

השפעתם של גירויים חשמליים באמצעות אלקטרודות שטח על כאב נוירופתי עקב סוכרת: סקירה שיטתית

ד"ר מיכל אלבוים-גביזון¹, BPT, PhD, פרופ' (אמריטוס) יוכבד לויפר² D.Sc

¹ החוג לפיזיותרפיה, הפקולטה למדעי הרווחה והבריאות, אוניברסיטת חיפה, michal.elboim@gmail.com

² החוג לפיזיותרפיה, הפקולטה למדעי הרווחה והבריאות, אוניברסיטת חיפה, yochy.laufer@gmail.com

הייתה השפעה מובהקת גדולה יותר על שיכוך כאב בהשוואה לקבוצת הפלסבו. תמיכה לממצא זה נמצאת במחקרים אשר השוו בין גירויים חשמליים ובין טיפולים חליפיים. המשותף למחקרים שהצביעו על אפקטיביות הטיפול היה שימוש בגירוי חשמלי אשר גרם לתגובה תחושתית חזקה עד להפעלת השריר.

סיכום: סקירה שיטתית זו מצביעה על כך שלגירויים חשמליים, במיוחד בעוצמה המעוררת תגובה סנסורית חזקה ואף תגובה מוטורית, יש פוטנציאל לשמש כלי טיפולי יעיל לשיכוך כאבים נוירופתיים עקב סוכרת. יחד עם זאת, השונות הרבה בין המחקרים במאפייני ההתערבות (משך ותדר הפולסים, סוג ומיקום האלקטרודות, משך ותדר הטיפול ועוד), וכן הרמה המתודולוגית של מרביתם, אינם מאפשרים מתן המלצות חד-משמעיות בנוגע לפרוטוקול הטיפול המועדף.

מילות מפתח: גירויים חשמליים, כאב, נוירופתיה היקפית, סוכרת

תקציר

רקע: סוכרת היא מחלה כרונית נפוצה, אשר שכיחותה בעולם גדלה. אחד הסיבוכים השכיחים של מחלת הסוכרת הוא נוירופתיה היקפית (DPN) הגורם לכאבים עזים בגפיים עם השלכות משמעותיות על איכות החיים של הלוקים בה. הטיפול השמרני בכאב הנוירופתי הוא בדרך-כלל תרופתי ונלוות לו תופעות שונות. גירויים חשמליים באמצעות אלקטרודות שטח הם טכניקת טיפול מקובלת בפיזיותרפיה ומבוססת מחקרית כשיטה להפחתת כאבים מסוגים שונים.

מטרת המחקר: לערוך סקירה שיטתית לאיתור מחקרים אשר בחנו את השפעת הטיפול בגירויים חשמליים על כאבים כתוצאה מנוירופתיה סוכרתית.

שיטת המחקר: נערך חיפוש שיטתי במאגרים האלה: Pubmed, CINAHL, Web of Science, Cochrane. מילות המפתח (באנגלית) התייחסו לגירויים חשמליים, לסוכרת ולנוירופתיה היקפית. נכללו בסקירה מחקרים שענו על הקריטריונים האלה: שפת המאמר אנגלית, טיפול בבני אדם עם כאבים עקב נוירופתיה סוכרתית, גירוי חשמלי לא פולשני, דיווח על מדדי כאב, וציון פדרו של 4/10 ומעלה.

תוצאות: אותרו 14 מאמרים שענו על קריטריוני הסקירה. בשלושה מבין שמונת המחקרים שבהם נערכה השוואה בין טיפול בגירויים חשמליים ובין טיפול פלסבו, נעשה שימוש בזרמים בעצימות נמוכה ביותר (micro-current) אשר לא גרמו לפוטנציאלי פעולה. במחקרים אלו השפעת הגירויים החשמליים לא הייתה גבוהה מהשפעת טיפולי הפלסבו. לעומת זאת, בארבע מחמשת המחקרים הנוותרים, לגירויים החשמליים

הקדמה

סוכרת (diabetes mellitus) היא מחלה כרונית נפוצה, אשר שכיחותה בעולם גדלה. בשנת 2020 דווח כי שיעור המאובחנים כיום בסוכרת מכלל אוכלוסיית העולם הוא 2.8% (171 מיליון בני אדם), ומעריכים שהשכיחות תעלה ל-4.4% (366 מיליון בני אדם) בשנת 2030.^{2,1} הגורמים העיקריים לעלייה הם הזדקנות האוכלוסייה ושינויים באורח החיים, כגון ירידה בפעילות הגופנית וגם עלייה במשקל הגוף.³ אחד הסיבוכים העיקריים והשכיחים של סוכרת הוא נזרפתיה היקפית (Diabetic Peripheral Neuropathy - DPN) המופיעה אצל כ-12% מהחולים מיד עם האבחנה הראשונית של הסוכרת, ושכיחותה עולה ל-30% - 60% כעבור 12 שנים.⁴

נזרפתיה היקפית מאופיינת בפגיעה בסיבים הגדולים והקטנים (small and large fibers) של העצבים הפריפריים.⁵ הפגיעה בסיבים הגדולים משפיעה על תחושת מיקום המפרק ותחושת רטט ויכולה להוביל לאטקסיה סנסורית. לעומת זאת, הפגיעה בסיבים הקטנים (c-fibers) באה לידי ביטוי בשינויים בתחושת הכאב, חום וקור. בדרך-כלל, התופעה מתחילה בגפיים התחתונות, אבל בהמשך ייתכן שגם הגפיים העליונות תהיינה מעורבות.^{7,6} אנשים עם כאבים עקב DPN מתארים את הכאב כתמידי, שורף או חותך.^{7,5} לעתים קרובות מתפתחת היפראלגזיה (hyperalgesia) 1/או אלודיניה (allodynia) כך שאפילו מגע קל במצעי המיטה יכולים לגרום לכאב עז. כאבי הנזרפתיה עלולים לפגוע ברציפות השינה ולהיות מלווים בדיכאון, באובדן משקל ובירידה כללית באיכות החיים.^{9,8}

מנגנון הפגיעה בעצבים הפריפריים עקב סוכרת אינו נהיר דיו, מה שמקשה על אבחון התופעה ועל הטיפול בה.⁸ הטיפול השמרני בכאב המלווה את ה-DPN הוא בדרך-כלל תרופתי. אך הטיפולים התרופתיים השונים גורמים לתופעות לוואי שונות, כגון עייפות-יתר ועלייה משמעותית בסיכון לנפילות.¹⁰ לכן, יש חשיבות רבה לבחון טיפולים לא-פולשניים בעלי תופעות לוואי פחותות, אשר ישמשו תחליף או תוסף אפשרי לטיפולים התרופתיים.

העברת פולסים חשמליים דרך העור באמצעות אלקטרודות שטח (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation - TENS) היא טכניקת טיפול שמקובלת בספרות המדעית כשיטה

להפחתת כאבים מסוגים שונים.¹¹ המחקרים מצביעים על מנגנונים פיזיולוגיים מרכזיים והיקפיים שונים אשר תורמים להשפעת ה-TENS על שיכון כאבים.^{12,11} ככלל, הפולסים יכולים לגרום לשפעול סיבי עצב ובכך לעודד שחרור אופיאטים אנדוגניים ולחסום מעבר פולסים מסיבי כאב ("תיאוריית השער").^{12,11} כיוון שבמצבים של DPN תחושת הכאב קשורה לפגיעה במוליכות האקסונים של הסיבים הקטנים מהקרן האחורית של חוט השדרה, יש להניח כי הטיפול בגירויים חשמליים המשפיעים על הפעילות הלא-תקינה של העצב הפריפרי והמוליכות העצבית בקרן האחורית עשוי להקל את תסמיני הכאב של DPN.

המאפיין המשותף לטיפול ה-TENS לסוגיהם הוא שבמהלך הטיפול מועברים פולסים חשמליים דרך העור אשר גורמים לפוטנציאלי פעולה בסיבי עצב סנסוריים הגורמים לתחושה של נימול. עוצמות גבוהות יותר של הפולסים יכולים לגרום לתחושת אי-נוחות או כאב. במידה ועוצמת הזרם ומשכי הפולסים ארוכים מספיק, אפשר להגיע לפוטנציאלי פעולה בסיבי העצב המוטוריים וכתוצאה מכך להתכווצות השרירים. מאפייני הפולס העיקריים הם: צורת הפולס (בעיקר, מונופאזי או ביפאזי), משך הפולס הנמדד בדרך-כלל במיקרו-שניות (μ), תדר הפולס המבוטא בפולסים לשנייה (Hz), ועוצמת הזרם הנמדדת בדרך-כלל במיליאמפר (mA). נוסף על כך, גם לאמצעי העברת הזרם לעור, דהיינו מספר, סוג ומיקום האלקטרודות, יכולות להיות השלכות על השפעת הטיפול בגירויים חשמליים על הכאב.¹⁴⁻¹² מבחינה קלינית, בדרך-כלל מסווגים את הטיפול לפי תגובת המטופל. דהיינו מתארים את הטיפול כסנסורי (תחושת), או מוטורי. יש מצבים שבחורים גם לטפל באמצעות גירוי כואב. נוסף על כך, קיימים מכשירי גירוי המכונים זרמי-מיקרו (micro-currents) שעוצמת הגירוי שלהם נמדדת במיקרו-אמפר ואי לכך אינם גורמים לפוטנציאלי פעולה אפילו בסיבים סנסוריים עבים, ולכן הם תת-ספיים.¹⁵ ההשערה היא שלזרמים אלו ישנן השפעות פיזיולוגיות ברמת התא והמיטוכונדריה.¹⁶

מחקרים קליניים שבחנו את השפעת הטיפול ב-TENS על DPN, וגם סקירות שיטתיות בנושא^{17,14,4} הצביעו על כך שלטיפול ב-TENS יכולה להיות השפעה מיטבית על כאבי DPN. יחד עם זאת, אין ספק שיש צורך במחקרים נוספים כדי לאשש ממצאים אלו, במיוחד לאור העובדה שהמחקרים

חלופי), 3. הטיפול נועד לנוירופתיה היקפית עקב סוכרת, ללא הגבלת סוג הסוכרת, משך הסוכרת או משך הסימפטומים וחומרתם, 4. הגירוי החשמלי היה לעצבים הפריפריים (התחושתיים או המוטוריים) ללא הגבלת מאפייני הגירוי, 5. מדדי התוצאה התייחסו לכאב ו/או לאי-נוחות (discomfort).

לא נכללו בסקירה מחקרים: 1. שאינם בשפה האנגלית, 2. שהתבססו על מודל בעלי חיים, 3. שנבדק בהם גירוי מרכזי (עמוד שדרה או מוח), 4. שנבדקה בהם רק השפעה על תסמינים שאינם קשורים לכאב (התייחסו למשל לזרימת הדם או לספי תחושה), 5. שציון ה-PEDro שלהם היה פחות מ- 4/10.²⁰ בחירה סופית של המחקרים שנכללו בסקירה נעשתה בהחלטה משותפת של החוקרות. חילוקי דעות יושבו בדיון משותף. אם לא הושגה הסכמה בין החוקרות, נערכה התייעצות עם חוקר/ מומחה שלישי/חיצוני שלא היה מעורב בשלבים הקודמים של החיפוש.

איסוף והצגת הנתונים

נתוני המחקרים קובצו על-ידי כל אחת מהחוקרות בנפרד. לאחר מילוי הלוחות נערכה השוואה בין הלוחות כדי להגיע לגרסה סופית של טבלת הנתונים. חילוקי הדעות בין החוקרות יושבו בדיון משותף. הנתונים שנאספו מכל אחד מהמחקרים שנכללו בסקירה הם אלה: 1. שיטת המחקר, 2. נתונים דמוגרפיים של המטופלים בכל אחת מקבוצות המחקר (מספר המשתתפים, גיל, מין, משך הסוכרת, משך הנוירופתיה), 3. שיטת המחקר, 4. מספר קבוצות הטיפול וסוג הטיפול שניתן לכל קבוצה, 5. סוג הגירוי (סנסורי, מוטורי, תת-ספי), 6. מאפייני הזרם/פולס (צורת הפולס, תדר הזרם, אזור הטיפול, סוג האלקטרודות, 7. מאפייני הטיפול (משך הטיפול, תדירות הטיפולים ומספרם), 8. מאפייני טיפול ההשוואה, 9. מדדי ההשוואה, 10. מועדי הבדיקות, ו-11. תוצאות הטיפול לכל קבוצה והשוואה ביניהן.

איכות מתודולוגית

איכות המחקרים שנכללו דורגה על פי הקריטריונים של PEDro בסקאלה שנעה בטווח 0-10.²⁰ מחקרים שלא הופיעו ב Physiotherapy Evidence Database דורגו על ידי כל אחת מהחוקרות בנפרד לפי הקריטריונים של PEDro. מרכיבים שדורגו אחרת בין החוקרות יושבו לאחר דיון משותף.

הסקירות שונים מאוד במאפייני הזרם שבהם השתמשו. מקצתם התייחסו לנוירופתיות מסוגים שונים, ולא דווקא לנוירופתיה עקב DPN,^{17,18} ומקצתם עסקו בטיפולים שאינם בגדר גירויים חשמליים לעצבים הפריפריים על ידי אלקטרודות שטח.¹⁹ יתר על כן, אין בהם התייחסות למאפייני הזרם השונים לשם בחינת ההשפעה של מאפייני הזרם על תוצאות הטיפול.

מטרת סקירה זו היא לאתר את המחקרים הקליניים אשר בחנו את השפעת הטיפול ב-TENS על כאבים עקב DPN, ולראות אם ניתן להסיק מהם מסקנות בנוגע לשיטת הטיפול בגירויים חשמליים המועדפת.

שיטת המחקר

שיטת החיפוש

כל אחת משתי כותבות המאמר ביצעו באופן עצמאי חיפוש במהלך חודש מאי 2020 במאגרי המידע האלקטרוניים האלה: Pubmed, CINAHL, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Ageline.

מילות החיפוש ואסטרטגיית החיפוש היו:

"Peripheral neuropathy" OR neuropathy AND "Diabetes Mellitus" OR diabetes AND "electrical stimulation" OR "NMES" OR "neuro electrical stimulation" OR TENS OR neuromuscular electrical stimulation OR transcutaneous electrical nerve stimulation.

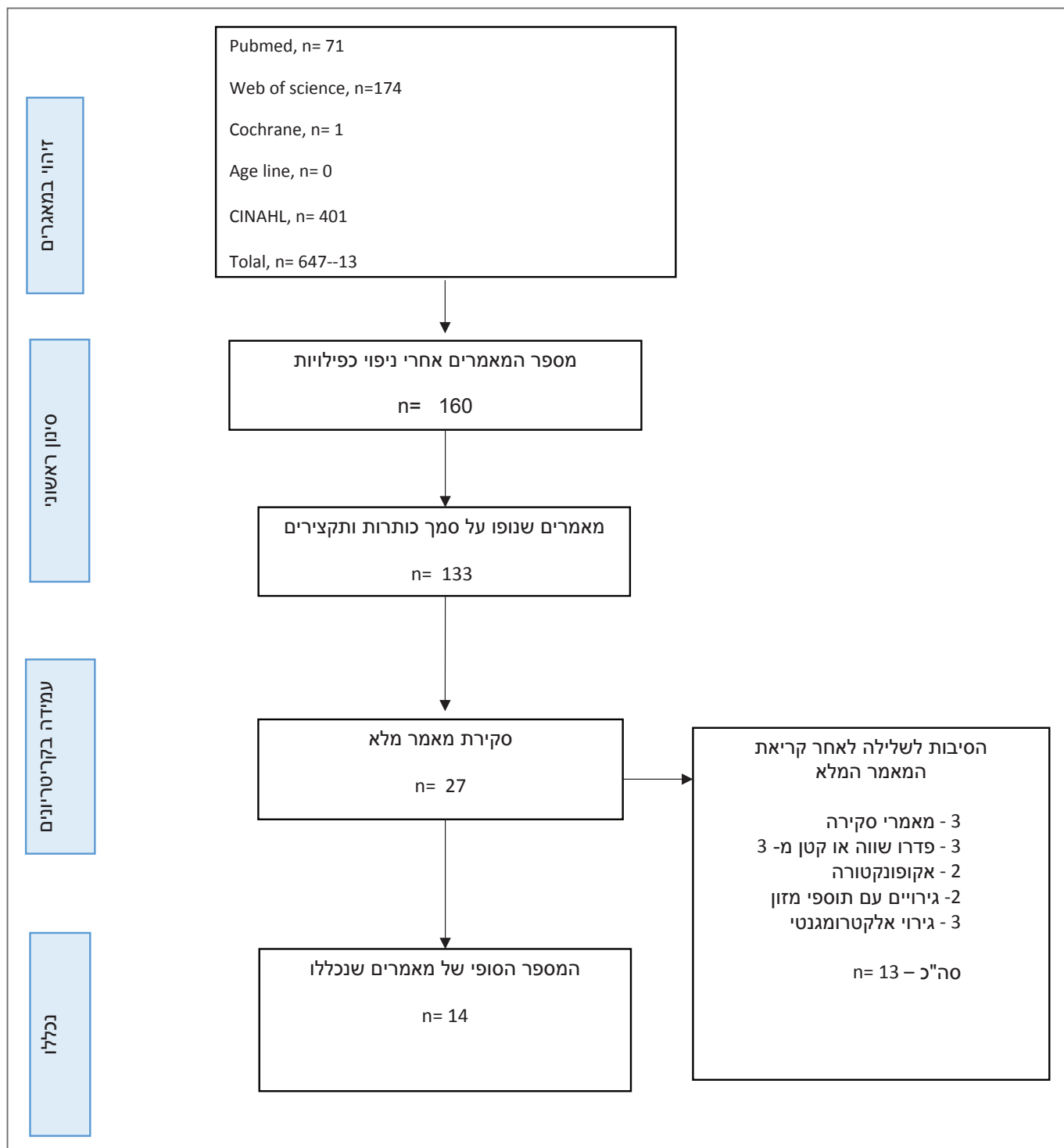
החיפוש הוגבל למאמרים באנגלית בלבד ולאוכלוסיית מחקר שכללה בני אדם בלבד. כמו כן נבדקו פריטי הביבליוגרפיה של המאמרים שנכללו בסקירה וגם פריטי הביבליוגרפיה של מאמרי הסקירה שנמצאו במאגרים השונים והתמקדו בטיפול לא-פולשני בנוירופתיה עקב סוכרת.

קריטריוני ההכללה ואי ההכללה

נכללו מחקרים שהשתתפו בהם מטופלים שאובחנו בנוירופתיה בגפה התחתונה כתוצאה מסוכרת, קיבלו טיפול בגירויים חשמליים באלקטרודות שטח להפחתת תסמיני כאב.

הוכנסו מחקרים שעמדו בתנאים האלה: 1. מחקר שאינו תיאור מקרה, 2. מחקר שניתן לבודד בו את השפעת הגירויים החשמליים (בהשוואה לטיפול פלסבו, או בהשוואה לטיפול

תרשים זרימה: זיהוי מאמרים (PRISMA)



מאמרים/קריטריון	קורטרייוני הכללה	הקצאה אקראית	הקצאה סמויה	דמיון במדדי הבסיס	סמיות נבדקים	סמיות מטפלים	סמיות בודקים	מעקב	טיפול כמתוכנן	השוואת קבוצות	מדדים סטטיסטיים	סה"כ
*Kumar & Marshall, (1997) ²⁶	כן	כן	לא	כן	כן	לא	לא	כן	לא	כן	כן	6/10
Kumar et al., (1998) ²⁵	כן	כן	לא	לא	כן	לא	לא	כן	לא	כן	כן	5/10
Forst et al., (2004) ²⁷	כן	כן	לא	כן	כן	לא	לא	כן	לא	כן	כן	6/10
*Oyibo et al., (2004) ²¹	לא	כן	לא	כן	כן	לא	לא	כן	לא	כן	כן	7/10
Reichstein et al., (2005) ²⁸	לא	כן	לא	כן	לא	לא	לא	כן	לא	כן	כן	5/10
*Moharić et al., (2009) ³²	כן	לא	לא	כן	לא	לא	לא	כן	לא	כן	כן	4/10
Joon Park et al., (2011) ³³	כן	כן	לא	לא	כן	לא	לא	כן	לא	כן	כן	4/10
*Bulut et al., (2011) ²⁹	כן	כן	לא	כן	כן	לא	לא	כן	לא	כן	כן	5/10
Gosrau et al., (2011) ²²	כן	כן	לא	כן	כן	לא	לא	כן	לא	כן	כן	7/10
Naderi Nabi et al., (2015) ³⁴	כן	כן	לא	כן	כן	לא	לא	כן	לא	לא	כן	4/10
*Serry et al., (2015) ³⁰	כן	כן	לא	כן	לא	לא	לא	כן	לא	כן	כן	5/10
*Najafi et al., (2017) ²³	כן	כן	כן	כן	כן	לא	לא	כן	לא	כן	כן	7/10
Upton et al., (2017) ³¹	כן	כן	לא	כן	כן	לא	לא	כן	לא	כן	כן	6/10
*Ahmed et al., (2020) ²⁴	כן	כן	כן	כן	לא	לא	לא	כן	כן	כן	כן	7/10
סה"כ ציון חיוני מתוך 14	12/14	13/14	2/14	13/14	9/14	0/14	5/14	9/14	1/14	13/14	14/14	

* בוצע על ידי המתברות

סקירת ספרות

לוח 2: הנתונים הדמוגרפיים של משתתפי המחקר, מועדי ותוצאות הטיפול

מדדי התוצאה	הבקרה - סוג הטיפול, מספר המשתתפים (n) גיל (שנים) משך הסוכרת (שנים) משך הנירופתיה (שנים)	קבוצת ה-TENS, מספר המשתתפים (n) גיל (שנים) משך הסוכרת (שנים) משך הנירופתיה (שנים)	שיטת המחקר	המחקר
תיאור התסמינים וסולם הכאב 0-5	פלסבו TENS n=13 3±59 2±12 4±22 חודש	n=18 4±53 2±9 3±16 חודש	RCT & crossover	Kumar & Marshall, (1997) ²⁶
תיאור התסמינים וסולם הכאב 0-5	פלסבו TENS n=9 1±58 2±7 5±21 חודש	n=15 2±59 1±8 6±22 חודש	RCT	Kumar et al., (1998) ²⁵
Neuropathy Total Symptom Score (NTSS) (סקאלה 0-22) VAS לכאב	פלסבו TENS n=7 8.6±59.4 11.0±18.4 אין מידע	n=12 11.5±57.6 8.3±15.9 אין מידע	RCT	Forst et al., (2004) ²⁷
VAS לכאב והפרעות שינה	פלסבו TENS 4 שבועות אחרי הטיפול הקבוצות התחלפו. 16 מטופלים משתי הקבוצות פרשו באמצע ללא הבדל ביניהן	TENS תת תחושתי n=14 10.7±57.7 14.5 (7.6-19.3) 4 (3-7)	RCT Crossover	Oyibo et al., (2004) ²¹
VAS לכאב, לנימול, לפאראסתזיה, תחושת שריפה	גירוי מוטורי n=20 12.7±64.2 11.5±13.7 אין מידע	n=21 12.5±57.8 13.7±13.0 אין מידע	RCT	Reichstein et al., (2005) ²⁸
VAS עבור: כאב ממוצע, כאב מקסימלי, אי נוחות והפרעות ב-ADL ובשינה איכות חיים SF-36	n=5 טיפול ב-Pregabalin + n=14 טיפול ב-TENS Pregabalin ללא הבדלים דמוגרפיים בין הקבוצות	n=46 6.5±62.4 9.5±17.0 4.6±4.9	3 group Pre-post & follow-up	Moharič et al., (2009) ³²
זרימת דם VAS לכאב	פלסבו TENS n=13 4.4±70.4 אין מידע אין מידע	n=16 8.0±67.9 אין מידע אין מידע	RCT	Joon Park et al., (2011) ³³

תוצאות	מועדי הבדיקה
<p>שיפור מובהק בשתי הקבוצות: בקבוצת הפלסבו שיפור אצל 38%, עם ירידה מובהקת של 0.2 ± 0.54. בקבוצת ה-TENS שיפור אצל 83% עם ירידה מובהקת של 0.12 ± 3.17. השיפור בקבוצת ה-TENS גבוה יותר באופן מובהק.</p>	<p>לפני הטיפול ובסיומו וחודש לאחר סיום הטיפול</p>
<p>שיפור מובהק בשתי הקבוצות. בקבוצת הפלסבו ירידה מ-0.3 ± 2.8 ל-0.5 ± 1.9. בקבוצת ה-TENS ירידה מ-0.2 ± 3.2 ל-1.4 ± 0.4. השיפור בקבוצת ה-TENS גבוה באופן מובהק. חזרה לכאב הראשוני חודש אחרי הפסקת הגירויים למרות המשך הטיפול התרופתי.</p>	<p>לפני הטיפול, כל ארבעה שבועות במהלך 12 שבועות טיפול, ו-4 שבועות לאחר סיומו</p>
<p>בקבוצת ה-TENS שיפור מובהק ב-NTSS וב-VAS כעבור 6 שבועות, עם ירידה קלה מובהקת בשיפור בשבוע 12. ללא שינוי בקבוצת הפלסבו. 70%-29% ציינו שיפור בקבוצת ה-TENS והפלסבו בהתאמה.</p>	<p>לפני טיפול, וכעבור 6 ו-12 שבועות טיפול</p>
<p>שיפור מובהק בשתי הקבוצות. ללא הבדל מובהק ביניהן.</p>	<p>לפני הטיפול, כל שבוע ובסיום הטיפול</p>
<p>33% מקבוצת ה-TENS ו-80% מקבוצת הגירוי המוטורי השתפרו באופן מובהק. המשך הקלה בכאבים גם במעקב כעבור 3 ימים. השיפור בקבוצת הגירוי המוטורי היה גבוה יותר. השיפור נשמר גם יומיים אחר הפסקת הטיפול. דיווח על חזרת הכאבים בהמשך, ולאחר מכן, עם החזרת הטיפול, שוב הקלה בהם.</p>	<p>לפני הטיפול, 1-2 שעות לאחר סיום הטיפול בכל אחד מ-3 ימי הטיפול, ו-2 ימים לאחר סיום הטיפול</p>
<p>חלוקה רנדומאלית לקבוצות לא נשמרה עקב תופעות לוואי כתוצאה מ-Pregabalin. בקבוצת ה-TENS וה-TENS + Pregabalin ירידה מובהקת בכל מדדי הכאב, וכעבור חודש ירידה נוספת בכאב המקסימלי ובאי-הנוחות. ללא הבדל בין הקבוצות. ב-SF-36 שיפור מובהק בממוצע הכאב ובמצב הבריאות הכללי, אשר נשמר חודש לאחר סיום הטיפול.</p>	<p>לפני הטיפול, כעבור 3 שבועות, בסיום טיפול וחודש לאחר סיום הטיפול</p>
<p>השינוי בזרימת הדם וב-VAS היה גבוה יותר באופן מובהק בקבוצת ה-TENS. ההבדל ב-VAS בין לפני ואחרי הטיפול היה 2.2 ± 3.5 ו-2.5 ± 0.5 בקבוצת ה-TENS והפלסבו בהתאמה.</p>	<p>לפני טיפול, בסיום הטיפול</p>

מדדי התוצאה	הבקרה - סוג הטיפול, מספר המשתתפים (n) גיל (שנים) משך הסוכרת (שנים) משך הנורופתיה (שנים)	קבוצת ה-TENS, מספר המשתתפים (n) גיל (שנים) משך הסוכרת (שנים) משך הנורופתיה (שנים)	שיטת המחקר	המחקר
VAS לכאב	פלסבו TENS n=20 19.9±62.05 0.91±11.45 0.56±3.60	n=20 15.9±58.45 1.48±11.85 0.55±3.95	RCT	Bulut et al., (2011) ²⁹
Pain disability Index Neuropathic pain score Depression scale	פלסבו TENS n=19 7.0±66.0 12.6±18.1 60.5±58.2 (חודשים)	TENS תת-תחושת n=22 12.1±67.9 8.7±16.5 52.0±46.3 (חודשים)	RCT	Gossrau et al., (2011) ²²
Numeral rating scale (0-10) לכאב	PRF n=30 6.9±56.8 3.9±13.3 אין מידע	n=30 5.9±56.6 3.0±12.6 אין מידע	Clinical trial	Naderi Nabi et al., (2015) ³⁴
VAS לכאב מוליכות עצבית של עצב פלנטרי סנסורי	אירובי + תרופות, תרופות n=20 n=20 4.4±52.0 4.4±51.7 אין מידע אין מידע 3.4±12.3 0.4±12.2	TENS + תרופות n=20 4.8±51.6 אין מידע 3.2±12.6	RCT	Serry et al., (2015) ³⁰
תנודות שיווי משקל, מדדי הליכה (מהירות, אורך צעד, קצב), כאב, וסף תחושת ויברציה	פלסבו TENS n=11 10±64 אין מידע אין מידע	n=17 11±56 אין מידע אין מידע	RCT	Najafi et al., (2017) ²³
McGill pain questionnaire תחושה סנסורית	אותם מטופלים קיבלו טיפול בתדר שונה (דמוי אקופונקטורה) כעבור 7 ימים ללא טיפול, סדר רנדומלי	n=5 12.1±71.6 8.3±12.2 3.6±4.9	RCT Crossover	Upton et al., (2017) ³¹
VAS לכאב רמת β-endorphin	TCM ואירובי n=15 4.3±50.8 - -	TENS ואירובי n=15 4.0±50.7 - --	RCT	Ahmed et al., (2020) ²⁴

TENS - Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation; RCT - Randomized Controlled Study; VAS - Visual Analogue Scale; ADL- Activities of Daily Living; PRE - Radiofrequency Sympathectomy; TCM - Transcranial Magnetic Stimulation

תוצאות	מועדי הבדיקה
ללא הבדל בין הקבוצות בבדיקה לפני הטיפול ואחרי 5 ימים. אך ירידה מובהקת גדולה יותר בקבוצת ה-TENS - בתום הטיפול.	לפני הטיפול וביום ה-5, 10 ו-20 לטיפול
של 23% ו-25% בכאב בקבוצת ה-TENS והפסבו בהתאמה. ירידה בכאב בשתי הקבוצות, ללא הבדל מובהק ביניהן.	לפני הטיפול, בסיום הטיפול כעבור חודש, וחודש לאחר מכן
בכל אחת מהקבוצות, כעבור שבוע ירידה מובהקת בכאב (של 2-3 נק'). כעבור שלושה חודשים שמירה חלקית של השיפור בקבוצת הטיפול התרופתי. ירידה משמעותית יותר הראשוני בקבוצת ה-TENS.	4 מדידות לפני תחילת הטיפול, שבוע, חודש ו-3 חודשים לאחר הטיפול
ירידה מובהקת של 42% בעוצמת הכאב בקבוצת ה-TENS. ירידה מובהקת של 17.7% בקבוצת האימון האירובי. ללא שינוי בקבוצת הטיפול התרופתי. ירידה משמעותית יותר בקבוצת ה-TENS. בשתי הקבוצות לא חל שינוי במוליכות העצבית.	לפני ואחרי 8 שב' טיפול
שיפור מובהק בקבוצת הגירוי בחלק ממדדי שיווי משקל, במדדי ההליכה, ובסף התחושה. ללא שיפור בקבוצת הביקורת. בשתי הקבוצות לא היה שינוי מובהק בעוצמת הכאב בכף הרגל. כאב כללי ירידה מובהקת של 2.9/10.	לפני ואחרי 6 שב' טיפול
ירידה בכאב בשתי הקבוצות, ללא הבדל מובהק ביניהם. ה-effect size היה גדול יותר בגירוי דמוי האקופונקטורה.	לפני ואחרי כל טיפול
ירידה מובהקת בכאב בשתי הקבוצות ללא הבדל מובהק ביניהן. עלייה מובהקת ב-- β endorphin בשתי הקבוצות, והעלייה המשמעותית יותר היא בקבוצת ה-TENS.	לפני ואחרי חמשת ימי הטיפול

לוח 3: מאפייני הטיפול ותופעות לוואי

מאפייני הטיפול בקבוצת הביקורת או בקבוצת הטיפול האלטרנטיבי		מאפייני הטיפול בקבוצת ה-TENS			מאמר	
תופעות לוואי לגירוי החשמלי	מאפייני הזרם	אלקטרודות (סוג ומיקום)	משך, תדר, תדירות ומספר	מאפייני הזרם צורת פולס משך פולס תדר עוצמה	אלקטרודות (מספר ומיקום)	
לא צוינו	פלסבו - פרטים לא מפורטים לאחר 4 שבועות 9/13 עברו גם טיפול בגירויים	כל רגל טופלה 30 דק' X 7 בשבוע X 4 שבועות	ביפאזי ייחודי (שם מסחרי H-wave)* 4,000µs 70Hz2 - לפי נוחות. עוצמה - גירוי מוטורי	vastus על אלק' med & lat הראש הפיבולה ומתחת לפטלה בכל רגל	Kumar & Marshall, (1997) ²⁶	
ללא תופעות לוואי	פלסבו - פרטים לא מפורטים	כל רגל טופלה 30 דק' X 7 בשבוע X 12 שבועות	ביפאזי ייחודי (שם מסחרי H-wave) 4,000µs 70Hz2 - לפי נוחות. עוצמה לגירוי מוטורי	4 אלק' על vastus med & lat הראש הפיבולה ומתחת לפטלה בכל רגל	Kumar et al., (1998) ²⁵	
ללא תופעות לוואי	פלסבו - פרטים לא מפורטים סה"כ 3623±3631 שעות טיפול	לפחות 30 דק' כל יום X 12 שבועות סה"כ 7007±4636 שעות טיפול	אין מידע 280µs 4Hz עוצמה מקסימלית נסבלת ללא כאב. לא ברור אם מוטורי	מס' אלקטרודות? מעל common prioneal nerve לכל רגל	Forst et al., (2004) ²⁷	
2 מקב' גירוי ו-3 מקב' פלסבו הפסיקו טיפול בגלל "חוסר סבילות"	פלסבו - אלקטרודות ומכשור זהה ודלוק ללא זרם משמעותי.	8 שעות X 7 בשבוע X 6 שבועות	מונו-פאזי אין מידע 80Hz למשך 10 דק' ו-8Hz למשך 10 דק' עוצמה: תת-ספית	אלק' גרב לכל רגל	Oyibo et al., (2004) ²¹	
תופעות לוואי לגירוי החשמלי	מאפייני הזרם	אלקטרודות (סוג ומיקום)	משך, תדר, תדירות ומספר	מאפייני הזרם צורת פולס משך פולס תדר עוצמה	אלקטרודות (מספר ומיקום)	

	מאפייני הטיפול בקבוצת הביקורת או בקבוצת הטיפול האלטרנטיבי	מאפייני הטיפול בקבוצת ה-TENS	מאמר	
לא צוינו	גירוי מוטורי משך פולס: ? פולס ביפאזי תדר: בין 4,096Hz ל-32,768Hz כל 3 שני'. עוצמה: כיווץ ללא כאב	30 דק', 3 ימים רצופים	ביפאזי ייחודי (שם מסחרי H-wave)* 4,000µs 801Hz תחושת עדי מקסימום נסבל	Reichstein et al., (2005) ²⁸ 2 אלק' לכל רגל, פטישון לטרלי ובראש הפיבולה
לא צוינו	קבוצה אחת תרופה Pregabalin בלבד קבוצה אחת Pregabalin + TENS מיקום אלקטרודות ומאפייני זרם זהים	180 דק' x 7 שבוע x 3 שבועות	מונו-פאזי 200µs 100Hz גירוי תחושת	Moharič et al., (2009) ³² 2 אלק' לכל רגל מיקום שונה כל יום לסירוגין בין: א. 10 ס"מ מעל פטישון מדיאלי + כף הרגל, ב. 10 ס"מ מעל פטישון לטרלי + גב כף הרגל
לא צוינו	שתי הקבוצות הלכו על הליכון במהלך הטיפול, קבוצת ה-TENS עם נעלי הגירוי וקבוצת פלסבו עם נעלי פלסבו זהות	50 דק' x 5 שבוע x 4 שבועות	Micro-current אין מידע על צורת, משך ותדר פולס עוצמה תת-ספית (300Aµ)	Joon Park et al., (2011) ³³ גירויים חשמליים באמצעות נעליים עם אלקטרודות מוטבעות בסוליית הנעל
גירוי עור בנבדק אחד מקבוצת TENS	פלסבו - אותו מכשור ומיקום, אלק' ללא גירוי	30 דק' מדי יום במשך 20 ימים	אין מידע אין מידע 80Hz גירוי תחושת חזק	Bulut et al., (2011) ²⁹ 4 אלק' 3 ס"מ לטרלית לעמוד שדרה באזור לומברי-סקרלי
תופעות לוואי לגירוי החשמלי	מאפייני הזרם אלקטרודות (סוג ומיקום)	משך, תדר, תדירות ומספר	מאפייני הזרם צורת פולס משך פולס תדר עוצמה	אלקטרודות (מספר ומיקום)

מאפייני הטיפול בקבוצת הביקורת או בקבוצת הטיפול האלטרנטיבי		מאפייני הטיפול בקבוצת ה-TENS			מאמר
ללא תופעות לוואי	פלסבו - אותו מכשור, אלק' לא חוברו	30 דק', 3 X שבוע 4 X שבועות	בי-פולרי 30-40µs 80Hz עוצמה: תת-ספית	2 אלק' לכל רגל, בגב הרגל ובראש הפיבולה	Gossrau et al., (2011) ²²
ללא תופעות לוואי	Pulsed Radiofrequency Sympathectomy באזור 4L-5L	20 דק' X 3 בשבוע, סה"כ 10 טיפולים	פולס ריבועי (?בפיזאי) 250µs 80Hz גירוי תחושת חזק (פי 2-3 מסך תחושה)	2 אלק' אחת בחלק הפרוקסמלי של הרגל ואחת מעל הקרסול (לא ברור אם לכל רגל)	Naderi Nabi et al., (2015) ³⁴
לא צוינו	אימון אירובי, 50 דק' X 3 בשבוע X 8 שבועות	30 דק' 3 X שבוע 8 X שבועות	אין מידע משך פולס: 250µs 15Hz כיווץ מוטורי	2 אלק' לכל רגל, אחת על medial tibial condyle אחת 6.5 ס"מ מעל פטישון מידיאלי	Serry et al., (2015) ³⁰
ללא תופעות לוואי	פלסבו - אלק' זהות, מכשיר לא הופעל	60 דק' X 7 בשבוע X 6 שבועות	TENS ייעודי לנוירופתיה - ללא מפרט טכני (פולס, תדר) גירוי תחושת	2 אלק' בחלק הקדמי והאחורי של כף הרגל (לא ברור עם לשתי רגליים)	Najafi et al., (2017) ²³
ללא תופעות לוואי	משך פולס: 200µs 4Hz לאחר שבוע הפסקה, כמו טיפול ב-TENS	30 דק' מדי יום במשך 10 ימים	אין מידע 200µs 80Hz גירוי תחושת	TENS, 2 לטרלית לעמוד שדרה S-L	Upton et al., (2017) ³¹
לא צוינו	אימון אירובי + Transcranial Magnetic Stimulation תדר גבוה, סה"כ משך הטיפול כמו ב-TENS	20 דק' X 5 ימים	אין מידע 200µs 5Hz גירוי תחושת חזק	אימון אירובי + 2 אלק' לכל רגל, אחת בגב כף הרגל ושניה מתחת לראש הפיבולה	Ahmed et al., (2020) ²⁴

* H-wave -biphasic exponentially decaying waveform

תוצאות

בחירת המחקרים

לאחר בדיקת הכותרות, התקצירים והמחקרים השלמים נותרו 14 מחקרים שעמדו בקריטריוני הכללה. תהליך איתור המחקרים ומיונם מתואר בגרף 1.

איכות מתודולוגית

האיכות המתודולוגית של כל מחקר נבחנה באמצעות סולם PEDro. בלוח 1 מוצג הדירוג של כל מחקר בסולם. ציוני PEDro נעו בטווח 4-7 מתוך 10, והחציון - 5.5. ארבעה מחקרים היו ברמה מתודולוגית גבוהה (ציון 7 בסולם),²⁴⁻²¹ שבעה מחקרים ברמה בינונית (ציון 5-6 בסולם),³¹⁻²⁵ ושלושה מחקרים ברמה נמוכה (ציון 4 בסולם).³⁴⁻³² קריטריון אחד לא התקיים באף מחקר (סמיות מטפלים) וקריטריון אחד התקיים בכל המחקרים (שימוש במבחנים סטטיסטיים).

אוכלוסיית המחקר

בלוח 2 מוצגים הנתונים הדמוגרפיים של המשתתפים שטופלו ב-TENS וקיבלו טיפול אלטרנטיבי (פלסבו או כל טיפול אחר). מספר האנשים הכולל שטופלו ב-TENS בכל קבוצות המחקר היה 271. מספר המשתתפים בקבוצות אילו נע בין 5-30 איש (ממוצע וסטיות תקן - 9.5 ± 19.4). טווח הגיל הממוצע של הנבדקים בקבוצות השונות נע בין 53.0 ו-71.6 שנים. משך הזמן מאז אובחנה הסוכרת נע בין 8.0-17.0 שנים, ומשך הנוירופתיה נע בין 16 חודש ל-4.9 שנים.

שמונה מן המחקרים שבהם קבוצות הביקורת קיבלו טיפול פלסבו כללו סה"כ 106 משתתפים.^{33,29,27-23,25-21} מספר המשתתפים בקבוצות אילו נע בין 9-20 איש (ממוצע וסטיות תקן - 3.9 ± 14.5). הנבדקים היו בני 59.0-70.4 שנים בממוצע. משך הזמן מאז אובחנה הסוכרת נע בין 7.0 ו-18.4 שנים, ומשך הנוירופתיה נע בין 22 חודשים ל-3.6 שנים.

בשישה מחקרים שבהם קבוצות הביקורת קיבלו טיפול אלטרנטיבי נכללו 99 משתתפים בסך הכול.^{34,32-30,28,24} מספר המשתתפים בקבוצות אילו נע בין 5-40 איש (ממוצע וסטיות תקן - 12.1 ± 21.5). הנבדקים היו בני 50.8-71.6 שנים בממוצע. ברוב המחקרים חסר מידע לגבי משך הזמן מאז אובחנה הסוכרת ומשך הנוירופתיה.

מאפייני המחקרים

קבוצות המחקר ותוצאות הטיפול

בלוחות 2 ו-3 מוצג פירוט נוסף של מאפייני המחקרים. כאמור, בשמונה מן המחקרים קבוצת הביקורת קיבלה טיפול פלסבו.^{33,29,27-25,23-21} גירוי סנסורי היה הטיפול הפעיל בשני מחקרים. במחקר אחד - מיקום הגירוי היה משני צדי עמוד השדרה,²⁹ ובמחקר השני מיקום הגירוי היה באזור הקרסול וכף הרגל.²³ נמצא שגירוי סנסורי משני צדי עמוד השדרה גרם לירידה גדולה יותר ומובהקת ברמת הכאב בהשוואה לטיפול הפלסבו.²⁹ לעומת זאת, לא דווח על יתרון לטיפול הסנסורי לעומת פלסבו במחקר שבו הגירוי היה באזור הקרסול.²³

בשני מחקרים ניתן גירוי מוטורי לשריר הארבע ראשי ולדורסי פלקסורים בקבוצת הטיפול.^{26,25} הממצאים הצביעו על ירידה מובהקת בכאב בשתי הקבוצות המחקר (כלומר גם בקבוצת הפלסבו), אך עם ירידה מובהקת גדולה יותר בקבוצה שקיבלה גירויים מוטוריים. ראוי לציין, ששני מחקרים אלו נערכו על ידי אותה קבוצת חוקרים עם אותו מכשיר גירויים (H-Wave) בעל מאפייני פולס לא אופייניים - משך פולס ארוך ותדר נמוך מאוד.^{26,25}

במחקר נוסף קשה לקבוע אם הגירוי היה מוטורי או סנסורי, שכן הוא תואר כבעל עוצמה מרבית ללא כאב.²⁷ אך כיוון שהאלקטרודות היו מונחות לאורך העצב הפירונאלי, ניתן לשער כי הגירוי כלל גם הפעלה מוטורית. גם במחקר זה השיפור בכל מדדי הכאב היה באופן מובהק גדול יותר בקבוצת הגירויים מאשר בקבוצת הפלסבו.

בשלושת המחקרים האחרים שכללו קבוצת פלסבו, הגירוי היה תת-ספי (micro-current).^{33,22,21} תדר הפולסים ומשכם לא היה אחיד (או מפורט). אך בשלושתם עוצמת הגירוי הייתה כה נמוכה עד שלא הגיעה לסף התחושה. בעוד שבאחד מבין המחקרים הללו היה שיפור גדול יותר ומובהק בזרימת הדם בקבוצת הגירוי לעומת קבוצת הפלסבו,³³ בשלושתם ההטבה בכאב נצפתה גם בקבוצת הגירוי וגם בקבוצת הפלסבו ולא הצביעה על עדיפות לגירויים.^{33,22,21}

בששת המחקרים שבהם נעשתה השוואה בין השפעת הטיפול ב-TENS להשפעה של טיפול אלטרנטיבי נמצאה

בשניים מהמחקרים נעשה שימוש בארבע אלקטרודות בכל רגל (כנראה שני ערוצים),^{26,25} ובמחקר אחד נעשה שימוש בארבע אלקטרודות באזור הגב התחתון.²⁹ בשני מחקרים השתמשו באלקטרודות מיוחדות: באחד נעשה שימוש בגרביים ששימשו כאלקטרודה,²¹ בשני הוטבעו אלקטרודות בנעלי המטופלים אשר הופעלו בזמן הליכה על הליכון.³³ בשמונת המחקרים הנותרים נעשה שימוש בשתי אלקטרודות לכל רגל.^{34,32-30,24,28-22}

קיימת גם שונות גבוהה בין המחקרים במיקום האלקטרודות. בשמונה מן המחקרים השתמשו בשתי אלקטרודות במקומות שונים לאורך החלק הקדמי של הרגל.^{30,28-22} בשני מחקרים הונחו שתי אלקטרודות גם על השריר הארבע-ראשי.^{31,29,17,14,4} שימוש באלקטרודות באזור כף הרגל נעשה בארבעה מחקרים,^{33,32,23,21} ובאזור הגב התחתון בשני מחקרים.^{31,29}

מאפייני הזרם

נמצאה שונות גבוהה בין המחקרים בכל מאפייני הזרמים. לא ניתן מידע לגבי צורת הפולס בשמונה מהמחקרים,^{34,33,31-29,27,24,23} ובשניים מן המחקרים האחרים צורת הפולס הייתה מונו-פאזית,^{32,21} ובארבעה מהם - בי-פאזית.^{28,26,25,22}

בין המחקרים שבהם צוינו נתונים על תדר הפולסים, טווח התדר נע בין תדר נמוך של עד 15Hz (בשישה מחקרים),^{30,27-24,21} לבין תדר בינוני עד 180Hz (בשבעה מחקרים),^{34,32,31,29,28,22,21} ובמחקר אחד נעשה שילוב של תדר נמוך ובינוני.²¹ במחקרים שבהם צוינו משכי הפולסים, הם נעו בין משכים קצרים ביותר של $22\mu s$ למשכים בינוניים של $280\mu s$.^{34,32-30,27,24} לעומת זאת, במחקרים שבהם השתמשו במכשור מסוג H-wave משכי הפולסים היו ארוכים מאוד והגיעו ל- $4,000\mu s$.^{28,26,25}

בהיבט הקליני של סוג הטיפול, מאפייני הזרמים הפיקו טיפול תחושתי בשבעה מחקרים,^{34,32,31,29,28,24,23} וטיפול מוטורי בשלושה מחקרים.^{30,26,25} בשלושה מחקרים הטיפול היה תת-ספי,^{33,22,21} ובמחקר אחד לא ניתן להבין אם הגירוי היה תחושתי או מוטורי.²⁷

תדירות הטיפול ומשכו

קיימת שונות גבוהה בין המחקרים גם בתדירות הטיפול ומשכו. מספר הטיפולים במחקרים השונים נע בין ²⁸³ ל-^{27,25} 84 עם

שונות גבוהה מאוד הן בטיפול הגירוי החשמלי והן בטיפול הבקרה.^{34,32-30,28,24} במקרים שבהם המחקר הצביע על שיפור דומה בין הקבוצה שקיבלה טיפול בגירויים חשמליים ובין הקבוצה שקיבלה טיפול אלטרנטיבי (שונה מגירויים חשמליים או סוג אחר של גירויים חשמליים), לא ניתן לייחס את ההשפעה לטיפולים, משום שאפשר להסביר את השינויים הללו על ידי אפקט הפלסבו בכל אחד מן הטיפולים. כך למשל, במחקר של Upton et al (2017), שהשווה טיפול סנסורי לזרמים בעלי תדרים שונים (4Hz-1 80Hz) ירידה הדומה בעוצמת הכאב בעקבות כל אחד מסוגי הטיפול יכלה להיות תוצאה של אפקט הפלסבו.³¹ כמו כן, במחקר של Ahmed et al (2020),²⁴ שבו נעשתה השוואה בין TENS בשילוב עם תרגול אירובי ובין Transcranial Magnetic stimulation (TCM) (שוב קשה ליחס לאחד מן הטיפולים את הירידה המובהקת כתוצאה משני הטיפולים, אף על פי שבמקרה זה ההבדל ב-effect size לגבי רמת האנדורפינים יכול אולי להצביע על עדיפות ל-TCM. לעומת זאת, במחקר של Naderi Nabi et al (2015),³⁴ שהשווה את הטיפול בגירוי TENS סנסורי לטיפול ב-Pulsed Radiofrequency Sympathectomy (PRS) לא נמצא הבדל בשיפור בכאב בין הקבוצות מיד לאחר הטיפול, אך ההשוואה ארוכת הטווח של ה-PRS הייתה טובה יותר.

לעומת זאת, מחקרים שהשוו בין שני סוגי טיפול אשר הדגימו עדיפות לאחד מהם יכולים לשמש חיזוק לעדיפות של טיפול מסוים. כך, למשל, במחקר של Reichstein et al (2005),²⁸ שבו השוו בין גירוי TENS סנסורי לאזור שבין ראש הפיבולה והפטיון הלטרלי ובין גירוי מוטורי לשריר הארבע-ראשי עם זרמים בתדר בינוני, נמצאה כי חלה הקלה בכאב בשתי הקבוצות, עם הבדל מובהק ומשמעותי לטובת הטיפול המוטורי. לעומת זאת, במחקר שבדק אם להוספת תרופה מסוג Pregabalin לטיפול ב-TENS סנסורי תהיה השפעה מיטיבה נוספת על הטיפול ב-TENS, נמצא שההשפעה על מדדי הכאב באמצעות ה-TENS לא גדלה בעקבות מתן התרופה.³² היתרון של הטיפול בגירוי המוטורי מקבל חיזוק במחקר של Serry et al, 2015 אשר מצא יתרון מובהק לטיפול בגירוי מוטורי עם טיפול תרופתי סטנדרטי לעומת אימון אירובי עם טיפול תרופתי סטנדרטי.³⁰

סוג האלקטרודות ומיקומן

במחקר אחד לא צוינו מספר האלקטרודות בהן נעשה שימוש,²⁷

מחזק את ההשערה לגבי תרומתם של הגירויים החשמליים בהפחתת כאב נוירופתי עקב סוכרת.^{29,27-25} אמנם במספר דומה של מחקרים נמצא שהטיפול ב-TENS לא היה יעיל יותר מטיפול הפלסבו, אך יש לציין שבשלושה מבין המחקרים עוצמת הגירוי הייתה תת-ספית ולא גרמה לפוטנציאלי פעולה בסיבים הפריפריים.^{33,22,21} במחקר הרביעי, אשר לא הראה יתרון לגירויים חשמליים לעומת טיפול פלסבו, חסרים נתונים על מאפייני הזרם, אך ניתן להניח שהיה גירוי בעצימות נמוכה משום שהגירוי ניתן לכפות הרגליים, בלילה, מבלי להפריע לשנתם של המטופלים.²³

מעניין לציין כי לא נמצא שהגירוי החשמלי הועיל בהפחתת הכאבים יותר מטיפול פלסבו בשלושת המחקרים שבהם נעשה שימוש בעוצמת גירוי תת-ספית.^{35,33,21} טיפול הפלסבו גרם לירידה ממוצעת בכאבים בשיעור שבין 23%³⁵ ל-49%²¹ השפעת פלסבו זו ידועה מן הספרות הרפואית בתחומים רבים.³⁸⁻³⁶ לאור ממצא זה, המצביע על אפשרות שלפחות חלק מהאפקט הטיפולי הוא תולדה של אפקט פלסבו, בסקירה זו בחרנו שלא להתייחס למחקרים שבהם נמצא שאין הבדל בין השפעת הטיפול בגירויים ובין השפעה של טיפול אלטרנטיבי (שאינו פלסבו), זאת מתוך ההנחה שהשיפור בשתי זרועות הטיפול יכול היה להיות תולדה של אפקט פלסבו בלבד.^{31,24}

חיזוק נוסף להשפעתם החיובית של גירויים חשמליים ניתן למצוא בשני המחקרים שהשוו בין גירויים חשמליים לטיפולים אלטרנטיביים אשר לא הניבו אפקט טיפולי דומה. במחקרם של Serry et al., (2005)³⁰ נעשתה השוואה בין טיפול בגירויים חשמליים בשילוב עם טיפול תרופתי לכאבים לבין טיפול אירובי עם ובלי טיפול תרופתי. נמצא כי הקבוצה שטופלה בגירויים חשמליים השתפרה באופן מובהק יותר מאשר שתי הקבוצות האחרות. גם במחקרם של Moharič et al., (2009)³² נמצא שהוספה של תרופה מקובלת לכאבים עקב נוירופתיה (pregabalin) לא הועילה יותר מאשר שימוש בגירויים בלבד. יחד עם זאת, צריך להיזהר מלהסיק מסקנות חד-משמעיות ממחקר זה בשל איכותו המתודולוגית הירודה יחסית (ציון 4 בסולם PEDro) ומספר לא שווה של הנבדקים בשתי קבוצות המחקר עקב נשירה יחסית גבוהה במהלך הטיפול.

מבין המחקרים שהשוו טיפול בגירויים חשמליים עם טיפול אלטרנטיבי (שאינו פלסבו) המאמר היחיד שלא הראה יתרון

ממוצע וסטיית תקן של 29 ± 27 טיפולים. משך הטיפולים בין המחקרים בין 20 דקות לטיפול²⁴ ל-8 שעות לטיפול,²¹ עם ממוצע וסטיית תקן של 124 ± 75 דקות. בסך הכול קיבלו המטופלים בין 90 דקות²⁸ ל- $4,636 \pm 27$ דקות, עם ממוצע וסטיית תקן של $1,390 \pm 1,648$.

מעקב לאחר סיום הטיפול

במחקר אחד נערך מעקב שלושה ימים אחרי סיום הטיפול,²⁸ בשלושה מחקרים נערך מעקב חודש אחר סיום הטיפול,^{32,26,22} ובמחקר אחד - שלושה חודשים לאחר סיום הטיפול.³⁴ במחקר אחד בלבד נשמר השיפור בכאב בקבוצת ה-TENS לאחר מעקב של חודש.³² במחקר שבו נעשה מעקב לאחר שלושה ימים בלבד, ההקלה בכאבים חזרה עם חידוש הטיפול.

תופעות לוואי

מבין 14 המחקרים שנסקרו, בשישה מחקרים לא צוין אם היו לטיפולים תופעות לוואי.^{33,32,30,28,26,24} בשישה מחקרים דווח כי לא היו תופעות לוואי.^{34,31,27,25,23,22} במחקר אחד דווח כי היה גירוי עור אצל משתתף אחד בקבוצת ה-TENS,²⁹ ובמחקר אחד צוין כי שני נבדקים מקבוצת הגירוי ושלושה מקבוצת הפלסבו הפסיקו טיפול בגלל "חוסר סבילות" לטיפול.²¹

דיון

בסקירה שיטתית זו אותרו 14 מחקרים אשר בחנו השפעת גירויים חשמליים דרך אלקטרודות שטח על כאבים בגפיים התחתונות עקב נוירופתיה היקפית (DPN). ככלל, המחקרים מעידים כי גירויים חשמליים יעילים להקלה על תסמיני כאב בחולים אלו. מעבר לכך, לטיפול זה תופעות לוואי מינוריות ביותר, ומתוך 271 המטופלים, דווח רק על מקרה אחד בלבד של גירוי עור מתחת לאלקטרודות.²⁹ אמנם באחד מהמחקרים דווח ששני חולים הפסיקו את הטיפול בגירויים חשמליים בגלל חוסר יכולת לשאתו, אך כיון שבאותו מחקר דווח שגם שלושה חולים בקבוצת הפלסבו הפסיקו את הטיפול מאותה סיבה, יש להניח שהפסקת הטיפול לא נבעה מעצם הגירוי אלא מהקושי להתמיד בטיפול לאורך זמן.²¹

בארבעה מבין שמונת המחקרים שבהם נערכה השוואה בין הגירוי החשמלי לטיפול פלסבו נמצא שהטיפול בגירויים חשמליים יעיל באופן מובהק להפחתת הכאב. ממצא זה

במחקרים אשר השוו גירויים עם טיפול אלטרנטיבי וקיבלו תוצאה חיובית מובהקת - במחקר אחד נעשה שימוש בגירוי מוטורי³⁰ ובשני - בגירוי סנסורי.³² מחקר שבו נערכה השוואה בין שני סוגי הגירוי עם תוצאות טובות יותר לגירוי המוטורי יכול היה לענות על השאלה אם יש יתרון לגירוי מוטורי לעומת סנסורי.²⁸ אך כיוון שההבדלים במשך ובתדר הפולסים בשתי קבוצות הטיפול היה כה גדול (גירוי תחושתי עם משך פולס ארוך של $4,000\mu s$ ותדר של 180Hz לעומת טיפול מוטורי עם משך פולס קטן מ- $244\mu s$ ותדר גבוה מ- $4,000\text{Hz}$), לא ניתן לייחס את ההבדלים בתוצאות לעובדה שאחד הוגדר כגירוי סנסורי והשני כמוטורי. כך שנראה שהדילמה לגבי גירוי מוטורי או סנסורי בעינה עומדת.

יחד עם זאת, חשוב לציין שבכל המחקרים שבהם הוגדר הטיפול כגירוי מוטורי, גירוי זה היה כנראה שונה בצורה משמעותית מהגירויים המוטוריים המקובלים לצורך חיזוק השריר (neuromuscular electrical stimulation),⁴⁰ או לצורך הפעלה פונקציונלית (functional electrical stimulation).⁴¹ הגירוי המוטורי בטיפולים אלו חייב להיות חזק מספיק כדי לגרום לתנועה במפרק או להתכווצות איזומטרית חזקה.^{41,40} לצורך הפעלה מוטורית זו יש צורך לקבע את החלק הדיסטלי של הגפה בצורה שתאפשר תנועת גפה בטווחים מוגדרים מראש או שתאפשר התפתחות כוח איזומטרי. בכל מחקרי הסקירה, אין דיווח על קיבוע הגפה. בהתאם, קיימת סבירות גבוהה שהגירוי המוטורי היה רק חזק מספיק כדי להפיק כיווצי שריר נראים לעין ולא הפקת תנועה. חיזוק להנחה זו היא העובדה שתדר הגירוי המוטורי בכל מחקרים הנסקרים היה נמוך (עד 15Hz). תדר כזה אינו גורם בדרך-כלל לכיווץ טני ואינו מפיק תנועה משמעותית במפרק. לכן, ניתן להניח כי במחקרי הסקירה הגירוי המוטורי דמה יותר לגירוי תחושתי חזק מאשר לגירוי מוטורי קלאסי.

ציוני מתודולוגיית המחקרים שנסקרו נעו בטווח 4-7 (מתוך 10), והם מצביעים על הצורך לערוך מחקרים נוספים באיכות מתודולוגית גבוהה יותר. יחד עם זאת, יש לזכור כי מטבע המחקרים שנסקרו, כמעט בלתי אפשרי שהמטפל לא יידע איזה טיפול נתן. לכן, הציון המרבי האפשרי היה למעשה 9 (ולא 10). מאידך, ראוי לציין שכמעט כל המחקרים עמדו בקריטריונים הבסיסיים של איכות מחקרית שבאה לידי ביטוי בהקפדה על חלוקה רנדומלית, דמיון בין מאפייני הנבדקים,

לטיפול בגירויים היה מחקרם של Naderi Nabi et al. (2015).³⁴ במחקר זה נמצא שטיפול פולשני באמצעות סימפטקטומיה הניב תוצאות טובות יותר מהטיפול ב-TENS בטווח הרחוק.³⁴ יחד עם זאת, מעניין לציין כי התוצאות לטווח הקצר שהתקבלו בשתי גישות הטיפול היו זהות. כיוון שבסימפטקטומיה טמונים סיכונים לא קטנים בשל היותו טיפול פולשני (ניתוח), חשוב לבדוק אם השפעה לטווח הארוך של טיפולים חוזרים או מתמשכים בגירויים חשמליים היא מיטיבה כמו זו שנמצאה בעקבות הטיפול הניתוחי.

השימוש המקובל בזרמים תת-ספיים נועד לשפר את קצב הריפוי של הרקמות הרכות, לזרז איחויים של שברים ולטפל בכאבים ברקמות השריר והמיופסיה (myofascia).^{39,15} שימוש זה מתבסס על מחקרים בבעלי חיים ובבני אדם המצביעים על השפעתם של גירויים אלו על פעילות התא, ובמיוחד על עלייה בריכוז ה-ATP בתא, ועל כך שהם גורמים לעלייה בקצב הסינתזה של חלבונים (ראה McMakin, 2004).³⁹ ההשפעות הפיזיולוגיות האלה מזרזות את תהליך הריפוי של רקמות השלד-שריר, וכתולדה מכך כנראה מקלות גם על הכאבים הנלווים למצבים אלו. העובדה שבסקירה זו לא נצפתה השפעה טיפולית מעבר לאפקט הפלסבו - בכל המחקרים שבהם הגירויים היו תת-ספיים - יכולה להצביע על כך ששיכון כאבים עקב פגיעה בעצבים פריפריים (נוירופתיה) באמצעות גירויים חשמליים מחייב עוצמה מספקת לשפעול פוטנציאלי פעולה. ישנן ראיות לכמה מנגנונים פיזיולוגיים אשר מסבירים את ההשפעה החיובית של הפקת פוטנציאלי פעולה באמצעות גירויים חשמליים על שיכון כאבים. אלו כוללים תגובות ברמת חוט השדרה ("תיאוריית השער") וכן מודולציה מרכזית המשפיעה על שחרור נוירורנסמיטורים משככי כאבים (ראה Vance et al., 2014).¹¹

ההשפעה של גירויים חשמליים תלויה במאפייני הטיפול.¹¹ אבל בשלב זה לא ניתן לציין את המאפיינים האופטימליים של הגירויים החשמליים לטיפול בכאבים בנוירופתיה היקפית עקב השונות הרבה בין המחקרים במאפייני הפולסים, במיקום האלקטרודות, בעוצמת הזרם, במשך הטיפול ובתדר שלו. בהתייחס לשאלה אם עדיף גירוי מוטורי על גירוי סנסורי בטיפול ב-DPN, מבין המחקרים שבהם השווה טיפול אקטיבי לטיפול פלסבו והתקבלה תגובה חיובית מובהקת, שניים השתמשו בגירוי מוטורי,^{25,26} ושניים בגירוי סנסורי חזק.^{27,29}

מקורות

- Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019;62(1):3-16.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047-1053.
- Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):88-98.
- Spruce MC, Potter J, Coppini D V. The pathogenesis and management of painful diabetic neuropathy: A review. *Diabet Med*. 2003;20(2):88-98.
- Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes Current Diabetes Report. 2019;19(10):86
- Gylfadottir SS, Weeracharoenkul D, Andersen ST, Niruthisard S, Suwanwalaikorn S, Jensen TS. Painful and non-painful diabetic polyneuropathy: Clinical characteristics and diagnostic issues. *J Diabetes Investig*. 2019;10(5):1148-1157.
- Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28(4):956-962.
- Rosenberger DC, Blechschmidt V, Timmerman H, Wolff A, Treede RD. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *J Neural Transm*. 2020;127(4):589-624.
- Timar B, Timar R, Gaiță L, Oancea C, Levai C, Lungeanu D. The Impact of Diabetic Neuropathy on Balance and on the Risk of Falls in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study. *PLoS One*. 2016;11(4):e0154654.
- Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(1).
- Vance C, Dailey D, Rakel B, Sluka K. Using TENS for pain control: the state of the evidence. *Pain Manag*. 2014;4(3):197-209.
- Sluka KA, Bjordal JM, Marchand S, Rakel BA. What Makes Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation Work? Making Sense of the Mixed Results in the Clinical Literature. *Phys Ther*. 2013;93(10):1397-1402.
- Johnson MI, Bjordal JM. Transcutaneous electrical nerve stimulation for the management of painful conditions: Focus on neuropathic pain. *Expert Rev Neurother*. 2011;11(5):735-753.
- Roberson V, Ward A, Low J, Reed A. *Electrotherapy Explained: Principles and Practice*. 4th Ed. London: Elsevier; 2006.

וניתוחים סטטיסטיים שהשוו בין הקבוצות. מנגד, הקריטריון "מעקב" שבו זכו תשעה מחקרים לניקוד חיובי, מתייחס רק לעובדה שלפחות 85% מהמשתתפים שנבדקו לפני ההתערבות נבדקו גם לאחר ההתערבות, ללא התייחסות למעקב לאורך זמן. מעקב של חודש ויותר לאחר סיום הטיפול בוצע בארבעה מחקרים בלבד. עובדה זו מהווה חיסרון משמעותי שכן מעקב לאורך זמן הוא חיוני להבנת ההשפעות ארוכות הטווח של הטיפול בגירויים חשמליים.

לסיכום, סקירה שיטתית זו מעידה כי לגירויים חשמליים יש פוטנציאל לשמש כלי טיפולי יעיל לשיכוך כאבים נוירופתיים עקב סוכרת. יחד עם זאת, השוונות הרבה בין המחקרים במאפייני הטיפול וגם האיכות המתודולוגית של מרביתם, אינם מאפשרים לתת המלצות חד-משמעיות לגבי אופן הטיפול המועדף. יש צורך במחקרים רנדומליים מבוקרים נוספים, אשר יבחנו לא רק את ההשפעה המידית של הטיפול אלא גם השפעות ארוכות טווח, וכן בביצוע מטה-אנליזה של מחקרים עם מאפייני טיפול דומים כדי שנוכל להמליץ על הפרוטוקול האופטימלי של גירויים חשמליים על בסיס ראיות מחקריות מוצקות יותר.

15. Mercola J, Kirsch DL. The basis for microcurrent electrical therapy in conventional medical practice. *J Adv Med.* 1995;8(2):107-120.
16. McCaig CD, Rajnicek AM, Song B, Zhao M. Controlling cell behavior electrically: Current views and future potential. *Physiol Rev.* 2005;85(3):943-978.
17. Gibson W, Wand BM, O'Connell NE. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(9).
18. Mokhtari T, Ren Q, Li N, Wang F, Bi Y, Hu L. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation in Relieving Neuropathic Pain: Basic Mechanisms and Clinical Applications. *Curr Pain Headache Rep.* 2020;24(4).
19. Stein C, Eibel B, Sbruzzi G, Lago PD, Plentz RDM. Electrical stimulation and electromagnetic field use in patients with diabetic neuropathy: Systematic review and meta-analysis. *Brazilian J Phys Ther.* 2013;17(2):93-104.
20. Herbert R, Moseley A, Sherrington C. PEDro: a database of randomised controlled trials in physiotherapy. *Health Inf Manag.* 1998;28(4):186-188.
21. Oyibo SO, Breislin K, Boulton AJM. Electrical stimulation therapy through stocking electrodes for painful diabetic neuropathy: A double blind, controlled crossover study. *Diabet Med.* 2004;21(8):940-944.
22. Gossrau G, Wähler M, Kuschke M, et al. Microcurrent transcutaneous electric nerve stimulation in painful diabetic neuropathy: A randomized placebo-controlled study. *Pain Med.* 2011;12(6):953-960.
23. Najafi B, Talal TK, Grewal GS, Menzies R, Armstrong DG, Lavery LA. Using Plantar Electrical Stimulation to Improve Postural Balance and Plantar Sensation among Patients with Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized Double Blinded Study. *Journal of Diabetes Science and Technology.* 2017;11:693-701.
24. Ahmed GM, Elnassag B, Sayed, Hayam M, Kabbash SI. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation versus transcutaneous electrical nerve stimulation to decrease diabetic neuropathic pain. *Int J Ther Rehabil.* 2020;27(2).
25. Kumar D, Alvaro MS, Julka IS, Marshall HJ. Diabetic peripheral neuropathy: Effectiveness of electrotherapy and amitriptyline for symptomatic relief. *Diabetes Care.* 1998;21(8):1322-1325.
26. Kumar D, Marshall HJ. Diabetic peripheral neuropathy: Amelioration of pain with transcutaneous electrostimulation. *Diabetes Care.* 1997;20(11):1702-1705.
27. Forst T, Nguyen M, Forst S, Disselhoff B, Pohlmann T, Pftzner A. Impact of Low Frequency Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Symptomatic Diabetic Neuropathy Using the New Salutaris Device - PubMed. *Diab Nutr Metab.* 2004;17:163-168.
28. Reichstein L, Labrenz S, Ziegler D, Martin S. Effective treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy by high-frequency external muscle stimulation. *Diabetologia.* 2005;48(5):824-828.
29. Bulut M, Özcan A, Çakan T, Bektas M, Çulha C. The Comparison of Effectiveness of TENS and Placebo. *Türkiye Klin J Med Sci.* 2011;31(4):913-918.
30. Serry Z, Mossa G, Elhabashy H, Elsayed S, Elhadidy R, Azmy RM, Mokhtar A. Transcutaneous nerve stimulation versus aerobic exercise in diabetic neuropathy. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg.* 2015;53(2):124-129.
31. Upton GA, Tinley P, Al-Aubaidy H, Crawford R. The influence of transcutaneous electrical nerve stimulation parameters on the level of pain perceived by participants with painful diabetic neuropathy: A crossover study. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2017;11(2):113-118.
32. Moharič M, Marinček Č, Vidmar G, Burger H. Transcutaneous electrical nerve stimulation, pregabalin and their combination in patients with painful diabetic neuropathy: effects on pain and quality of life. *Zdrv Vestn.* 2009;78:371-379.
33. Park RJ, Son H, Kim K, Kim S, Oh T. The Effect of Microcurrent Electrical Stimulation on the Foot Blood Circulation and Pain of Diabetic Neuropathy. *J Phys Ther Sci.* 2011; 23:515-518.
34. Naderi Nabi B, Sedighinejad A, Haghighi M, et al. Comparison of transcutaneous electrical nerve stimulation and pulsed radiofrequency sympathectomy for treating painful diabetic neuropathy. *Anesthesiol Pain Med.* 2015;5(5).
35. Gossrau G, Wähler M, Kuschke M, et al. Stimulation in Painful Diabetic Neuropathy : A Randomized Placebo-Controlled Study. *Pain Med.* 2011;12(6):953-960.
36. Chacón MR, Enrico DH, Burton J, Waisberg FD, Videla VM. Incidence of Placebo Adverse Events in Randomized Clinical Trials of Targeted and Immunotherapy Cancer Drugs in the Adjuvant Setting: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2018;1(8):e185617.
37. Yeung V, Sharpe L, Glozier N, Hackett ML, Colagiuri B. A systematic review and meta-analysis of placebo versus no treatment for insomnia symptoms. *Sleep Med Rev.* 2018;38:17-27.
38. Razza LB, Moffa AH, Moreno ML, et al. A systematic review and meta-analysis on placebo response to repetitive transcranial magnetic stimulation for depression trials. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2018;81:105-113.
39. McMakin, Carolyn R. Microcurrent therapy: a novel treatment method for chronic low back myofascial pain. *J Body Work Mov Ther.* 2004;8:143-153.
40. Maffiuletti NA. Physiological and methodological considerations for the use of neuromuscular electrical stimulation. *Eur J Appl Physiol.* 2010;110(2):223-234.
41. Rushton DN. Functional electrical stimulation. *Physiol Meas.* 1997;18(4):241-275.

Effect of Electrical Stimulation with Surface Electrodes on Pain Due to Diabetes Induced Peripheral Neuropathy: A Systematic Review

Michal Elboim-Gabyzon, BPT, Ph.D and Yocheved Laufer, D.Sc

Physical Therapy Department, Faculty of Social Welfare and Health Sciences, The University of Haifa

Abstract

Background: Diabetes is a common chronic disease, with a worldwide prevalence. Diabetes induced peripheral neuropathy (DPN) is one of the most common complications of diabetes, causing severe pain in the extremities with significant implications on the quality of life of those affected by it. The conservative treatment of DPN is usually pharmacological and is accompanied by various side effects. Electrical stimulation using surface electrodes is an accepted evidence based treatment technique in physical therapy used to treat pain.

Objective: To perform a systematic review of studies that examined the effect of transcutaneous electrical stimulation on pain resulting from DPN.

Research method: A systematic search of the following databases was carried out: Pubmed, CINAHL, Web of Science, Cochrane. The search keywords were diabetes, peripheral neuropathy, and electrical stimulation. Articles meeting the following criteria were included: Treatment of individuals with DPN; measures of pain; noninvasive electrical stimulation; Pedro's Score of 4/10 or higher; English language.

Results: Fourteen articles were found that met the inclusion criteria. In three of the eight studies comparing electrical stimulation and a placebo treatment, extremely low-current currents (micro-current) were used that did not produce action potentials. In these studies the effect of electrical stimulation was no higher than that of placebo treatments. In contrast, in four of the remaining five studies, electrical stimulation had a significantly greater effect on analgesia compared to the placebo treatment. Support for this finding was found in studies that compared electrical stimulation and alternative therapies. Common to the studies that indicated treatment effectiveness was the use of electrical stimulation leading to a strong sensory response or muscle contractions.

Summary: This systematic review suggests that electrical stimulation, especially at an intensity leading to a strong sensory response and even to a motor response, have the potential to serve as an effective therapeutic tool for pain caused by DPN. However, the wide variety of the studies in terms of intervention characteristics (duration and frequency of pulses, type and position of electrodes, duration and frequency of treatment, etc.), as well as the methodological level of most, do not allow conclusive recommendations as to the preferred treatment protocol.

Keywords: electrical stimulation, pain, peripheral neuropathy, diabetes