

# מדריך לטיפול בכאב

ממקור סרטני

מהדורה שלישית



האיגוד הישראלי  
לאונקולוגיה  
קלינית  
ורדיותרפיה



האגודה  
למלחמה  
בסרטן  
בישראל [ע"ר]





**חברת זו מוקדשת לזכרו של  
שמריהו לוינ ז"ל  
מנכ"ל מעבדות רפא בע"מ  
שותף אמיתי למניעת כאב**



**מדריך זה הוכן על-ידי:**

**מגר' רמה ספיר, מכון אונקולוגי, מרכז רפואי שערי צדק  
ד"ר נתן צ'רני, מכון אונקולוגי, מרכז רפואי שערי צדק**

תודה לד"ר רפי פפר, מנהל מכון רדיותרפיה במרכז הרפואי שיבא  
על תרומתו לכתיבת מהדורה זו.

מהדורה 3, 2007

שלום רב,

לעונג לי להציג בפניכם את הגרסה השלישית של המדריך לטיפול בכאב ממקור סרטני, שנכתבה ביוזמה משותפת של האגודה למלחמה בסרטן, האיגוד הישראלי לאונקולוגיה קלינית ומעבדות רפא בע"מ, על ידי ד"ר נתן צ'רני ומגר' רמה ספיר מהמכון לאונקולוגיה במרכז הרפואי שערי צדק בירושלים.

לד"ר נתן צ'רני, מומחה לאונקולוגיה קלינית וטיפול תומך בחולי סרטן שם בינלאומי בנושאי התמחותו. ד"ר צ'רני התמחה ברפואה פנימית ואונקולוגיה במלבורן אוסטרליה, והשתלם בטיפול בכאב אונקולוגי וטיפול תומך בסרטן במרכז הסרטן הידוע Memorial Sloan Kettering Cancer Center בניו יורק, ארה"ב. עלה ארצה הצטרף למכון לאונקולוגיה בשערי צדק בירושלים, והוא מנהל היחידה לטיפול פליאטיבי וחבר בקבוצת העבודה של האיגוד האירופאי לאונקולוגיה רפואית (ESMO). ד"ר צ'רני ערך את המהדורה השלישית של הספר: Oxford Textbook of Palliative Medicine כתב כ-50 מאמרים ו-30 פרקים בספרים בנושאי טיפול תומך.

מגר' רמה ספיר, רוקחת במקצועה, בעלת תואר שני במדעי הרפואה באונקולוגיה קלינית, היא בין המייסדים של היחידה לטיפול תומך וטיפול בכאב בבית החולים שערי צדק, ומרכזת המחקר ביחידה זאת. היא יצרה את הכלים להדרכת מטופלים בנושא טיפול בכאב והייתה מעורבת בסקרים על ידע וגישה של רופאים, אחיות ורוקחים בישראל בנושא טיפול בכאב בחולי סרטן. סקר שהווה את הבסיס לכתיבת המהדורה הראשונה של המדריך שלפניכם.

אני בטוח שהמדריך ייתן ביד האונקולוג הישראלי כלי עזר חשוב בהתמודדות עם כאב בחולה הסרטן.

אני מודה לאגודה למלחמה בסרטן ולמעבדות רפא בע"מ על יוזמתם לחידוש המדריך ולמחברים על המאמץ שהשקיעו במטרה לקדם את הטיפול בחולה הסרטן בישראל.

פרופ' יורם כהן

יו"ר האיגוד הישראלי לאונקולוגיה קלינית ורדיותרפיה



## תוכן עניינים

7	טיפול בכאב סרטני
10	תרשים מספר 1: תרשים זרימה לטיפול בכאב
11	הערכת כאב
13	דף אומדן כאב
17	טיפול תרופתי
18	תרשים מספר 2: הסולם האנלטי של ארגון בריאות העולמי WHO
19	תרופות אנלגטיות לא אפיואידיות
21	תרופות אנלגטיות אפיואידיות
26	תופעת לזואי הנגרמות ע"י אפיואידיים
28	דרכי מתן
33	טבלה 1: דרכי מתן או תרופות לא מומלצות לשימוש בטיפול בכאב סרטני
35	טבלה 2: תרופות אנלגטיות לא אפיואידיות
37	טבלה 3א: מינונים יחסיים של תרופות אנלגטיות אפיואידיות במבוגרים – כאב בינוני
39	טבלה 3ב: מינונים יחסיים של תרופות אנלגטיות אפיואידיות במבוגרים – כאב חזק
43	טבלה 4: דוגמאות לתוכנית טיטרציה של מינון מורפין בצורת המתן המקובלות
45	טבלה 5: תרופות משלימות לטיפול בכאב
46	טיפול קרינתי פליאטיבי
48	שיטות חודרניות לטיפול בכאב
51	טבלה 6: בחירת שיטת הטיפול המתאימה על פי מיקום הכאב
52	ספרות מומלצת
53	References
55	הערות





## טיפול בכאב סרטני | ●

**ח**דריך זה נועד לעזור לאנשי צוות רפואי בטיפול יעיל ע"י מתן כללים בסיסיים של אבחנה ומידע מהיר ותמציתי, על תרופות מתאימות לטיפול בכאב כרוני בכלל, ובכאב אונקולוגי בפרט.

כאב הוא אחד התסמינים השכיחים ביותר בקרב חולי סרטן. מחקרים מראים שכאב הוא תסמין המופיע אצל 30% מהחולים בשלב הטיפול הפעיל ואצל שני שלישי מהחולים בשלבים מתקדמים של המחלה.<sup>1-6</sup>

החמרה בכאב גורמת לפגיעה באיכות החיים של החולה, בתפקוד הגופני והנפשי, ובקשרים המשפחתיים והחברתיים שלו. ניתן להשיג שליטה טובה בכאב אונקולוגי אצל 90% מהחולים על ידי טיפול תרופתי. רק מיעוט מהחולים יזדקקו לטיפול בשיטות פולשניות מתוחכמות. טיפול יעיל בכאב מתבסס על ידע בסיסי בפתופיזיולוגיה של כאב, היכולת לאבחן תסמונת כאב, הכרת השיטות הטיפוליות הקיימות ותקשורת עם החולה ובני משפחתו. רק על סמך ידע זה ניתן לבחור בטיפול הנכון. הכלל המרכזי בטיפול תרופתי בכאב הוא שיש להתאים את התרופה לדרגת החוזק של הכאב על פי הסולם האנלגטי של ארגון הבריאות העולמי (תרשים מספר 2). בסוף המדריך מצורפת רשימת מקורות מומלצים לקריאה בנושא.



## הגישה הטיפולית המומלצת:

- א. שאל על כאב באופן שגרתי והערך כאב באופן שיטתי.
- ב. האמן שהחולה ובני משפחתו נותנים דיווח אמין על הכאב ועל מידת ההקלה בכאב.
- ג. בחר באפשרות הטיפולית המתאימה לחולה, למשפחתו ולמסגרת בה הוא נמצא.
- ד. תן טיפול בעתו, באופן הגיוני ומתואם.
- ה. אפשר לחולה ולמשפחתו להיות שותפים במהלך הטיפול.

## מחסומים בטיפול בכאב ממקור סרטני:

### I בעיות הקשורות בצוות המטפל:

- חוסר בידע על טיפול בכאב
- הערכה לא מספקת של הכאב
- הסתייגות הקשורה במגבלות החוק
- פחד מהתמכרות
- חשש מתופעות לוואי
- חשש מהתפתחות התרגלות ואובדן יעילות

### II בעיות הקשורות לחולה:

- הסתייגות מדיווח על כאב
- פחד שהכאב מסמל התקדמות והחמרה של המחלה
- חשש מלהיות "חולה רע"
- הסתייגות מנטילת תרופות והסטטוס הנלווה לכך
- פחד מהתמכרות
- חשש מתופעות לוואי בלתי ניתנות לטיפול
- חשש מהתרגלות לתרופות

### III בעיות הקשורות למערכת הבריאות:

- מתן עדיפות נמוכה לטיפול בכאב אונקולוגי
- חוסר תגמול מתאים
- מגבלות החוק על תרופות מבוקרות
- בעיות זמינות של תרופות וטיפולים



## הערכת כאב

כשלוך בהערכת כאב הוא גורם קריטי העלול להוביל לתת טיפול. בהערכת הכאב מעורבים הרופא, האחות והחולה והיא צריכה להתבצע:

- ברווחי זמן קבועים מהתחלת הטיפול
- בכל פעם שיש דיווח על כאב
- ברווחי זמן מתאימים אחרי התערבות פרמקולוגית או אחרת. למשל 15-30 דקות לאחר מתן פרנטרלי של תרופה או שעה אחרי מתן פומי של תרופה.

הערכת הגורם או הסיבה לכאב היא חיונית לצורך הטיפול. רופאים המטפלים בכאב סרטני צריכים להכיר את תסמונות הכאב הנפוצות כתוצאה מפגיעה עצבית היקפית. אבחון וטיפול מוקדם בתסמינים אלו יכול להפחית את התחלואה הקשורה בכאב שלא הוקל.

## הערכה ראשונית:

מטרת ההערכה הראשונית היא לאפיין את הכאב ע"י מיקום, עוצמה, וסיבה/מקור.

### הגורמים המרכיבים הערכה ראשונית:

- היסטוריה רפואית מפורטת
- בדיקה פיזיקלית
- הערכה פסיכו-סוציאלית
- הערכה אבחנתית; שלב המחלה ומטרות הטיפול.

## דווח עצמי של המטופל:

דווח המטופל הוא המרכיב המרכזי של הערכת כאב. על מנת לשפר את איכות הטיפול בכאב בכל המסגרות על המטפלים ללמד את משפחות החולים להשתמש בכלי הערכת כאב בבית המטופל. על המטפל לעזור למטופל בתיאור הכאב.

- **כאב:** האזן לתיאור המטופל על סוג הכאב, אופי הכאב (שורף, דוקר, צורב וכו') והגורמים לו. דוגמאות של סקלות לדווח עצמי של עוצמת הכאב, תיאוריות ומספריות, נמצאות בעמוד הבא של המדריך.
- **מיקום:** ברר עם החולה את המיקום המדויק של הכאב בגופו. אפשר להשתמש בתרשים גוף כמו בדוגמא שבבעמוד הבא.
- **עוצמה ותדירות:** עודד את המטופל לנהל יומן כאב שבו יתעד את עוצמת הכאב בפרק הזמן שבין הביקורים (נוגע בעיקר לחולים אמבולטורים).
- **גורמים מקלים ומחריפים:** תעד את התגובה לטיפול בתיק הרפואי.
- **תגובה קוגניטיבית לכאב:** שים לב להתנהגויות המעידות על כאב אצל חולה שיש לו פגיעה קוגניטיבית או הפרעות בתקשורת הנובעות מבעיות השכלה, שפה, רקע אתני, או רקע תרבותי. השתמש בכלי הערכה פשוטים.
- **מטרות השליטה בכאב:** תעד את השיטה להערכת כאב המועדפת לחולה. תעד את מטרת היעד בטיפול כניקוד על סקלת כאב.

## הערכה במעקב:

המשכיות בהערכת כאב היא חיונית. שינוי בהתנהגות או בהתפתחות של כאב צריכה לעורר אבחנה מחודשת ושינוי בתוכנית הטיפולית. המשך הכאב מצביע על הצורך לשקול אפשרות של גורמים נוספים הקשורים בהתקדמות המחלה ואפשרויות טיפוליות חלופיות (אולי יותר פולשניות).

# דף אומדן כאב

## Brief Pain Inventory (short form)

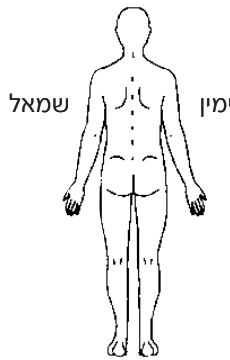
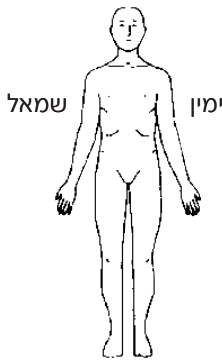
תאריך \_\_\_\_\_ שעה \_\_\_\_\_:

שם פרטי \_\_\_\_\_ שם משפחה \_\_\_\_\_ ת.ז. 

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

1. במהלך חיינו, רובנו חשים מפעם לפעם כאב (כמו כאב ראש קל, כאב מנקה וכאב שיניים). האם חשת היום כאב שונה מסוגי הכאב הרגילים?

כן  לא

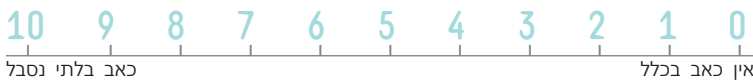


2. צבע בתרשים שלפניך את האיזורים בגופך בהם את/ה חש/ה כאב. סמן/י ב-x את האיזור הכואב ביותר:

3. דרג/י את הכאב **החזק ביותר** שחשת במהלך 24 השעות האחרונות. הקף/י בעיגול את המספר המתאר הכי טוב עוצמת כאב זו:



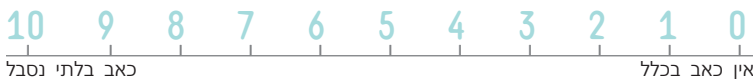
4. דרג/י את הכאב **החלש ביותר** שחשת במהלך 24 השעות האחרונות. הקף/י בעיגול את המספר המתאר הכי טוב עוצמת כאב זו:



5. דרג/י את **עוצמת הכאב הממוצעת** שחשת במהלך 24 השעות האחרונות. הקף/י בעיגול את המספר המתאר הכי טוב עוצמת כאב זו:



6. דרג/י את הכאב שאת/ה חש/ה **כעת**. הקף/י בעיגול את המספר המתאר הכי טוב עוצמת כאב זו:



7. איזה טיפול או תרופות את/ה מקבל/ת לטיפול בכאב שלך?

---

---

---

8. סמני/ את האחוז המשקף את מידת ההקלה בכאב ב-24 השעות האחרונות מקבלת הטיפול:



9. באיזו מידה הפריע לך הכאב לפעילויות במהלך 24 השעות האחרונות? הקף/י בעיגול את המספר המתאים ביותר לתיאור מידת ההפרעה שהכאב גרם לך:

א. פעילות כללית



ב. מצב הרוח



ג. הליכה



ד. עבודה שגרתית (כולל עבודה מחוץ לבית ובתוך הבית)



ה. תקשורת עם אנשים אחרים



ו. שינה



ז. הנאה מהחיים



נספח מס' 1 :  
סקלות הערכת עוצמת כאב

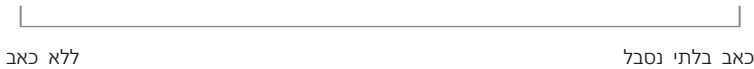
1. סקלה פשוטה לתיאור מילולי:



2. סקלה מספרית לתיאור עוצמת כאב:



3. Visual Analogue Scale (VAS):



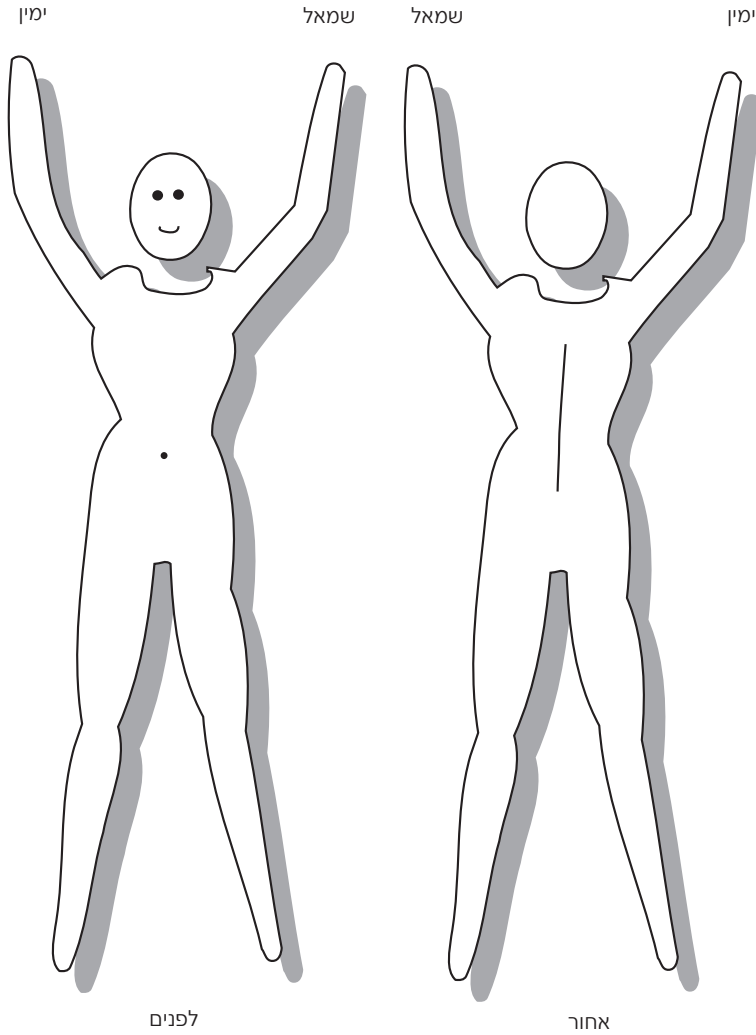
בשיטה זו החולה מסמן את עוצמת הכאב שהוא חש והמטפל מודד בסרגל את אורך הקו לקבלת מספר המתאר את עוצמת הכאב.

Source: Dr. Charles Cleeland, Anderson Cancer Center, Pain Research Group Houston, TX



נספח מס' 2:

## תרשים גוף לסימון מיקום הכאב



## טיפול תרופתי

הטיפול הפרמקולוגי הוא אבן היסוד של הטיפול בכאב סרטני. הוא יעיל, בטוח, בדרך כלל פועל במהירות, וזול יחסית.

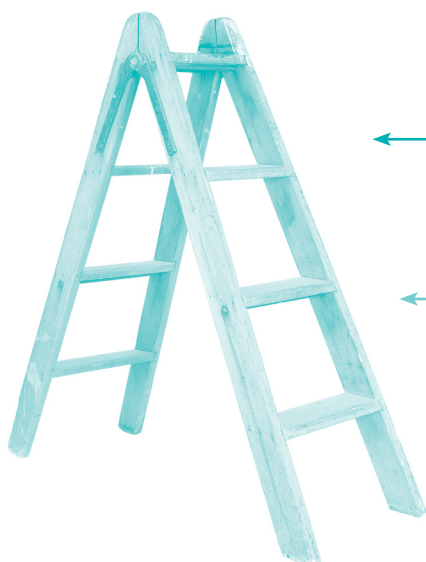
עקרון מרכזי בשימוש בתרופות לטיפול בכאב אונקולוגי הוא התאמה אישית של התוכנית הטיפולית לחולה.

גם בתרופות מאותה קבוצה פרמקולוגית, תתכן שונות אישית של פעילות ותופעות לוואי. הטיפול הפרמקולוגי המומלץ מבוסס על הסולם האנלגטי של ארגון הבריאות העולמי - WHO (תרשים 2). על-פי סולם שלושת השלבים מומלץ להחליף טיפול לתרופה השייכת לאותו שלב לפני שעוברים לטיפול בתרופות השייכות לשלב הבא.

- מומלץ להשתמש בצורת המתן הפחות חודרנית ובתזמון הנוח ביותר.
- לכאב קל עד בינוני מומלץ על שימוש בתרופות אנלגטיות לא אופיואידיות (שלב ראשון) כמו: Paracetamol, Aspirin, Dipyron, Non-steroidal anti-inflammatory (NSAID).
- אם הכאב ממשיך או מתגבר, מומלץ לעבור לשימוש באופיואיד משלב שני בסולם.
- אם הכאב ממשיך או מתגבר, מומלץ לעבור לאופיואיד משלב שלישי בסולם האנלגטי.

- בכל שלב ניתן להוסיף טיפול בתרופות משלימות - adjuvants כגון: סטרואידים, נוגדי דיכאון, ביספוספונטים-ראה פירוט בהמשך.
- מומלץ לקבוע לוח זמנים למתן טיפול קבוע - נטילת התרופות על פי עקרון של מתן "סביב השעון" ולאפשר נטילת "מנות הצלה" (rescue doses) על פי הצורך למקרים של פריצת כאב.
- מומלץ לשתף את המטופל ומשפחתו בתכנון תוכנית הטיפול.

## תרשים מס' 2: | הסולם האנלגטי של ארגון הבריאות העולמי (WHO)



3) אופיואידים לטיפול בכאב חזק  
-/+ תרופות משלימות

← כאב חזק

2) אופיואידים לכאב בינוני עד חזק  
-/+ תרופות משלימות

← כאב בינוני

1) נוגדי כאב לא אופיואידים  
-/+ תרופות משלימות

← כאב קל



## תרופות אנלגטיות | ● לא אופיואידיות (Non-opioid analgesics)

**ה**תרופות מקבוצה זו מתאימות לטיפול בכאב חלש כאשר הן ניתנות לחוד. בשילוב עם אופיואידים משלב שני הן יכולות להתאים לטיפול בכאב בינוני. התרופות המשתייכות לקבוצה זו הן הטרוגניות מבחינה כימית אבל בעלות תכונות פרמקולוגיות משותפות.

בניגוד לאופיואידים, לתרופות מקבוצה זו יש "אפקט-גג" (ceiling effect) והן אינן גורמות להתרגלות (tolerance), או לתלות פיזית. הפעילות הפרמקולוגית שלהן היא כנראה היקפית.

שימוש בטוח בתרופות אלו דורש בקיאות בתופעות הלוואי האפשריות והטיפול בהן.

- **מינון:** תגובת המטופל היא המדד למינון יעיל. במקרה ולא מושגת שליטה בכאב במינון המקסימלי של אחת מהתרופות, יש לנסות להחליף את הטיפול לתרופה אחרת מאותה קבוצה.
- **דרך מתן:** רצוי להשתמש בתכשירים למתן פומי (טבליות, כמוסות, או תמיסות/סירופים). במידה והמטופל אינו מסוגל לבלוע, סובל מבחילות

והקאות או דלקת ריריות הפה, ניתן להשתמש במתן רקטלי.

- **התוויות נגד:** אין להשתמש ב-NSAID בחולים עם טרומבוציטופניה, פגיעה בתפקוד הטסיות או במנגנון הקרישה.

- **תופעות לוואי אחרות:** הרגשת אי נוחות במערכת העיכול, כשל-כיליתי, הפרעה בתפקודי כבד, דימום, כיב פפטי. ניתן להגן בפני פגיעה בקיבה על ידי הוספה של Famotidine (H2 blocker) או Misoprostol (Prostaglandin E1).

מאחר וה-NSAIDs בעלות דרגת קישור גבוהה לחלבון, יש סיכון לשינוי בפעילות וברעילות של תרופות אחרות הניתנות במקביל.

- ההשפעה הכליתית והקרדיווסקולרית של NSAIDs הוא מאפיין קבוצתי תלוי מינון.

השפעה זו יכולה לתרום לסיכון ארוך טווח לפתח הפרעות קרדיווסקולרית המידע הקיים כיום לא מראה שחסימה סלקטיבית של רצפטורים מסוג COX II כשלעצמה היא מרכיב משמעותי בהגדרת הסיכון.

מומלץ להשתמש ב-NSAIDs במינון האפקטיבי הנמוך ביותר ולמשך הזמן הדרוש לצורך הטיפול.

- קיימת נטיה מוגזמת לחשוש מפני האפשרות לפתח Agranulocytosis בשימוש ב-Dipyrrone. זו תופעה נדירה שאיננה תלויה במינון ואינה מצדיקה הימנעות משימוש בתרופה יעילה, זמינה וזולה יחסית.

- בחולים שזקוקים לטיפול ב-Dipyrrone למשך מעל שבוע מומלץ לעשות ספירת דם לבדוק שאין עדות לנויטרופניה. במקרה נדיר של נויטרופניה, צריך להפסיק את הטיפול באופן מיידי ולהתייעץ עם רופא המטולוג. במקרה של נויטרופניה, הבעיה ניתנת לטיפול ע"י מתן של G-CSF.



## תרופות אנלגטיות אופיואידיות | ● Opioid analgesics

**א**ופיואידים הם קבוצת התרופות העיקרית לטיפול בכאב בינוני וחזק. בשימוש ממושך באופיואידים צפויה התפתחות של תלות פיזית המוחלפת לעתים קרובות בטעות, בתלות פסיכולוגית או התמכרות הבאה לידי ביטוי בשימוש לרעה בתרופות אלו. החלפה מוטעית זו בין שתי התופעות עלולה לגרום לרישום, שימוש ואספקה לא יעילים של תרופות המשתייכות לקבוצת האופיואידים. התוצאה הסופית היא של תת-טיפול בכאב. רופאים מסתייגים לעתים קרובות מרישום מינונים גבוהים של אופיואידים לחולים עם מחלה מתקדמת מתוך חשש להופעת תופעות לוואי. חשש הרופאים לגרום לקיצור חיי החולה בגלל עליה במינונים, הוא חסר ביסוס ברוב המקרים. על הרופא מוטלת אחריות להיטיב עם המטופל ע"י רישום מנות מתאימות של אופיואידים על מנת להביא להקלת מכאוביו לעיתים תוך סיכון מחושב של גרימת תופעות לוואי.

**אופיואידים:** מבחינת הפעילות הפרמקולוגית והרצפטורים אליהם הם נקשרים, מקובל לסווג את האופיואידים לשלוש קבוצות:

• **אגוניסטים טהורים כמו מורפין:** Morphine-like agonists

קבוצה זו כוללת את:

Codeine, Oxycodone, Methadone, Fentanyl, Morphine, Hydromorphone.

חומרים אלו נקראים אגוניסטים טהורים מפני שפעילותם עולה ככל שעולים במינון ללא אפקט גג-"ceiling effect" ואינה מבוטלת ע"י אגוניסט אחר הניתן בו זמנית.

• **אגוניסטים חלקיים:** Partial Agonists

קבוצה זו כוללת תרופות כמו: Buprenorphine (Butrans) שהן בעלות אפקט גג.

• **אגוניסטים-אנטגוניסטים מעורבים:** Mixed Agonists-Antagonists

תרופות בקבוצה זו הן חסרות פעילות בקישור לרצפטור אחד ובעלות פעילות בקישור לרצפטור אחר. תרופות אלו אסורות לשימוש בחולים המטופלים כבר באגוניסט בגלל האפשרות לגרום לתופעות גמילה ולכאב. לקבוצה זו שייכים Pentazocine, Nalbuphine. פעילותם מוגבלת ע"י אפקט גג התלוי במינון.

### טיטרציה:

על מנת לקבל שינוי משמעותי בתגובה יש להוסיף או להפחית את המנה הבאה לפחות ב- 25-50% מהמנה הנוכחית.

### החלפת דרך המתן:

כאשר עוברים ממתן פומי למתן רקטלי, יש להתחיל באותה המנה שנתנה פומית ולהעלות את המינון בתכיפות ובזהירות.

כאשר עוברים ממתן פומי למתן פרנטרלי או למתן תת-עורי יש להפחית את המינון ביחס המתאים ולהפך.

## לוח זמנים:

יש להימנע מחזרת הכאב ע"י מתן התרופות באופן המשכי - סביב השעון - תוך התחשבות במשך הפעילות המשוער של התרופה.

## הגדרות הקשורות בשימוש באופיואידים לטיפול בכאב<sup>16</sup>:

### הפסקת טיפול באופיואידים:

כאשר החולה הפסיק לחוש כאב, כתוצאה מהצלחת הטיפול או כתוצאה מתגובה לטיפול פליאטיבי כמו הרס / חסימה של העצב, יש להפחית במינון בהדרגה כלומר להפחית את המנה היומית ב- 25% כדי למנוע תופעות גמילה.

### טיפול באופיואידים באוכלוסיות מיוחדות:

יש לשים לב להנחיות מיוחדות עבור חולים קשישים, ילדים, חולים עם הפרעות פיזיות או קוגניטיביות, וכן חולים עם נטיה להתמכרות. יש לציין שהסיכוי לפתח התמכרות תוך שימוש בטיפול בכאב כרוני הוא נמוך ביותר (1:1000)<sup>7</sup>

### טבילות (Tolerance):

טבילות היא מצב בו מינון שהיה בו כדי לשכך כאב אינו מספיק עוד לאותו כאב ומחייב הגדלת המנה. זו תופעה שונה מהתמכרות.

יש להתחשב בשימוש הקודם באופיואידים כולל Methadone בעת חישוב המינון המתאים. חולה שטופל קודם באופיואידים עשוי להזדקק למנה התחלתית גבוהה יותר מחולה נאיבי לאופיואידים.

### התמכרות (Addiction)

התמכרות הינה מחלה ראשונית, נירוביולוגית כרונית, המושפעת מגורמים גנטיים פסיכוסוציאליים וסביבתיים, ומתאפיינת באחת או יותר



מהתופעות הבאות: שימוש כפייתי בתרופה (למרות הנזק שהיא גורמת למשתמש ו/או לסביבתו), חוסר שליטה בשימוש בתרופה ותשוקה לתרופה שלא למטרות שיכור כאבים.

- שיעור ההתמכרות לאופיואידים בקרב מטופלים המקבלים טיפול חולף או כרוני הינו נמוך מאוד:
- נמצא שמתוך 11,882 מאושפזים שנטלו מורפין לפחות פעם אחת, רק ארבעה (0.03%), פיתחו מצב של התמכרות.<sup>17</sup>
- מתוך 10,000 חולים שקיבלו אופיואידים לשיכור כאבים מכוויות, לא נצפה אף מקרה התמכרות.<sup>18</sup>

### תלות פיזית (Physical Dependence)

מצב שבו מתפתחת הסתגלות פיזיולוגית לתרופות מקבוצות מסוימות כולל אופיואידים, חוסמי  $\beta$  וסטרואידים.

- תלות פיזית מתאפיינת בהופעת תופעות גמילה בעת הפסקה פתאומית של נטילת התרופה, הפחתה מהירה של המינון ו/או כתגובה לנטילת תרופה אנטגוניסטית.
- תופעות גמילה של אופיואידים כוללות: הזעה, אישונים מורחבים, שלשולים, חרדה ועוד.
- נדיר שתלות פיזית מהווה בעיה במסגרת קלינית במידה והפסקת השימוש באופיואידים, הן בכאב חריף והן בכאב סרטני, נעשית בהתאם להנחיות באופן הדרגתע שמונע את תופעות הגמילה.

### אופיואידים לטיפול בנאב בינוני (Opioids for Moderate Pain)

על פי המלצת ה-WHO המקורית, בחולים עם כאב בינוני מומלץ לטפל בתכשירים המכילים שילוב של תרופה לא-אופיואידית כמו paracetamol או aspirin יחד עם אופיואיד: Oxycodone, (CodAcamol) codeine (Percocet), או propoxyphene (Algolysin Forte).

המינונים היומיים המקסימליים של תכשירים אלו מוגבלו למינון היומי

המקסימלי של המרכיב הלא-אופיואידי שבתכשיר. (למשל 4000 מ"ג של paracetamol ביממה).

בשנים האחרונות נכנסו לשימוש פורמולציות חדשות של אופיואידיים בשחרור מבוקר שמקלות הנטילה של תרופות אופיואידיות כמו תכשירים של tramadol, oxycodone, morphine, ו-tramadol.

תכשירים אלו קיימים במינונים שמאפשרים שימוש בטיפול בכאב בינוני. יתרון השימוש בתכשירים אלו הוא בכך שאין הגבלה של מינון יומי מקסימלי, וכן שבעת התגברות הכאב אין צורך בהחלפת התרופה- אפשר להמשיך להשתמש באותה התרופה תוך התאמת המינון.

Tramadol תרופה בעלת פעילות אנלגטית מרכזית בשני מנגנוני פעילות:

1. קישור לקולטנים אופיואידיים
2. עיכוב הקליטה (uptake) של noradrenaline ושל serotonin

לתרופה פעילות אנטי נוסטיפטיבית המתווכת גם במנגנון אופיואידי וגם במנגנון לא-אופיואידי.

הזיקה של tramadol לקולטנים האופיואידיים מסוג  $\mu$  היא חלשה בהרבה מזו של morphine. למרות הקישור לקולטנים האופיואידיים, תופעות הלוואי הקשורות במערכת הנשימה ובמערכת הקרדיווסקולרית הן אינן משמעותיות במרבית המטופלים.

Tramadol היא תרופה המתאימה לטיפול בכאב בינוני. מינון יומי מירבי 400mg.



## תופעות לוואי הנגרמות על ידי אופיואידים

וות רפואי העוקב אחרי חולים הנמצאים בטיפול ממושך באופיואידים צריך להיות מודע לתופעות הלוואי האפשריות תוך כדי הטיפול ולהכיר את השימוש הנכון בתרופות משלימות לטיפול בתופעות אלו.

### • עצירות:

מאחר וזו תופעת לוואי ודאית, יש להתחיל בטיפול מונע בעצירות במקביל להתחלת הטיפול באופיואידים. מומלץ על שימוש קבוע במשלשלים קלים כמו Docusoft (Docusate Sodium) או (Polyethylene Glycol) Peglax. במקרה של עצירות קשה, יש להוסיף תכשירים סטימולנטים/ קטרקטיים כמו: Bisacodyl, ותכשירי Senna או Hyperosmotic Agents כמו Glycerine, Lactulose.

### • בחילה והקאה:

במרבית המקרים התופעות הללו חולפות לאחר 10-14 יום מתחילת הטיפול. מומלץ להשתמש בתכשירים נוגדי בחילה כמו Phenothiazines או Metoclopramide ולעקוב אחרי התפתחות נימנום יתר.

- **נמנום ובלבול:**

במרביית המקרים תופעות אלו חולפות לאחר יומיים שלושה מתחילת הטיפול. במצבים בהם נמשכות מעבר לכך ניתן לטפל בבלבול ע"י הפחתת המנה תוך כדי העלאת תדירות המתן של האופיואיד או לשקול הוספת Haloperidol. לטיפול ביתר נמנום ניתן להשתמש בממריצים (stimulants) כמו Methylphenidate או Pemoline. (ראה עמוד 44).

- **מינון יתר תת-חריף (Subacute Overdose):**

תופעה הרבה יותר שכיחה ממינון יתר חריף המתבטאת בהתגברות הדרגתית של נמנום ודיכוי נשימתי. במקרה כזה יש לדלג על מנה או שתיים של התרופה עד להעלמות התופעות ולאחר מכן להפחית את המנות הבאות ברבע (25%).

- **דיכוי נשימתי: – נדיר בשימוש פומי**

בשימוש ממושך באופיואידים מתפתחת בדרך כלל התרגלות (tolerance) לדיכוי נשימתי הנגרם ע"י התרופה. במקרה של דיכוי נשימתי, יש להשתמש באנטגוניסט - Naloxone. מבצעים טיטרציה הדרגתית תוך עליות קטנות במינון כדי להביא לשיפור מצב הנשימה. יש להמשיך במעקב אחר החולה אחרי חלוף האירוע.

- **תופעות לוואי אחרות – נדירות:**

יובש בפה, עצירת שתן, שינוי בתפקוד קוגניטיבי, dysphoria, הפרעה בשינה, הפרעה בתפקוד מיני וכן הפרשה לא תקינה של Antidiuretic Hormone ב-Myoclonus ניתן לטפל ע"י הוספת Clonazepam (0.5mg X 2).



## דרכי מתן

**ה**מתן הפומי היא דרך המתן המועדפת. כאשר אין אפשרות למתן פומי, רצוי לבחור בדרך מתן חלופית - כמה שפחות פולשנית. את דרכי המתן הפרנטרליות יש לשמור רק למקרים בהם לא ניתן להשתמש בדרך אחרת.

מומלץ לנסות מתן של אופיואידים שונים לפני שבחרים להחליף את דרך המתן ולעבור לשיטות הרדמה, נאורוכורגיה או שיטות פולשניות אחרות.

### • מתן רקטלי:

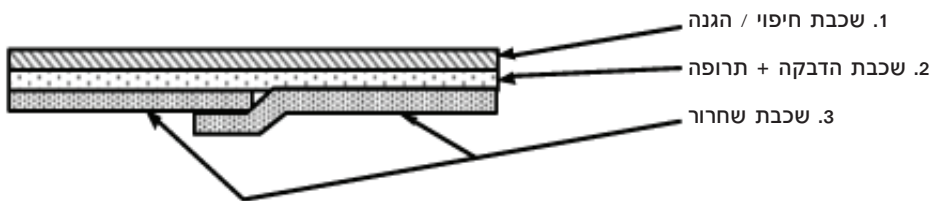
זו דרך בטוחה, זולה ויעילה למתן אופיואידים ותרופות לא-אופיואידיות לחולים הסובלים מבחילות והקאות. דרך זו אינה מתאימה לחולים הסובלים משלשול, או חולים עם נגעים אנאליים או רקטלים. כמו כן, זו דרך בלתי מתאימה לחולים עם טרומבוציטופניה או נויטרופניה. לא רצוי לבחור בדרך מתן זו בחולים שאינם מסוגלים או רוצים להכניס פתילות בעצמם.

### • מתן טרנס-דרמלי (מדבקות)

זו דרך שתתאים לטיפול בכאב יציב כאשר אין דרישה או ציפייה לשינויים מהירים ברמת האלחוש. זו אינה דרך מתן מתאימה במקרה שדרושה בו טיטרציה מהירה.

התכשירים הקיימים בארץ בצורת מתן זו הוא Durogesic, Butrans (Fentanyl TTS) Fenta,

בשנת 2005 הוכנסו לשימוש בארץ מדבקות Buprenorphine, Fentanyl TTS בהן שחרור החומר הפעיל מבוסס על טכנולוגיה שונה. טכנולוגיה זו נקראת: Transdermal Matrix System.



במדבקות מהסוג החדש, החומר הפעיל מומס לחלוטין בתוך הפורמולציה החצי מוצקה של החומר המרכיב את שכבת ההדבקה.

מבחינת הסבילות, הפרמטרים הפרמקוקינטיים והיעילות נמצא ששתי המערכות יעילות באותה המידה.

**יתרונותיה של המדבקה מסוג ה-Matrix:** המדבקה קטנה יותר והיא פחות גורמת לגירוי העור במקום ההדבקה. מאחר ואין בה חומר חופשי, יש פחות סיכון לשימוש בלתי חוקי בשאריות לאחר סיום השימוש לצרכים תרפויטיים.

בסוף שנת 2006 נרשם בארץ תכשיר חדש של Buprenorphine המבוסס על טכנולוגיה ה-matrix בשם Butrans.

### • הזרקה או הזלפה:

מתן תוך ורידי או תת-עורי היא דרך יעילה למתן אופיואידים וגם תרופות נוספות.

יש להמנע מהזרקה תוך שרירית (IM) הגורמת כאב נוסף לחולה ואיננה אמינה מבחינת מידת הספיגה.

בהזרקה תוך ורידית, ניתן להגיע להתחלה מהירה בהשפעה, אבל משך הפעולה במתן זה הוא קצר יחסית.

כאשר יש לחולה עירוי למתן תרופות או טיפולים אחרים, ניתן להמשיך להשתמש בדרך זו למתן הזלפה ממושכת של אופיואידים.

### • מתן תת עורי:

מחקרים הוכיחו שהזלפה תת-עורית של מורפין יעילות טובה בהשוואה להזלפה של מורפין דרך הוריד כטיפול בכאב כרוני. עירוי תת-עורי ניתן להתחיל ע"י אחות ללא צורך ברופא או באחות בעלת הרשאה מיוחדת להכנסת עירוי<sup>19</sup>.

מבחינה תופעות הלוואי, ההבדל היחיד בין שתי צורות המתן הוא שבהזלפה התת-עורית יש שכיחות גבוהה יותר של גרוי מקומי המצריך החלפת מקום העירוי.

לגבי שימוש במתן תת-עורי למתן מנות Bolus: גם במקרה שנידרשת הזרקה מיידית של מנת מורפין אפשר להשתמש בהזרקה תת-עורית דרך פרפרית. אפשרות זאת נבדקה גם במטופלים זקנים לאחר ניתוח והוכחה כיעילה.<sup>20</sup>

כאשר אין עירוי זמין, אפשר להשתמש במתן עירוי תת-עורי. זו דרך מעשית למתן אופיואידים במסגרת אשפוז בבית החולים וגם במסגרת אמבולטורית.

### • אורל טראנס מוקוזאל (Oral Trans Mucosal)

צורת מתן זו מתאימה לתרופות ליפופיליות בלבד. מבין האופיואידים הנמצאים בשימוש ה- Methadone וה- Fentanyl הינם חומרים ליפופילים הנספגים היטב דרך המוקוזה. (ניתן לתת מתדון סירופ תת-לשוני).

- התכשיר המסחרי היחיד הקיים בצורת מתן זו הוא - ACTIQ - "סוכריה על מקל" של Fentanyl.



- **שימוש ב- (PCA-Patient Control Analgesia):**

השימוש ב-PCA מאפשר לחולה להיות שותף לטיפול בכאב. בעזרת משאבת ה-PCA החולה יכול באופן עצמאי לאזן את הכאב ע"י מתן מנות תרופה נוספות לפי הצורך. משאבת ה-PCA היא קטנה וקלה יחסית ומאפשרת ניידות לחולה. ניתן לחבר למשאבה סט עירוני למתן פרנטרלי או תת-עורי.

- **מתן תוך שדרתי (Intraspinal):**

יש לשקול שימוש בדרך מתן חודרנית זו רק בחולים שכאבם לא נשלט בדרכים אחרות או במקרה של אי הצלחה בהתגברות על תופעות הלוואי. לשימוש בדרך זו דרושות מיומנויות מיוחדות של מומחה ותנאים מיוחדים של המערכת. ההתוויה העיקרית לשימוש במתן תוך-שידרתי היא כאב בלתי נסבל ובלתי נשלט בחלק הגוף התחתון. ניתן להשיג הקלה מלאה בכאב מבלי לפגוע ביכולת התנועה, התחושה וללא חסימה סימפטטית.



השריית תופעות גמילה, יש להגביל את השימוש למקרים של דיכוי נשימתי מסכן חיים.	NALOXONE	<b>ANTAGONIST</b>	
יעילות נמוכה ביחס לסיכון לגרום לתופעות לוואי	PETHIDINE + PROMETHAZINE	<b>שילובים</b>	
השפעה אנלגטית לא מוכחת. יתר נימנום שמגביל את מינון האופיואידים.	BARBITURATES BENZODIAZEPINES	<b>SEDATIVE/HYPNOTIC</b> בנפרד	
השפעה אנלגטית לא מוכחת פרט למקרים ספורים של כאב עצבי. יתר נימנום שמגביל את מינון האופיואידים.	BENZODIAZEPINES ALPRAZOLAM - כמו	<b>ANXIOLYTICS</b> בנפרד	

## טבלה 4: דרכי מתן או תרופות לא מומלצות לשימוש בטיפול בכאב סרטני

הסיבה	הדרך / התרופה
<p>קואב, ספיגה לא צפויה/אמינה, לא לשימוש בילדים, חולים עם נטייה לפתח Dependent Edema, חולים עם טרומבוציטופניה.</p>	<p>מתן תוך שרירי (IM)</p>
	<p>קבוצה</p>
	<p>התרופה</p>
<p>זמן פעילות קצר: 2-3 שעות, מתן חוזר וממושך עלול לגרום לרעילות מערכת העצבים המרכזית - (רעד, בלבול, התכווצויות).</p>	<p><b>OPIOIDS</b></p>
<p>סיכון להשריית תופעות גמילה בחולים המטופלים באופיואידים, אפקט-גג (ceiling effect), סיכוי לגרימת תופעות פסיכו-מימטיות לא נעימות כמו - Dysphoria, Hallucinations</p>	<p>PENTAZOCINE NALBUPHINE</p> <p><b>OPIOID-AGONIST ANTAGONIST</b></p>

200mg ניתן לקנות טבליות של ללא מרשם רופא	4200	שעות 6 כל 400	ADEX 200, ARTOFEN, BRUFEN Tab. 200mg ARTOFEN, BRUFEN, IBUFEN Tab. 400mg ARTOFEN, IBUFEN Tab. 600mg	• IBUPROFEN
	200	שעות 8 כל 50	KETONAL Cap. 50mg ORUVAIL Cap. 200mg	• KETOPROFEN
	1000	שעות 12 כל 250	NAXYN, NAPROXI Tab. 250mg, 500mg NAXYN Sup. 500mg	• NAPROXEN
	200	שעות 12-8 כל 25 שעות 24-12 כל 75 פעם ביום 100	INDOMED, INDOVIS Cap. 25mg INDOTARD, INDOMED SR Cap. 75mg INDOMED Sup. 100mg	• INDOMETHACIN
	200	שעות 8 כל 25 פעם ביום 100	BETAREN, ABITREN, VOLTAREN Tab. 25mg, 100mg Sup. 50mg Inj. 75mg	• DICLOFENAC
לחולים עם היסטוריה של כיב פפטי	2000	שעות 12 כל 500	RELIFEX Tab. 500mg NABUCO Tab. 500mg	• NABUMETON
מותר לשימוש בחולים אסמטיים NSAIDs	400	שעות 12 כל 100	MESULID Caplet 100mg	• NIMESULIDE
במקרה של מחלת לב איסכמית פעולה לא מומלץ להשתמש בתרופה זו	400	200-100 פעמים ביום 2-1	CELEBRA / CELCOX Caps. 100mg/200mg	• CELECOBIX
	12		XEFO Tab. 4mg, 8mg	• LORNOXICAM

## טבלה 2: תרופות אנלגטיות לא-אופיואידיות - Non-Opioid Analgesics

הערות	מנה מקסימלית ב- mg ליום	מנת התחלה ב-mg	תכשירים	שם גנרי
מחייב זהירות בחולים עם אי-ספיקה כבדית	6000	4 כל 500 שעות	ABROL, ACAMOL, ALDOLOR, DEXAMOL Tab. 500mg/Sup. 500mg	• PARACETAMOL
	120		ARCOXIA Tab. 60mg, 90mg, 120mg	• ETORICOXIB
	6000	4 כל 500 שעות	ACETOSAL, ASPIRIN Tab. 500mg	• ASPIRIN
פחות טוקסי למערכת העיכול כ-ASPIRIN	1500	12 כל 500 שעות	DOLOBID Tab. 500mg	• DIFLUNISAL
מומלץ לבצע ספירת דם	8000	4-8 כל 500 שעות	OPTALGIN, NOVALGIN Tab. 500mg NOVALGIN Sup. 300mg OPTALGIN Drops 500mg/ml	• DIPYRONE
	1000		ETODOLAC Tab. 400mg ETOPAN Tab. 400mg Cap. 200mg, 300mg ETOPAN XL Tab. 400mg. 600mg	• ETODOLAC

<b>CODEINE</b>				<b>200mg</b>					
COD-ACAMOL CODABROL	Tab. 20mg Tab. 15mg					3-4	טבליה	קודאין בשילוב עם PARACETAMOL	
<b>PROPOXYPHENE</b>				<b>130mg</b>					
ALGOLYSIN FORTE, PROXOL-FORTE	Tab. 40mg Tab. 50mg					3-4	טבליה	בשילוב עם PARACETAMOL	
<b>TRAMADOL</b>				<b>120mg</b>					
TRAMADEX TRAMAL TRABAR	Tab. 50mg, 100mg Drops 100mg/ml Caplets 50mg					6-8	50mg	בחולים עם תפקוד כליתי ירוד (creatinin clearance <30ml/min) מינון יומי עד 200 מ"ג. בחולים עם תפקוד כבדי ירוד: מומלץ להת מנה כל 12 שעות	
<b>BUPRENORPHINE</b>				<b>20µg</b>					
BUTRANS TRANSDERMAL MATRIX PATCH	5µg/h, 10µg/h, 20µg/h					7 ימים	5µg	מומלץ להתחיל במינון נמוך של 5µg/h ולהעלות על פי הצורך	

טבלה 3א: מינונים יחסיים של תרופות

אנלגטיקות אופיואידיות במבוגרים

Dose equivalents for opioid analgesics

אופיואידים לטיפול בכאב בינוני		מנה יחסית ל-MORPHINE IV 10mg <sup>-</sup> Approximate equianalgesic dose				
שם גנרי/שם תכשיר	מינון	פרנטלי	פומי	משך פעולה בשעות	מנה התחלתית	הערות
<b>OXYCODONE</b>			<b>20mg</b>			
OXYCONTIN	Controlled Release Tab. 5mg, 10mg			1-2	10mg-20mg	בחולים ירודים יש להתחיל במינון של 5 מ"ג
OXYCOD	Immediate Release Syrup 2mg/ml			3-4	10mg-20mg	לטיפול וטיפול בכאב מתפרץ
PERCOCET PERCODAN	Tab. 5mg with paracetamol/aspirin			3-4	1-1½ טבליות	לטיפול וטיפול בכאב מתפרץ

<b>OXYCODONE</b>										
OXYCONTIN	Controlled Release Tab. 10mg, 20mg, 40mg, 80mg						<b>20mg</b>		8-12	10mg-20mg
OXYCOD	Immediate Release Syrup 2mg/ml								3-4	10mg-20mg
PERCOCET	Tab. 5mg with paracetamol/aspirin								3-4	טבליות - 1½
<b>FENTANYL</b>							<b>0.1mg</b>			
BEATRYL	Inj. 50µg/ml - 2ml 50µg/ml - 10ml						<b>0.3mg</b>			
DUROGESIC / FENTA Transdermal Patches	,12µg/hr, 25µg/hr 50µg/hr, 75µg/hr, 100µg/hr								48-72	ראה הסבר (עמוד 41)
ACTIQ Trans Mucosal	200µg, 400µg, 800µg, 1200µg, 1600µg									
<b>HYDROMORPHONE</b>							<b>1.5-2.0mg</b>			
PALLADONE INJ. Preservative Free	Inj. 10mg/ml 2ml								3-4	1-2mg
<b>METHADONE</b>							<b>5mg</b>			
SYR. METHADONE	Syr. 5mg/ml (0.5%) Syr. 50mg/ml (5%)									ראה הסבר (עמוד 41)

**CR** = CONTROLLED RELEASE

**IR** = IMMEDIATE RELEASE



## טבלה צבי המשך: מינונים יחסיים של תרופות אנלגטיות אופיואידיות במבוגרים -

Dose equivalents for opioid analgesics in adults

שם גנרי / שם תכשיר	מינון	IV morphine 10mg ל- Approximate equianalgesic dose	פונמי	מסך פעולה בשעות	מנה התחלתית
<b>MORPHINE</b>		<b>10mg</b>	<b>30mg</b>		
MCR UNO	CR Caps. 120, 200mg			24	
MCR	CR Tab. 10mg, 30mg, 100mg			8-12	ראה הסבר (עמוד 40)
MIR	IR Tab. 15mg, 30mg			3-4	
MSP	Supp. 5mg, 20mg			3-4	
INJ. MORPHINE Preservative Free	Inj. 10mg/ml - 1ml 20mg/ml - 5ml 100mg/5ml 5mg/5ml 1mg/2ml			3-4	



## Morphine

את הטיפול במורפין מתחילים בטיטרציה עם תכשיר בעל שיחרור מידי. מתחילים ב- 1/2 כדור עד כדור (7.5-15mg) של MIR כל 4 שעות וממליצים על נטילה של מנות נוספות - ("מנות הצלה") של 1/2 כדור עד כדור (7.5-15mg) לפי הצורך (עד מקסימום כל שעה) במידה ויש כאבים. כאשר מגיעים לאיזון כאב, מסכמים את סה"כ המנה היומית לה נזקק החולה ומחלקים ב-2 לקבלת המנה המתאימה של תכשיר לשחרור מושהה (MCR), אותה יקבל החולה פעמיים ביום. יש לאפשר נטילת "מנות הצלה" לפי הצורך בנוסף למנות הקבועות של MCR כדי לתת כיסוי למקרים של פריצת כאב.

**לדוגמא:** חולה שנטל כדור של MIR (15mg) כל 4 שעות ונזקק לעוד 2 מנות הצלה כדי לקבל הקלה בכאביו, צרך סה"כ 120mg של מורפין. כאשר נעבור לטיפול ב- MCR נרשום לחולה 60mg של MCR כל 12 שעות ונוסיף מנת הצלה של MIR(15mg) לפי הצורך.

**כאשר המנה היומית אינה מספקת להשגת שליטה טובה בכאב, יש להעלות את המינון ב- 30-50% על מנת לקבל שינוי משמעותי בתגובה.**

## OXYCODONE

בחולים שלא קיבלו בעבר אופיואידים מומלץ להתחיל את הטיפול ב- 10mg אוקסיקונטין כל 12 שעות. במידה וישנם כאבים מתפרצים יש לתת "מנת הצלה" - אוקסיקודון בשחרור מידי 50% - 25 מהמנה הקודמת של אוקסיקונטין.

במידה ויש צורך ביותר משתי מנות הצלה במשך 24 שעות יש להעלות את המינון היומי של אוקסיקונטין בהתאם.

בחולים המקבלים אופיואיד, יש לחשב את המנה היומית של האופיואיד הנוכחי שהחולה מקבל ולחשב את המנה המתאימה של OxyContin על פי יחס הפוטנטיות בין שתי התרופות ולחלק לשתי מנות בתוספת מנות הצלה של אוקסיקודון בשחרור מידי.

**לדוגמא:** חולה המטופל במנה יומית של 60mg מורפיום P.O.:  
נתחיל טיפול ב-20mg X של טבליות OxyContin בתוספת מנות הצלה  
של 5mg אוקסיקודון בשחרור מידי.

## Fentanyl

בקביעת מינון התחלתי מומלץ להפריד בין מצב שבו היתה שליטה טובה  
בכאב אצל החולה ובין מצב שבו לא הושגה שליטה טובה בכאב.

- בחולה שבו הושגה שליטה טובה בכאב יש לתת מנה התחלתית שתהיה 50-75% מהמנה היחסית המחושבת על פי הפוטנטיות היחסית למורפין (Equianalgesic Dose)-ראה טבלה מספר 3.
- בחולה שלא הושגה אצלו שליטה טובה בכאב אפשר לתת מנה שתהיה 75-100% מהמנה היחסית המחושבת על פי הפוטנטיות היחסית למורפין (Equianalgesic Dose).
- דרך פשוטה לחישוב מינון התחלתי של Fentanyl במתן טרנסדרמלי היא לקחת את המנה היומית הכוללת של Morphine ולחלק ב- 3. מומלץ לבחור במדבקה שהמינון לשעה בה הוא המספר הקרוב ביותר למספר שהתקבל.

**לדוגמא:** אם החולה קיבל מנה כוללת של 120mg MCR, נתחיל בטיפול במדבקה בחוזק 50mcg/hr.

## Methadone

מתדון הוא אופיואיד, אגוניסט טהור והוא חלופה טיפולית לחולים המתקשים בבליעת כדורים או עם סבילות נמוכה לאופיואידים אחרים. בשל זמן מחצית החיים הארוכה של מתדון, מומלץ להשתמש בשיטת ההעמסה בתחילת הטיפול.

בשיטה זו, החולים מקבלים מנות תרופה על פי צורך (עד מנת מתדון כל שעה) תחת השגחה עד להשגת הקלה בכאב או הופעת תופעות לוואי.

מנת התרופה נקבעת על פי מנת האופיואיד שהמטופל קיבל האקוויולנטית למנת מורפין במתן פומי:

- מטופל שקיבל מנה שוות ערך ל- $300\text{mg}$  Morphine יתחיל במנה של  $5\text{mg}$  Methadone.

- מטופל שקיבל מנה שוות ערך ל- $300-1000\text{mg}$  Morphine יתחיל במנה של  $10\text{mg}$  Methadone.

- מטופל שקיבל מנה שוות ערך ל- $1000\text{mg}$  Morphine יתחיל במנה השווה ל- $5\%$  ממנת האפיואיד.

- כאשר הושגה הקלה בכאב, ימשיך המטופל לקבל מנה השווה ל- $50\%$  ממנת ההעמסה.

המנות הראשונות תינתנה עם התחלת חזרת הכאב עד שיתברר משך הפעולה האינדוידואלי של המטופל.

**לדוגמא:** אם מנת ההעמסה היתה  $15\text{mg}$  - המנה תהיה  $7.5\text{mg}$  והיא תינתן בהתחלה עם התחלת חזרת הכאב.

ברוב המטופלים יהיה צורך במתן תרופה 2-3 פעמים ביום.

## טבלה 4: דוגמאות לתוכנית טיטרציה

### של מינון MORPHINE בצורות המתן המקובלות<sup>3</sup>

#### מתן פומי של תכשירי MORPHINE בשחרור מיידי (MIR)

מנת הצלה	מנה ב-mg מתן כל 4 שעות סביב השעון	שלב*
7.5 לפי הצורך עד כל שעה	15	1
15 לפי הצורך עד כל שעה	30	2
22.5 לפי הצורך עד כל שעה	45	3
30 לפי הצורך עד כל שעה	60	4
45 לפי הצורך עד כל שעה	90	5
		וכו'...

#### מתן פומי של MORPHINE בשחרור מבוקר (MCR)

מנת הצלה ב- mg של MORPHINE בשחרור מיידי (MIR)	מינון ב-mg סביב השעון	שלב*
7.5 לפי הצורך עד כל שעה	30 כל 12 שעות	1
15 לפי הצורך עד כל שעה	30 כל 8 שעות	2
15 לפי הצורך עד כל שעה	60 כל 12 שעות	3
30 לפי הצורך עד כל שעה	100 כל 12 שעות	4
45 לפי הצורך עד כל שעה	100 כל 8 שעות	5
		וכו'...

#### מתן עירוי ממושך של MORPHINE

\*ההתויות לעליה לשלב הבא הן:

1. צורך ביותר משתי מנות הצלה במרווח של 4 שעות שבין שתי מנות קבועות.
2. צורך ביותר מ-6 מנות הצלה ביממה (24 שעות).

מנת הצלה ב-mg	מינון ב-mg/hr	שלב*
2 עד כל 30 דקות	3	1
2.5 עד כל 30 דקות	5	2
3.5 עד כל 30 דקות	7	3
4 עד כל 30 דקות	10	4
5 עד כל 30 דקות	15	5
		וכו'...

<p>טיפול בהיפרקלצמיה ממאירה למינעת שברים פתלוגים טיפול בכאבי עצמות</p>	<p>800mg X 2/day 1500mg q 21 day 90mg q 28 day 4mg q 28 day</p>	<p>PO IV IV IV</p>	<p><b>BISPHOSPHONATE</b> CLODRONATE CLODRONATE PAMIDRONATE ZOLEDRONATE <b>CALCITONIN</b></p>
<p>כאב עצמות כאב עצבי  Perineural Edema חוסר תיאבון, לחץ על עצבים, עליה בלחץ תוך-גולגולתי, לחץ על חוט השדרה. במקרה של לחץ על חוט השדרה- 100mg כמנה התחלתית והמשך טיפול עם 24mgX4/d עד להתחלת ההקרות. עם תחילת ההקרות יש להפחית מינון בהדרגה.</p>	<p>100U 200U  125 5-15 4-16</p>	<p>SC Intranasal  IV PO PO/IV</p>	<p><b>CORTICOSTEROIDS</b> METHYLPREDNISOLONE PREDNISON DEXAMETHASONE</p>
<p>כאב עצבי</p>	<p>300 1000 מנה מקסימלית</p>	<p>PO</p>	<p><b>LOCAL ANESTHETICS/ ANTIARRHYTHMICS</b> MEXILETINE</p>
<p>טיפול בנימנום הנגרם כתוצאה ממתן אפיואידיים</p>	<p>5 x 2 18.5 X 2</p>	<p>PO PO</p>	<p><b>PSYCHOSTIMULANTS</b> METHYLPHENIDATE (RITALIN) PEMOLINE (NITAN)</p>
<p>דלקת ירית הפה MUCOSITIS</p>	<p>Lignocaine Viscous 2% Lignocaine Gel 2% Lignocaine 2% 20ml בתוך מ"ל 400 תרחיף MAALOX MAGEL</p>	<p>TOPICAL</p>	<p><b>TOPICAL ANALGESICS</b> LIGNOCAINE</p>



## ● טבלה 5: תרופות משלימות לטיפול בכאב Adjuvant Analgesics

תרופות משלימות אינן בעלות פעילות אנלגטית במונן הפרמקולוגי אבל הן בעלות תרומה בהגברת ההשפעה האנלגטית ובטיפול בתסמינים. יש מקום להוספת תרופות אלו בטיפול בסוגים שונים של כאב ובכל שלב של הטיפול בכאב. תרופות אלו הן בעלות חשיבות מיוחדת בטיפול בכאב שלא הגיב במידה מספקת למתן מינונים מקסימליים של מורפין כולל כאב עצבי (neuropathic) וכאב הנגרם כתוצאה מלחץ תוך-גולגולתי מוגבר.

התוויות למתן	מינון התחלתי משוער ב- mg	דורך	התרופה
כאב עצבי	100-200 מ"ג פעמיים ביום. בהמשך להעלות מינון בעל פי רמות בדם	PO	<b>ANTICONVULSANTS</b> CARBAMAZEPINE
	100-300 מ"ג לפני השינה. בהמשך טיטרציה עד מינון מקסימלי של 3200 מ"ג		GABAPENTIN
כאב עצבי-התחלתי הרשמי של התרופה	600-150mg	PO	PREGABALIN (LYRICA)
כאב עצבי	25	PO	<b>ANTIDEPRESSANTS</b> AMITRIPTYLINE
	25	PO	IMIPRAMINE
	20	PO	PAROXETINE
כאב עצבי	60 מ"ג	PO	DULOXETINE (CYMBALTA)
כאב עצבי	5 מ"ג 2-3 פעמים ביום	PO	<b>BACLOFEN</b>



## טיפול קרינתי פליאטיבי

אחד הטיפולים היעילים ביותר לטיפול בכאב ממקור סרטני הוא טיפול קרינתי. אצל חולים עם גרורות בעצמות טיפול קרינתי גורם להקלה בכאבים בלמעלה מ- 80% מהמטופלים והיעלמות הכאבים במחציתם. חשובה במיוחד המודעות לעובדה שכאבים בגב עלולים להיות הביטוי הראשון לגרורה בעמוד השדרה הגורמת ללחץ על חוט השדרה ושעלולה לגרום לחולשה בגפיים עד שיתוק. טיפול קרינתי מוקדם במקרים אלו יכול למנוע הופעת השיתוק בגפיים.

טיפול קרינתי יעיל בטיפול בכאבים מגרורות בעצמות וכן בגרורות במקומות אחרים בהם יש כאבים, או פגיעה בתפקוד כתוצאה מלחץ מקומי על אבר כגון גורת במוח.

גרורות בעצמות שכיחות בשלבים מתקדמים של המחלה, כגון אצל נשים עם סרטן השד ואצל גברים עם סרטן הערמונית בשלבים מתקדמים של המחלה. המטרה העיקרית של הטיפול הקרינתי בגרורות בעצמות היא להפחית ולסלק את הכאב. מטרה נוספת היא המשך תפקוד האיבר במיוחד כאשר מדובר בגרורות בגפיים ובעמוד השדרה.

בדרך כלל הטיפול הקרינתי ממוקם לאזור הגרורה הכואבת בעצם. אצל חולים הסובלים מכאבים במספר אזורים של גרורות כואבות בעצמות ניתן לטפל בכל האזורים בצורה ממוקדת או על ידי טיפול קרינתי

לאזור נרחב הכולל את רוב האזורים הכואבים.

הטיפול הקרינתי ניתן לפעמים במנה אחת ולפעמים בסדרות של 5-10 טיפולים יומיים במשך שבוע-שבועיים בהתאם למיקום המחלה ומצב הכללי של החולה. תופעות לוואי מהקרנות כוללות חולשה ועייפות החולפת בדרך כלל עם תום הטיפול. לפעמים יש החמרה של הכאב ביום הראשון של הטיפול הקרינתי לפני התחלת ההקלה בכאב המופיע בימים שלאחר מכן. כאשר קיים שבר או סדק של העצם הרופא ימליץ על מנוחה למשך מספר שבועות לאחר הטיפול הקרינתי עד שהכאב יפחת או יחלוף.





## שיטות חודרניות לטיפול בכאב

**ח**חקרים הוכיחו שניתן לטפל בהצלחה ב-70-90% מהחולים הסובלים מכאב, בעזרת טיפול תרופתי. אי ההצלחה בטיפול נובעת בדרך כלל מאי יכולת למצוא איזון בין ההשפעה האנלגטית של התרופות לבין תופעות הלוואי הנגרמות מהשימוש בהן.

ב- 10-30% מהסובלים מכאב ממקור סרטני יהיה צורך לנקוט בשיטות טיפול חודרניות על מנת להגיע לשליטה טובה בכאב.<sup>8-13</sup> דיווחים בספרות אודות שיטות אלו חסרים. מידע מדוייק אודות תהליך בחירת החולים, של שיטות הטיפול שננקטו לפני המעבר לשיטה החודרנית וכן חסר מעקב אחר התוצאות לאורך זמן. הטיפול החודרני צריך להתבצע רק לאחר שמוצו האפשרויות הטיפוליות הבלתי חודרניות ועל ידי מומחה מיומן ומנוסה בשיטה הטיפולית המתאימה.

כאשר ישנה התוויה, הבחירה באחת משיטות הטיפול החודרניות צריכה להעשות על פי הכללים הבאים:

1. יש להתחיל בשיטה הפחות חודרנית של טיפול.
2. יש לבחור בטיפול הידוע כיעיל ביותר. כאשר קיימת בחירה בין כמה אפשרויות, יש לבחור באפשרות בעלת הסיכוי הנמוך ביותר לגרום לתופעות לוואי חמורות.

3. בחולה עם מחלה מתקדמת קיימת סבירות גבוהה שהכאב הוא רב מוקדי. גם אם הטיפול יביא להקלה מקומית באזור אחד, החולה ימשיך לסבול מכאבים במוקדים אחרים.
  4. כאשר הדבר מתאפשר, יש לבצע נאורוליזיס רק לאחר שמוודאים הצלחה באילחוש מקומי של העצב ע"י מתן מקומי חד פעמי של מאלחש מקומי.
  5. מאחר שקיימת עקומת למידה לביצוע מוצלח של שיטות טיפול חודרני, מומלץ להפנות את החולה למומחה בעל ניסיון.
- ככלל, שיטות האנלגזיה המקומית כמו מתן תוך שידרתי של אופיואידים ומתן אינטרפלוארלי של מאלחשים מקומיים הן הקו הטיפולי הראשון מאחר ואינן כרוכות בפגיעה נירולוגית. הרס עצבי היא שיטה טיפולית הנדרשת רק בתת אוכלוסיה מצומצמת של חולים.

## אנלגזיה מקומית

היתרון של טיפול מקומי על פני הרס עצבי הוא באפשרות השמירה על התחושה ועל הפעילות הסמפטטית תוך מניעה של תופעות לוואי סופרהספניליות. התוויות נגד לשימוש בשיטה זו הן: נטיה לדמם, ירידה מתחת לנורמה של הספירה הלבנה ואלח דם.

- מתן אינטרטקלי של מינון נמוך של אופיואידים בסמוך לאזור הפעילות בחוט השידרה. חשוב להשתמש בשיטה זו לתקופת ניסיון לפני קבלת החלטה על השתלת צנתר קבוע. בחירת האופיואיד המתאים למתן בדרך זו תלוי במסיסות במים של האופיואיד וזמן מחצית החיים שלו.
- מתן תוך-חדרי של אופיואידים באמצעות צנתר OMMAYA או משאבה מושתלת. לחולים עם כאב בפלג גוף עליון או כאב ראש.
- מתן מקומי של מאלחשים מקומיים תוך שדרתי או אינטרפלוארלי. מתן חד פעמי יכול להביא להקלה לזמן ממושך אולם מומלץ מתן ממושך לחולים עם כאב כרוני ממקור סרטני.

## חסימה סימפטטית

חסימת ההולכה העצבית של עצב מוליך ראשוני או הגנגליון המושגת באמצעות הרס העצב על ידי חומרים כימיים.

- חסימה של ה- Celiac Plexus. לטיפול בחדירת הגידול לאברי הבטן כולל: לבלב, רטרופריטונאום, כיס מרה, ומעי דק. זו שיטה טיפולית שיעילותה הוכחה בשני מחקרים מבוקרים: יש מומחים הממליצים על ביצוע פעולה זו בשלב מוקדם ואחרים הממליצים על חסימת ה-Celiac Plexus רק בחולים שבהם לא הושג איזון מספק בין השליטה בכאב ותופעות הלוואי הנגרמות על ידי מתן סיסטמי של אופיואידים. תופעות הלוואי החולפות של פעולה זו הן תת לחץ דם תנוחתי (Postural Hypotention) ושילשול. יתכן פיזור מרוחק של החומר המוזרק הגורם למעורבות של אזור הגב התחתון ועל ידי כך לכאב עצבי.

חסימות סמפטטיות נוספות: Superior Hypogastric, Ganglion Impar.

## הרס עצבים לטיפול בכאבים סומטיים או עצביים

- **Rhizotomy** - הרס של השורש הדורסלי באמצעות פעולה כירורגית, הרס כימי או קרינתי. שיטה המתאימה לטיפול בכאב ממוקם עמיד לטיפול אחר. למרות שהחסר הניירולוגי הצפוי מפעולה זו הוא ברוב המקרים חולף, יש הממליצים להגביל את השימוש בשיטה זו רק לחולים שאיבדו כבר את השליטה על הסוגרים.

- **Cordotomy** - חסימה של המסלול הספינו-תלמי להשגת הפוגה בכאב ורגישות לשינוי טמפרטורה בצד הנגדי לצד שבו בוצע ההרס. ישנם דווחים על הקלה משמעותית מיידית בכאב אצל 90% מהחולים שעוברים Cordotomy, ואצל 50% מהחולים השורדים את מחלתם ישנה הקלה בכאב למשך שנה. פעולה חוזרת יכולה להיות יעילה. הסיבוכים הניירולוגים השכיחים בפעולה זו כוללים חולשה של האזור, אטקסיה, כאב בשלפוחית השתן וכאב מסוג "mirror-image" כלומר כאב בצד שבו בוצע ה-Cordotomy שהוא הצד הנגדי למקום הכאב המקורי. אלו תופעות חולפות במרבית המקרים וגורמות להפרעה בטיפקוד רק ב-5% מהמטופלים.

טבלה מס' 6: בחירת שיטת  
 הטיפול המתאימה על פי מיקום  
 הכאב<sup>14</sup>

מיקום	שיטת טיפול
Gasserian gangliolysis Trigeminal neurolysis Intraventricular opioid	Face-Unilateral
Glossopharyngeal neurolysis Intraventricular opioid	Pharyngeal
Spinal opioid +/- bupivacaine Chemical rhizotomy Surgical rhizotomy	Arm/Brachial Plexus
Spinal opioid +/- bupivacaine Intercostal neurolysis Paravertebral neurolysis Chemical rhizotomy Surgical rhizotomy	Chest Wall
Spinal opioid +/- bupivacaine Chemical rhizotomy Surgical rhizotomy Cordotomy (unilateral pain)	Abdominal Somatic
Celiac plexus neurolysis	Upper Abdomen: Visceral
Hypogastric neurolysis	Low Abdomen: Visceral
Spinal opioid +/- bupivacaine Chemical rhizotomy Surgical rhizotomy Transacral S4 neurolysis	Perineum
Spinal opioid +/- bupivacaine Chemical rhizotomy Surgical rhizotomy	Pelvis + lower limb
Cordotomy	Unilateral Lower Quadrant
Pituitary ablation Cingulotomy	Multifocal or generalized pain

- 1) Cancer Pain Management. Current Strategy. Cherny NI, Portenoy RK: Cancer 1993 Dec 1;72 (11 Suppl): 3393-415
- 2) Management of Cancer Pain: Practical issues in the Management of Cancer pain. Cherny NI, Portenoy: RK in :Textbook of Pain, Wall PD, Melzack R; Churchill Livingstone 1994.
- 3) Nonopioid and opioid Analgesic Pharmacotherapy of Cancer Pain. Cherny NI, Foley Hematol Oncol Clin North AM 1996 Feb; 10 (1): 79-102
- 4) Opioid Analgesics: Comparative Features and Prescribing Guidelines Cherny NI: Drugs 1996 May; 51(5) 713-37.
- 5) Management of Cancer Pain. Foley KM: Cancer Principles and Practice of Oncology 5th edition, Lippincot T-Raven Pub. 1997.
- 6) Opioid Analgesic Therapy Hanks GW, Cherny NI: Oxford Textbook of Palliative Medicine 2nd edition 1997.
- 7) Mercandante S, Radbruch L, Caraceni A, Cherny N, Kaasa S, Nauck F, Ripamonti C, De Related Articles Conno F. Episodic (breakthrough) Pain: Consensus Conference of an Expert Working Group of the European Association for Palliative Care. Cancer. 2002 Feb 1;94(3):832-9. Review
- 8) Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, et. al Strategies to Manage the Adverse Effects of Oral Morphine: An Evidence-Based Report. J Clin Oncol. 2001 May 1;19(9):2542-54.
- 9) Hanks GW, Conno F, Cherny N, et. al Morphine and Alternative Opioids in Cancer Pain: The EAPC Recommendations. Br J Cancer. 2001 Mar 2;84(5):587-93
- 10) Cherny NI. The Management of Cancer Pain. CA Cancer J Clin. 2000 Mar-Apr;50(2):70-116; quiz 117-20.
- 11) Oxford Textbook of Palliative Medicine 3rd Ed. 2004 by Derek Doyle, Geoffrey Hanks, Nathan I. Cherny, Sir Kenneth Calman
- 12) Shaare Zedek Cancer Pain and Palliative Care Reference Database - <http://www.chernydatabase.org>



## References

1. Hanks GW: Cancer Pain and the Importance of its Control. *Anti Cancer Drugs* 1995; 6 (supp3): 14-17.
2. Agency for Health Care Policy and Research: Cancer Pain Management Panel. Management of Cancer Pain, Clinical Practice Guideline Number 9 Washington: US Dept. of Health and Human Services, 1994.
3. Foley KM: Misconceptions and Controversies in Opioid Use. *Anti Cancer Drugs* 1995; 6(supp3); 4-13.
4. Greenwald HP and Bonica JJ and Bergner M: The prevalence of Pain in Four Cancers. *Cancer* 1987; 60: 2563-2569
5. Daut RL, Cleeland CS: The Prevalent Severity of Pain in Cancer. *Cancer* 1982; 50-1913-1918
6. Oster MW, Visel M, Tugeon LR: Pain of Terminal Cancer Patients. *Arch Int Med* 1978; 138: 1801-1802.
7. Kanner RM, Foley KM: Patterns of Narcotic Drug Use in Cancer Pain Clinic, Research Development in Drug and Alcohol Use. *Ann NY Acad Sci* 1981; 362: 161-72.
8. Takerda F. Japanese Field-Testing of WHO Guidelines. *PRN Forum*. 1985;4(3):4-5.
9. Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A., De Conno F., Naldi F. A Validation Study of the WHO Method for Cancer Pain Relief. *Cancer* 1987;59(4):850-6.
10. Walker VA, Hoskin PJ, Hanks GW, White ID. Evaluation of WHO Analgesic Guidelines for Cancer Pain in a Hospital-Based Palliative Care Unit. *J Pain Symptom Manage*. 1983;3(3):145-9.
11. Schug SA, Zech D, Dorr U. Cancer Pain Management According to WHO Analgesic Guidelines. *J Pain Symptom Manage*. 1990;5(1):27-32.
12. Goisis A, Gorini M, Ratti R, Luliri P. Application of a WHO Protocol on Medical Therapy for Oncologic Pain in an Internal Medicine Hospital. *Tumori*. 1989;75(5):470-2.
13. Grond S, Zech D, Schug SA, Lynch J, Lehmann KA. Validation of World Health Organization Guidelines for Cancer Pain Relief During the Last Days and Hours of Life. *J Pain Symptom Manage*. 1991;6(7):411-22.

14. Management of Cancer Pain: Practical Issues in the Management of Cancer Pain. Cherny NI, Portenoy RK Textbook of Pain 4th Ed, Wall PD, Melzack R, Churchill Livingstone 2002
15. Adjuvant Analgesics in Pain Management. David Loussier, Russell K. Portenoy, Oxford Textbook of Palliative Care 3rd ed 2004
16. Definitions Related to the Use of Opioids for the Treatment of Pain: A consensus document from the American Academy of Pain Medicine, the American Pain Society, and the American Society of Addiction Medicine, 2001.
17. Boston Collaborative Study, Porter J, Jick H. NEJM 1980; 302:123
18. National Burns Pain Study, Perry S, Heinrich G. Pain 1982; 13:267-280
19. Nelson KA, Glare PA, Walsh D, et.al: A prospective, within-patient, crossover study of continuous intravenous and subcutaneous morphine for chronic cancer pain. J Pain Symptom Manage. 1997 May;13(5):262-7.
20. Semple TJ, Upton RN, Macintyre, et.al: Morphine blood concentrations in elderly postoperative patients following administration via an indwelling subcutaneous cannula. Anaesthesia. 1997 Apr;52(4):318-23.













החברת הופקה באדיבות

**התורה** מעבדות רפא בע"מ יצרנית MCR, OxyContin