

טיפול באופיואידים בכאב כרוני ממקור לא סרטני

נכתב על ידי:

פרופ' איזנברג אילון
ד"ר בריל סילביו
ד"ר גור-אריה איתי
ד"ר דולברג אורית
ד"ר דליהו יעל
ד"ר לב-רן שאולי
ד"ר מדברי אילת
ד"ר סימוביץ ורד
פרופ' קריבוי נורברטו
פרופ' שורצמן פסח

בשם:

האגודה הישראלית לכאב
איגוד רופאי המשפחה
האיגוד לפרמקולוגיה קלינית
האיגוד לפסיכיאטריה
החברה לטיפול ורפואת התמכרויות

2 0 1 6 נ ו ב מ ב ר



משתתפים

פרופ' איזנברג אילון המכון לרפואת כאב רמב"ם והפקולטה לרפואה הטכניון
דר' בריל סילביו מנהל מכון לטיפול בכאב איכילוב, יו"ר האגודה הישראלית לכאב
דר' גור-אריה איתי, מנהל מכון הכאב שיבא תל השומר
דר' דולברג אורית מכון הכאב שיבא תל השומר
דר' מדברי אילת מנהלת יחידת כאב מרכז רפואי הלל יפה הדרה
פרופ פסח שוורצמן מנהל שרות הכאב, שרותי בריאות כללית מחוז דרום (האגודה הישראלית לכאב)
דר' דליהו יעל, מנהלת המחלקה לתחלואה כפולה המרכז הרפואי אברבנאל
דר' לב-רן שאולי, מנהל המרפאה לתחלואה כפולה המרכז הרפואי לב השרון
דר' רושקה פאולה מנהלת המחלקה להתמכרויות, משרד הבריאות (האיגוד לפסיכיאטריה, החברה הישראלית לרפואת התמכרויות)
דר' סימוביץ ורד מנהלת מערך רפואה ראשונית מכבי (איגוד רופאי המשפחה)
דר' קריבוי נורברטו (האיגוד לפרמקולוגיה קלינית)

כאב כרוני נחשב למחלה בפני עצמה, הפוגעת בכ-20% מהאוכלוסייה הבוגרת. מעבר לפגיעה הנגרמת על ידי הכאב לפרט, הכאב הכרוני מהווה גם סוגיה ברמת בריאות הציבור, משום שיש לו השלכות סוציאליות נרחבות והוא מהווה נטל כלכלי משמעותי לחברה.

מזה שני עשורים נעשה שימוש במשככי כאב אופיואידים גם להקלת כאב כרוני שאינו ממקור סרטני (Cancer Pain = CNCP-Chronic Non). עם זאת, בניגוד להסכמה הגורפת באשר לנחיצות השימוש באופיואידים להקלת כאב אקוטי או סרטני, עולים בשנים האחרונות חששות כבדים באשר להמשך שימוש באופיואידים לטיפול ב-CNCP. חששות אלה באו לידי ביטוי בסדרת מאמרים שמקורם בעיקר בצפון אמריקה (ארה"ב וקנדה) ובהם ניתן למצוא נתונים על שיעורים גבוהים, המוגדרים כ"אפידמיה" של שימוש לרעה, התמכרות ומקרי תמותה כתוצאה משימוש באופיואידים. ממאמרים אלה יוצאת קריאה לרופאים ולקובעי מדיניות בריאות ברחבי העולם לשקול שנית את מדיניות השימוש באופיואידים לטיפול ב-CNCP.

סדרת מאמרי תגובה מעידה על כך שבעיה בהיקף דומה לזה שתואר בצפון אמריקה לא קיימת במדינות אירופה. למרות שאין הסבר חד משמעי להבדלים בין שתי היבשות, יתכן שהרגלי הרישום וצריכת התרופות בארה"ב שונים מאלה של האירופאים. ואכן, הצריכה הרפואית של אופיואידים לנפש בארה"ב גבוהה פי 2-3 לפחות מזו שקיימת במדינות מערב אירופה.

נראה שיש כיום צורך ברור בשיפור היעילות והבטיחות של השימוש באופיואידים כטיפול ב-CNCP. השיפור צריך להתבטא בכתיבה מאוזנת ואחראית של מרשמי אופיואידים: קיים צורך לאזן בין גישת ה"אופיופוביה" לבין גישת "טיפול היתר". גישת ה"אופיופוביה" רווחת כאמור כעת בצפון אמריקה וקוראת להפסיק לרשום אופיואידים לכל CNCP. גישה זו עלולה לגרום לאי טיפול בחולים בהם קיימת הצדקה לטיפול אופיואידים. גישת "טיפול היתר" מאופיינת במתן עודף של מרשמים, בצורה בלתי מוצדקת. גישה זו עלולה להעלות את הסיכון להתמכרות ולתופעות לוואי רבות נוספות.

עמדתנו היא כי אופיואידים צריכים להמשיך ולהוות מרכיב חשוב ומהותי של ארסנל הטיפול בכאב. יחד עם זאת על הרופאים להשתמש בהם בצורה הטובה והאחראית ביותר, כלומר, לאחר אבחון מעמיק, קביעת יעדי טיפול, בחינת חלופות טיפוליות תחת הרעיון של טיפול מולטי-מודאלי, הערכת גורמי סיכון לשימוש ממושך באופיואידים והערכה מחודשת תקופתית של השגת יעדי הטיפול ובטיחותו.

נייר עמדה זה נועד לתת לרופאים בישראל כלים שימושיים כדי לאפשר שימוש יעיל, נכון ובטוח באופיואידים בחולים עם CNCP. עיקריו נסמכים על שילוב בין נתונים מן הספרות המדעית הרלוונטית ודעות מומחים. בכתיבת נייר העמדה נלקחה בחשבון העובדה שכל שינוי מדיניות צריך להיעשות בצורה ביקורתית ומותאמת למציאות הישראלית. חשוב לכן לציין שהמסמך לא נבנה ע"י איסוף מידע ממדינות צפון אמריקה והשלכתו על המציאות הישראלית. לכן - תתכנה אי התאמות בין תכנוי לבין תכנים של מסמכים דומים שפורסמו לאחרונה בחו"ל.

לבסוף, נייר עמדה זה נועד לחלוק חשיבה חדשה אודות הטיפול בכאב וניהולו, הנעה לכיוון של שיכון כאב מותאם אישית למאפייני הכאב של המטופל האינדיבידואלי ולציפיותיו.

כדי ליצור שפה משותפת בין הרופאים מצורפות מספר הגדרות של מונחים המופיעים במסמך. יש להדגיש כי החשש מפני התמכרות לאופיואידים נובע לעיתים מחוסר אבחנה בין תופעות של תלות פיזיולוגית, סבילות, התמכרות מדומה והתמכרות. האבחנה בין התופעות הינה קריטית להבנה מלאה של נייר העמדה. להלן ההגדרות:

(א) **אופיואידים:** כל התרופות הטבעיות והסינתטיות הפועלות על בסיס קשירה לקולטנים אופיואידים, ומשמשות לשיכוך כאב. מדובר בתרופות המכילות קודאין, טרמדול, מורפין, הידרומורפון, אוקסיקודון, פנטניל, בופרנורפין ומתדון.

(ב) **תלות פיזיולוגית** (Physiological Dependence) - מצב בו חלה הסתגלות פיזיולוגית לתרופה (במקרה זה אופיואיד). משמעותה היא הופעת תסמיני גמילה כאשר מינון האופיואיד מופחת מהר, מופסק לחלוטין, או בעת מתן אנטגוניסט לאופיואיד (נלוקסון).

(ג) **תסמונת גמילה** (Withdrawal Syndrome) - תגובה נורמאלית וצפויה להפסקה פתאומית של תרופות (כגון אופיואידים, קורטיקוסטרואידים, בנזודיאזפינים ועוד), או למתן אנטגוניסט לתרופה. היא כוללת אי שקט, חרדה, הזעה, אישונים מורחבים, שלשול, התעצמות הכאב ועוד. תסמונת גמילה לאחר הפסקת טיפול פתאומית תתפתח אצל רוב המטופלים באופיואידים, אולם היא אינה מעידה על התמכרות. ניתן למנוע תסמיני גמילה על ידי הפחתה הדרגתית במינון התרופה, כפי שנעשה בעת השימוש בסטרואידים.

(ד) **סבילות** (Tolerance) - הסתגלות הגוף לתרופה, המביאה במהלך הזמן להפחתה הדרגתית באחת או יותר מהשפעותיה. תופעת הסבילות עשויה להתפתח הן לגבי ההשפעה האנלגטית של התרופה והן לגבי תופעות הלוואי שלה. הפחתת ההשפעה האנלגטית אינה מהווה על פי רוב בעיה קלינית משום שניתן להעלות את מינון האופיואיד בהתאם לצורך או לעבור לאופיואיד אחר. יש לשים לב כי הופעה מחודשת של כאב בעת הטיפול עלולה לנבוע גם מהחמרת המחלה והכאב ולא דווקא מסבילות. תופעת הסבילות אינה מעידה או מרמזת על התמכרות.

(ה) **התמכרות** (Addiction) - התמכרות היא מחלה כרונית נוירו-ביולוגית, בעלת מרכיבים גנטיים, פסיכולוגיים וסביבתיים. התמכרות יכולה להופיע עם או ללא תלות פיזיולוגית, ומתאפיינת בשימוש כפייתי בתרופות שלא למטרת שיכוך כאב, שימוש בתרופה על אף שהיא גורמת לנזק, חוסר שליטה בצריכה התרופה ו/או כמיהה להשתמש בתרופה שלא למטרת שיכוך כאב, ושינוי לרעה בתפקוד היום יומי לטובת עיסוק כפייתי בחיפוש וצריכת התרופה. הקפדה על רישום אופיואידים על פי הכללים להבטחת שימוש נכון באופיואידים ממזערת את האפשרות להתפתחות התמכרות.

(ו) **התמכרות מדומה** (Pseudo Addiction) - חולים הסובלים מכאב הופכים להיות מרוכזים בצורך להשיג שיכוך כאב ונראים למתבונן מהצד כמכורים. ניתן להבחין בין התמכרות אמיתית להתמכרות מדומה על פי תגובת החולה לטיפול אנלגטי - העלאת מינון שאינה מלווה באופוריה, סדציה או אובדן שליטה, אלא בעליה בתפקוד החולה מעידה על התמכרות מדומה. התמכרות מדומה

תיעלם עם השגת איזון נכון של הכאב.

ז) **שימוש לרעה** (Misuse) - שימוש באופיואידים שלא לפי ההנחיות שנרשמו על ידי הרופא ו/או שלא לצרכים רפואיים.

המלצות

(א) המלצות לרישום אופיואידים לכאב כרוני ממקור לא סרטני

1. ככלל, אופיואידים אינם חלק מהתרופות הנכללות בקו הראשון לטיפול בכאב כרוני שאינו ממקור ממאיר.
 2. ניתן לשקול שימוש באופיואידים רק לאחר שכשלו ניסיונות טיפול מקובלים קודמים, או כאשר קיימת הוראת נגד לשימוש במשככי כאב אחרים.
 3. מומלץ לשלב את הטיפול באופיואידים יחד עם טיפולים אחרים, כדוגמת טיפולים פיסיקליים, תרופות נלוות, פעולות פולשניות, תמיכה פסיכולוגית. לא מומלץ לרשום אופיואידים כטיפול יחיד.
 4. לפני תחילת הטיפול באופיואידים יש לנסות ולהגיע לאבחנה מדויקת ככל האפשר של תסמונת הכאב בה מדובר.
 5. כאשר מעורבים בטיפול בכאב מספר רופאים (לדוגמא: רופא משפחה, רופא כאב, רופא מומחה נוסף), ייקבע מתוכם רופא יחיד אשר ינהל את הטיפול, ירשום את המרשמים וינהל את התקשורת בין כלל הגורמים המטפלים.
 6. טרם תחילת הטיפול באופיואידים, קיימת חובה על הרופא המטפל הרושם אופיואידים לתת הסבר מפורט, לוודא שהמטופל הבין את ההסבר כהלכה ולהגיע איתו להסכמה בנקודות הבאות: תועלת מול סיכונים אפשריים, והתמודדות עם תופעות לוואי סוג התרופה, מינון ואופן התאמתה לחולה המדדים להצלחת הניסיון הטיפולי על פיהם יקבעו המשך הטיפול או הפסקתו מקרים/סיבות להפסקת טיפול
 7. במהלך תקופת הניסיון (טיטריציה) נדרש מעקב הדוק אחר החולה. בהמשך מומלץ מעקב במרווחי זמן גדולים יותר ובלבד שלא יעלו על אחת לשלושה חודשים, כל עוד מינון התרופה יציב. בכל שינוי במינון מומלץ לחזור למעקב ההדוק עד להשגת איזון מחודש. יש לעקוב באופן תכוף במיוחד אחר חולים בעלי סיכון גבוה להתמכרות.
- הטיפול מחייב תיעוד מדויק, ניטור תופעות הלוואי ויכולל גם את נושא ההתמכרות ותחלואה נוספת.

ב) עקרונות הטיפול בטיפולים באופיואידים

מומלץ ליישם את העקרונות הבאים:

1. עדיפות למתן פומי או טרנסדרמלי
2. שימוש בתרופות ארוכות טווח עם תוספת מוגדרת היטב של מנות הצלה של אופיואידים קצרי טווח לטיפול ב"התקפי כאב". רצוי לא לשלב שתי תרופות בעלות תכונות פרמקוקינטיות דומות. לדוגמה: שני אופיואידים בעלי טווח השפעה קצר או שתי תרופות אופיואידיות ארוכות טווח.
3. יש להתחיל אופיואידים במינון נמוך ולהתאים/להגדיל את המינון בהתאם לתגובה.
4. יש להתאים את מינון האופיואידים במשנה זהירות אצל ילדים, קשישים וחולים הסובלים מהפרעות בתפקודי הכבד והכליה.
5. בנשים הרות יש לשקול שימוש באופיואידים תוך בחינת התועלת מול הסיכונים לאם ולעובר. מאידך, יש לשקול בזהירות הפסקת טיפול באופיואידים במהלך הריון.
6. ששה עד שמונה שבועות של ניסיון טיפולי הינם זמן סביר לצורך החלטה האם להמשיך בטיפול בתרופות אופיואידיות לאורך זמן.
7. במקרים בהם קיימת היסטוריה של העלאות חוזרות ונשנות במינון אופיואידים והקלת הכאב אינה מספקת, מומלץ לא להמשיך במגמה זו של המשך העלאת המינון ללא יעוץ של רופא מומחה ברפואת שיכור כאב.
8. במטופלים בהם המינון הכולל של האופיואיד עולה על שווה ערך ל-100 מ"ג מורפין פומי ליממה רצוי מעקב תקופתי במרפאת כאב.

ג) בחירת המטופל

1. מומלץ שלא להשתמש באופיואידים בתסמונות כאב דיספונקציונליות (dysfunctional pain) דוגמת פיברומיאלגיה או תסמונת מעי רגיז.
2. מומלץ שלא להשתמש באופיואידים בכאבי ראש ראשוניים (primary headaches) כולל מיגרנה.
3. יש לנקוט משנה זהירות לפני תחילת טיפול באופיואידים במטופלים עם גורמי סיכון להתמכרות לאופיואידים:
 - התמכרות/שימוש לרעה באלכוהול, סמים, טבק ו/או תרופות אחרות (בעבר או בהווה)
 - היסטוריה של התמכרות במשפחה
 - קיומה של הפרעה פסיכיאטרית
 - סביבה חברתית עוינת (משפחה דיספונקציונלית)
 - בעיות פסיכו-סוציאליות בולטות או מעורבות עם החוק
 - היסטוריה של התעללות בילדות

אצל חולים אשר לגביהם קיימת אי ודאות באשר לסיכון להתמכרות מומלץ שימוש בגרסה מתוקפת בעברית של אחד מן השאלונים הבאים המעריכים סיכון כזה:

לפני תחילת הטיפול: ORT = Opioid Risk Tool

במהלך הטיפול:

PDUQ = Prescription drug use questionnaire COMM = Current opioid misuse measure

ד) כללים להפסקת טיפול

במקרים בהם התנהגות החולה מחשידה לשימוש לרעה /התמכרות לאופיואידים יש מקום לשקול הפסקת הטיפול. מקרים אלה כוללים:

1. העלאת מינון עצמונית ע"י החולה.
 2. בקשת מרשמים ממקורות נוספים/ התעסקות מוגזמת בהשגת התרופה.
 3. "אובדן" חוזר של מרשמים או תרופות.
 4. דווח קבוע על חוסר שיפור בכאב ו/או על ירידה בתפקוד.
 5. בדיקות שתן המעידות על שימוש לא תקין (לדוגמה שימוש באופיואידים / תרופות נוספות לאלה שנרשמו).
- הפסקת הטיפול באופיואידים מכל סיבה שהיא חייבת להיעשות בהדרגה כדי להימנע מתסמונת גמילה.

ה) טיפול בהתמכרות

בחדש להתמכרות מומלץ לנקוט באחד הצעדים הבאים בהתאם למצב:

1. הפניה לבדיקה אצל פסיכיאטר העוסק בטיפול בהתמכרויות
2. הפניה לטיפול במסגרת ייעודית של חולים הסובלים מהתמכרות
3. שינוי בטיפול האופיואיד - גמילה (במרכזים ייעודיים לכך לדוגמה "אשפוזיות" של משרד הבריאות) או הפניה למרכז טיפול בפרנורפין או מתדון במידה ונדרש המשך טיפול באופיואידים
4. בכל מקרה - הקפדה על רצף טיפולי והמשך שיקום ותמיכה בגמילה (טיפול פסיכו-סוציאלי בהתמכרויות במרכזי יום עירוניים או קהילה טיפולית, קב' עזרה עצמית, מרכזי תחלואה כפולה וכדומה)

(ו) המלצות כלליות נוספות

1. קיים צורך לפתח מערכת רישום וניטור ממוחשבת מרכזית שתאפשר מעקב ופיקוח אחר ניפוק אופיאידים בכל בתי המרקחת בארץ, פרטיים וציבוריים: (Prescription Drug Monitoring Programs by Electronic Health Records EHR).
2. קיים הכרח לקדום חינוך סטודנטים לרפואה ורופאים בכל המקצועות והרמות באשר ליתרונות והסיכונים הקשורים למתן ארוך טווח של אופיאידים.
הערה: ההנחיות כתובות בלשון זכר אך מתייחסות לשני המינים באורח שווה.

Moisset X, Trouvin AP, et al. Utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte. Recommandations françaises de bonne pratique clinique par consensus formalize. Douleurs: Evaluation – Diagnostic – Traitement, 2016; 17(3): 145–60

Devulder J, Jacobs A, Richarz U, et al. Impact of opioid rescue medication for breakthrough pain on the efficacy and tolerability of long-acting opioids in patients with chronic non-malignant pain. Br J Anaesth 2009; 103: 576–85

Webster LR, Webster RM. Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: preliminary validation of the Opioid Risk Tool. Pain Med 2005; 6: 432–42

Fredheim OM, Borchgrevink PC, et al. A pharmacoepidemiological cohort study of subjects starting strong opioids for nonmalignant pain: a study from the Norwegian Prescription Data-base. Pain 2013; 154: 24 87–93

Edlund MJ, Martin BC, et al. Risks for opioid abuse and dependence among recipients of chronic opioid therapy: results from the TROUP study. Drug Alcohol Depend 2010; 112: 90–8.

Okie S. A flood of opioids, a rising tide of deaths. N Engl J Med 2010; 363: 1981–5

Franklin GM. Opioids for chronic noncancer pain. A position paper of the American Academy of Neurology. Neurology 2014; 83: 1277–84

Manchikanti L, Ailani H, et al. A systematic review of randomized trials of long-term opioid management for chronic non-cancer pain. Pain Physician 2011; 14: 91–121.

Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2012; 7

van Amsterdam JG, Wartenberg HH, van den Brink W. Steep increase in prescribed opioids in the Netherlands. Are we going the same way as the U.S.? Ned Tijdschr Geneesk 2015; 159: A9245

Ray WA.; Chung CP., et al. Prescription of Long-Acting Opioids and Mortality in Patients With Chronic Noncancer Pain. JAMA 2016; 315(22): 2415–23

Chou R, Turner JA, et al. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. Ann Intern Med 2015; 162: 276–86.

Kapur BM, Lala PK, Shaw JL. Pharmacogenetics of chronic pain management. Clin Biochem 2014; 47(13–14): 1169–87.

Dart RC., Surratt HL. et al. Trends in Opioid Analgesic Abuse and Mortality in the United States. N Engl J Med 2015; 372: 241–8

Fischer B, Keates A, et al. Non-medical use of prescription opioids and prescription opioid-related harms: why so markedly higher in North America compared to the rest of the world? Addiction 2013; 109: 177–81

Nickerson JW, Attaran A. The inadequate treatment of pain: collateral damage from the war on drugs. PLoS Med 2012; 9(1)

Atkinson TJ, Schatman ME, Fudin J. The damage done by the war on opioids: the pendulum has swung too far. Journal of Pain Research 2014; 7: 265–8

Fanelli G, Tolle TR et al. Opioids for chronic non-cancer pain: A critical view from the other side of the pond. Minerva Anesthesiologica 2016; 82: 97–102

Alford DP, Opioid Prescribing for Chronic Pain – Achieving the Right Balance through Education. N Engl J Med 2016; 374 (4): 301–3



המכון לאיכות
ברפואה



ההסתדרות הרפואית בישראל
המכון לאיכות ברפואה