארת שימוש ב-OTFC גם בשימוש בחולים הסובלים מכאב שלא על רקע סרטן. OTFC (Actiq) אושר לאחרונה לשימוש בארץ ומופיע בצורת Lozenge למציצה במינון של 1600, 1200, 800, 600, 400, 200 מק"ג. על החולה לשים את המקלון למציצה בין השיניים למנדיבולה והחך והתרופה לרוב נמסה תוך כ-15 דקות. אל לחולה לבלוע או ללעוס את התרופה.

לאחרונה אושרה בארצות הברית תרופה בשם Fentora (Buccal Efervecent Fentanyl) BEF. תרופה זו הינה כדור הנמס בפה כשהכדור הינו בין השיניים הטוחנות האחוריות והמקסילה. כדי להגביר

תרשים 1.



תרשים 2.



את ספיגת הפנטניל ישנו מנגנון המוריד מקומית את ה-PH של הרירית ולאחר מכן משחרר ביקרבונט המעלה את ה-PH שוב, כדי להגביר ספיגה.

פנטניל קשור לחלבון 80-85 אחוז ומגיע למערכת העצבים המרכזית תוך 3-5 דקות מרגע הספיגה. זאת, מאחר ופנטניל הינו חומר מאוד ליפופילי. יש לציין, שכדורי Fentora (עדיין לא משווק בארץ) אינם מתוקים כמו ה-Actiq (המכיל 150 קלוריות לכל מקלון).

שני תכשירים אלה מאפשרים טיפול בכאב החופף יותר את תבנית הכאב המתפרץ (ראה תרשים 2).

OTFC ו-BEF הינן אלטרנטיביות טיפוליות טובות נוספות, יקרות אמנם ועם זאת זולות בהשוואה לטיפול פראנטרלי.

לסיכום: כאב מתפרץ מחייב התייחסות ספציפית ואבחון מדוייק. יש לנסות, אם ניתן, לטפל בסיבה ואם לא יש להתאים את התרופות לתבנית הקלינית של הכאב המתפרץ.

פרופ' פסח שורצמן, שירות שכוך כאב,
שירותי בריאות כללית מחוז דרום,
אוניברסיטת בן גוריון, באר שבע

רשימת מקורות

1. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. Pain 1990;41(3) :273-81.
2. Coluzzi PH. Cancer pain management: newer perspectives on opioids and episodic pain. Am J Hosp Palliat Care 1998;15(1):13-22.
3. Hanks et al. Oxford Textbook of Palliative Medicine 1998;454.
4. Bennett et al. P&T 2005;30(5):296.
5. Svendsen KB, Andersen S, Arnason S, Arnér S, Breivik H, Heiskanen T, Kalso E, Kongsgaard UE, Sjogren P, Strang P, Bach FW, Jensen TS. Breakthrough pain in malignant and non-malignant diseases: a review of prevalence, characteristics and mechanisms. Eur J Pain 2005;9(2):195-206.
6. Caraceni A, Portenoy RK. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. IASP Task Force on Cancer Pain. International Association for the Study of Pain.. Pain 1999;82(3):263-74.
7. Zeppetella G, O'Doherty CA, Collins S. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in patients with non-malignant terminal disease admitted to a hospice.. Palliat Med 2001;15(3):243-6.
8. Friedrichsdorf SJ, Finney D, Bergin M, Stevens M, Collins JJ. Breakthrough pain in children with cancer. J Pain Symptom Manage. 2007 Aug;34(2):209-16
9. Fortner et al. J Pain 2005;3(1):38.
10. Grant M, Ferrell BR, Rivera LM, Lee J. Unscheduled readmissions for uncontrolled symptoms. A health care challenge for nurses. Nurs Clin North Am. 1995;30(4):673-82
11. Fortner BV, Demarco G, Irving G, Ashley J, Keppler G, Chavez J, Munk J. Description and predictors of direct and indirect costs of pain reported by cancer patients. J Pain Symptom Manage 2003;25(1):9.

היפנוזה וכאב

היפנוזה משמשת כטיפול בכאב כרוני ובכאב חד - כטכניקה מרכזית להתמודדות עם הכאב, או כטכניקה הנלווית לטיפולים רפואיים אחרים

ד"ר גבי גולן

עבור רוב האנשים, המושג "היפנוזה" הינו מרתק ומפחיד בו זמנית. במהלך השנים נכרכו לא מעט מיתוסים סביב ההיפנוזה ושימושיה, דבר אשר גורם מחד לרתיעת המטופלים משימוש בהיפנוזה בטיפול בהם, ומאידך לתקוותם להסתייע בהיפנוזה לטיפול במחלתם.

היפנוזה מוגדרת ב"חוק השימוש בהיפנוזה" אשר חוקק ב 1984: "היפנוט" - פעולה או תהליך המיועדים או עשויים לגרום באמצעות סוגסטיות לשינויים במצב תודעתו ובמודעותו של אדם אחר וכן לשינוים בגופו, בתחושותיו, ברגשותיו, בחשיבתו, בזיכרונו או בהתנהגותו;" על פי חוק השימוש בהיפנוזה במדינת ישראל, רשאי להשתמש בהיפנוזה רק רופא, רופא שיניים או פסיכולוג אשר למד לימודי היפנוט בקורס מוכר ועמד בבחינת רישוי מטעם משרד הבריאות.

במהלך תהליך ההיפנוט, המטפל מסייע למטופל למקד את תשומת ליבו ואת הקשב שלו ברעיון או בתחושה או באיבר בגופו. במצב ההיפנוטי, מועצמת יכולתו של המטופל למיצוי הפוטנציאל שלו להפקת תופעות פיזיות ופסיכולוגיות וביניהן גם שליטה בכאב.

ההיפנוזה פועלת באמצעות הסוגסטיות הניתנות למטופל. הסוגסטיות הינן מסרים מילוליים, לא מילויים, או פרה-מילוליים אשר המטפל מעביר למטופל. הסוגסטיות אינן שכנוע ואינן פונות לאינטלקט, אלא עוקפות אותו. הסוגסטיות מפעילות תהליכים פסיכולוגיים (כגון הגברת זיכרון, הגברת שליטה, השגת רוגע וכו') וכן תהליכים פיזיולוגיים (הורדת לחץ הדם, שליטה בכאב וכו')[1].

ישנם שני סוגים של היפנוזה: היפנוזה פורמאלית, והיפנוזה עקיפה-אריקסוניאנית.

היפנוזה פורמאלית נחלקת לחמישה שלבים

מוגדרים הבנויים בצורה היררכית[2] והמטפל המשתמש בהיפנוזה מבצע אותה על פי סדר מובנה של השלבים:

1. **הכנה ופרה אינדוקציה** - בדיקת התאמתו של המטופל לשימוש היפנוזה וקבלת פרטים אשר יסייעו למטפל להפיק את המצב ההיפנוטי.
2. **אינדוקציה למצב ההיפנוטי** - שימוש בטכניקה המזמינה את המטופל להיכנס למצב היפנוטי.
3. **העמקת ההיפנוזה** - שימוש בטכניקות אשר מעמיקות את המצב ההיפנוטי לדרגה בה ניתן יהיה להפיק את התופעות ההיפנוטיות הרצויות.
4. **עבודה טיפולית** - שימוש בטכניקות היפנוטיות אשר מטרתן הפקת המטרה הטיפולית כגון אנלגזיה.
5. **סיום ודה היפנוטיזציה** - סיום התהליך ההיפנוטי והחזרת המטופל לערנות מלאה.

בגישה זו, ישנו שימוש בטכניקות ברורות המסייעות למטופל להיכנס למצב היפנוטי - האינדוקציה, דוגמת קיבוע עין בנקודה, או הפקת הרפייה שרירית. הסוגסטיות הניתנות הינן ישירות. לדוגמא, בטיפול במיגרנה, הסוגסטיות יהיו: "כלי הדם בראשך יתחילו להתכווץ יותר ויותר..."[3].

היפנוזה עקיפה-אריקסוניאנית נקראת על שמו של מילטון אריקסון - רופא אמריקני אשר פיתח במהלך המאה ה-20 היפנוזה המשתמשת בטכניקות עקיפות הן לאינדוקציה למצב ההיפנוטי והן להשגת המטרות הטיפוליות. לדוגמא, בטיפול במיגרנה, הסוגסטיות יהיו: "אתה יכול לדמיין צינורות השקייה ההופכים לצרים יותר ויותר". בגישה זו אין סדר היררכי בין שלבי ההיפנוזה והמטפל יכול לתת סוגסטיות להפקת תופעות היפנוטיות עוד לפני ביצוע האינדוקציה לכניסה למצב היפנוטי[3].

בישראל, רוב המטפלים המשתמשים בהיפנוזה משתמשים בהיפנוזה משולבת, אשר מערבת הן היפנוזה פורמאלית והן אריקסוניאנית.

היפנוזה וכאב - היסטוריה

היפנוזה הינו כלי יעיל להפחתת הכאב ואף לשליטה בו. התיעוד הראשון לשימוש בהיפנוזה לשליטה בכאב הוא תיאור הניתוח הראשון שבוצע בעזרת הרדמה מסמריאנית (Mesmeric Anesthesia), שיטת היפנוזה אשר הייתה נהוגה באירופה במאות ה-18 וה-19. השיטה פותחה ע"י רופא בשם אנטון מסמר ונעשה בה שימוש בצורה פורמאלית לחלוטין[4]. הניתוח נערך בשנת 1829 בחולה בשם Madam Plantin ע"י רופא בשם Jules Cloquest. על פי התיאור, לשיטה הייתה הצלחה, אך הדבר לא הביא לפריצת דרך משמעותית ובין השנים 1842-1830 כמעט לא בוצעו ניתוחים בעזרת היפנוזה. בשנת 1842, רופא בריטי בשם William Topham ערך ניתוח לכריתת הרגל מעל הברך בעזרת היפנוזה לחולה בן 42. על פי הדיווחים, במהלך הניתוח החולה רק נאנח מעט אך לא דיווח על כאבים, גם לא לאחר הניתוח, וחי 30 שנים נוספות. כל זאת, בניגוד לסיבוכים אשר היו שכיחים באותה תקופה הן במהלך הניתוח והן אחריו, עם שיעורי תמותה גבוהים. James Esdale (1808-1859) היה רופא מנתח סקוטי, אשר ערך אלפי ניתוחים תוך השגת אנסתזיה באמצעות היפנוזה. שיעור התמותה של החולים אשר הוא ניתח בעזרת היפנוזה היה 5 אחוז, בהשוואה לשיעור התמותה של 50 אחוז אשר היה בניתוחים רגילים ללא הסתייעות בהיפנוזה. Esdale, אשר הועסק ע"י חברת איי הודו המזרחית, היה הרופא האחראי על בית חולים קטן בבנגל שליד כלכותה וכן על בית הסוהר שם. Esdale עבד עם רוב המטופלים בשיטה בה השאיר את המטופלים במצב היפנוטי למשך שעות וימים בעזרת עוזרו, שהיה מילידי המקום. הוא עצמו התרכז בעיקר בניתוחים. חלקם הגדול של הניתוחים היה בניתוח גידולים של עיבוי ברקמות באשכים Hypertrophy Of The Scrotum אך הוא עסק גם בניתוחים מסוגים רבים אחרים. הסרת גידול בגודל של ראש באזור האשכים, הסרת גידול גדול מהסינוס המקסיליארי ועוד. המנותחים התעוררו מהניתוח ובד"כ לא זכרו כלל את הניתוח ולא סבלו מכאב לא במהלך הניתוח ולא אחריו. Esdale ניסה לפרסם את עבודתו בכתבי עת מדעיים אך נדחה, למרות שרופאים אחרים היו עדים לעבודתו. רק בשנת 1846, לאחר שביצע מאות ניתוחים, מושל בנגל שלח אליו ועדת מומחים שכללה ארבעה רופאים ושלושה "סקפטים". חברי הוועדה בחנו את שיטת השימוש בהיפנוזה, הם הביאו אליו 10 חולים לניתוח והתרשמותם מהשיטה הייתה רבה. הצלחותיו של Esdale עודדו רופאים אחרים באירופה ובאמריקה להשתמש בהיפנוזה, אך החל מ-1848 התופעה דעכה עם תחילת השימוש באמצעים הכימיים - אתר וכלורופורם לאנסתזיה.

בתקופה המודרנית, דמות מרכזית בתחום הכאב הוא Barber[5], רופא אמריקאי אשר טיפל ועסק בחקר השימוש בהיפנוזה לטיפול בכאב.

חווית הכאב

תחושת הכאב הינה סובייקטיבית, כלומר אין יחס ישר בין הגורם לכאב (פגיעה ברקמות, חום וכו') לבין חווית הכאב. הן חווית הכאב והן הסבל ממנו מושפעים מגורמים רבים, ביניהם:

מידת הקשב המופנה לכאב. לדוגמא: אדם הנדקר מקוץ במהלך ריצה, סביר כי לא יחוש בכאב כלל, לעומת זאת דקירה מכוונת ממחט בעלת מימדים הזהים לקוץ, תגרום לו לחוש בכאב חד.

הפירוש והמשמעות הניתנים לכאב. לדוגמא: כאבי אישה היולדת במהלך לידה תינוק בריא, יהיו שונים לחלוטין מכאבי אישה היולדת עובר אשר היא יודעת כי הוא מת.

מצבו הנפשי של האדם: דיכאון מחליש את יכולת ההתמודדות עם הכאב וכאב כרוני מגביר את הדיכאון.

מידת תחושת חוסר האונים של האדם מול הכאבים הנמשכים.

ההיפנוזה הינה כלי יעיל לשימוש להשגת שינוי בגורמים אלה ובגורמים נוספים המשפיעים על חווית הכאב.

יעילות השימוש בהיפנוזה לטיפול בכאב

Montgomery et al[6] ביצעו מחקר של מטה-אנליזה על שימוש בהיפנוזה לטיפול בכאב אצל ילדים. מסקירת כל המחקרים אשר עסקו בנושא, הם הגיעו למסקנה כי בהשוואה לשיטות פסיכולוגיות אחרות בהן לא היה שימוש בהיפנוזה, היפנוזה הוכיחה את עצמה כיעילה ביותר. Lynn[7] הנחשב לאחד מגדולי המחקר בתחום היפנוזה, מציין כי היפנוזה יכולה להיחשב כמבוססת היטב בטיפול בכאב. Montgomery[6] מציין כי היפנוזה ככלי לא פרמקולוגי לטיפול בכאב, נחקרה הן במחקרים קליניים והן במסגרת ניסויית והוכחה כיעילה לטיפול בכאב. חוקר מרכזי אחר מתחום ההיפנוזה, Spiegel[8], מציין שניתן להגדיר אנלגזיה היפנוטית, כמצב של ריכוז וקשב אשר מאפשרים למטופל לחקור את יכולתו להתמודד עם מצב של כאב ולחץ.

Flory[9] מציינת במאמרה כי מתוך סקירת הספרות ניתן לסכם כי ישנן עדויות מרשימות ליעילות השימוש בהיפנוזה להפחת כאב ולחץ במהלך ביצוע פרוצדורות רפואיות וכי הממצאים מלמדים כי טכניקות היפנוטיות עשויות להגביר את אפקט האנלגזיה והאנסתזיה, מייצבות סימני חיים, מפחיתות תלונות של חולים, משפרות את ההחלמה והשיקום ומפחיתות את עלות הטיפול הרפואי. גם Gary Elkins[10] אשר בדק 16 מחקרים אשר עסקו ביעילות ההיפנוזה, מצא כי ההיפנוזה התגלתה כיעילה יותר מפיזיותרפיה או טיפול פסיכולוגי בהפחתת כאב אצל חולים הסובלים מכאב כרוני.

Lambert[11] בדק במחקרו 52 ילדים אשר עברו ניתוחים אלקטיביים. הוא מצא כי בהשוואה לקבוצת ביקורת, קבוצת הילדים אשר עברו היפנוזה עצמית חשו, בצורה משמעותית, פחות כאב אחרי הניתוח וזמן האישפוז שלהם היה קצר משמעותית יחסית לקבוצת הביקורת.

גם Butler[12] מצא במחקרו על 44 ילדים, כי בהשוואה לקבוצת ביקורת, ילדים אשר עברו פרוצדורות רפואיות שונות תוך שימוש בהיפנוזה, חשו פחות כאב ובכו פחות.

Faymonville et al[13] בדקו 57 חולים אשר עברו ניתוחים פלסטיים אלקטיביים. מחציתם עברו פרוצדורה של לימוד הפחתת חרדה ומחציתם היפנוזה. נמצא, כי הקבוצה אשר עברה היפנוזה הראתה יותר יציבות בסימני החיים, צרכה פחות משככי כאבים והיו לה פחות כאבים וחרדה הן לפני הניתוח והן אחריו.

Mark et al[14] בדקו במחקרם 33 חולים בכאב כרוני אשר סבלו גם מנכות וטופלו בהיפנוזה. הם מצאו אצל חולים אלו שינויים משמעותיים בין התקופה לפני הטיפול ההיפנוטי לזו שאחריו. השנויים המשמעותיים נמצאו בעוצמת תחושת הכאב, בתחושת הסבל מהכאב ובתחושת השליטה בכאב.

עקרונות השימוש בהיפנוזה לשליטה בכאב

אפשרויות השימוש בהיפנוזה לטיפול בכאב הן רבות ומגוונות וזאת הן כאשר מדובר בכאב כרוני והן כאשר מדובר בכאב חד. השימוש יכול להיות כטכניקה מרכזית להתמודדות עם הכאב, אך בדרך כלל השימוש הינו כטכניקה וגישה הנלוות לטיפולים רפואיים אחרים.

המידה בה החולה עשוי להיעזר בהיפנוזה לשליטה על כאבו ולהשגת הקלה, תלויה במספר גורמים:

1. **מידת ההיפנוטיביליות שלו** (יכולת מולדת אשר מצביעה על המידה בה החולה יכול להיכנס למצב היפנוטי ולאיזה עומק הוא מסוגל להיכנס).
2. **מידת המוטיבציה** של החולה להשגת שליטה בכאב. למרות שנראה כי ברור שלא ייתכן שלחולה הסובל תהיה מוטיבציה להמשיך לסבול מהכאב, ישנם חולים אשר מפיקים רווח מישני מהכאב ולכן לא ישתפו פעולה להפסקתו.
3. **הקשר** שנוצר בין החולה לאיש המקצוע אשר מבצע את ההיפנוזה. ההיפנוזה הינה מצב הדורש אמון רב של החולה במהפנט. ללא אמון זה, החולה לא יכנס למצב היפנוטי. כאשר יש לאיש המקצוע המהפנט יוקרה בעיני החולה, התהליך ההיפנוטי יתבצע בצורה קלה יותר.
4. **ניסיון:** היפנוזה הינה טכניקה ולכן למידת התרגול וההתנסות של החולה בתהליכים היפנוטיים יש חשיבות רבה. רוב התהליכים ההיפנוטיים המתבצעים לטיפול בכאב אינם חד פעמיים ועם כל תרגול החולה יצליח טוב יותר לשלוט בכאב.
5. **תחושת חוסר שליטה:** בין התחושות הבסיסיות הקשות ביותר לחולי הכאב נמצאות תחושות של חוסר שליטה וחוסר אונים. החולה חש כי אינו שולט בכאב אשר מופיע ואין לו אפשרות להשפיע עליו. תחושות אלו מקטינות את יכולתו של החולה להתמודד עם הכאב, דבר המגביר את תחושת חוסר השליטה וחוזר חלילה. מסיבה זו יש חשיבות רבה ללמד את חולה הכאב היפנוזה עצמית, על מנת שיוכל להשתמש בטכניקות ההיפנוטיות להפגת כאבו וכן יוכל להשיג גם את תחושת השליטה, אשר תביא להקלת סבלו. סיבה נוספת לחשיבות לימוד ההיפנוזה העצמית הינה פרקטית: לאיש המקצוע המשתמש בהיפנוזה אין יכולת להיות ליד החולה הסובל מכאב 24 שעות ביממה ולסייע לו כאשר הכאבים מתגברים. חולה שלמד להשתמש בהיפנוזה עצמית יכול להיעזר בה להפחתת כאביו בכל עת שיחפוץ ללא תלות בצוות הרפואי, ובכך מוחזרת לו מעט מתחושת השליטה במצבו.
6. **מרכיב פסיכולוגי:** יש לקחת בחשבון שלכאב יכולה להיות פונקציה חיובית - התרעה על פגיעה ברקמות אשר אסור להפסיקה, עד לביצוע הטיפול הרפואי המתאים. לכאב יש לפעמים גם פונקציה פסיכולוגית - הוא יכול להוות ביטוי למצוקה נפשית, כלומר המרה של כאב נפשי בכאב פיזי. אפשרות נוספת הינם הרווחים המשניים שהחולה מפיק כתוצאה מהכאב ולכן הוא יתקשה לוותר עליהם. במקרים אלה, לרוב תהיה מידת הסבל מהכאב המדווחת ע"י החולה בלי פרופורציה למידה המצופה מכאב מאותו סוג. על הרופא המטפל להימנע מהגברת הטיפול התרופתי ולשקול את יעילות הטיפול ההיפנוטי, כל עוד לא נערך לחולה בירור פסיכולוגי מתאים.
7. **הפחתת חרדה ודיכאון:** לכאב חד נלווית חרדה ולכאב כרוני נלווה דיכאון. היפנוזה הינה כלי מתאים לטיפול מהיר ויעיל הן בהפחתת החרדה והן בהפחתת הדיכאון מהם סובל המטופל.
8. **שימוש בדרך שהייתה יעילה ביותר עבור המטופל והימנעות מדרך אשר לא הייתה יעילה.** כאב הינו חוויה ותחושה המוכרות לכולם. כיוון שסביר כי גם לחולה המטופל היו התנסויות קודמות עם הכאב, יש ערך רב לבדוק עמו מהן הדרכים הזכורות לו כיעילות בהתמודדות עם כאב (נשיקה של אימא באזור הכואב, לדוגמא), ומה לא. על המטפל לנסות להשתמש יותר בטכניקות אשר למטופל יש ניסיון טוב עימן.

הטכניקות ההיפנוטיות לטיפול בכאב

לפני יישום ההיפנוזה בעבודה עם חולה הסובל מכאב כרוני או חד, יש לבדוק את החולה ולהתאים מבין שלל הטכניקות ההיפנוטיות את הטכניקה המתאימה ספציפית לחולה המסוים.

1. **שימוש בסוגסטיות בצורה לא פורמאלית.** סוגסטיות עקיפות ולא ישירות יכולות להינתן גם כאשר משתמשים בהיפנוזה פורמאלית וגם באריקסוניאנית. לדוגמא: דיבור בטון מרגיע ושקט, הקפדה על קצב דיבור איטי ומונוטוני, שימוש בהסחת הקשב של המטופל מהאזור הכואב (כפי שיפורט בהמשך) ושימוש במילים אשר אינן מהוות סוגסטיה למתח או כאב, כמו שימוש במילים "לחץ" או "כובד" במקום שימוש במילה "כאב". שכן, עצם השימוש במילה "כאב" מהווה סוגסטיה לתחושת כאב.
2. שימוש בהיפנוזה **להשגת הרוגע** הדרוש לשיתוף פעולת החולה עם הצוות הרפואי. כאשר החולה נמצא במצב היפנוטי והוא שקוע בחוויה פנימית נעימה, מידת החרדה שלו יורדת, הוא נמצא במצב נפשי טוב יותר וכתוצאה מכך ישתפר שיתוף הפעולה שלו עם הטיפול הרפואי.
3. תופעת **ההרפייה הגופנית** אשר נלווית לרוב התהליכים ההיפנוטיים, גורמת לחולה להקלה בתחושת הכאב שכן כתוצאה מהתהליך ההיפנוטי מופעלת המערכת הפרה - סימפטטית, אשר לה השפעה ישירה על הירידה בתחושת הכאב.
4. **הסחת קשב.** מוחנו מופצץ בכל רגע באלפי גירויים מכל האיברים בגופינו וכן בתחושות, רגשות, זיכרונות וכו'. כוון שהמח אינו יכול להתייחס בו זמנית לכל הגירויים, נעשית סלקציה באיזו מידה נתייחס לכל אחד מהגירויים (ברמת המודע) ולאיזה לא נתייחס כלל, כלומר, הם לא יהיו קיימים עבורנו. ניתן לנצל תופעה זו לטובת ההקלה בסבלו של החולה: במהלך פרוצדורה רפואית הכרוכה בכאב או באי נוחות, ניתן להסיח את דעתו של החולה מהאזור הכואב או המטופל לאזורים אחרים בגופו. לדוגמא: במהלך ביצוע תפר בסנטר, ניתן לבקש מהחולה לשים לב האם מתחילה תחושת חום באצבע האמצעית ברגלו הימנית או בזו השמאלית. לחילופין, ניתן לשאול אותו האם הוא זוכר איזה קלמר היה לו כשהיה בכיתה ב' ואיזה מהטושים הצבעוניים שבקלמר הוא הכי אהב. הסחות קשב פשוטות מסוג זה, משתמשות בעקרונות היפנוטיים שקל מאוד להפעילם ובדרך כלל מופקות תוצאות טובות בהפחתת הכאב והסבל של החולה.
5. **עבודה תוך הסלמה:** כאשר משתמשים בהיפנוזה להפחתת הכאב, רצוי מאוד לא להתחיל תוך התמקדות באיבר הכואב. רצוי לנסות להפחית את הכאב, או להפסיקו, תוך הפעלת סוגסטיות היפנוטיות באזור אשר קל יותר להשיג בו שליטה בכאב, דוגמת כף היד. בשיטה זו ניתן להפיק הרדמה של כף היד בצורת כפפה (Glove Anastasia) ובהדרגה

להעביר את ההרדמה מכף היד לאזור הכואב. כן רצוי להשתמש בהיפנוזה בהסלמה. לדוגמא, רצוי להפיק בתחילה הרפייה שרירית בכף היד, בהמשך לתת סוגסטיות שההרפייה יכולה להפוך לתחושת כובד, את הכובד להפוך לתחושת רדימות ואותה להפוך לאנסתזיה.

6. ניתן לעשות **התקה** (Displacement) של הכאב לאגרוף. בטכניקה זו, במהלך התהליך ההיפנוטי, אנו נותנים לחולה סוגסטיה לפיה הוא מוזמן לדמיין ולחוש כיצד התחושות הלא נעימות (הכאב) אשר הוא חש, נניח בראשו, יזרמו לכוון כף ידו וכשהתחושות ימלאו את כף היד, אגרופו ייסגר. כן ניתנת סוגסטיה שככל שתחושות אלה יצטברו יותר בכף ידו, כך הן יתרוקנו מהאיבר הכואב ותחושה נעימה תתחיל להתפשט יותר ויותר בראשו. כאשר החולה מסמן כי כף ידו "התמלאה בתחושה הלא נעימה", ניתנת לו סוגסטיה שישחרר את כף היד וידמיין כיצד התחושה הלא נעימה - הכאב - נופלת על הרצפה ממנו והלאה.

7. ניתן לתת **סוגסטיות ישירות** להפקת תופעות פיזיולוגיות כגון כווץ כלי הדם בראש. ההיפנוזה בנויה על סוגסטיות ועל הפעלת תופעת ה-Ideo Response. בתופעה זו, כאשר אנו חושבים או מדמיינים תופעה פיזיולוגית או רגשית, גופנו מגיב כאילו התופעה אכן התרחשה. לדוגמא, כאשר נדמיין שהיד מתחילה להיות כבדה יותר מרגע לרגע, נחוש אכן תחושת כובד ביד, עד כדי קושי להזיזה. יישום תופעת ה-Ideo Response לטיפול בכאב ראש מיגרנוטי יכול להיות, לדוגמא, מתן סוגסטיה לחולה, לפיה הוא מוזמן לדמיין כיצד כלי הדם בראשו יתחילו להתכווץ למימדים הטבעיים שלהם.

8. ניתן ליצור **דיסוציאציה**, כלומר ליצור תחושת ניתוק והפרדה בין חווית האני של החולה, לבין חווית הכאב. ניתן ליצור את חווית הדיסוציאציה ע"י שימוש בשפה דיסוציאטיבית, לדוגמא: "היד הימנית שלך יכולה לחוש תחושה לא כל כך נעימה (הכאב)... ובאותו זמן אתה יכול לחוש את הרוגע הנעים...". הסוגסטיה הינה עקיפה ובה ישנה התייחסות אל היד כאל ישות הכרתית נפרדת מהחולה, כך שהיד יכולה לחוש תחושה אחת, בשעה שהוא יכול לחוש תחושה אחרת.

9. ניתן ליצור **דיסוציאציה** בין כל הגוף לחוויה. במקרים מיוחדים, כגון בטיפול בחולים סופניים הסובלים מכאב כרוני ללא שליטה, הגורם לירידה חדה באיכות החיים, ניתן ליצור דיסוציאציה טוטאלית יותר. כאן אנו נותנים במהלך ההיפנוזה סוגסטיות לפיהן גוף החולה יכול לחוש תחושות מסוימות, בשעה שהוא יכול לחוש תחושות אחרות לחלוטין. כך נוצרת דיסוציאציה מוחלטת יותר בין החולה לגופו. יש להיזהר משימוש בטכניקה זו עם חולים הנמצאים על גבול קונטרה האינדיקציות לשימוש בהיפנוזה בכלל. בנוסף, לפני שימוש בטכניקה יש לבדוק את אמונותיהם של החולים לגבי חווית תחושת ההפרדה או הניתוק בינם לבין גופם.

10. עיוות זמן (Time Distortion) - בכל תהליך היפנוטי ישנה מידה מסויימת של עיוות זמן. מטופל העובר תהליך היפנוטי בן 15 דקות, יכול להיות בתחושה ברורה שהתהליך נמשך 5 דקות, או 25 דקות. גם בחיי היום יום תחושת עיוות הזמן מוכרת לנו: כאשר אנו נמצאים בהרצאה משעממת, הזמן "זוחל" ואילו בהרצאה מרתקת הזמן "טס". בהיפנוזה ניתן ליצור תופעה זו ולהגבירה, כך שחולה אשר סובל מהתקפי כאבים בני 15 דקות אחת לשעה, יוכל לחוות כאילו משך הזמן של התקפי הכאבים היה דקות ספורות. מובן, כי קל יותר להתמודד עם התקפים הנמשכים מעט זמן מאשר עם אלו הנמשכים זמן רב.

11. חזרה בגיל (Age Regression) - אחת התופעות המעניינות אשר ניתן ליצור באמצעות ההיפנוזה הינה חזרה בגיל. הכוונה היא למצב בו המהופנט חווה אירוע מהעבר ממש כאילו הוא נמצא שם שוב. ניתן להשתמש בטכניקה זו עם חולה הסובל בהווה מכאב עז, וכאשר במהלך התהליך ההיפנוטי הוא ידמיין שהוא חוזר לעבר - לתקופה לפני שהחל לסבול מהכאבים - הוא לא יחוש את הכאב.

12. מתן **"טיפול תרופתי"** אנלגטי היפנוטי. במחקרים שונים בהם נבדקת תרופה חדשה, ישנו שימוש בפלסבו. ידוע היום כי כאשר מדובר בכאב, המנגנון הפיזיולוגי העומד בבסיס תופעת הפלסבו אינו זהה לזה של התהליך ההיפנוטי. עם זאת, כאשר אנו נותנים לחולה מהופנט לדמיין כי הוא מקבל טיפול תרופתי אשר עוזר לו ונמצא יעיל, חלק לא מבוטל מהחולים מדווח על הקלה משמעותית ביותר בתחושת הכאב. חולה העובר תהליך היפנוטי ורוכש את המיומנות, מסוגל ליצור אף תחושת אנלגזיה המקבילה לזו אשר הוא משיג באמצעות לקיחת מורפיום או תרופה אנלגטית אחרת[2].

13. פתרון בדמיון או **במטפורה**. בטכניקה זו אנו מבקשים מהחולה, לפני תחילת התהליך ההיפנוטי, מטפורה לכאב וכן פתרון מטפורי לכאב. לאחר מכן, במהלך ההיפנוזה, אנו נותנים סוגסטיות לביצוע הפיתרון המטפורי. לדוגמא, מטופל הסובל מכאבי ראש מתבקש לתת מטפורה לכאבו (מה הכאב אשר אתה חש?) ונותן מטפורה שהכאב הינו כמו מלחציים אשר סגורים על ראשו באזור הרקות. כאשר הוא מתבקש לתת פתרון למטפורה הוא מספר כי הפתרון הנו פתיחת המלחציים (ע"י אביו). לאחר מכן, במהלך ההיפנוזה, המטופל מתבקש לדמיין את המלחציים הסגורות על ראשו וכיצד אביו פותח אותן לאט לאט והוא יכול לשים לב לתחושת ההקלה בראשו במקביל לפתיחת המלחציים.

ד"ר גבי גולן, ביה"ס לרפואה, לימודי המשך, אוניברסיטת ת"א

רשימת מקורות

1. Michael Heap & Kottiyattil K. Aravind Hartland`S Medical And Dental Hypnosis / Churchill Livingstone 2002 (Fourth Edition).
2. Rhue .J.W & Lynn.S.J & Kirsch.I, Handbook Of Clinical Hypnosis/American Psychological Association 1991.
3. Hammond.D.C - Handbook Of Hypnotic Suggestions And Metaphors / Norton 1990.
4. Gauld. Alan, A History Of Hypnotism / Cambridge University Press 1992
5. Barber.J & Adrian.C - Psychological Approaches To The Management Of Pain / Brunner/Mazel 1982.
6. Montgomery, G. H., Duhamel, K. N., & Redd, W. H. (2000). A Meta-Analysis Of Hypnotically Induced Analgesia: How Effective Is Hypnosis? International Journal Of Clinical And Experimental Hypnosis, 48, 138-152
7. Lynn, S. J., Kirsch, I., Barabasz, A., Carden¯ A, E., & Patterson, D. (2000). Hypnosis As An Empirically Supported Clinical Intervention: The State Of The Evidence And A Look To The Future. International Journal Of Clinical And Experimental Hypnosis, 48, 239-259
8. SpiegeL, D. (2006). Wedding Hypnosis To The Radiology Suite. Pain, 126(1-3), 3-4.8.
9. Nicole Flory A; Gloria M. Martinez Salazar A; Elvira V. Lang A, (2007), Hypnosis For Acute Distress Management During Medical Procedures, Intl. Journal Of Clinical And Experimental Hypnosis, 55(3): 303-317,
10. Gary Elkins, Mark P. Jensen And David R. Patterson, 2007, Hypnotherapy For The Management Of Chronic Pain, Intl. Journal Of Clinical And Experimental Hypnosis, 55(3): 275-287,
11. Lambert, S. A. (1996). The Effects Of Hypnosis/Guided Imagery On The Postoperative Course Of Children. Journal Of Developmental And Behavioral Pediatrics, 17, 307-310.
12. Butler, L. D., Symons, B. K., Henderson, S. L., Shortliffe, L. D., & Spiegel, D. (2005). Hypnosis Reduces Distress And Duration Of An Invasive Medical Procedure For Children. Pediatrics, 115, 77-85.
13. Faymonville, M. E., Mambourg, P. H., Joris, J., Vrijens, B., Fissette, J., Albert, A., Et Al. (1997). Psychological Approaches During Conscious Sedation. Hypnosis Versus Stress
14. Mark P. Jensen,2 Marisol A. Hanley, Joyce M. Engel, Joan M. Romano, Joseph Barber, Diana D. Cardenas, George H. Kraft, Amy J. Hoffman, (2005) , Hypnotic Analgesia For Chronic Pain In Persons With Disabilities, Journal Of Clinical And Experimental Hypnosis, 53(2): 198-228,

מתן THC (Tetrahydrocannabinol)
לטיפול בכאב כרוני

תיאור הניסיון שנצבר ביחידה לשיכוך כאב במרכז הרפואי הדסה עין כרם

כגר' סיכון ארוטיוניאן, ד"ר אליעד דוידסון

התכונות הטיפוליות והפסיכוטרופיות של צמח הקנביס (Cannabis sativa) ידועות כבר מאות שנים, החל מהפרמקופיאות העתיקות ביותר. החומרים האחראים על הפעולה הפרמקולוגית של הצמח הם הקנבינואידים (Cannabinoids), כאשר THC (Δ9-Tetrahydrocannabinol) הוא המרכיב העיקרי הן מבחינת ההשפעה הרפואית והן מבחינת תופעות הלוואי הבלתי רצויות (תמונה מס' 1) ה-THC זוהה וסונתז לראשונה במעבדתו של פרופ' משולם באוניברסיטה העברית בשנות השישים של המאה הקודמת.

תכשידים המכילים קנביס נצרכים בדרך כלל בשאיפה (כגון עישון מריחואנה - עלי הצמח או עישון חשיש - השרף של הצמח שהוא מרוכז יותר) או דרך הפה (בצורת טיפות, עוגיות וכו'). שאר דרכי המתן פחות נפוצות.

בעשורים האחרונים התבצע מחקר רב בתחום הקנבינואידים וזוהו הרצפטורים בגוף עליהם מרכיבים אלה פועלים. קיימת התקדמות משמעותית בזיהוי הפרמקוקינטיקה של THC, תוצרי הפירוק שלו והשפעותיהם. נכון להיום, זוהו שני סוגי רצפטורים לקנבינואידים, CB1 הנמצא בעיקר במערכת העצבים המרכזית ו-CB2, הנמצא בעיקר בתאי מערכת החיסון.

בשנות התשעים זוהו גם הליגנדים האנדוגניים לרצפטורי CB1 ו-CB2, דהיינו החומרים שהגוף מייצר לצורך הפעלת הרצפטורים. שני החומרים האנדוגניים העיקריים הם Anandamide ו-2-Arachydonylglycerol (2-AG) (תמונה 2). הפעלת רצפטורי CB1 (בתוך Rostral ventromedial medulla - RVM) בגזע המח ע"י Anandamide או קנבינואידים אקסוגניים כגון Δ-9-THC מעורבת בוויסות סף הכאב. בשנים האחרונות מצטברות עדויות על המצאות רצפטורי CB1 גם במערכת העצבים הפריפרית ומספר עבודות בבעלי חיים הראו כי מתן מקומי של אגוניסטים לרצפטור CB1 (כגון WIN 55,212-2) יכול להקל על כאב נוירופתי, ללא הפעילות ותופעות הלוואי המרכזיות.

מספר עבודות מצביעות על קשר בין המערכת האנדוקנבינואידית למערכת האופיואידית. ייתכן כי מהפעלת שתי המערכות יחד מתקבל אפקט סינרגיסטי מבחינת שיכוך הכאב.

תמציות צמח הקנביס שימשו במשך מאות שנים להקלה בסוגי כאב שונים, בעיקר במאה ה-19 ובתחילת המאה ה-20. המנגנון הביוכימי של מעורבות המערכת הקנבינואידית בכאב נחקר היטב בשנים האחרונות והתפרסם מספר רב של מאמרים המעידים על יעילות ה-THC בסוגים שונים של תסמונות כאב, הן כרוניות והן חריפות (אקוטיות). בין היתר, יש מחקרים בספרות המעידים על יעילותו של מתן THC ב:טיפול בכאב נוירופתי בחולי AIDS (HIV- Associated painful neuropathy).

- טיפול בכאב חריף שלאחר ניתוח, בשילוב עם תרופות אחרות.
- מודלים שונים של כאב נוירופתי.
- טרשת נפוצה וספסטיות.
- מודלים של דלקת מפרקים בבעלי חיים.
- כאב כרוני לא סרטני.

בישראל, נכון להיום, אין תכשיר המכיל THC שרשום במשרד הבריאות ומותווה לטיפול בכאב. קיים תכשיר הרשום בארה"ב, Marinol®, לעידוד תיאבון בחוליי איידס וכטיפול להפחתת בחילה עקב כימותרפיה בחולי סרטן. בקנדה קיים תכשיר בתרסיס פומי, Sativex®, המאושר להתוויה של ספסטיות וטרשת נפוצה.

ניסיון היחידה לשיכוך כאב

במסגרת שיתוף פעולה בין מעבדתו של פרופ' רפאל משולם בבית הספר לרוקחות באוניברסיטה העברית והיחידה לשיכוך כאב בבי"ח הדסה עין כרם, ניתן אישור מיוחד למספר חולים, שלא השיגו שיכוך כאבים מספק בטיפול המקובל, לקבל תכשיר פומי המכיל THC לטיפול בכאב כרוני. התכשיר הפומי מכיל THC בריכוז 5mg/0.2ml בפורמולציה המכילה טריגליצרידים ארוכי שרשרת (LCT). שיתוף הפעולה החל לפני כ-4 שנים ומדי שנה צורפו מספר מטופלים, אשר קיבלו את התכשיר לטיפול בכאב כרוני, סה"כ 33 מטופלים. לאחרונה, במטרה להעריך את יעילות הטיפול ב-THC לכאב כרוני ממקור לא סרטני, ביצענו מחקר רטרוספקטיבי קטן בחולים שקיבלו את התכשיר בשנת 2007, סה"כ 13 מטופלים.

המחקר בוצע באמצעות שאלון שנשלח למטופלים, אשר התבקשו למלאו ולהחזירו ליחידה לשיכוך כאב. השאלון כלל מספר שאלות שנלקחו משאלונים מוכרים שונים המשמשים להערכת יעילות הטיפול בכאב ושאלונים המיועדים להערכת ההשפעה על התפקוד ואיכות החיים של המטופלים (SF-36, TOPS, McGill Pain Questionnaire).

בנוסף לאיסוף הנתונים הדמוגרפים, מתייחסות חלק מהשאלות בשאלון להשפעה משככת הכאב של ה-THC (כגון הפחתה בכמות התרופות האנלגטיות) וחלקן מתייחסות להשפעה כוללת על תפקוד ואיכות החיים, כגון שאלות על שיפור במצב הרוח, ביכולת התמודדות עם כאב, או

שאלון להערכת יעילות הטיפול ב-THC בכאב כרוני

1. מהו סוג הכאב העיקרי ממנו את/ה סובל/ת?
2. מהו משך התקופה שהינך סובל/ת מכאב כרוני?
3. באילו תרופות משככות כאב, מלבד THC, הנך מטופל/ת היום? (רשימה ומינונים)
4. מהו משך הטיפול ומינון ה- THC שהינך נוטל/ת?

אנא דרג את תשובות לשאלות 5 עד 12 בסולם מ-0 עד 10:

5. עד כמה הטיפול ב- THC עוזר בשיכוך כאביך?
6. עד כמה הטיפול ב- THC עוזר בביצוע פעולות יומיות?
7. עד כמה הטיפול ב- THC עוזר ליהנות מפעילות חברתית כמו ביקור אצל חברים או קרובים?
8. עד כמה הטיפול ב- THC עוזר לך להתמודד עם הכאב בצורה יותר טובה?
9. עד כמה הטיפול ב- THC עזר לך להפחית את כמות התרופות משככות הכאב? (אנא פרט/י)
10. עד כמה הטיפול ב- THC גרם לשיפור בשינה?
11. עד כמה הטיפול ב- THC עזר לשפר את מצב הרוח שלך?
12. עד כמה הטיפול ב- THC גרם לשיפור בתיאבון שלך?
13. האם הטיפול ב-THC גורם לך לתופעות לוואי ? (אנא פרט/י)

ביכולת ליהנות מפעולות יומיומיות. עיקר חלקי השאלון מוצג בפניכם.

תוצאות

בסך הכל נכללו 13 מטופלים, אשר טופלו ב-THC לכאב כרוני בשנת 2007. מתוכם 7 גברים ו-6 נשים. הגיל הממוצע (± סטיית תקן) היה 46 (±17).

המינון הממוצע של THC היה 5 מ"ג פעמיים או שלוש פעמים ביום. משך הטיפול הממוצע היה 9 חודשים.

תסמונות הכאב בגינן קיבלו המטופלים את הטיפול ב-THC מסוכמות בגרף מס' 3.

מרבית החולים אשר טופלו ב-THC נמצאו פרק זמן ארוך תחת טיפול במשככי כאב שונים. התפלגות השימוש במשככי כאב אחרים מוצגת בגרף מס' 4, כאשר ניתן לראות כי רוב המטופלים טופלו באופיאטים, חלקם הגדול ב- NSAIDs וחלקם בתרופות נוגדות דיכאון או נוגדות פרכוס עקב כאב ממקור עצבי.

גרף מספר 5 מראה את השפעת ה-THC על הפרמטרים שנשאלו בשאלות 5-12 בשאלון. ניתן לראות כי בסולם מ-0 עד 10, ל-THC יש השפעה חלשה-בינונית (2.5-5) על כל הפרמטרים שנבדקו. דהיינו:

- שיפור בכאב.
- יכולת לבצע פעולות יומיומיות.
- יכולת ליהנות מפעילות חברתית.
- התמודדות טובה יותר עם הכאב.
- הפחתה בכמות התרופות משככות הכאב.
- שיפור בשינה.
- שיפור במצב הרוח.
- שיפור בתיאבון.

מכיוון שסטיית התקן בכל אחת מן הקבוצות הייתה גדולה מאוד, בחרנו לחלק את המטופלים לשתי קבוצות: קבוצה אשר לא הגיבה לטיפול (יעילות מ-0 עד 4) וקבוצה אשר הגיבה היטב לטיפול (יעילות הטיפול 5-10) וכך להציגם בכל אחת מן הקטגוריות, כפי שניתן לראות בגרף מספר 6.

ניתן להיווכח, כי בכל אחת מהקטגוריות ששאלנו יש קבוצת מטופלים שלא הראתה שיפור לאחר הטיפול ב-THC ולעומת זאת, ישנה קבוצה בה הטיפול ב-THC היה יעיל ביותר (מעל 7 בסולם 0-10). כמות האנשים בכל קבוצה מפורטת בהסבר שמתחת לגרף 6.

תחילת ההשפעה הייתה כ- 10.2 דקות בממוצע.

משך ההשפעה של THC היה 2.3 שעות בממוצע.

6 מטופלים אשר קיבלו את הטיפול ב-THC לא דיווחו על תופעות לוואי כלשהן. לעומתם, 7 מטופלים דיווחו על תופעות לוואי. להלן פירוט כל תופעות הלוואי שדווחו:

- כאבי בטן.
- בחילה.
- עלייה במשקל.
- ישנוניות.
- קושי בריכוז.
- שיטיים במצב הרוח.
- עצבנות.
- סחרחורת.
- תחושת כבדות.
- תופעות לוואי אלה של THC דומות מאוד לאלו המדווחות במחקרים קליניים השונים.

מסקנות

למיטב ידיעתנו, זהו המחקר הראשון מסוגו הבודק את השפעתו של מתן פומי כרוני של THC לטיפול בכאב, שנעשה בישראל.

ניתן לראות, כי יש קבוצה של מטופלים בה הטיפול ב-THC פומי במינונים של 10-15 מ"ג ליום יעיל מאוד הן בהפחתת כאב והן בשיפור תפקוד ואיכות חיים. לעומת זאת, יש קבוצת מטופלים בה הטיפול אינו יעיל.

תופעות הלוואי שדווחו התרחשו בכ-50 אחוז מהמטופלים ובסך הכל תאמו את תופעות הלוואי של THC המדווחות בספרות.

המגבלה העיקרית של המחקר היא המספר הקטן מאוד של מטופלים, שאינה מאפשרת הסקת מסקנות חד משמעותיות או אקסטרפולציה של הנתונים לאוכלוסיה הכללית. דרוש מחקר פרוספקטיבי בקבוצת מטופלים גדולה יותר, כדי להעריך בצורה יותר טובה את יעילות הטיפול המוזכר בכאב כרוני. עקב קוטן המדגם לא הצלחנו למצוא קבוצה מסוימת של מטופלים בהם הטיפול ב-THC יעיל במיוחד.

מגר' סימון ארוטיוניאן וד"ר אליעד דוידסון, היחידה לשיכוך כאב, מרכז רפואי הדסה עין כרם, ירושלים

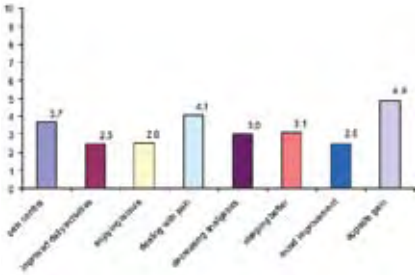


Figure5. Effect of THC on different aspects of pain and quality of life

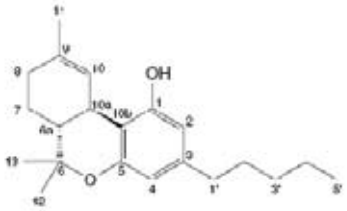


Figure1. Tetrahydrocannabinol - THC

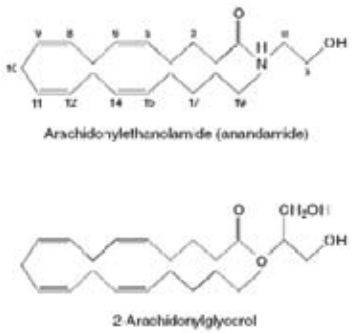


Figure2. The endocannabinoids - Anandamide and 2-Arachidonylglycerol

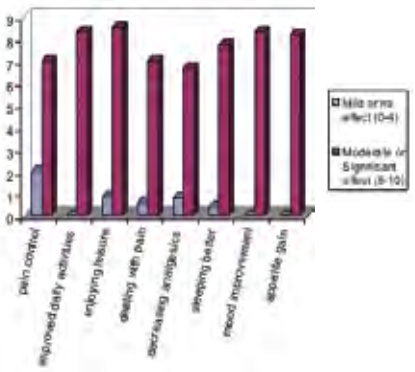


Figure 6. Division of patients into two groups (no to mild effect[blue] vs moderate to significant effect[purple]). Number of patients in each group (blue;purple) is pain control:8;5, improved daily activities:7;3, enjoying leisure:7;2, dealing with pain:5;6, Decreasing analgesic use:5;3, sleeping better:7;4, Mood improvement:7;3, appetite .gain:4;6

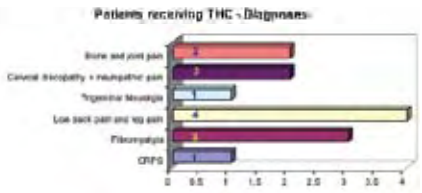


Figure 3. Diagnoses for receiving THC therapy

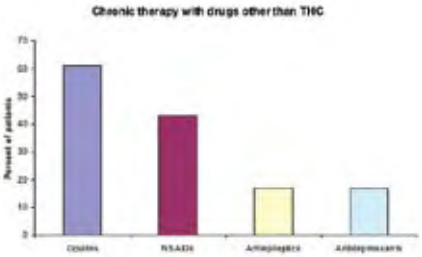
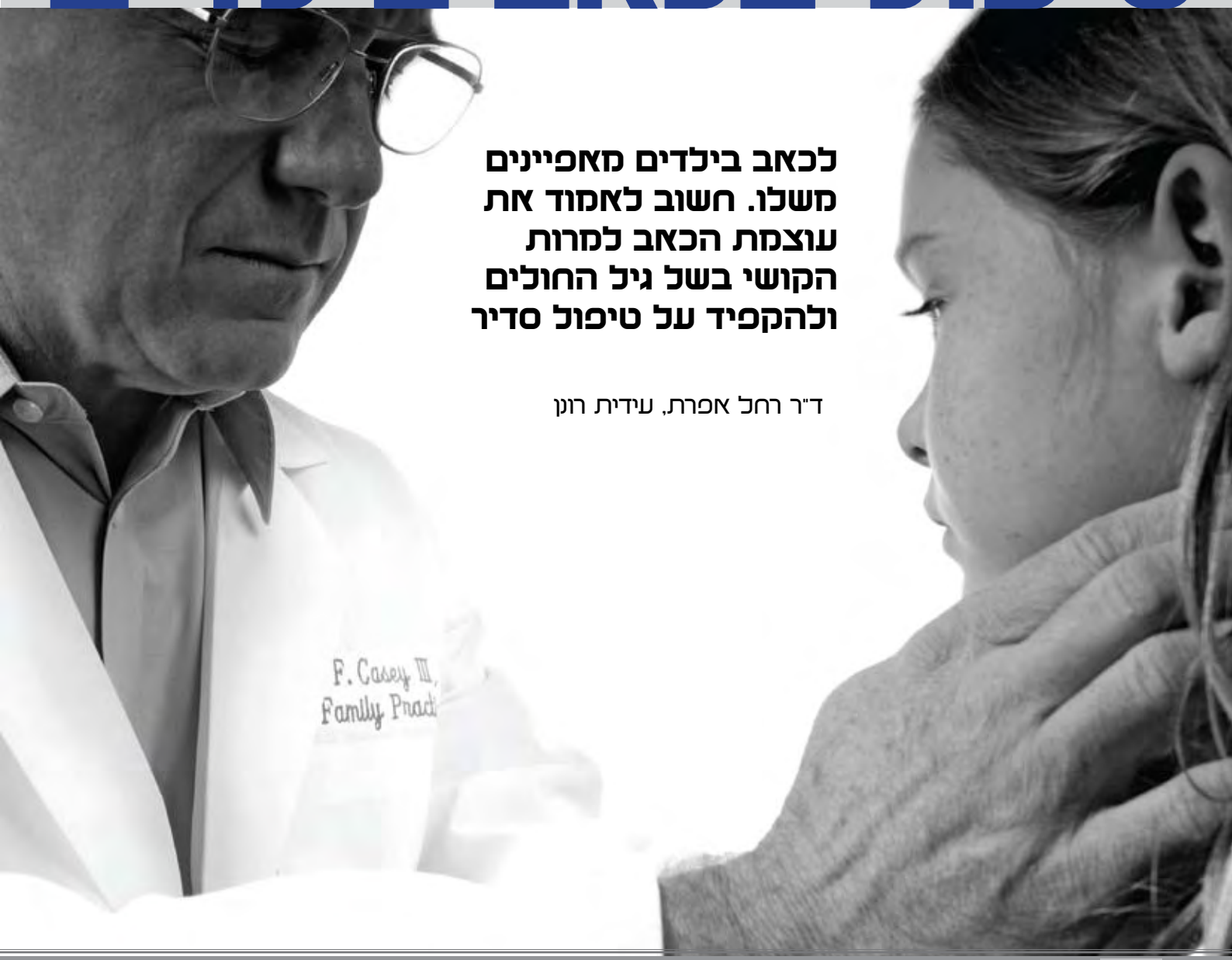


Figure 4. Chronic analgesic therapy with different drugs

טיפול בכאב בילדים

לכאב בילדים מאפיינים משלו. חשוב לאמוד את עוצמת הכאב למרות הקושי בשל גיל החולים ולהקפיד על טיפול סדיר

ד"ר רחל אפרת, עידית רונן



טיפול בכאב מהווה חלק מהטיפול הכוללני במצבים חריפים, במצבים מצילי חיים ובמצבי מחלה כרוניים. כיום ברור, שטיפול בכאב משפר איכות חיים, מקצר זמן אשפוז ומפחית אובדן ימי עבודה. גם בילדים מניעה וטיפול בכאב מאפשרים איכות חיים ועיסוק בפעילויות משחק, לימוד וחברה. למרות ההתקדמות הרבה בתחום במהלך המאה ה-21, חושפים גורמים שונים את אוכלוסיית הילדים לתת טיפול בכאב[1].

סיבות לתת טיפול בכאב בילדים

- הידע בקרב רופאים ואחיות על מנגנוני הכאב והשפעת התרופות בילדים עדיין מוגבל. שעות הלימוד המוקדשות לכאב בילדים בבתי הספר לרפואה וסיעוד הינן מועטות, אם כי בספרי הלימוד ברפואת ילדים הופיעו בשנים האחרונות פרקים הדנים בנושאים אלו.
- המחקרים בנושא הכאב בילדים מוגבלים, עקב הקושי לבצע מחקר על ילדים בריאים וחולים.
- חברות התרופות אינן מעודדות מחקרים על השפעת התרופות בילדים, עקב קושי מוסרי וכלכלי.
- זמינות נמוכה של תכשירים לטיפול בכאב המתאימים לילדים (סירופ, נרות, טיפות) מסיבות כלכליות[2].

גורמים הקשורים לתופעת הכאב בקרב ילדים

- **קיום מערכת עצבית המסוגלת להעביר גירוי כאב למוח**[3]: מערכת העצבים האחראית על הולכת גירוי הכאב קיימת בעובר מגיל 24

שבועות הריון ולכן כל פג או ילוד חש כאב. כלומר, קיימים כל הקשרים הבסיסיים להולכת גירוי כאב למרות ששלב המיאלניזציה עדיין לא הושלם.

• **נטייה לחוש כאב בעוצמה גבוהה יותר**[4]: מערכת אינהיביטורית מתפתחת במשך החודשים הראשונים לחיים, אך אינה פעילה בילוד. לפיכך, עוצמת הגירוי המגיע למוח עלולה להיות חזקה יותר. קיימת השערה שבקרב פגים וילודים המערכת האינהיביטורית מהווה למעשה מערכת אקסיסטורית (מגבירה עוצמת גירוי כואב). באוכלוסייה זו, תחושת הכאב עלולה להיות גבוהה יותר גם מעצם העובדה שמספר הנוסיספטורים (רצפטורים של כאב) ליחידת שטח של עור גבוהה יותר מאשר במבוגרים.

• **קושי בזיהוי מקור הכאב:** תגובה לכאב הינה כללית ופחות מאורגנת בפגים, ילודים ותינוקות עד גיל מספר חודשים והדבר מקשה בהגדרת מקור הכאב.

• **השפעה ארוכת טווח של כאב**[5]: מערכת העצבים בפגים, ילודים ותינוקות הינה מערכת פלסטית הגדלה ומתפתחת. גירויי כאב מתמשכים בתקופה זו עלולים להשפיע על ההפתחות התקינה של הרצפטורים, אזורי התחושה ואזורי התגובה. לדוגמא, קיימות עבודות שהראו שתינוקות שסבלו מכאב מתמשך בתקופה הניאונטלית הגיבו בעוצמה גבוהה יותר לחיסון מתינוקות שלא סבלו מכאב. בנוסף, קיימות עבודות שמראות קשר בין תופעת כאב בקרב פגים לבין תופעות נפשיות בשלב בוגר יותר של חייהם. ידוע, שתחושת הכאב קיימת בשבוע 24 להריון וגם עוברים ופגים בשבועות הללו חשים כאב.

• **כאב כרוני בילדים נפוץ** כמו כאב כרוני במבוגרים[6,7], אך מרפאות לטיפול בכאב כרוני בילדים הן ודדות. קיימת עדות שאחוז גבוה של ילדים הסובלים מכאב כרוני, גדלים להיות מבוגרים הסובלים מכאב כרוני ועלולים לגלות תופעות נפשיות, תופעות התנהגותיות, תופעות לימודיות ותופעות אחרות בשלב הבוגר של חייהם ואף לצאת ממעגל התרומה החברתית.

הגורמים המוצגים לעיל משקפים את האחריות המוסרית של המטפלים באוכלוסיות הפגים, הילודים, התינוקות והילדים למנוע מהם כאב ולטפל בכאבם באופן יזום. אוכלוסייה זו תלויה במטפלים שעליהם חלה החובה להגן על זכויותיהם ולמנוע מהם סבל ונכות.

אומדן כאב

אף כי חלק ניכר מאוכלוסית הילדים אינו מסוגל לדרג את עוצמת הכאב לפי (VAS)[8], חובה עלינו להיערך לבצע אומדן כאב בכל גיל. כאשר הילד מסוגל לדרג את עוצמת הכאב לפי סרגל פרצופים או באמצעים אחרים - יש להסתמך על אומדן זה. כאשר הילד אינו מסוגל לדווח בעצמו - אם מפאת גילו או מצבו - יש להשתמש בכלי המתאים לילד. קיימים כלים שונים[9] לאומדן כאב מפגות ועד לגיל הוורבלי, שהותאמו למצבים רפואיים שונים ויש להתאימם למצב ולגיל הילד. יש לזכור, שלפי הנחיות משרד הבריאות יש לבצע אומדן כאב בכל חולה, כולל בילדים, בתדירות המתאימה למצבו.

אודות הטיפול התרופתי בילדים

תרופות רבות מוגבלות לשימוש מעל גיל 6 חודשים, 6 שנים או רק מגיל 14 שנים[2]. הסיבה לכך היא קושי בביצוע מחקרים פרמקודינמים ופרמקוקינטים בילדים וזהירות-יתר של מערכות הבריאות. ניתן להיות גמישים במצבים מסוימים תוך כדי מעקב אחר הספרות המקצועית. למשל - מתן אוקסיקוד או מורפין לתינוקות מאושר במשרד הבריאות מגיל 6 חודשים בלבד. במסגרת מעקב מוגבר (טיפול נמרץ) ניתן להשתמש בתרופות אלו בכל גיל, כאשר הכאב מצדיק את הטיפול וקיים מעקב המותאם לחולה[10].

אופיואידים

ילדים אינם חשופים יותר להתמכרות או לדיכוי נשימתי ממבוגרים. כמו כן, ילדים סובלים פחות מבחילה והקאה ומשימוש הרגלי (Addiction). אין להימנע משימוש באופיואידים בילדים הסובלים מכאב אונקולוגי, כאב חד לאחר ניתוח כולל טראומה וכאב כרוני שאינו מגיב לתרופות אחרות. ניתן להשתמש באופיואידים גם בילדים שאינם מאושפזים אך יש לרכז את הטיפול בידי רופא המכיר את הילד, המשפחה, התנאים והיכולת לעקוב אחר צריכת התרופה. **יש לזכור** שמספר הרצפטורים לאופיואידים ליחידת שטח גבוהה יותר בקרב תינוקות ולכן לאופיואידים כולל לאנדורפינים אנדוגניים (המופרשים כתוצאה ממציצה או ממתן סוכרוז בשילוב של מוצץ) יש יותר השפעה מאשר במבוגרים.

טרמדול

התרופה במתן IV אושרה במשרד הבריאות לשימוש בילדים מעל גיל שנה שאינם סובלים מהתוויות נגד (למשל פירכוסים) בעוד שהתכשיר למתן דרך הפה אושר לשימוש רק מגיל 14 שנים מסיבות היסטוריות. הפרמקוקינטיקה והפרמקודינמיקה של התרופה בילדים מאפשרת מתן בטוח באותה מידה של התכשיר בדרך הפה לילדים מגיל שנה.

NSAID

אף כי רוב התרופות בקבוצה זו (מלבד איבופרופן) מאושרות לטיפול רק מגיל 16-14 שנים, ניתן לשקול שימוש בילדים מגיל 10 שנים כאשר ההתוויה ברורה. כל שימוש חריג בתרופה דורש סקירת ספרות רלוונטית ושיקול דעת מומחים בעלי ניסיון בתרופות אלו. במקרים אחרים ניתן להשתמש באיבופרופן לכאב המלווה תהליך דלקתי בילדים מעל גיל 3 שנים.

אקמול

נחשבת עדיין התרופה הבטוחה ביותר לשימוש בכאב בילדים. יש לספק הוראות ברורות להורים כדי למנוע שימוש מוגזם, הרעלות ואי ספיקת כבד.

אופטלגין

בגלל החשש לפגיעה בלתי הפיכה במוח העצם, השימוש בתרופה זו אסור בארצות הברית וברוב ארצות אירופה. באוכלוסייה הישראלית, הסיכון לפגיעה בלתי הפיכה במוח העצם נמוך ביותר ולכן ניתן לנסות מתן אופטלגין לפני מתן אופיואידים בקרב ילדים הסובלים מכאב שאינו מגיב לאקמול ואיבופרופן.

אפידורל/PCA

בילדים הסובלים מכאב קשה ניתן לשקול טיפול באפידורל ממושך[11] (גם ביתי) או ב-PCA (Patient Control Analgesia)[12] כאשר קיימת ההתוויה מתאימה וניתן לבצע ניטור מתאים.

ילודים, פגים ותינוקות

באוכלוסיה זו יש להתחשב מחד בריכוז הנמוך יחסית של החלבון (לעיתים דורש מינון גבוה יותר להשגת השפעה זהה) ומאידך בפינוי כלייתי וכבדי נמוך יותר (הדורש לעיתים לרדת במינון למנה ולהעלות את המרווחים בין המנות).

הוראה קבועה ומסודרת[13]

אחת הסיבות הנפוצות לחוסר איזון כאב בילדים היא חוסר הוראה קבועה למתן סדיר של התרופה האנלגטית. כאשר הילד סובל מבעיה המלווה בכאב יש לדאוג שיקבל את האנלגטיקה בשעות קבועות כדי לשמור על רמת תרופה טובה בדם ולמנוע התפרצויות כאב הגורמות לסבל מיותר.

תסמונות כאב בילדים[14]

כאב במחלה חריפה קצרה

כאב מלווה מחלות רבות בילדים, החל מדלקת אוזניים השכיחה ביותר ועד לדלקות פרקים ומחלות דלקתיות של המעי. גם מחלות טריוויאליות כמו שלשול, שפעת ודלקת ריאות וירלית, מלווים בכאב שהוא למעשה הסימפטום שמביא את החולה לבדיקת הרופא. בכל מקרה של מחלה, במקביל לקביעת הטיפול במחלה, חייב הרופא להתייחס לכאב, להסביר להורים כמה זמן צפוי הכאב להימשך ואיך לטפל בו, כולל התאמת מינון האנלגטיקה למשקל הילד ותדירות המתן. כן יש להזכיר להורים שבמידה והכאב לא יחלוף תוך פרק זמן סביר עליהם לשוב לבדיקת הרופא.

כאב בעת מחלה ממושכת

כאשר קיימת אבחנה של מחלה ממושכת המלווה בכאב (או מחלה עם התקפים חוזרים) כמו דלקת פרקים, מחלה דלקתית של המעי, דלקת חוזרת של הלבלב וכדומה, יש להדריך את ההורים לטיפול נכון וקבוע בכאב מיד עם הופעתו. כמו כן מומלץ לטפל בתרופות נוגדות כאב בצורה סדירה בשעות קבועות ולא בשעת התפרצות כאב עז. אין לחשוש מתרופות "חזקות" כמו אופטלגין, טרמדול ואפילו אופיואידים במקרה הצורך. חשיבות איכות החיים של הילדים גדולה לעין ארוך מהסכנות שבמתן תרופות אלו באופן קבוע לאורך תקופה.

כאב בעת מחלה שאינה מאובחנת

מומלץ להתחיל טיפול בכאב מיד עם הגעת הילד לבירור רפואי, גם אם אין אבחנה וסיבה ברורה לכאב. גם כאשר תהליך האבחנה ממושך יש לטפל בסימפטום הכאב ולא לחשוש מ"טשטוש" הסימנים האחרים למחלה (החל מחשש לבטן חריפה ועד למחלות פרקים למיניהן). יש לטפל בכאב של הילד בהתאם לעוצמת הכאב הנמדדת (באמצעות סרגלים המותאמים לאוכלוסייה זו) גם במצבים שבהם סיבת הכאב אינה ידועה. קרוב לוודאי שקבלת אבחנה ברורה תסייע להתאמה טובה יותר של הטיפול.

כאב כרוני בילדים

קיימים סינדרומים רבים של כאב כרוני בילדים, חלקם דומים לסינדרומים שבמבוגרים אך לרוב המהלך והתגובה לטיפול שונים בילדים. כמו כן, יש סינדרומי כאב האופייניים יותר לילדים[15].

הסינדרומים הנפוצים ביותר הינם כאבי בטן וכאבי ראש[16], כאשר לעיתים קרובות לא ניתן למצוא סיבה "אורגנית" או פתולוגיה המסבירה את הכאב. עדיין יש לטפל בכאב בשילוב של מכלול תרופות: אנלגטיות, נוגדות פרכוס, נוגדות דיכאון במינון נמוך (אנלגטי), במקביל לטיפול לא תרופתי כפיזיותרפיה, טיפול התנהגותי וטיפול פסיכולוגי. לעיתים נדירות יש צורך בהזרקות ובחסמים עצביים.

מטרת הטיפול היא הפחתת עוצמת הכאב לדרגה המאפשרת תפקוד יום יומי מיטבי של הילד כולל יכולת לשחק, ללכת לבית הספר, להשתתף בחוגים ולקיים חיי חברה[17]. חשוב שהטיפול בילד הסובל מכאב כרוני יינתן על ידי צוות רב מקצועי במסגרת מרפאת כאב רב תחומית (מולטי-דיסציפלינארית)[18].

מצבי כאב מסוימים (כמו CRPS)[19] דורשים מסגרת ייחודית לטיפול בכאב בילדים מוקדם ככל האפשר, כדי למנוע מעבר לתהליך של "מחלת כאב כרוני" - מצב קשה לטיפול שבו ההחלמה המלאה נדירה יותר.

לסיכום

ילדים אינם מבוגרים קטנים. על המטפלים להכיר את התכונות הייחודיות שלהם ולהוות עבורם מגן מפני אירועים של סבל וכאב. מניעה וטיפול בכאב מהווים חלק מהפאזל הטיפולי ויש לאמוד אותם בכל מפגש של המטפל עם הפג, הילוד, התינוק, הילד והמתבגר. על המטפלים להקנות להורים ידע ומיומנויות בטיפול, כולל מתן תרופתי במנות הצלה בעת הצורך. כל אלה יאפשרו לילד ולמשפחתו איכות חיים וימנעו חרדה, חוסר אונים וכניסה למעגל ייאוש המוביל למבוי סתום.

טיפול מניעתי הינו סוגיה חשובה בקרב ילדים עם תלונות כאב חוזרות. חשיבות רבה יש למתן טיפול קבוע סביב השעון במחזוריות תקופתית, למניעת ההתפתחות של הכאב הכרוני ומניעת השלכות ארוכות טווח במערכת העצבים הפריפרית והמרכזית, העלולים לגרום לשינויים בתחושת הכאב.

טיפול בכאב מתמשך דורש טיפול רפואי מקצועי ושיקול דעת במתן סיוע, באמצעות הפניית הילד למרפאת כאב רב תחומית המתמחה בילדים.

ד"ר רחל אפרת ועידית רונן, היחידה לטיפול בכאב, מרכז שניידר לרפואת ילדים בישראל, פתח תקווה

רשימת מקורות

1. Zaltzer LK, Krell H. Pediatric pain management. Nelson Textbook of Pediatrics, 18th Ed. (2008) Saunders pub. Chap 77:475-484.
2. Conroy S, Peden V. Unlicensed and off label analgesic use in paediatric pain management. Paediatr anaesth 2001;11:431-436.
3. American Academy of Pediatrics, Committee on fetus and newborn, Committee on drugs, section on anesthesiology, section on surgery: Prevention and management of pain and stress in the neonate. Pediatrics 2000;105:545-561.
4. Fitzgerald M, Beggs S. The neurobiologyof pain: developmental aspects. Neuroscientist 2001;7:246-57
5. Weismal SJ, Bernstein B, Schechter NL Consequences of inadequate analgesia during painful procedures in children. Arch Pediatr Adolesc Med 1998;152:147-149.
6. Walker LS, Garber J, Van Slyke D, Greene JW. Long-term health outcomes in patients with recurrent abdominal pain. J Perdiatr Psychology 1995;20(2):233-245.
7. Apley J, Hale B. Children with abdominal pain: how do they grow up? Br Med J 1973;3:7-9
8. Howard RF. Current status of pain management in children . JAMA 2003;290:2464-2469
9. Wong DL, Baker CM. Pain in children: comparison of assessment scales. Pediatr Nurs 1988;14:9-17.
10. Berde CB, Sethna NF. Analgesics for the treatment of pain in children. NEJM 2002;347 (14):1094-1103.
11. Murrell D, Gibson PR, Cohen RC. Continuous epidural analgesia in newborn infants undergoing major surgery. J Pediatr Surg 1993;28:548-552
12. Berde CB, Lehn BM, Yee JD, Sethna NF, Russo D. Patient-controlled analgesia in children and adolescents: a randomized, prospective comparison with intramuscular administration of morphine for postoperative analgesia. J Pediatr 1991;118:460-466.
13. Gordon DB, Dahl J, Phillips P, Frandsen J, Cowley C, Foster RL, Fine PG, Miaskowski C, Fishman S, Finley RS: The use of as-needed range orders in the management of acute pain: a consensus statement of the American Society of Pain Management Nursing and the American Pain Society. Pain Manag Nurs 2004;5(2):53-58.
14. Goodman JE, McGrath PJ. The epidemiology of pain in children and adolescents: a review. Pain 1991;46:247-264.
15. Clark ME. Pediatric chronic pain: a position statement. . Americam Pain Society, Electronic newsletter (2006).
16. Zuckerman B, Stevenson J, Bailey V. Stonachaches and headaches in community sample of preschool children. Pediatrics 1987;79:677-682.
17. American Pain Society: Pediatric chronic pain: a position statement from the American Pain Society. American Pain Society Bull 2001;1
18. Lee BH, Scharff I, Sethna NF, McCarthy CF, Scott-Sutherland J, Shea AM, Sullivan P, Meier P, Zurackowski D, Masek BJ, Berde CB. Physical therapy and cognitive-behavioral treatment for complex regional pain syndromes. J Pediatr 2002;141:135-40.
19. Berde CB, Lebel A. Complex regional pain syndromes in children and adolescents - editorial review. Amesthesiology 2005;102 (2):252-255.