

טרפון (Delirium)

בחולים בסוף החיים

דר' אלכסנדר ולר

השם Delirium נגזר מלטינית: de lira, שפירושו מחוץ למסלול. טרפון, ובמיוחד צורתו ההיפראקטיבית - agitated delirium - מהווה את אחד האתגרים הקשים עבור הצוות הבינתחומי. הטרפון הוא אחת הסיבות השכיחות והדרמטיות לאשפוז של חולה בסוף חיים. גם במסגרת האשפוזית, הטרפון מהווה את אחד המבחנים הקשים ביותר עבור הצוות הבינתחומי ואופן עבודתו. נדרשת מיומנות באיזון תסמינים, תקשורת עם החולה, עם משפחתו, ואנשי הצוות. כבר 15 שנה ידוע כי הטרפון מהווה את הסיבה השכיחה ביותר (עשרה עד 20 אחוז) לצורך בסדציה. לצורך השוואה, בקרב חולי ההוספיס שלנו, הצורך בסדציה עבור כאבים עמידים לטיפול היה אפס אחוזים, כאשר עקב טרפון עמיד לטיפול (refractory) היה הצורך בהרגעה פליאטיבית מודעת והפיכה ב-15 אחוז מהחולים.³ טרפון מוגדר כהפרעה מוחית כוללת, לא סגולית מבחינה אטיולוגית ומאופיינת על ידי שיבושים בו זמניים של: רמת הכרה, תשומת לב, מחשבה, תפיסה-פרספציה, זיכרון, התנהגות פסיכומטורית, רגשות ומחזור שינה-ערנות. ניתן לאבחן שלוש צורות של טרפון: היפראקטיבי, היפו-אקטיבי ומתנדנד. התחושה היא שההימצאות של הטרפון היא מועטת בערכה, לא רק עקב חוסר איכותי וחוסר אחידות של כלי אבחון, אלא גם עקב תת אבחון של טרפון היפו-אקטיבי. בספרות הפליאטיבית מגדירים גם טרפון סופני, המופיע ב-24-72 השעות האחרונות לחיים.⁴ הימצאות טרפון בקרב חולים בהוספיס אשפוזי או הוספיס בית נעה בין 30 ל-42 אחוז.^{5,6}

סיבות וגורמי סיכון לטרפון

הגורמים לטרפון הם מחלה מתקדמת, אשפוז וגיל מתקדם. בנוסף, ידוע כי דיספנאה, חוסר תיאבון, גרורות במוח, מצב תפקודי והערכת הרופא לגבי טווח

ההישרדות הם גורמים שעלולים לגרום לתופעה.⁵

יש רשימת סיבות לטרפון אצל חולה סרטן: השפעה ישירה של הממאירות; תופעות לוואי של טיפול אונקולוגי; תרופות והפסקת תרופות; כאב ואי נוחות; הפרעות מטבוליות; אי ספיקת איברים חיוניים; זיהומים וחוסר תזונתי. טיפולים אונקולוגיים ובמיוחד מינונים גבוהים של כימותרפיה יכולים לגרום לטרפון. קרינה למוח יכולה לגרום דווקא לשיטיון. לתרופות הגורמות לטרפון שייכות התרופות החשובות והשכיחות בטיפול תומך: אופיאידים, סטרואידים, סימטידין, אנטיכולינרגים למיניהם (לדוגמה, אנטי-דכאוניים טריציקליים), נוגדי בחילות והקאות, ואציקלוויר. הפסקת מתן תרופות פתאומית ומהירה מדי או גמילה מאלכוהול, עלולות אף הן לגרום לטרפון.

בין התרופות העלולות לגרום לטרפון ראוי להקדיש מספר מילים לסטרואידים. השימוש בהם שכח מאוד בהוספיס שלנו בפרט ובטיפול פליאטיבי בכלל. בהוספיס בית שלנו, השימוש בסטרואידים (64 אחוז) בא במקום השני אחרי משלשלים (68 אחוז). שינוי פתאומי במינון הסטרואידים יכול לגרום לטרפון. הסטרואידים יכולים להסוות סימנים של זיהום באחת ממערכות הגוף (עצבים, נשימה, שתן) או ספסיס כללי, שהוא אחת הסיבות לטרפון. סיבה נוספת לטרפון היא חוסר תזונתי. חוסר בטיאמין גורם לתסמונת ע"ש קורסקוף - וורניקה, חוסר בחומצה פולית וויטמין B12 גורם לעומת זה לשיטיון.⁸ ניתן להתרשם מתצפיות אלו כי הסיבות לטרפון אצל חולים בסוף החיים הן מרובות ומשולבות. לכן, הקביעה של הסיבה לטרפון מתקבלת רק ב-50 אחוז מהמקרים.⁴

כלים לסריקת טרפון

המצבים הקליניים השכיחים שמופיעים עם כשל קוגניטיבי הם: טרפון, שיטיון והפרעות שיכחה (amnesic disorders).

מבין המצבים האלה, הטרפון הוא מצב בעל הימצאות גבוהה בטיפול הפליאטיבי אך עם סיכוי להיות הפיך. לכן, השיפור ביכולת אבחון הטרפון, אירוע דרמטי ופוגע במיוחד, הוא בעל חשיבות מיוחדת בטיפול תומך. כלים רבים תוארו על ידי חוקרים רבים בהרחבה.⁹ במאמר זה נזכיר בקיצור את הכלים העיקריים.

הדירוג של טשפץ'

הסולם הוא בעל עשרה פריטים, כאשר הדירוג נעשה על ידי רופא. הסולם מאופיין בכך שהוא מהווה כלי סגולי לטרפון ומתבסס על DSM III-revised. בעזרתו ניתן לאבחן טרפון ולהבדילו משיטיון ומבין מחלות נוירופסיכיאטריות אחרות. הסולם מאבחן טרפון על ידי 12 נקודות⁹ (ראו טבלה מס' 1).

בדיקה תמציתית של המצב הקוגניטיבי

בדיקה זאת מאפשרת מדידה כמותית של ביצועים קוגניטיביים ומאפשרת את מדידת חומרתן של הפרעות הקוגניטיביות. הכלי יותר רגיש לשיטיון קורטיקלי.¹¹ הבדיקה שימושית באומדן שישה היבטים של קוגניציה: הימצאות, קליטה, תשומת לב (Attention), ספירה, זכירה (Recall) ושפה.

תוצאה של 23 או פחות נחשבת כירידה קוגניטיבית. לאחרונה משתמשים ב"חישוב משולש":
א. 24-30: קוגניציה תקינה.
ב. 18-23: ירידה קוגניטיבית מתונה.
ג. ירידה קוגניטיבית קשה.

בירור טרפון בטיפול תומך

גיליון של חולה - דו"ח סיעודי לגבי התנהגות ושינה.

רשימת תרופות והקשר בין עיתויי מתן התרופה ותופעות חדשות עקב מתן תרופה חדשה, או עקב שינויים במינון, ולבסוף הקשר בין מתן התרופה והתחלת הופעת הטרפון.

טבלה מס' 2: בדיקה תמציתית של המצב הקוגניטיבי

| תוצאה | בדיקה |
|-------|--|
| 5 | מה היא: תאריך, שנה, עונה, חודש? |
| 5 | איפה אתה: מדינה, עיר, מקום, קומה? |
| 3 | למנות שלושה חפצים. |
| 5 | להפחית 7 (שלוש פעמים). |
| 3 | לשאל שמות של 3 חפצים. |
| 2 | לקרוא בשם- לעפרון ולשעון. |
| 1 | לחזור ולדקלם: "לא", "אם", "ר", "אבל". |
| 1 | להעתיק שני פנטגונים מצטלבים. |
| 1 | לכתוב משפט פשוט. |
| 1 | עצימת עיניים. |
| 3 | לבצע פקודה המורכבת משלושה שלבים (כל שלב נקודה 1) |
| 30 | סה"כ |

טבלה מס' 1: סולם הדירוג של טשפץ' של טרפון

| דירוג | אבחנה |
|-------|---|
| 1 | התחלת הסימנים מבחינה כרונולוגית. |
| 2 | הפרעות תפיסה (perception). |
| 3 | סוג ההזיות. |
| 4 | דלוזיות. |
| 5 | התנהגות פסיכו מוטורית. |
| 6 | מצב קוגניטיבי בזמן בדיקה פורמאלית. |
| 7 | הפרעה גופנית. |
| 8 | הפרעה במחזור שינה - ערנות. |
| 9 | חוסר יציבות במצב רוח (unstable temper). |
| 10 | הנטייה לשינויים בסימנים (variability). |

בירור קליני - מצב מנטלי. את הסימנים המוקדמים קשה לאבחן. את הבדיקה מבצעים בקבלת חולה לטיפול תומך ובהמשך באופן תקופתי⁸. סימנים מוקדמים ומאחרים: קיימת רשימה של סימנים מוקדמים ומאחרים המצביעים על טרפון. סימנים מוקדמים הם: נדודי שינה, סירוב לתקשר עם משפחה וצוות, עצבנות יתר, התחלת שיכחה ואיבוד שליטה על הסוגרים. סימנים מאחרים הם: התפרצויות כעס ועוינות, סירוב לשתף פעולה, אי שקט פסיכומטורי, אילוזיות ודלוזיות והזיות עם תכנים חשדניים.

בדיקה גופנית ובדיקת מעבדה

הנקודות המרכזיות בבדיקה גופנית במגמה לאבחן סיבות טרפון⁸ מוצגות בטבלה מס' 3.

ידוע שבמחצית מהחולים לא נמצאה סיבת לטרפון¹. ברוב המקרים הסיבות הן מרובות ומשולבות. בשלבים מאוד מתקדמים של המחלה ניתן לאבחן בבטחה ולפי הגדרות ברורות את אי השקט הפסיכומטורי הסופני - terminal restlessness - של החולים. לכן, בבירור מעבדתי מתמקדים בסיבות הפיכות לטרפון שתיוקנו נוח לחולה. צריך להקפיד על היחס הנכון בין מטרד, אי נוחות ותועלת הבדיקה. ניתן לבדוק בנסיוב רמות של: סוכר, אלקטרוליטים, חנקן שינון, בילירובין, LDH, טרנסאמינזות (SGPT בפרט) וסטורציה. כדאי לבצע בדיקת תרבית שתן.

טיפול בטרפון

מטרת הטיפול בטרפון ברפואה פליאטיבית היא לשפר את איכות החיים ואת הרגשתו הגופנית, המנטלית והרוחנית של החולה וכל המעורבים בטיפולו (well-being). החולים בימים אחרונים של חייהם יכולים להיות מועמדים לטיפול יותר אינטנסיבי. אם התסמינים לא גורמים לסבל ואי נוחות לחולה ולמשפחתו, ניתן לטפל בטרפון בצורה יותר שמרנית⁴. רצוי ככל האפשר לברר את הסיבות לטרפון ולשאוף לתיקון. אם לא ניתן לאבחן את הסיבה לטרפון, עדיין יש לאזן את תסמיניו. פעולות שאפשר לנקוט כדי להקל על המצב הן: לתקן שיבושים מטבוליים ואלקטרוליטיים הפיכים, לטפל באצירת שתן ואבני צואה, להפסיק כמה שיותר מהר מתן תרופות (במיוחד אלו הגורמות לטרפון) או להפחית את מינון של

טבלה מס' 3: בדיקה גופנית לאבחון סיבת טרפון

| סימנים חיוניים | טכניקה + ירידה ב-ל.ד ספסיס, היפוקלצמיה, היפוגליקמיה, דמם פנימי. בראדיקרדיה+עליה ב-ל.ד.: לחץ תוך גולגולתי. טכיפנאה: היפוקסיה, חמצת. |
|-----------------|--|
| עור | קר, לח: דמם פנימי, היפוגליקמיה, היפוקלמיה, אי ספיקת לב, ספסיס. חם, אדום: רעילות אנטי-כולינרגית. |
| פנים | סימן ע"ש כבוסטק: היפוקלצמיה. |
| תנועתיות עיניים | שיתוק עיניים: עצב קראניאלי שישי. |
| לחמיות | צהבת: אנצפלופטיה כבדית. |
| אישונים | היצרות: רעילות אופיואידים. הרחבה: רעילות אנטי-כולינרגית. |
| פה | לשון חלקה, מבריקה, כואבת: חוסר בחומצה פולית. ריח רע: אי ספיקה כבדית. |
| צוואר | קשיון עורף: מנינגיטיס. קרצינומטוזה מנינגיאליית. |
| חזה | קרפיטציות: אי ספיקת לב. אגופוניה: דלקת ראות. דלקת קרום הצדר עם תפליט צידרי. |
| גפיים | סימן ע"ש טרוסו: היפוקלצמיה. כאבים בשובכים: חסר ויטמין B1. אטרופיה שרירים פרוקסימלים: טיפול בסטרואידים. אסטריקסיס: אי ספיקה כבדית. |
| עצבים | חולשה פלג גוף: אירוע מוחי. נפילת כף רגל (סימטרית): חסר ויטמין B1 איבוד תחושה תנוחתית/ וויברטורית ואטאקסיה (קשיים בהליכה-יותר בלילה): חוסר ויטמין B12, B1 |

| טבלה מס' 4: טיפול תרופתי בטרפון | | | | |
|---------------------------------|-------------------|------------|------------------|-----------------------|
| סוג תרופות | שם התרופה | מינון במ"ג | זמן השפעה (שעות) | דרך המתן |
| Neuroleptics | Haloperidol | 5-0.5 | 12-5 | p.o., s.c., i.v., i.m |
| | Thioridazine | 75-01 | 8-4 | p.o |
| | Chlorpromazine | 50-12.5 | 12-4 | p.o., i.v., i.m |
| | Methotrimeprazine | 50-12.5 | 8-4 | p.o., s.c., i.v |
| Benzodiazepines | Lorazepam | 2-0.5 | 1- 4 | p.o., i.v*, i.m* |
| | Midazolam | 100-30 | 24 | p.o**., s.c., i.v |
| The new anti-psychotics | Risperdon | | 12 | p.o |
| | Olanzapine | | 12 | p.o |
| | Clozapin | 1-0.5 | 12 | p.o |

* לא בישראל.
** במאמרים מסוימים.

| טבלה מס' 5: מחירים ממוצעים לתרופה | | | |
|-----------------------------------|-----------------|-----------|----------------------|
| שם התרופה | מינון ל-24 שעות | דרך מתן | המחיר ל-24 שעות (\$) |
| Haloperidol | 5 mg x 4 | i.m., i.v | 11.85 |
| Chlorpromazine | 25 mg x 3 | i.v | 21.77 |
| Tioridazine | 50 mg x3 | p.o | 0.16 |
| Midazolam | 10 mg | s.c./i.v | 19.07 |
| Profolol | 70 mg/h | i.v | 107.92 |

טבלה מס' 6: רשימת הקריטריונים של VI-MSD לאבחון טרפון עקב מצב רפואי כללי

| | |
|---|---|
| 1 | הפרעה בהכרה עם יכולת מופחתת להתמקד או לשמור על תשומת לב. |
| 2 | שינויים בקוגניציה: כמו חוסר בזיכרון והתמצאות, הפרעות בשפה ובתפיסה, אשר אינם מוסברים יותר טוב על ידי שיטיון (ראה אבחנה מבודלת טבלה מס' 7). |
| 3 | הפרעה מתפתחת תוך זמן קצר ונוטה לתנודות במשך היממה. |
| 4 | קיימת הוכחה מן האנמנזה, בדיקה גופנית או בדיקות מעבדה שההפרעה נגרמה על ידי תוצאה פיזיולוגית ישירה של המצב הרפואי הכללי. |

הללו יש מעט פעילות אנטידופאמינרגית ובהתאם לכך פחות תופעות לוואי אקסטרה-פירמידליות. לקבוצה זו שייכות התרופות: RISPERDON, OLANZAPIN, CLOZAPIN. החיסרון של תרופות אלו טמון בהיעדר האפשרות של מתן פאראנטרלי. בעיות זמינות ועלות. חשוב לציין כי תוארו מספר מקרים בהם נגרם טרפון על ידי טיפול ב- OLANZAPIN^{16,17}. המחירים הממוצעים למכירה מוצגים בטבלה מס' 5. הטבלה מראה כי הטיפול הזול בטרפון הוא על ידי מתן של HALOPERIDOL¹⁵.

הערות חשובות עבור הצוות המטפל

הבדלים במונחים לגבי טרפון בין פסיכיאטרים ונוירולוגים: אצל פסיכיאטרים,

אופיואידים ותרופות סדטיביות. יש לציין כי כאשר הסדציה היא תסמין מציג - presenting symptom של טרפון אצל חולים המטופלים באופיואידים, יש לתת טיפול בטרפון עם מעכב כולינאסטרוזה-דונפזיל - DONEFEZIL או הזרקות פיזוסטיגמינ¹². בטרפון היפו-אקטיבי ניתן לטפל עם METYLPHENIDAT¹³. צריך לדאוג למינון מתאים לחולה בסוף החיים (לא נפחים קטנים מדי). יש לשקול לבצע המרה של אופיואידים, וייתכן שההמרה צריכה להיות שלמה ולא חלקית¹⁴. יש לנסות להפחית את מינון הסטרואידים. אם המינון שונה כבר, יש לחזור למינון הקודם. יש לנקוט באמצעים פשוטים כדי להרגיע ולכוון את החולה; לדאוג לחדר שקט עם אור נעים המכיל יומן ושעון על הקיר; ליזום מפגשים מרגיעים ונעימים של החולה עם אנשים המוכרים לו (משפחה, חברים, אנשי צוות) ולעודד פעילות פשוטה (אם החולה מסוגל). לשוחח עם החולה ומשפחתו כדי להרגיעם ולעודדם, להסביר את הסיבה לטרפון אצל החולה ולהדגיש שהסיבה היא אורגנית (החולה לא "השתגע"). יש לנסות לתקן את האילויות (לדוגמה, "זה לא נחש אלה כבל של טלוויזיה"). אם מניחים שסיבת הטרפון היא תסמונת גמילה, יש לספק במהירות את התרופה.

טיפול תרופתי ועלות

הטיפול התרופתי בטרפון מוצג בטבלה מס' 4. האיגוד האמריקאי לטיפול קריטי (Critical care) קבע שתרופת ה-Haloperidol היא התרופה העדיפה לטיפול בטרפון אצל חולים מבוגרים¹⁵. בטרפון הנגרם על ידי גושים במוח (העדר סיבות לטרפון בבדיקות מעבדה), הטיפול מבוסס על שילוב של סטרואידים ונוירולפטים: טרפון קל - HALOPERIDOL במינון של 1 מ"ג, שלוש פעמים ביממה. טרפון קשה - HALOPERIDOL, במינון של 2 מ"ג ובהמשך ניתן לחזור על המינון כל חצי שעה לפי הצורך. יש לזכור שהמינון הפאראנטרלי של HALOPERIDOL שווה כפליים מן המינון הפומי⁴. בטיפול באי שקט פסיכומוטורי משתמשים בנאורולפטים. אם נדרשת הרגעה יותר עמוקה, משלבים גם MIDAZOLAM במינון של 30 מ"ג עד 60 מ"ג ליממה או METOTRIMEPRAZINE 12.5 מ"ג עד 25 מ"ג, ארבע פעמים ביממה. כדי למנוע או להפחית תופעות אקסטרה פירמידליות של תרופת ה-HALOPERIDOL או METOTRIMEPRAZINE, ניתן לשקול טיפול עם הנוירולפטים החדשים¹⁵. לתרופות

טבלה מס' 7: אבחנה מבדלת בין טרפון לשיטיון

| מאפיין | טרפון | שיטיון |
|-----------------------|---|-----------------------|
| התפרצות | פתאומי (שעות, ימים) | הדרגתי (חודשים, שנים) |
| מחזור יום-לילה | התבטאות מחמירה בשעות הלילה | יציב 24 שעות |
| מחזור שינה-ערנות | משובש | יכול להיות תקין |
| מצב הכרה במשך 24 שעות | משובש ומתנדנד | תקין |
| הזיות | נפוצות, מוחשיות ומפחידות | נדירות |
| התמצאות | לא מתמצא בזמן ובמרחב | יכול להיות משובש |
| רמת תפקוד | תפקוד ירוד או מוגבר. אי שקט פסיכו-מוטורי נפוץ | בדרך כלל תקין |

טרפון היא יחידה טקסונומית ו-DSM-IV מציע קריטריונים אבחנתיים סגוליים לאבחון (טבלה מס' 6). נוירולוגים מכנים את הטרפון תסמונת מוחית אורגנית חדה, מצב בלבולי חד ואנצפלופתיה. כל זה כדי לתאר שינויים חדים במצבו המנטלי של החולה. ההבדלים האלה בין הכינויים הפסיכיאטריים והנוירולוגיים של טרפון הם רק סמנטיים^{18,19}. טרפון שכיח אצל חולי סרטן ובעיקר בשלב הגסיסה. בשלב הזה יש לטפל בטרפון אך ורק אם החולה סובל מאי שקט פסיכומטורי. הסיבות לטרפון הן רבות ומולטיפאקטוריאליות. מצליחים לאבחן את הסיבה לטרפון רק במחצית מן החולים. אי לכך, יש למקד את הבירור לאבחון הסיבות הפיכות לבדיקה גופנית ונוירולוגית בבירור הסיבות לטרפון יש חשיבות מיוחדת בגישה פליאטיבית, המתאפיינת במיעוט בדיקות מעבדה ודימות לפני טיפול בטרפון רצוי לשלול את הסיבות האטרונותיות.

בחירה בתרופה נוירולפטית לפי מטרת הטיפול: חולה רגוע ערני יטופל ב-Haloperidol. חולה רגוע ישנוני יקבל טיפול ב-Levomoprazine⁸. בעתיד הקרוב, אנו שואפים להבהיר סוגיות חשובות לגבי טרפון אצל חולים בסוף החיים. שיעור נכון ואמיתי של טרפון אצל חולים בטיפול תומך יתאפשר, בין היתר, אם וכאשר נלמד לאבחן ביתר דיוק את הטרפון ההיפואקטיבי, שילוב של Haloperidol עם Midazolam, עיתוי מתן התרופה ולאחר איזו אינדיקציה יש להוסיף Midazolam ל-Haloperidol? האם Midazolam הוא יעיל כתוספת ל-Haloperidol בטיפול בטרפון? מהו תפקידו של profolol בטיפול בטרפון סופני? התרופות הנוירולפטיות החדשות: מהו תפקידן? איך ומתי יש לשלבן בטיפול בטרפון בסוף החיים?

כדי שנוכל להפחית את סבל החולים ועל מנת לשפר את איכות חייהם ומשפחותיהם בסוף החיים.

רשימת המקורות נמצאת במערכת

דר' אלכסנדר ולר, מרצה בכיר אורח, הפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר; מנהל ההוספיס האונקולוגי, המרכז הרפואי המשולב ע"ש שיבא.

לסיכום, טרפון בסוף החיים משפיע באופן דרמטי על החולה, משפחתו, חבריו והצוות הבינתחומי. הצוות צריך להיות בעל מיומנות מעשית וידע עיוני ברמה נאותה בתחום: בירור ואבחון טרפון, הסיבות לטרפון וטיפול בו. חשוב להיות בקיא בנושאים רבים כאשר עלות התרופות בזמן קביעת הגישה הטיפולית מהווה אחד הגורמים המרכזיים. כיוון שטרפון בלתי מאוזן מהווה סיבה מובילה בצורך להרגעה פליאטיבית (palliative sedation), חשוב מאוד להמשיך לחקור שאלות אלו ונוספות,

הזמנת פרסומי האגודה למלחמה בסרטן עבור מוסדות, בתי חולים, מרפאות ובאופן פרטי:

הזמנת פרסומי האגודה למלחמה בסרטן בנושאי מחלות הסרטן ודרכי מניעתן ניתן לבצע באמצעות פנייה למחלקת ההסברה וההדרכה של האגודה למלחמה בסרטן בפקס. 03-7322780. מומלץ לוודא הגעת הפקס בטל. 03-5719577. על גבי הפנייה יש לציין באופן ברור מהו החומר המבוקש, הכמות הנדרשת, ופרטי

המזמין. על ההזמנה לכלול את השם מלא של מבצע ההזמנה, הכתובת למשלוח, שם המחלקה, או קופת החולים, ומספרי טלפון. למידע ולהזמנת חוברות הסברה באופן פרטי ניתן לפנות למוקד ה'טלמידע' של האגודה למלחמה בסרטן בטל. 1800-599-995.