התערבויות תרופתיות להתנהגות אגיטטיבית לאחר חבלת ראש: סקירה שיטתית מעודכנת

שם המאמר: Pharmacological Interventions for Agitated Behaviors in Patients with Traumatic Brain Injury: An Updated Systematic Review

כתב עת: Journal of Neurotrauma | **פורסם:** ינואר 2026, כרך 43, עמ' 35–51 | **Impact Factor:** נתון סותר במיוחד בין מקורות — Wikipedia מציג 5.269 (משנת 2020, לא עודכן), מקור מסחרי אחר (Researcher.life) מציג "Impact Factor < 5" עם CiteScore 8.4 — יש לאמת מול JCR הרשמי

מחברים: Tal Klimenko (ראשון) ... David Williamson (אחרון ומתכתב) — קבוצת מחקר קנדית (אוניברסיטת מונטריאול ומרכזים משויכים)

הערה: זהו עדכון לסקירה שיטתית קודמת של אותה קבוצת מחקר (משנת 2019, שכללה 21 מחקרים), רשום מראש ב-PROSPERO (CRD42023391456) ובהתאם להנחיות PRISMA. עקב הטרוגניות קלינית ומתודולוגית משמעותית (סוגי התנהגות אגיטטיבית שונים, חומרות חבלה שונות, כלי מדידה שונים, אוכלוסיות שונות), **לא בוצעה מטא-אנליזה כמותית** — הסיכום הוא איכותני-תיאורי בלבד, כפי שגם המחברים עצמם מציינים.

רקע ומטרת הסקירה

חבלת ראש (TBI) נקשרת לעיתים קרובות לאגיטציה פוסט-טראומטית — חוסר-מנוחה, עצבנות, כעס, ותוקפנות מילולית/פיזית — המופיעה לרוב בשלב האקוטי (בהקשר לאמנזיה פוסט-טראומטית) אך עלולה גם להימשך לטווח ארוך. שכיחות האגיטציה מוערכת ב-31.7% במחלקות אשפוז וב-32.2% במסגרות שיקום. מעבר לפגיעה במטופל, האגיטציה מסכנת אנשי צוות ובני משפחה ומקשה על תהליך השיקום. אף שתרופות שונות (הרגעה, אנטי-אפילפטיות, פסיכוסטימולנטים, אנטיפסיכוטיקה) משמשות בפועל לניהול אגיטציה, הראיות התומכות ביעילותן ובטיחותן מוגבלות. בשנת 2019 פרסמה אותה קבוצת מחקר סקירה שיטתית שזיהתה 21 מחקרים אך לא הצליחה להמליץ על תרופה כלשהי עקב מדגמים קטנים, הטרוגניות, וסיכון הטיה לא ברור. מטרת המחקר הנוכחי: לעדכן את הסקירה הקודמת ולהעריך את היעילות והבטיחות של תשעה מחלקות תרופות בניהול התנהגות אגיטטיבית לאחר TBI.

שיטות

סקירה שיטתית בהתאם להנחיות PRISMA, רשומה ב-PROSPERO (CRD42023391456), מהווה עדכון לסקירה מ-2019. חיפוש ספרות ב-MedLine, Embase, PsycInfo, Cinhal, Directory of Open Access Journals, ו-LILACS, לפרסומים בין 10 בדצמבר 2018 ל-7 בינואר 2025, ללא הגבלת שפה, בתוספת סריקת רשימות מקורות. אוכלוסיית המחקר: כל טווחי הגילאים (ילדים ומבוגרים) בכל שלבי ההחלמה מ-TBI (אקוטי, שיקומי, אמבולטורי). קריטריוני הכללה: ניסויים מבוקרים-אקראיים, מחקרים quasi-ניסיוניים, ומחקרים תצפיתיים עם רוב (>50%) חולי TBI; הוצאו דוחות-מקרה, סדרות-מקרים, ומחקרים תצפיתיים ללא קבוצת ביקורת. תשעה מחלקות תרופות שנבדקו מראש: חוסמי בטא-אדרנרגיים, אנטיפסיכוטיקה טיפוסית ואטיפית, אנטי-קונבולסנטים, אגוניסטים דופמינרגיים, פסיכוסטימולנטים, אנטידכאוניים, אגוניסטים אלפא-2-אדרנרגיים, היפנוטיקה/אנקסיוליטיקה, ומעכבי כולינאסטראז. שני בודקים בלתי-תלויים סיננו כותרות/תקצירים ואז טקסט מלא; חילוקי דעות נפתרו על ידי בודק שלישי. הוערך סיכון הטיה באמצעות RoB 2 (ל-RCT) ו-ROBINS-I (למחקרים תצפיתיים) — עדכון משיטת Ottawa-Newcastle ו-Cochrane RoB 1 ששימשו בסקירה הקודמת. תוכנן מלכתחילה שילוב מטא-אנליטי (RevMan 5.3) במקרה של הטרוגניות סטטיסטית מקובלת (I^2<50%), אך עקב הטרוגניות קלינית ומתודולוגית משמעותית, הוחלט שלא לבצע מטא-אנליזה.

תוצאות: זרימת המחקרים

מאז הסקירה הקודמת ב-2019, אותרו 4,516 ציטוטים חדשים, מתוכם 58 עברו לסקירת טקסט מלא ו-11 מחקרים נוספים נכללו (בנוסף ל-21 המקוריים), לסך הכל 32 מחקרים. שבעה מהמחקרים החדשים העריכו אגיטציה כתוצא ראשי (מעלה את הסה"כ מ-8 ל-15), שניים העריכו אגיטציה כתוצא משני (מעלה מ-9 ל-11), ושניים העריכו בטיחות בלבד (מעלה מ-4 ל-6). המחקרים החדשים אפשרו סטרטיפיקציה לפי מסגרת: אקוטית, שיקומית, ואמבולטורית.

תוצאות: אגיטציה כתוצא ראשי — מסגרת אקוטית/שיקומית

דקסמדטומידין (אגוניסט אלפא-2): שלושה RCT חדשים העריכו תרופה זו ב-ICU. במחקר אחד (n=60, ניתוח כריתת המטומה), דקסמדטומידין הפחית משמעותית את שכיחות האגיטציה (16% מול 76% בקבוצת מלח פיזיולוגי, p<0.05) וניקוד Ramsay. במחקר שני (n=60), דקסמדטומידין הפחית שכיחות דליריום לעומת הלופרידול (p<0.05) ותוצאות RASS טובות יותר. במחקר שלישי (n=104, דקסמדטומידין+בוטורפנול), ניקודי SAS השתפרו משמעותית בימים 3 ו-5 לעומת ביקורת בקבוצת השילוב (אך לא בדקסמדטומידין לבדו). כל שלושת המחקרים היו בעלי חששות מתודולוגיים (מדגמים קטנים, שימוש קצר-טווח לאחר ניתוח, השוואה להלופרידול/בוטורפנול ולא לפלצבו טהור).

אולנזפין: מחקר RCT כפול-סמיות (n=11 מתוך 58 מתוכננים, הופסק עקב מגבלות קוביד-19) נותח כסדרת ניסויי n-of-1. חולים שקיבלו אולנזפין (n=5) הראו הפחתה באגיטציה לאורך תקופת האמנזיה הפוסט-טראומטית לעומת פלצבו (n=6), אך גם הראו אוריינטציה וזיכרון גרועים יותר ומגמה להארכת משך האמנזיה — ללא השוואה ישירה בין הקבוצות.

חומצה ולפרואית: מחקר עוקבה רטרוספקטיבי (n=108) בחולי דליריום אגיטטיבי ב-ICU לא הראה יותר "ימים ללא אגיטציה" בהשוואה לטיפולים אחרים; הפטוטוקסיות נצפתה ב-6.1% ותרומבוציטופניה ב-12.2% מהמטופלים שקיבלו את התרופה (ללא נתוני השוואה לקבוצת ביקורת).

ממצאי הסקירה הקודמת (2019) שאושרו/נותרו ללא עדכון: **פרופרנולול** (n=21) הפחית את עוצמת אפיזודות האגיטציה ואת השימוש באמצעי הגבלה פיזית, אך לא את תדירותן. **אמנטדין** — RCT אחד (n=79) לא הראה הבדל מובהק בתסמיני מצב בלבולי לאחר 14 יום; מחקר תצפיתי רטרוספקטיבי אחר (n=139) דיווח דווקא על **עלייה** באגיטציה בקרב חשופים לאמנטדין (38% מול 14%, p=0.018) ואשפוז ממושך יותר ב-ICU.

תוצאות: אגיטציה כתוצא ראשי — מסגרת אמבולטורית

ריספרידון: מחקר היתכנות רב-מרכזי (n=12) הוגדר כלא-בר-ביצוע וחסר-כוח להשוואה קלינית. **קרבמזפין** (n=69, מטופלים ≥6 חודשים לאחר TBI): הערכת קלינאים הצביעה על תועלת, אך דירוגי משקיפים ומטופלים עצמם לא הראו הפחתה בעצבנות/תוקפנות; תופעות לוואי לא-חמורות היו שכיחות יותר בקבוצת הקרבמזפין (p=0.01). **חומצה ולפרואית** (n=50, מטופלי אלכוהול עם TBI קל-בינוני): הפחיתה עצבנות מדווחת-על-ידי-בן-זוג/מקורב משמעותית (p=0.0367). **אמנטדין** — שני RCT הראו תוצאות לא-עקביות: מחקר אחד (n=76) הראה שיפור עצבנות משמעותי (80.56% השתפרו ≥3 נקודות ב-NPI-I מול 44.44% בפלצבו, p=0.0016); מחקר המשך (n=168) לא הראה הבדל בדירוג-משקיף ב-28/60 ימים, אך הראה שיפור בהערכת-רופא ב-60 יום (p=0.0354). **מתילפנידאט** (n=38) הראה הבדל מובהק בכל מדדי הכעס בניתוח רב-משתני (p=0.02).

תוצאות: אגיטציה כתוצא משני ומחקרי בטיחות

RCT (n=47) שבחן שילוב פרופרנולול+קלונידין ב-ICU (מוקד: ימים ללא הנשמה) לא הראה השפעה על אגיטציה כתוצא משני. RCT נוסף (n=94, ריבסטיגמין) לא הראה ירידה באגיטציה/תוקפנות. מבין תשעה מחקרי בטיחות (כולל 7 חדשים), רוב דיווחו על סבילות טובה ללא תופעות לוואי בולטות (אמנטדין, מתילפנידאט, מודפיניל, זולפידם); לא נמצאו הבדלים משמעותיים בין פניטואין ללבטירצטם בתופעות לוואי נוירו-התנהגותיות (כולל אגיטציה, n=200).

הערכת סיכון הטיה

כל 32 המחקרים הוערכו באמצעות RoB 2 (RCT) ו-ROBINS-I (תצפיתיים). על פי המחברים: לרוב ה-RCT היו "חששות מסוימים" (some concerns) לפחות, וכל המחקרים התצפיתיים היו בסיכון הטיה "חמור" או "קריטי" — מגבלה משמעותית לפרשנות התוצאות.

מגבלות (כפי שהוגדרו במפורש על ידי המחברים)

המחברים מציינים במפורש: (1) הטרוגניות משמעותית בסוגי התנהגות אגיטטיבית (אגיטציה, עצבנות, תוקפנות), בחומרות TBI (קל/בינוני/חמור), בכלי מדידה, ובאוכלוסיות (אקוטי/שיקום/אמבולטורי) — מנעה ביצוע מטא-אנליזה כמותית; (2) קבוצות ההשוואה השתנו מאוד בין מחקרים (פלצבו ברוב המקרים, אך גם בוטורפנול או הלופרידול במחקרים אחרים) — מקשה נוספת על פרשנות והשוואה; (3) מעט מחקרים דיווחו על משך אשפוז או תוצאים תפקודיים; (4) לא נערך אף מחקר באוכלוסייה ילדית; (5) כאמור, סיכון הטיה גבוה לרוב המחקרים התצפיתיים וחששות-מה בחלק מה-RCT — יש לפרש את התוצאות בהתחשב במגבלות אלו. יש לציין: לא התקבל מימון למחקר זה, ואין ניגודי עניינים מוצהרים על ידי המחברים.

שורה תחתונה ומשמעויות קליניות

המסר המרכזי: נותרו נתונים לא-מספיקים להמליץ על שימוש בכל תרופה שהיא לניהול אגיטציה לאחר TBI. דקסמדטומידין מזוהה כתרופה עם פוטנציאל תועלת במסגרת אקוטית תחת ניטור, אך דורשת מחקר נוסף. יעילות האנטיפסיכוטיקה, הקרבמזפין והאמנטדין נותרת לא-ברורה; חוסמי-בטא וחומצה ולפרואית הראו תועלת אך תוצאות לא-עקביות בין מחקרים.

משמעויות קליניות / למחקר המשך: ברמה הקלינית — בהתאם להנחיות INCOG 2.0 ולהנחיות קנדיות מעודכנות, מומלץ למזער שימוש באנטיפסיכוטיקה טיפוסית (במיוחד הלופרידול) לטיפול באגיטציה/תוקפנות ב-TBI, תוך העדפת תרופות דור-שני (קוואטיאפין, זיפרסידון, אולנזפין, ריספרידון) כאשר האגיטציה מסכנת את בטיחות המטופל; דקסמדטומידין (עירוי תוך-ורידי, מחייב ניטור המודינמי) עשוי להיות שימושי בעיקר במסגרת אקוטית תחת השגחה. ברמת המחקר — נדרשים מחקרים רב-מרכזיים גדולים יותר (בייחוד במסגרת האקוטית/שיקומית, שם רוב המחקרים חד-מרכזיים וחסרי-כוח), פיתוח סטים אחידים של תוצאים (core outcome sets) ספציפיים לכל שלב טיפולי (אקוטי/שיקומי/אמבולטורי), והמשך מחקר על דקסמדטומידין ותרופות חדשות (למשל dextromethorphan/quinidine, buspirone — כיום בניסויים פעילים לפי המחברים).

דיסקליימר

סיכום זה הופק באמצעות כלי בינה מלאכותית (Claude, Anthropic) על בסיס טקסט המאמר שהועלה, ומיועד לשימוש פנימי-חינוכי (הכשרת מתמחים) בלבד. הסיכום עשוי להכיל אי-דיוקים, השמטות או פרשנות שגויה של הממצאים המקוריים — בפרט לאור ריבוי המחקרים (32 סה"כ) והטבלאות המפורטות במאמר (טבלאות 1–3) — ואינו תחליף לקריאת המאמר המלא, במיוחד לפני יישום קליני של החלטות טיפוליות. נתון ה-Impact Factor הציג טווח ערכים סותר במיוחד בין מקורות שונים (ראו הערה בכותרת) — יש לאמת נתון זה מול Journal Citation Reports הרשמי טרם הצגתו הלאה. אין להסתמך על מסמך זה כמקור בלעדי להחלטות קליניות, אקדמיות או פרסומיות.