

אוקסידנטיים כמוצרי גליקולציה מתקדמים (Advanced Glycation End Products), הפרוטאין קינז C וחומרים במסלול יצירת הפוליאול מחמצנים חלבונים וליפידים תוך-תאיים. הפגיעה המשולבת בכלי הדם המספקים דם לעצבים (Vasa Nervorum) הגורמת לוואז-קונסטריקציה ולחסימה מכנית שלהם, מצד אחד, ולפגיעה החמצונית בתאי העצב, מצד שני, מעצימה את הפגיעה. השילוב של חוסר באספקת חמצן לתא, מחד גיסא, וחוסר פינוי של מטבוליטים, מאידך גיסא, גורמיים להתגברות הנזק לאקסונים. נוסף על כך, כלי הדם הגדולים נפגעים בשל מחלת כלי דם פריפריים הנפוצה ביותר בחולי סוכרת, ולכן לחץ הדם הפריפרי יורד. מודלים ניסיוניים בחיות מעבדה הראו, כי שימוש בתרופות המרחיבות את כלי הדם כ-ACE Inhibitors ותרופות החוסמות פרוטאין קינאזות מסוג C, מאיטות את התקדמות הנירופתיה ואף משפרות אותה.

איפיון הפגיעות העצביות וסוגיהן

האיפיון של הפגיעות העצביות וסוגיהן הם רבים ויכולים לכלול כל חלק במערכת העצבים. במחקר שבא לבדוק את השפעת הכאב על שגרת היום-יום של החולים נמצא, שאצל 53% מהם הכאב קיים כל יום וכל היום. אצל 30% נוספים הכאב מופיע כל יום, אבל לא במשך כל היום, ולרוב הוא מופיע בלילה או כשהם עייפים או מתוחים. הכאב הוא בעל אופי שורף ומתפרץ, ויכול להופיע ללא כל גירוי מוקדם, אך מתחזק במגע או בדריכה על האזור הכאוב. אנו מזהים מספר סוגים נפוצים של פגיעות עצביות במחלת הסוכרת:

1. **מונו-נירופתיה (פגיעה בעצב בודד)** – נראה כי עצבי החולים רגישים יותר לפגיעות, ולכן במצב כמו לחץ על העצב המדיאני בבסיס כף היד ב-Carpal Tunnel Syndrome יש עלייה בהופעת הפגיעה יחסית לאוכלוסייה הבריאה.
2. **פלקסופתיה (פגיעה בצברי עצב)** – אזורים מסוימים כמו סביב שורשי העצב בגב תחתון או בצוואר נפגעים יותר וגורמים לתופעות שבמבט ראשון נראות כפריצת בלט דסקית בין חולייתית. הערכה של נירופתיה פוקלית או מולטיפוקלית דורשת בדיקה קלינית באזור הקשור לתסמינים הקליניים.
3. **פגיעה במערכת העצבים האוטונומית** – הפגיעה במערכת הזו גורמת לפגיעות המסווגות בהתאם לאיבר המטרה. יש צורך באיסוף קפדני של האנמנזה וסקירת מערכות על נירופתיה סוכרתית אוטונומית, ובמיוחד על אותם תסמינים בעלי השפעה תפקודית ואלו שעליהם אנו יכולים להשפיע.
4. **Cardiovascular Autonomic Neuropathy** – תופעה זאת גורמת לירידה בתחושת הכאב בזמן התקפי לב וליצירת Silent MI, ירידה בהישרדות מאירועים לבביים איסכמיים, עלייה

הכאב העצבי השכיח בקרב חולי סוכרת, פוגע בצורה קשה באיכות חייהם של החולים. בשל העובדה שאין מענה אחיד לכל סוגי הכאב, חשוב לאבחנו במדויק. אפשרויות הטיפול מגוונות, מתרופות ועד התערבות כירורגית.

מבחינה אפידמיולוגית, הסוכרת היא הסיבה המובילה לפגיעה נירופתית בעולם המערבי. היא גם הסיבה המובילה לתחלואה בקרב חולי הסוכרת. כשבוחנים את כלל חולי הסוכרת, ההערכה היא שכ-25% מהם סובלים מפגיעה עצבית. אלו הסובלים מפגיעה נירופתית כואבת הם כ-15% מכלל החולים. במדינת ישראל יש כ-400 אלף בני אדם הסובלים מסוכרת, כך שמתוכם כ-60,000 חולים סובלים מכאבים בשל נירופתיה סוכרתית. ביותר מ-90% מחולי הסוכרת החולים במחלה מעל 20 שנה, נוכל לזהות פגיעה עצבית. רק ב-50% מהם הפגיעה תהיה עם ביטוי קליני מהותי. בחולי סוכרת, הנירופתיה בשילוב הפגיעה הווסקולרית סוכרת היא הסיבה המרכזית (60%-70%) לקטיעות גפים בעולם המערבי.

גורמי הסיכון להתפתחות הנירופתיה הסוכרתית

גורמי הסיכון להתפתחות הנירופתיה הסוכרתית מגוונים, אך הגורם החשוב ביותר להתפתחות המחלה העצבית הוא מידת השליטה על רמות הסוכר בדם. חולים שלהם HbA1c גבוה, יפתחו יותר את הפגיעה העצבית. במחקר ה-DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) נמצא כי שמירה קפדנית על הרמה הגליקמית בדם עם HbA1c נמוך מ-8% הקטינה את שכיחות הנירופתיה הסוכרתית ב-60%. בחולים עם סוכרת נעורים, המחלה שכיחה הרבה יותר ומופיעה מוקדם יותר. משך זמן המחלה, כפי שהוזכר לעיל, גם הוא גורם להתגברות המחלה. גורמים נוספים המעלים את הסיכון למחלות כלי דם פריפריים (PVD) הם השמנה, עישון, שומנים וכולסטרול גבוהים בדם, המעלים גם הם את שכיחות המחלה. הנירופתיה הסוכרתית נפוצה יותר בגברים, בגיל המבוגר ובחולים גבוהים (אורך כלי הדם והאקסונים). יש כנראה גם פקטורים גנטיים המשפיעים על התפתחות הנירופתיה, מכיוון שבמשפחות מסוימות הופעת הנירופתיה היא מהירה יותר, למרות שליטה בגורמים הגליקמיים.

מנגנוני היווצרות הפגיעה הנירופתית

מנגנוני היווצרות הפגיעה הנירופתית הם תוצאה של מספר תהליכים. הפגיעה המרכזית היא כנראה נירו-וסקולרית. כלי דם ועצבים אינם זקוקים לאינסולין כדי להכניס את הגלוקוז לתאים, ולכן כאשר נוצרות רמות גבוהות של גלוקוז תוך-תאי, חומרים

מנגנון הכאב הנוירופתי

המנגנונים המובאים בזאת, מתארים את השינויים החלים במערכת העצבים בתגובה להרס ולפגיעה בעצב הפריפרי. מנגנונים אלה מתרחשים בכל פגיעה עצבית פריפרי. הבנה של שינויים אלה מאפשרת לנו להבין את הרציונל בבחירת הטיפול לשיכוך כאב בכאב עצבי.

בשל פגיעה עצבית פריפרי מתרחשים שינויים לאורך כל מערכת העצבים. נסקור כאן בקצרה את השינויים המהותיים שגורמים להתגברות הכאב:

1. השינוי הראשוני קורה באזור הפגיעה בעצב, בפריפריה. בשל הרס אקסונלי והרס של עטיפות המיאלין סביב האקסונים, נוצרים קשרים ברמה הפריפריית בין סיבי עצב שבדרך כלל היו מבודדים זה מזה. 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 לסיבים מוליכי כאב גורם לכך שגירוי תחושתני יכול לדלג לסיב מוליך כאב.
2. שינוי נוסף קורה באזור הפגיעה. נראה כי מערכות עצבים מתפקדות לא רק כמערכות הולכת מידע אלא כמערכות אימוניות ואנדוקריניות. העצבים מפרישים לאזור הפגיעה פקטורים אימוניים (CGRP, Substance P, NGF וברדיקינין) המעוררים נדידה של נוגדנים ותאי חיסון. ההתעוררות החיסונית גורמת לירידה בסף ההפעלה של קרום העצב. ירידה זו גורמת לכך ששינויי המתח האוצילטוריים הנורמליים בקרום העצב חוצים את סף ההפעלה וגורמים להתפרצויות של הולכה עצמונית (כאב שהחולה מתאר כמתפרץ משום מקום ללא כל גירוי). נוסף על כך, הגירוי האימוני כנראה גורם להתקשרות בין תאי עצב מהמערכת האוטונומית לתאי העצב הסומטיים.
3. כאשר נוצר הרס מושלם של עטיפות העצב עם ניתוק של האקסון, נוצרת גדילה מחדש של האקסונים שיוצרים מיני ניורומות שגם הן רגישות להפעלה ביתר ומייצרות גירוי כאב.
4. שני סוגי שינויים קורים באזור הכניסה לעמוד השדרה. 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 סימפטיים, 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

בהופעת אריתמיות לבביות והופעת Orthostatic Hypotension כתוצאה מהפגיעה ביכולת העצבים לווסת כיווץ והרחבה של כלי הדם. הפגיעה במערכת הגסטרו-אינטסטינלית גורמת לירידה בתנועתיות הקיבה (Gastroparesis) והמעיים עם כאבי בטן וצרבות (עקב Reflux) ומובילה להקאות, לשלשולים או לעצירות, לעתים עד אנורקסיה. כן עשויה להיגרם ירידה אצל גברים ונשים ביכולת התפקוד המיני, ירידה בתפקוד שלפוחית השתן ועוד דברים רבים. פגיעות אלו כולן יכולות להיות מלוות בכאב באופן ישיר, מסיבי כאב המולכים במערכת האוטונומית ומפגיעה בתפקוד האיבר הגורמת כאב.

5. פולי-נוירופתיה היקפית סנסורית-מוטורית - הפגיעה העצבית השכיחה ביותר מבין הפגיעות העצביות במחלת הסוכרת. הפגיעה מתאפיינת בהרס של עצבים ברגליים ובידיים בפיזור של כפפות וגרביים. המחלה מתפתחת מהפריפריה לכיוון המרכז. העצבים הנפגעים הם העצבים המוטוריים, העצבים הפרופיוצפטיביים והעצבים התחושתיים. הפגיעה מתפתחת לרוב במשך זמן ובתחילה ניתנת לאבחון רק ע"י מבחנים קליניים של תחושה (מגע עם שיערה בלחץ של 10 גרם) וויברציה (קולן של 120 Hz). יש לבצע בדיקות אלו פעם בשנה לצורך אבחון ומעקב בחולי סוכרת. ביצוע EMG חשוב יותר לשלילת גורמים אחרים לנוירופתיה. בתחילה ניתן למצוא את הפגיעה התחושתית המוליכה פרופיוצפציה ותחושות מגע, לחץ וקור. לאחר מכן מתפתחת הפגיעה בסיבי העצב הדקים המוליכים כאב וחום. השילוב של פגיעה זו גורם להיפר-אסטזיה (הפרעות תחושתיות לא נעימות), לכאב עז בעל אופי שורף ולבסוף לאלודיניה (רגישות יתר המתבטאת בכאב מגירוי שאינו כואב, כגון: מגע בגד או זרם מים ואף, במצבים קשים, משב רוח) באזורי כפות הידיים והרגליים. נוסף על כך, נגרמת חולשה בגפיים, חוסר תחושה (למרות הכאב) והליכה ותנועה לא מתואמות, שמובילות להרס של מפרקים (Charcot Arthropathy) ולהיווצרות פצעים וכיבים על הרגליים (בשל חוסר אספקת הדם). החולה אינו מרגיש את הכאב מהפצע/כיב כדי לטפל בו בזמן, ולכן המצב מחמיר. כל זה מוביל לקטיעת גפיים. מסיבה זו אנו ממליצים כי לאחר ביסוס אבחנה של DPN יופנה החולה לבדיקה אצל מומחה לכף רגל, וזאת במטרה להפחית את הסיכון לקטיעה. הסתכלות פשוטה בכפות רגליים צריכה להתבצע אחת ל-3-6 חודשים. ממצא לא תקין בבדיקה מחייב המלצה והפניה להנעלה מיוחדת, למומחה למניעה או לטיפול (פודיאטור).

לשחרור של בועיות (וסיקולות) המכילות חומרים מעוררים למרווח הסינפטי.

5. 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-ארגון של מיקום סיבי העצב בתוך חוט השדרה. גם תהליך זה תורם לתחושות הדיס-אסתטיות להולכה פגומה.

6. עירור יתר בתרגום הכאב נוצר במוח עצמו. השינויים מורכבים לדיון במסגרת מאמר זה.

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

הטיפול בכאב הניורופתי הסוכרתי

לפני הטיפולים חשוב לציין כי השליטה ברמות הסוכר בדם היא הגורם החשוב ביותר למניעה של המשך התקדמות המחלה ואף להטבה של המצב הקיים. מסיבה זאת, יש צורך להקפיד על כך שה-HbA1c יהיה נמוך מ-6.5% וכי שאר גורמי הסיכון הניתנים לשינוי (השמנה, עישון, רמות כולסטרול ושומנים בדם), יטופלו. יש עוד מספר טיפולים המבוססים על תוספי מזון וויטמינים (Lipoic Acid- α , קומפלקסים של ויטמין B) עם יעילות טובה במחקרים קליניים, המומלצים לטיפול בנזק העצבי, למונעו ואולי אף לשפרו.

הטיפול בכאב עצבי מתבצע במספר שלבים: מתחילים בטיפול שמידת הסיכון בו נמוכה, ועולים במידת הצורך לטיפולים פולשניים. הטיפול מתחיל בטיפול תרופתי פומי וחיצוני, ממשיך למתן תוך-וריד, עובר להזרקות ולבסוף עובר לניתוק עצבים ולהשתלת אלקטרוזודות.

בחירת הטיפול התרופתי שאיתו אנו מתחילים הוא שילוב של מספר גורמים: יעילות מוצעת ממחקרים וניסיון קודם, לעומת כמות תופעות הלוואי הצפויות. התחלת הטיפול צריכה להתבצע בהדרגתיות, במשך מספר שבועות, כדי להימנע מתופעות לוואי. נעדיף שימוש בתרופה אחת לטיפול בכאב, אך נשקול שילוב תרופתי במקרים של כאב קשה לטיפול. לרוב נעדיף תרופות הניתנות דרך הפה, לעומת מתן תוך-וריד. לבסוף, ישנו השיקול הכלכלי, מאחר שחלק מהתרופות מוגבל במתן בגלל אופן רישומן בישראל ובשל מחירן.

הטיפול התרופתי הפומי

טיפול זה דומה לטיפול בשאר הניורופתיות ההיקפיות. הוא מורכב מטיפול תרופתי ע"י מספר משפחות של תרופות. שלוש קבוצות תרופות הן אבני היסוד בטיפול בכאב העצבי והן התרופות נוגדות הפרכוס, התרופות נוגדות הדיכאון והאופיואידים.

משפחת נוגדי הכפיון: משפחת תרופות זאת משמשת לטיפול בכאב עצבי שנים רבות. הסיבה לבחירה במשפחה זו היא בשל ההבנה של המנגנונים היוצרים את הכאב הניורופתי. המנגנונים של הפעלה עצמונית, מעגלי Re-Entry וירידת $\alpha 2$ - δ סף ההפעלה (עלייה במתח הפנים של קרום העצב) משותפים לכאב העצבי ולאפילפסיה, ולכן תרופות המשפיעות על האחד ישפיעו גם על האחר.

ליריקה (Pregabalin): תרופה חדשה זאת נבדקה ונמצאה יעילה ובטוחה במספר גדול של חולים עם ניורופתיה סוכרתית או בתר הרפטית. התרופה פועלת על תעלות הסיידן הספציפיות המופיעות בזמן כאב ניורופתי, על ה-Dorsal Root Ganglion. התרופה נקשרת לתעלת הסיידן לחלבון ה- $\alpha 2$ - δ שמונע את מעבר הסיידן בתעלה. עקב האפיניות הגבוהה שלה לחלבון זה והסלקטיביות הגדולה של התרופה, פרופיל תופעות הלוואי הוא קטן. כמו כן, התרופה אינה עוברת מטבוליזם ידוע בגוף ומופרשת ב-99% דרך השתן. דבר זה גורם לכך ששיקולים כתפקוד כבד והשפעה על תרופות אחרות אינו משמעותי. יש להקטין את מינון התרופה בחולים עם פגיעה כלייתית קשה, אך גם שם ניתן פשוט להקטין מינון ותדירות מתן, מאחר שהתרופה בצורתה האקטיבית תישאר בדם זמן ארוך. העלאת המינון למינון תרופתי קלה ומהירה ביותר מכלל התרופות נוגדות הכפיון והדיכאון. טווח מינונה הוא 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 ראייה. מצד שני, התרופה עוזרת לשיפור איכות השינה של החולים, שבדרך כלל פגועה עקב הכאב.

נוירונטין (Gabapentine): תרופה שנמצאה כיעילה בשיכון כאב עצבי מסוגים שונים במספר רב של מחקרים. בחלק ממדינות המערב נחשבת הנוירונטין לתרופת הבחירה לשיכון כאב עצבי בשל היעילות הגבוהה ומיעוט יחסי של תופעות לוואי. מינון הנוירונטין 900-3,600 מ"ג ליממה בשלוש מנות מחולקות. העלאת המינון מתבצעת תוך ימים ספורים. עיקר תופעות הלוואי זהות לאלו של הליריקה, אך מעט מוגברת עקב אפיניות נמוכה יותר לקולטנים העצביים. שתי התרופות נכנסו לאחרונה לסל התרופות כקו שני לטיפול בכאב עצבי.

טגרטול (Carbamazepine): תרופה יעילה במיוחד להפחתת התקפי נזיראלגיה טריגמינילית, אך נראה שגם להפחתת כאבים עצביים נוספים. המינון ההתחלתי הוא 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 בפלזמה. תופעות הלוואי רבות וכוללות הפרעות בשווי המשקל, ישנוניות, תפוחת על פני העור, הפרעות בתפקודי הכבד, היפונטרמיה, דיכוי מוח העצם ועוד. יש לפיכך צורך לערוך בדיקת אלקטרוליטים, תפקודי כבד וספירת דם לפני תחילת הטיפול ואחת למספר חודשים בהמשך.

למיקטל (Lamotrigine): תרופה זאת היא נוגדת פרכוס נוספת שנמצאה יעילה במספר סוגי כאב עצבי דוגמת נזירופתיה סוכרתית, נזיראלגיה טריגמינילית, כאב סכיזטי ועוד. המינון האפקטיבי הוא 200-400 מ"ג בשתי מנות מחולקות, אולם יש להעלות את מינון התרופה בהדרגה, פעם בשבוע, החל ב-25 מ"ג ליום כדי למנוע תופעות לוואי ובמיוחד תפוחת, העלולה להתפתח לתגובת סטיסנס-ג'ונסון.

קבוצת התרופות נוגדות הדיכאון

מנגנון פעולתן המשוער של תרופות אלה הוא הפעלת מערכות שיכון כאב מוחיות וחיזוק פעולתם של המסלולים היורדים מהמוח לכיוון חוט השדרה ומדכאים הולכה במסלולי כאב לכיוון הפריפריה. הדבר נעשה באמצעות מניעת ספיגה חוזרת של סרוטונין ונוראדרנלין בסינאפסות מוחיות. ייתכן כי לתרופה מנגנוני שיכון 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 שבה הוא מטופל משמשת גם לטיפול בדיכאון.

פן הדיכאון עצמו הוא פן 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 בררניות ומשפיעות על חומרים מוחיים נוספים, ולכן גם תופעות הלוואי שלהן יותר נרחבות.

• **אלטרול (Amitriptyline)** הוא "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 לעתים יש צורך להגיע ל-100-150 מ"ג ליממה ואף ליותר במנה אחת בערב. הסיבה לכך היא שהתרופה גורמת לישנוניות, וכך אנו יכולים להשתמש בתופעת 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 זאת הן:

• **דפרקסן (Desipramine)**

• **אנפרניל (Chlomipramine)** ואחרות

• **SNRI (Serotonin and Norepinephrin Reuptake Inhibitor):** הקבוצה השנייה המודרנית של תרופות נוגדות דיכאון, שנמצאה יעילה לטיפול בכאב עצבי. מאחר שהחסימה בררנית יותר מאשר התרופות התלת-טבעתיות, פרופיל תופעות הלוואי שלהן נמוך יותר.

• **סימבלטה (Duloxetine)** נרשמה בארץ ואף הוכנסה בימים אלה לסל התרופות לאחר שנמצאה לה יעילות גבוהה בהפחתת כאב עצבי סוכרתי: ירידה ב-50% ברמת הכאב ב-50% מהמטופלים. התרופה משמשת כתרופה הראשונה לטיפול בכאב נזירופתי סוכרתי לאחר מיצוי הטיפול בתרופות הקו הראשון. התרופה חוסמת את ספיגת נוראדרנלין והסרוטונין באופן סלקטיבי, ועל ידי כך מגבירה את הפעילות במסילות העצביות היורדות מהמוח ומדכאות את הולכת הכאב מהפריפריה לכיוון המוח. ניתן להתחיל במינון 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 לתלת-טבעתיות, אולם יעילותן כמשככי כאב עצבי ירודה בהתאם. מבין תרופות אלה ניתן לציין:

מזריקים שילוב של חומרי הרדמה מקומיים וסטרואידים, שעוזרים אבחנתית ותרפויטית.

השתלות של אלקטרודות לעמוד השדרה (Spinal Cord Stimulator) יכולות להועיל במקרים רבים של כאב עצבי לסוגיו, כולל פולי-נוירופתיה סוכרתית. ההשתלה הנעשית לעמ"ש צווארי 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 אופיואידים אנדוגניים וחומרים דמויי GABA, הפרעה בהולכה העצבית וחסימת פעילות סימפטטית, שגורם להרחבת כלי הדם בגפיים.

הפעולה כלולה בסל הבריאות זה כעשר שנים, ויעילותה הוכחה במחקרים רבים.

השימוש במשאבות המזליפות מורפין ותרופות אחרות ישירות לנוזל התוך-שדרתי יעילות, 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 עמה.

סיכום

הכאב העצבי לסוגיו שכיח וכוך בסבל ניכר ובפגיעה קשה באיכות חייהם של חולים רבים. ההסתמנות הקלינית של כאב עצבי רחבה ושונה לעתים 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 ו/או נוגדות פרכוס, בשילוב תכשירים עוריים או ללא שילובם. שילובן של תרופות אופיואידיות נחשב לקו טיפול שני. מתן תרופות תוך-ורידיות וביצוע חסימות עצב הן עיקרי השלב הבא בטיפול. במקרים סלקטיביים יותר יבוצעו השתלות אלקטרודות, התערבות כירורגית או מתן אופיואידים תוך-שדרתי. אין לשכוח לשלב טיפולים פיזיקליים ופסיכולוגיים, שהם בעלי חשיבות עליונה להמשך תפקוד החולה.

• **סרוקסט/פאקסט (Paroxetine)** הניתן במנה אחת של 40-20 מ"ג מאחר שהתרופה נמצאה יעילה בהפחתת נוירופתיה סוכרתית כואבת במחקר בודד. נראה כי השפעתן על הכאב נובעת בעיקר מהשפעתן על הדיכאון הנלווה.

• **תרופות ממשפחת האופיואידים כמורפין, אוקסיקודון ופנטניל** יעילות ביותר להקלת כאב עצבי. מאחר שפרופיל תופעות הלוואי שלהן גבוה יותר, ובייחוד בגילאים המבוגרים, תרופות אלו מומלצות כקו שני לאחר כישלון התרופות שהוזכרו לעיל או בשילוב עמן.

• **משחות חיצוניות** על אזור הכאב יכולות לעזור עם פרופיל תופעות לוואי וסיכון נמוכים במיוחד.

• **זוסטריקס (Capsaicin)** משווק כמשחה למריחה על האזור הכאוב 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 בכך שנוצרת צריבה חזקה בתחילת הטיפול, עד שמגיעים לשלב שבו יש ריקון מוחלט של סיבי העצב.

• **מדבקות לידוקאין 5%** מדבקות אלו, המיוצרות בחו"ל ומיובאות ארצה, משמשות להרדמה מקומית של אזור הכאב. חסרונן במחירן הגבוה ובכך שיש בעיה בכיסוי אזור נרחב.

עירויים תוך ורידיים

אם נכשל הטיפול התרופתי דרך הפה, השלב הבא הוא מתן עירוי התרופות בעירוי הן:

• מגנזיום

• לידוקאין

תרופות אלה ניתנות במרפאות כאב. טיפולים אלה עוזרים להקלה של כל כאב על רקע עצבי. חסרונן בכך שהן מחייבות את החולים להגיע לטיפול במרפאה כפעמים בחודש, למספר שעות בכל פעם.

טיפולים חודרניים

לאחר מכן נשקול טיפולים חודרניים, כגון הזרקות לעצבים, בייחוד במקרי מונו-נוירופתיה ופלקסופתיה. הסיבה לכך היא שבסוגי פגיעה אלו יש מטרה עצבית ברורה ולא פגיעה ממושטת. בדרך כלל אנו

References

1. Verhaak PF, Kerssens JJ, Dekker J, et al. Prevalence of chronic benign pain disorder among adults: a review of the literature. *Pain* 1998;77:644-666
2. Merskey H. Prepared by the IASP subcommittee on taxonomy. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain. *Pain* 1986;3:1-226
3. Martin WJ, Malmberg AB, Busbaum AI. Pain: nocistatin spells relief. *Current Biol* 1998;8:525-527
4. Cline MA, Ochoa J, Torebjork HE. Chronic hyperalgesia and skin warming caused by sensitized C-nociceptors. *Brain* 1989;112:621-647
5. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms and management. *Lancet* 1999;353:1959-1964
6. Karlsten R, Gordh T. How do drugs relief neurogenic pain? *Drugs Aging* 1997;11:398-412
7. New Directions in neuropathic pain; Focusing on Symptoms and Mechanisms. Pfizer 2000
8. Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall RE. Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature* 1992;355:75-78
9. Koerber HR, Mirnics K, Brown PB, et al. Central sprouting and functional plasticity of regenerated primary afferents. *J Neurosci* 1994;14:3655-3671
10. Woolf CJ. Molecular signals responsible for the reorganization of the synaptic circuitry of the dorsal horn after peripheral nerve injury – the mechanism of tactile allodynia *Progress in Pain research* 1997
11. Castro-Lopez JM, Tavares I, Coimbra A. GABA decreases in the spinal cord dorsal horn after peripheral neurectomy. *Brain Res* 1993;620:287-291
12. Watson PN, Evans RJ, Reed K, et al. Amitriptyline versus placebo in post-herpetic neuralgia. *Pain* 1982;23:387-394
13. Killian JM, Fromm GH. Carbamazepine in the treatment of neuralgia. *Arch Neurol* 1968;19:129-136
14. Gillin S, Sorkin LS. Gabapentin reverses the allodynia produced by the administration of Anti-GD2 Ganlioside, an immunotherapeutic drug. *Anesth Analg* 1998;86:111-116
15. Field MJ, McCleary S, Hughes J, et al. Gabapentin and pregabalin, but not morphine and amitriptyline, block both static and dynamic components of mechanical allodynia induced by streptozocin in the rat. *Pain* 1999;80:391-398