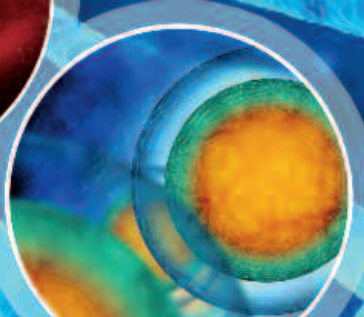
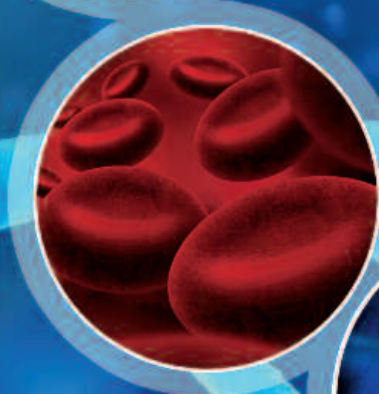
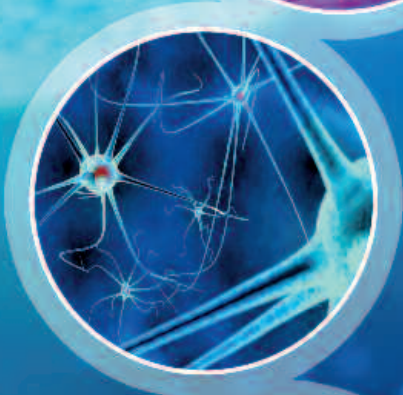
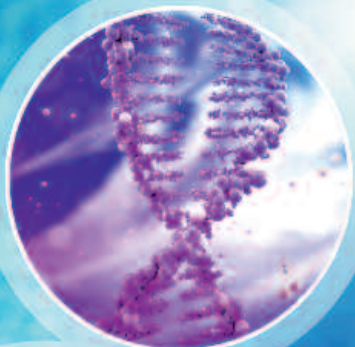


FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 5

OSREDNJA TEMA:
NEVROPATSKA
BOLEČINA





ODGOVORNI UREDNIK:
Borut Štrukelj

GLAVNA UREDNICA:
Nina Kočever Glavač

GOSTUJOČI ODGOVORNI UREDNICI:
Mojca Kerec Kos
Miroslava Abazović

UREDNIŠKI ODBOR:
Tomaž Bratkovič
Mitja Kos
Janja Marc
Andrijana Tivadar
Matjaž Tuš
Tomaž Vovk

IZDAJATELJSKI SVET:
Cvetka Bačar Bole
Darja Frankič
Janez Ilaš
Smilja Milošev Tuševljak
Aleš Obreza
Nina Pisk
Sonja Rupret

NASLOV UREDNIŠTVA /
ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE:
Slovensko farmacevtsko društvo,
Dunajska 184a, 1000 Ljubljana
T.: +386 (01) 569 26 01
Transakcijski račun pri Novi LB d.d. Ljubljana:
02010-0016686585.

Izhaja petkrat letno.
Letna naročnina je 70 EUR.
Za tuje naročnike 100 US\$.

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM
Fotografija na naslovnici: Shutterstock
Naklada: 3.500 izvodov

Farmacevtski vestnik (Pharmaceutical Journal of Slovenia) is published 5 times a year by the Slovenian Pharmaceutical Society, Subscription rate in inland 70 EUR other countries US\$ 100.

Farmacevtski vestnik is regularly abstracted in:
BIOLOGICAL ABSTRACTS, CHEMICAL
ABSTRACTS, PHARMACEUTICAL ABSTRACTS,
MEDICAL & AROMATIC PLANTS ABSTRACTS
AND INBASE / Excerpta Medica

Farmacevtski vestnik sofinancira
Javna agencija za raziskovalno dejavnost
Republike Slovenije iz sredstev državnega
proračuna iz naslova razpisa za sofinanciranje
domaćih znanstvenih periodičnih publikacij.

UVODNIK

Začetek jeseni je tisti del leta, ki je pisan na kožo magistrom farmacije, zaposlenim v lekarnah. Vsako leto v Sekciji farmacevtov javnih lekarn poskrbimo, da ob Dnevu slovenskih lekarn, 26. septembra, pripravimo knjižico za obiskovalce lekarn na aktualno tematiko. Letos smo izbrali zelo pogosto zdravstveno težavo, to je bolečina.

Na tematiko Dneva slovenskih lekarn se običajno navezuje vsebina Farmacevtskega vestnika, ki izide v tem času. Letos smo se osredotočili na nevropatsko bolečino. V pričujoči številki Farmacevtskega vestnika tako najdete prispevke o vrsti bolečine, ki je lahko posledica različnih bolezni in jo je pogosto težko obvladovati. Zato zdravniki izbirajo za zdravljenje oziroma lajšanje te vrste bolečine zdravila iz različnih terapevtskih skupin. Različne pristope lajšanja nevropatske bolečine boste spoznali tudi skozi klinične primere. V zunanjih lekarnah zadnja leta izdelujemo tudi vse več balonskih črpalk z analgetičnimi mešanici, ki bolnikom omogočajo, da svoje zadnje tedne oziroma dneve življenja preživijo doma. V prispevkih boste našli koristne informacije glede priprave, sestave in kompatibilnosti učinkovin v črpalkah.

V tej številki predstavljamo tudi rezultate raziskave o uporabi protibolečinskih zdravil, ki so dostopna brez recepta v naših lekarnah, ki smo jo izvedli v maju v zunanjih lekarnah.

Na koncu najdete tudi prispevek o letošnjih Minažikovih nagradnih člani Sekcije farmacevtov javnih lekarn smo ponosni, da so kar trije prejemniki priznanj iz javnih lekarn dali pomemben strokovni prispevek k razvoju slovenske farmacije.

Avtorjem prispevkov in recenzentom se najlepše zahvaljujemo za vložen trud, vam pa želimo prijetno branje!

izr. prof. dr. Mojca Kerec Kos
mag. Miroslava Abazović
Gostujoči urednici

prof. dr. Borut Štrukelj
Odgovorni urednik



VSEBINA / CONTENT

PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI – REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

- 321 Neli Vintar
Nevropatska bolečina
Neuropathic pain
- 325 Marina Urbanc, Igor Locatelli
Zdravila za zdravljenje nevropatske bolečine
The pharmacological treatment of neuropathic pain
- 333 Petra Tavčar
Balonske samokrčljive črpalke za podkožno aplikacijo zdravil
Elastomeric pumps for subcutaneous drug administration

ORIGINALNI ZNANSTVENI ČLANKI – ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLES

- 340 Ana Banovič, Nina Pisk, Nika Rijavec, Jernej Gjerek
Uporaba protibolečinskih zdravil, ki so dostopna brez recepta v lekarni, med odraslo populacijo v Sloveniji
Use of over-the-counter analgesics among the adult Slovenian population

KRATKI ZNANSTVENI ČLANKI – SHORT SCIENTIFIC ARTICLES

- 349 Polona Gabrovšek
Lajšanje bolečine z magistralnimi pripravki za dermalno uporabo
- 353 Maja Štubljar
Zdravljenje bolečine onkološkega bolnika – primer v zunanji lekarni

DRUŠTVENE VESTI – ACTIVITIES FROM THE SOCIETY

- 357 41. skupčina SFD in Priznanja SFD 2016
- 366 Osebne vesti

NEVROPATSKA BOLEČINA

NEUROPATHIC PAIN

AVTOR / AUTHOR:

Doc. dr. Neli Vintar, dr. med.

*Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno
terapijo operativnih strok,*

Ambulanta za terapijo bolečine, UKC Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

nvintar@gmail.com

1 UVOD

Po podatkih evropskih in ameriških epidemioloških študij trpi zaradi nevropatske bolečine kar 6 do 10 % ljudi (1). Sproži jo bolezen ali poškodba v osrednjem ali perifernem živčevju. Nevropatska bolečina nima nobene varovalne ali svarilne vloge in je zato bolezen sama po sebi. Mehanizmi nevropatske bolečine se prekrivajo in prepletajo z mehanizmi nekaterih nevroloških obolenj in z mehanizmi bolečine, ki ni nevropatska. Zato je zdravljenje nevropatske bolečine zelo zahtevno in pogosto neučinkovito (2). Nevropatska bolečina močno poslabša kakovost življenja.

2 ZNAČILNOSTI NEVROPATSKE BOLEČINE

Občutimo jo kot pekočo bolečino ali občutek hladu, kot mravljinčenje, občutek nenehnega zbadanja s številnimi iglicami ali občutek električnih sunkov. Prizadeti del je lahko ob tem v celoti manj občutljiv, otrpel. Pojavlja se lahko kot nenormalen, boleč občutek na sicer neboleč dražljaj, ko bolečino sproži že blag dotik (alodinija). Dražljaj, ki bi nor-

POVZETEK

Nevropatsko bolečino sproži poškodba ali bolezen v osrednjem ali perifernem živčevju. Centralna nevropatska bolečina se lahko pojavi po možganski kapi, ob multipli sklerozi ali po poškodbi hrbtenjače. Periferno nevropatsko bolečino lahko sproži okužba, metabolna motnja ali bolezen, ali pa toksična okvara, bolezen imunskega sistema in poškodba živca. Zdravljenje nevropatske bolečine predstavlja velik, še vedno nerešen problem. Z zdravili in drugimi metodami lahko nevropatsko bolečino le delno olajšamo.

KLJUČNE BESEDE:

nevropatska bolečina (centralna, periferna), mehanizmi nastanka, zdravljenje

ABSTRACT

Neuropathic pain is caused by damage or disease affecting the central and peripheral nervous system. Central neuropathic pain is found in spinal cord injury, multiple sclerosis and some strokes. Common causes of peripheral neuropathies are infection, some metabolic conditions, immune deficiency, toxins and trauma. Neuropathic pain treatment represents a major, still unsolved problem. Different drugs and other approaches achieve only partial neuropathic pain relief.

KEY WORDS:

neuropathic pain (central, peripheral), mechanisms, treatment

malno povzročil blago bolečino, lahko sproži zelo hudo ali neznosno bolečino (hiperalgezija). Bolečina je lahko stalna ali pa prihaja v navalih in napadih. Pogosto je nevropatska bolečina hujša ponoči in povzroča hude motnje spanja.

3 MEHANIZEM NASTANKA NEVROPATSKE BOLEČINE

Nevropatsko bolečino sproži poškodba ali bolezen somatosenzornega živčevja, ki neposredno prizadene živčevje, da samodejno sproži ektopične dražljaje, ki zaobidejo normalno prevajanje po živcu, zaradi česa se živčevje lahko vzdraži brez aktivacije nociceptorja z bolečinskim dražljajem.



4 FIZIOLOŠKI IN PATOLOŠKI MEHANIZMI PREVAJANJA BOLEČINSKEGA SIGNALA

4.1 PERIFERNA SENZITIZACIJA

Poškodba živca aktivira proces vnetja in zdravljenja, ki vodita v stanje prekomerne vzdražnosti, kar imenujemo periferna senzitivizacija. Večinoma se takšno stanje preneha, ko se poškodba pozdravi. Dolgotrajna bolezen, ki nenehno sproža vnetni proces in nociceptivno draženje (npr. sladkorna bolezen), pa lahko povzroči trajne spremembe na prizadetem nevronu. Razvije se neprekinjena prekomerna vzdražnost (hiperekscitabilnost), ki se kaže kot znižan prag vzdražnosti za bolečino in večja frekvenca impulzov, ki jih dražljaj sproži.

4.2 CENTRALNA SENZITIZACIJA

Ob normalni stimulaciji se v zadajšnjem rogu hrbtenjače aktivirajo receptorji, ki signal posredujejo naprej po spino-talamični progi. V mehanizmu nastanka nevropatske bolečine je vključena spremenjena aktivnost receptorjev v zadajšnjem rogu hrbtenjače. N-metil-D-aspartatni (NMDA) receptorji se ob normalni transmisiji ne aktivirajo. V primeru, da je dražljaj dovolj močan in ne preneha, se zaradi različnih dejavnikov ti receptorji aktivirajo. Ob nenehni spontani aktivnosti iz perifernih nevronov se v spino-talamičnem traktu ohranja stalna povečana bazalna aktivnost in ti receptorji ostajajo nenehno vzdraženi. S časom se poveča tako število kot odziv nociceptivnih nevronov, zato se razširi občutljivo področje in se poveča občutljivost za signale iz periferije do te mere, da postane boleč že dražljaj dotika. Ko spremembe postanejo ireverzibilne, se proces nadaljuje tudi po prenehanju stimulacije iz periferije (2,3).

4.3 NEVROPLASTIČNOST

Možgani so dinamičen organ, ki se nenehno spreminja ob odzivu na notranja in zunanja dogajanja. Spremembe na živčnih poteh in sinapsah so dokazali v hrbtenjači in različnih delih možganov po telesnih poškodbah, tudi po psihičnih travmah in spremembah okolja. Dokazali so časovno in prostorsko ojačan odgovor na ponavljajoče se nociceptivne dražljaje (časovna in področna sumacija) in povečano vzdražnost aferentnih nevronov na celotni nociceptivni poti. Spremembe so lahko prehodne – modulacijske ali trajne – modifikacijske.

4.4 DESCENDENTNA MODULACIJA

Descendentna modulacija je proces, v katerem informacije, ki potujejo po živčnih poteh iz možganov v hrbtenjačo,

spremenijo prihajajočo (aferentno) somatosenzorično informacijo in s tem spremenijo zaznavanje in doživljanje bolečine ter reakcijo na bolečino. Bolečino lahko ojačajo ali oslabijo.

4.5 EKTOPIČNO PRAŽENJE

Ektopično praženje je pojav spontanega sproščanja salv električnih impulzov iz poškodovanega živca brez zunanjega dražljaja na poškodovanih in tudi na normalnih predelih.

4.6 DEAFERENTACIJSKA BOLEČINA

Huda travmatska ali ishemična poškodba somatosenzoričnih poti, ki je povzročila izgubo sensorike in s tem prenehanje aferentnih impulzov iz prizadetega uda, lahko povzroči takšno reorganizacijo v osrednjem živčevju, da nevroni v spino-talamičnem traktu začnejo spontano prožiti električne impulze, kar sproži patološko bolečino. Takšen primer sta fantomska bolečina v amputiranem udu in bolečina v roki po avulziji (iztrganju) brahialnega pleteža.

4.7 EFATIČNO PREVAJANJE

Efatično prevajanje je pojav, pri katerem dva povsem ločena živca razvijeta medsebojno komunikacijo preko nove sinapse, ki je nastala po poškodbi izolacijske plasti mielinske ovojnice, ki običajno preprečuje takšno prevajanje med sosednjima živcema.

5 ALI JE NEVROPATSKA BOLEČINA RES POVSEM DRUGAČNA OD NOCICEPTIVNE?

Nevropatsko in nociceptivno bolečino ločujeta dva dejavnika:

- Nociceptivna bolečina potrebuje transdukcijo, proces, ki neelektrični bolečinski dražljaj (toploto, kemični in mehaniški dražljaj) prevede v električni impulz, medtem ko nevropatsko bolečino sproži neposredna stimulacija živca.
- Prognoza je različna: nociceptivna bolečina izzveni, ko se poškodba pozdravi, medtem ko nevropatska bolečina po poškodbi večjega živca pogosto vztraja.

Nevroznanstveniki uporabljajo za preučevanje nociceptivne in nevropatske bolečine različne eksperimentalne modele, ki odražajo najrazličnejše možne vzroke za nastanek bolečine. In vendar nastopajo pri obeh vrstah bolečine isti nevrotransmiterji, neuropeptidi, citokini in encimi. NMDA receptorji naj bi imeli pomembno vlogo v procesih centralne senzitivizacije kot mehanizmu nevropatske bolečine in anta-

gonisti NMDA receptorjev do določene mere lajšajo nevropatsko bolečino. Predklinične in klinične študije pa dokazujejo, da so antagonisti NMDA receptorjev učinkoviti tudi pri lajšanju nociceptivne bolečine.

Številni strokovnjaki nasprotujejo strogemu ločevanju nevropatske in nociceptivne bolečine, ker se mehanizmi pri obeh vrstah bolečine pogosto prekrivajo in prepletajo (2). Obe vrsti bolečine naj bi si predstavljali kot različni točki na isti premici.

6 KLINIČNI PRIMERI

Po **možganski kapi** se lahko razvije centralna nevropatska bolečina po poškodbi talamusa in parietalnega režnja. Bolniki imajo hude bolečine v predelih, ki jih ne čutijo ali pa jih le malo čutijo. Po kapi se lahko pojavi tudi periferna nevropatska bolečina zaradi spremenjene senzitivnosti perifernih živcev in pogostih mišičnih krčev.

Ob **multipli sklerozi** se pogosto razvije nevropatska bolečina, ker bolezen neposredno prizadene osrednje živčevje. Bolečine povzročajo tudi mišični krči. Bolniki imajo ob tem še nociceptivne bolečine zaradi splošne oslabelosti mišic (v hrbtu in sklepih).

Po **poškodbi hrbtenjače** imajo bolniki lahko hude bolečine v predelih telesa, ki jih čutijo normalno, kot tudi v tistih delih, ki jih sploh ne čutijo. Tudi pri teh bolnikih se ob centralni nevropatski bolečini pojavljajo še mišično skeletne bolečine zaradi mišičnih krčev in kasnejših sprememb v sklepih.

Nevropatska bolečina **v križu in vratu** se razvije zaradi pritiska na živec ob napredovalih degenerativnih spremembah hrbtenice ali ob zdrsu medvretenčnih ploščic in pogosto spremlja nociceptivne bolečine.

Številne metabolne bolezni povzročajo širok spekter obolenj perifernih živcev. **Metabolno nevropatijo** in posledično nevropatske bolečine med drugim povzročajo: sladkorna bolezen, hipotiroidizem, jetrna okvara, uremija, amiloidoza, porfirija, motnje v metabolizmu maščob, mitohondrijske motnje, pomanjkanja vitaminov. Naštete bolezni presnove spremenijo zgradbo in funkcijo mielinskih ovojnica in aksonov. **Alkoholna nevropatija** je posledica toksične okvare perifernih živcev zaradi dolgotrajnega uživanja večjih količin alkohola.

Periferna nevropatija in posledična **nevropatska bolečina pri okužbi z virusom HIV** je najpogostejši nevrološki zaplet te bolezni. Nevropatijo pa lahko povzročijo tudi toksični učinki virostatikov za zdravljenje HIVa.

Nevralgija trovejnega živca je neznosna nevropatska obrazna bolečina, ki je lahko omejena na enkratno epizodo, večinoma pa gre za ponavljajoča se obdobja bolečin z nekaj mesečnimi presledki. Nevropatsko bolečino naj bi povzročala okvara ali izguba mielinske ovojnice, včasih pa je vzrok mehansko draženje žilne formacije.

Nevropatska bolečina po okužbi z virusom Herpes Zoster nastane kot posledica okvare senzoričnih živcev, ki jih virus prizadene. Postherpetična nevralgija je pogostejša pri starejših in pri bolnikih z okvaro imunskega sistema.

Nevropatska bolečina po okužbi z bakterijo Borrelia Burgdorferi je pogost zaplet te bolezni in je posledica periferne nevropatije. Zgodnja diagnostika in zdravljenje zmanjšata zaplete po okužbi z Borrelia.

Nevropatska bolečina zaradi rakave bolezni je posledica rakave bolezni same ali pa je zaplet zdravljenja. Mehanizmi bolečine so različni, gre za vnetno, ishemično in nevropatsko komponento zaradi vraščanja in pritiskanja tumorske mase. Poleg tega sprožijo nevropatsko bolečino tudi nevtoksični kemoterapevtiki.

7 ZDRAVLJENJE NEVROPATSKE BOLEČINE

Za zdravljenje nevropatskih bolečin obstajajo različne tuje smernice, slovenske smernice pa pripravljamo v okviru Slovenskega združenja za zdravljenje bolečin. V vseh smernicah poudarjajo stopenjsko izbiro zdravil in pristope brez zdravil, ki lahko pomembno izboljšajo kakovost življenja. Izmed nemedikamentoznih so ključne fizikalne in gibalne terapije ter različni psihološki pristopi.

Posebna skupina za nevropatsko bolečino pri Mednarodnem združenju za raziskovanje bolečine (The Neuropathic Pain Special Interest Group of the International Association for the Study of Pain (IASP)) je oblikovala **smernice farmakološkega zdravljenja** nevropatske bolečine (4,5). Nesteroidni antirevmatiki in opiodi so praviloma neučinkoviti.

Zdravila prvega izbora, ki jih po analizi objavljenih študij lahko priporočajo z močno stopnjo jakosti priporočila, so triciklični antidepresivi (amitriptilin), zaviralci ponovnega priv-



zema serotonina in noradrenalina (duloksetin), $\alpha 2$ - δ ligandi kalcijevih kanalčkov (gabapentin in pregabalin).

Zdravila drugega izbora s šibko stopnjo jakosti priporočila so lidokainski obliži, visoko koncentriran kapsaicin (8%) v obližu in tramadol.

Zdravila tretjega izbora s šibko jakostjo priporočila so močni opiodi, predvsem oksikodon in morfin, in botulinum toksin.

Na osnovi podatkov iz objavljene literature pa niso mogli oblikovati jasnih priporočil za uporabo kanabinoidov, tapentadola ter drugih antepileptikov in antidepresivov (4). Podobne smernice je izdalo tudi evropsko združenje nevroloških združenj European Federation of Neurological Societies (EFNS guidelines) (6) in ameriška organizacija National Institut for Health and Care Excellence (NICE), ki je izdala smernice (CG173) za zdravljenje nevropatskih bolečin, namenjene družinskim zdravnikom.

8 NAŠE IZKUŠNJE

V Protibolečinski ambulanti (PBA) UKC Ljubljana zdravimo nevropatske bolečine v skladu z navedenimi smernicami.

Pri diabetični polinevropatiji in pri postzosterični nevropatski bolečini poskusimo lajšati bolečino tudi topično z nanašanjem manj koncentrirane kapsaicinske kreme (0,05%, 0,1% ali 0,2% kapsaicin), ki jo za potrebe PBA izdeluje Lekarna UKC Ljubljana.

Pri rezistentni postherpetični nevralgiji imamo dobre uspehe z aplikacijo 8% kapsaicinskega obliža.

Od marca 2015 predpisujemo tudi medicinsko konopljo za zdravljenje nevropatskih bolečin pri multipli sklerozi in po možganski kapi v primeru, da vse ostale terapije niso bile uspešne.

Pri hudi nevropatski bolečini prihajajo pacienti v PBA na intravenske infuzije lidokaina in tudi ketamina. Infuzije tečejo praviloma 3 do 4 ure.

V PBA lajšamo nevropatsko bolečino, spremljajoče motnje spanja in anksioznost tudi z akupunkturnimi stimulacijami.

9 ZAKLJUČEK

Nevropatska bolečina je posledica okvare centralnega ali perifernega živčevja. Nevropatsko bolečino povzročajo in vzdržujejo zelo številni nevrotransmiterji in substance. Ti hkrati povzročajo še druga nevrobiološka obolenja, ki pogosto spremljajo nevropatsko bolečino: motnje spanja, anksiozna in depresivna motnja. Zdravila in metode, ki učinkovito zdravijo ta stanja, zato lajšajo tudi nevropatske bolečine.

Nevropatska bolečina se razlikuje od nociceptivne. Nevropatsko bolečino povzroči neposredna okvara in draženje živca, pri nociceptivni pa je potrebno nociceptivni dražljaj najprej prevesti v električnega. Prognoza nociceptivne bolečine je dobra: ko se poškodba pozdravi, bolečina izzveni. Nevropatska bolečina pa vztraja in je bolezen sama po sebi. Vendar vse več strokovnjakov poudarja, da nevropatske bolečine ne moremo strogo ločevati od nociceptivne, ker se pogosto prekrivajo in prepletajo mehanizmi nastanka in tudi metode zdravljenja. Obe vrsti bolečine naj bi si predstavljali kot različni točki na isti premici.

Nevropatska bolečina izrazito poslabša kakovost življenja. Za učinkovito zdravljenje in izboljšanje življenjske kakovosti je potrebno tako farmakološko zdravljenje kot fizikalne, gibalne terapije in psihološki pristopi.

10 LITERATURA

1. van Hecke O, Austin SK, Khan RA, et al. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain* 2014; 155: 654-62.
2. Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications *BMJ* 2014; 348: f7656.
3. Toni J. Patofiziološki vidiki bolečine. *Farm Vestn* 2012; 1: 3-5.
4. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. *Lancet Neurol* 2015; 14(2): 162-173.
5. Attal N, Cruccu G, Baron R et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17:1113-e88.
6. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J et al. Recommendations for the Pharmacological Management of Neuropathic Pain: An Overview and Literature Update; *Mayo Clin Proc* 2010; 85(3 Suppl): S3-S14.

ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE NEVROPATSKE BOLEČINE

THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF NEUROPATHIC PAIN

AVTORJA / AUTHOR:

Marina Urbanc, mag. farm., spec.¹
Doc. dr. Igor Locatelli, mag. farm.²

¹ Celjske lekarnе,

Lekarna Gregorčičeva ulica 5, 3000 Celje

² Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo;

Aškerčeva cesta 7, SI-1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

marina.urbanc@ce-lekarne.si

1 UVOD

Po definiciji Mednarodnega združenja za proučevanje bolečine (*ang. International Association for the Study of Pain - IASP*) je bolečina neprijetna čutna in čustvena zaznava, ki je povezana z dejansko ali potencialno poškodbo tkiva (1). Po drugi strani je nevropatska bolečina (NB) definirana kot direktna posledica poškodbe ali bolezni, ki prizadene somatosenzorični sistem (2). Pri tej vrsti bolečine se razvijejo mehanizmi, ki povečajo vzdraženost bolečinskega sistema. Posledica je pretirano zaznavanje bolečine (hiperalgezija)

POVZETEK

Za farmakološko zdravljenje nevropatske bolečine obstaja več priporočil. V Sloveniji lahko zdravila prve, druge in večino tretje linije predpisujejo zdravniki v primarni zdravstveni dejavnosti in za večino zdravil je v dovoljenju za promet opisana indikacija za zdravljenje nevropatske bolečine. Ta zdravila so v prispevku podrobneje opisana.

KLJUČNE BESEDE:

nevropatska bolečina, antidepresivi, antikonvulzivi, opiodi, kapsaicin.

ABSTRACT

There are several recommendations for the pharmacological treatment of neuropathic pain. Medicines from the first, the second and the majority of the third line of treatment can be prescribed within the scope of primary health care in Slovenia. The majority of them hold marketing authorisation with the indication for the treatment of neuropathic pain. These medicines are further described in this article.

KEY WORDS:

neuropathic pain, antidepressants, anticonvulsants, opioids, capsaicin.

in zaznavanje bolečine neodvisno od bolečinskega dražljaja (alodinija) (1-3).

Nevropatsko bolečino zelo redko povsem umirimo. Cilj zdravljenja je zmanjšanje bolečine za 50 %, npr. z 9 na 4 ali 5 na vizualni analogni lestvici (4). Zdravljenje temelji na farmakoterapiji, metodah in tehnikah fizikalne medicine, medicinskih posegih za zmanjšanje bolečine in rehabilitacijski medicini (bio-psiho-socialni model obravnave kronične bolečine). Najboljši rezultat je kombinacija različnih pristopov, predvsem usklajene multidisciplinarne skupine strokovnjakov (4, 5).

Farmakološko zdravljenje je zahtevno, ker se bolniki zelo nepredvidljivo odzivajo na zdravila. NB je rezultat delovanja različnih patofizioloških mehanizmov, katerih vpliv je lahko pri bolnikih z enako diagnozo različen. Trdnih dokazov, da bi bilo zdravljenje, temelječe na domnevnih patofizioloških mehanizmih, uspešnejše od tradicionalnega, ki je usmerjeno na simptome ali na diagnozo osnovne bolezni, še ni (4-6).



2 PRIPOROČILA ZA ZDRAVLJENJE NEVROPATSKE BOLEČINE

Obstaja več priporočil (smernic) za zdravljenje NB. Priporočila za zdravljenje NB temeljijo na raziskavah, ki dokazujejo učinkovitost in varnost zdravil. Nenazadnje so pomembne tudi farmakoekonomske raziskave zdravljenja s posameznimi zdravili (7). Največkrat je obravnavana periferne NB, npr. diabetična NB in postherpetična NB, manj pa centralna NB, nevropatija v sklopu HIV-a ter ostale NB (6).

Priporočila evropskega združenja nevrologov (*ang. European Federation of Neurological Societies - EFNS*) za zdravljenje NB so bila nazadnje posodobljena leta 2010 (7, 8). Novejša priporočila glede zdravljenja NB pa so bila predstavljena leta 2015 s strani posebne skupine za nevropatsko bolečino pri Mednarodnem združenju za raziskovanje bolečine (*ang. Neuropathic Pain Special Interest Group of the International Association for the Study of Pain - NeuPSIG*) (9). Ta priporočila so osnovana na sistematičnem pregledu in meta-analizi, ki je vključevala 229 raziskav objavljenih od 1966 do aprila 2013. Vključena so bila tako zdravila s sistemskim delovanjem kot tudi zdravila za lokalno zdravljenje, pri čemer je zdravljenje moralo trajati najmanj tri tedne. Raziskave, pri katerih so bila zdravila uporabljena intramuskularno, intravenozno ali epiduralno, so bile izločene. Prav tako niso bile obravnavane raziskave, ki so proučevale zdravljenje fibromialgije in atipične obrazne bolečine, saj po definiciji NB ne sodijo več med tovrstno bolečino. Raziskav za zdravljenje nevralgije trovejnega živca je bilo malo, zato v teh priporočilih ni bila obravnavana. Za oceno kakovosti dokazov so uporabili pristop organizacije GRADE (*ang. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), ki dokazuje razvrščanje v 4 skupine: visoka, srednja, nizka in zelo nizka kakovost dokazov. Za postavitev priporočil pa so uporabili orodje AGREE II (*ang. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*).

Podana revidirana priporočila bolj kot na etiologiji bolečine temeljijo na posameznih načinih zdravljenja. Rezultati meta-analize kažejo, da učinkovitost sistemskega zdravljenja z zdravili v splošnem ni odvisna od etiologije osnovne motnje. Neželeni učinki so do določene stopnje lahko odvisni od etiologije: bolniki s poškodbami centralnega živčnega sistema (CŽS) morda težje prenašajo zdravila, ki imajo ne-

želene učinke na CŽS. Nevropatska bolečina, ki je povezana z okužbo z virusom HIV in radikulopatije (bolečine zaradi stisnjenih korenin živcev običajno ob hrbtnici), so se izkazale kot bolj trdovratne oz. refraktarne kot druga bolečinska stanja. V priporočilih je tudi dokazano, da zdravila za lokalno zdravljenje niso učinkovita pri blaženju centralne NB.

Mera za ocenjevanje učinkovitosti zdravila je parameter NNT - potrebno število zdravljenih (*ang. Number Needed to Treat*). To je število bolnikov, ki so zdravljeni, da je pri enem dosežen učinek, ki je največkrat definiran kot 50 % zmanjšanje bolečine na vizualni analogni lestvici.

3 ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE NB

Posodobljen terapevtski algoritem za zdravljenje NB (9) priporoča za prvo linijo zdravljenja triciklične antidepressive (amitriptilin), zaviralce prevzema serotonina in noradrenalina (duloksetin in venlafaksin) in analoge gama-aminomaslene kisline - GABA (pregabalin in gabapentin).

Priporočila za drugo linijo zdravljenja periferne NB zajemajo šibke opioide oz. tramadol, obliže s kapsaicinom ter obliže z lidokainom. Za razliko od obližev s kapsaicinom oz. lidokainom, ki imata lokalno delovanje, ima tramadol sistemsko delovanje in je zato v drugi liniji zdravljenja priporočen tudi pri NB, ki ni periferne izvora.

Močne opioide (oksikodon in morfin kot najbolj proučevana) se sedaj priporoča kot zdravilo tretje linije, kar je v nasprotju z nekaterimi predhodnimi priporočili, ki so jih v splošnem uvrščala med zdravila prve ali druge linije (7, 8). Spememba je v glavnem rezultat upoštevanja potencialnega tveganja za zlorabo zlasti pri velikih odmerkih in pomislekih ob nedavnem porastu s predpisovanjem opioidov povezane umrljivosti ob prevelikih odmerkih. V Združenih državah Amerike, Kanadi in Veliki Britaniji je ob uporabi opioida s strani osebe, ki ji to zdravilo ni bilo predpisano ali ob uporabi prevelikih odmerkov, prišlo do povečane umrljivosti (9). Kot zdravilo tretje linije zdravljenja periferne NB se priporoča tudi subkutana aplikacija botulinskega toksina tipa A (9). Dokazi o učinkovitosti zdravljenja s tapentadolom, ostalih antidepressivov iz skupine zaviralcev prevzema serotonina in noradrenalina ter ostalih antiepileptikov (karbamazepin,

lakoamid, lamotrigin, okskarbazepin, topiramid in zonisamid) niso zadostni, zato je priporočilo o uporabi neopredeljeno (9). Uporabo kanabinoidov in valproata se manj priporoča, medtem ko se uporabo levetiracetama in meksiletina odsvetuje. Priporočila za posamezna zdravila so navedena v Preglednici 1.

3.1 ZDRAVILA PRVE LINIJE

3.1.1 Antidepresivi

Mehanizem analgetičnega delovanja antidepresivov je verjetno povezan s serotoninim in noradrenalinim sistemom. NB je posledica večje ekscitacije in zmanjšane inhibicije ascendentnih bolečinskih poti. Descendentne inhibitorne bolečinske poti s serotoninom in noradrenalinom modulirajo ascendentne signale in vplivajo na bolečino. Povečana količina serotonina in noradrenalina lahko vzpodbuja centralno inhibicijo bolečine. Serotonin inhibira sproščanje substance P v inhibitornih descendentnih poteh (10). Antidepresivi

antagonistično delujejo na receptorje za histamin in receptorje za *N*-metil-D-aspartat (NMDA) (11).

Izmed skupine tricikličnih antidepresivov (TCA) se za zdravljenje NB najpogosteje priporoča **amitriptilin** (6-9), čeprav so v kliničnih raziskavah proučevali tudi desipramin, imipramin, maprotilin in nortriptilin. Amitriptilin se presnavlja v jetrih v farmakološko aktivne presnovke. Je šibak zaviralec encima CYP2C19 in medsebojno učinkuje z zdravili, ki se presnavljajo z omenjenim encimom (npr. imidazolni antimikotiki, propafenon, paroksetin, fenotiazin). Sočasna uporaba zaviralcev monoaminooksidaze (MAO) lahko vodi v hiperpiretično krizo in posledično smrt. Od opustitve zdravljenja z zaviralci MAO in uvedbe amitriptilina mora preteči najmanj 14 dni. Amitriptilin poveča učinek alkohola in drugih zdravil z zaviralnim delovanjem na osrednje živčevje (npr. uspavala, analgetiki), simpatikomimetičnih aminov (npr. eferdrina, adrenalina), zdravil z antiholinergičnim delovanjem in antihistaminikov (astemizola, terfenadina). Lahko zveča

Preglednica 1: Priporočila za posamezna zdravila in razvrstitev zdravil v prvo, drugo in tretjo linijo zdravljenja NB. Zdravila, ki se nanašajo na isti liniji zdravljenja so navedena v abecednem vrstnem redu. Povzeto po (9).

Table 1: Recommendations for individual drugs and classification for first, second and third line of drugs for neuropathic pain. Drugs belonging to the same drug class are presented in alphabetical order. Adopted from (9).

Stopnja priporočila	Zdravilo	Dnevni odmerek
Se zelo priporoča 1. linija zdravljenja	amitriptilin duloksetin gabapentin pregabalin venlafaksin	25 – 150 mg 60 – 120 mg 1200 – 3600 mg 300 – 600 mg 150 – 225 mg
Se priporoča 2. linija zdravljenja	obliž s kapsaicinom (8 %)* obliž z lidokainom* tramadol	do 4 obliže za 30 – 60 min na 3 mesece do 3 obliže za 12 ur 200 – 400 mg
Se priporoča 3. linija zdravljenja	botulinski toksin tip A* morfin oksikodon	50 – 200 enot podkožno 90 – 240 mg 10 – 120 mg
Nezadostni dokazi za priporočilo	kombinacija zdravil, karbamazepin, lakoamid, lamotrigin, okskarbazepin, tapentadol, topiramid, zonisamid in ostali antidepresivi tipa SNRI	
Se ne priporoča	kanabinoidi, valproat	
Se odsvetuje	levetiracetam, meksiletin	

* za lokalno zdravljenje periferne nevropatične bolečine

SNRI: selektivni zaviralci privzema serotonina in noradrenalina



tveganje za aritmije. Zmanjša učinek derivatov kumarinov (npr. varfarina) in antihipertenzivov gvanetidinskega ali klonidinskega tipa. Izogibati se moramo uporabi zdravil, ki podaljšajo QT interval in diuretikom, ki lahko povzročijo hipokaliemijo. Zaradi antiholinergičnega učinka se ne uporablja pri bolnikih, ki imajo zastajanje seča, ozko kotni glavkom, stenoza pilorusa, hipertrofijo prostate in bolezn srca (motnje ritma, prevodnosti, koronarna bolezen in miokardni infarkt). Pomembni neželeni učinki so sedacija, ortostatska hipotenzija, suha usta, motnje vida, zaprtje, krči. V Sloveniji nimamo zdravila z amitriptilinom, ki bi bilo registrirano za indikacijo za zdravljenje nevropatske bolečine, zato ni priporočenega odmerka za zdravljenje nevropatske bolečine. Nekateri avtorji priporočajo odmerek od 10 do 25 mg trikrat na dan, do največjega dnevnega odmerka 300 mg na dan (4-6, 12, 13). Zaradi neželenih učinkov je potrebno previdno uporabljati TCA pri starejših od 65 let v odmerkih večjih kot 75 mg na dan.

V meta-analizi (9) osnovani na rezultatih 15 kliničnih raziskav, v katerih so za zdravljenje NB proučevali učinkovitost različnih tricikličnih antidepresivov v primerjavi s placebom, so izračunali, da je učinkovitost tricikličnih antidepresivov, izražena kot NNT, enaka 3,6 (95% interval zaupanja (IZ): 3,0 – 4,4).

Zaviralci prevzema serotonina in noradrenalina (SNRI) delujejo selektivneje kot triciklični antidepresivi in neznatno zavirajo prevzem dopamina. SNRI omogočajo enostavno odmerjanje ter imajo večinoma blage neželene učinke z možnostjo odtegnitvenega sindroma (14-16). **Duloksetin** se presnavlja v jetrih s citokromoma CYP2D6 in CYP1A2 v neaktivne presnovke. Na farmakokinetične parametre vplivajo spol, starost, kajenje in stanje encimov CYP2D6 in CYP1A2. Močni zaviralci CYP1A2 (fluvoksamin, ciprofloksacin in zaviralci MAO) lahko močno povečajo koncentracijo duloksetina v krvi. Zaradi možnega povečanega tveganja za krvavitev, je potrebna previdnost pri kombinaciji duloksetina s peroralnimi antikoagulanti. Previdnost je potrebna pri bolnikih s povišanim intraokularnim tlakom, jetrnimi in ledvičnimi boleznimi ter nenadzorovano hipertenzijo. Priporočen odmerek za zdravljenje NB je 60 mg do 120 mg na dan. V priporočilih za zdravljenje je tudi **venlafaksin**. Delovanje in presnova je podobna duloksetinu. Priporočen odmerek je 75 mg na dan in največji dnevni odmerek 225 mg na dan (12, 13). V meta-analizi (9) osnovani na rezultatih 10 kliničnih raziskav, v katerih so proučevali učinkovitost duloksetina in venlafaksina za zdravljenje NB v primerjavi s placebom, so izračunali NNT 6,4 (95% IZ: 5,2 – 8,4).

3.1.2 Antiepileptiki

Mehanizmi protibolečinskega delovanja antiepileptikov so različni: zaviranje napetostnih kalcijevih kanalčkov, zviševanje koncentracije GABA, zaviranje izločanje glutamata, ekscitatornih aminokislin in zaviranje natrijevih kanalov. **Gabapentin in pregabalin** sta analoga GABA, ki sta bila izmed antiepileptikov najobširneje proučevani zdravili za NB. Edina imata tudi dokazano učinkovitost za zdravljenje NB. Delujeta tako, da zavirata napetostne kalcijeve kanalčke, ki prenašajo signale sprožene z aktivacijo receptorjev NMDA (11). Ker se oba zelo malo presnavljata v jetrih, izločata pa se z urinom, je potrebno pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic, starejšim kot 65 let in bolnikom na hemodializi odmerke prilagoditi. Med zdravljenjem z analogi GABA se lahko pojavijo krči. Pogosto se pri bolnikih zdravljenih z pregabalinom in gabapentinom pojavi samomorilno razmišljanje in vedenje. O znakih je potrebno obvestiti bolnike in svojce oziroma skrbnike. Odmerek gabapentina za zdravljenje nevropatske bolečine se titrira, terapevtski odmerek je od 900 mg do 3600 mg na dan. V meta-analizi (9) osnovani na rezultatih 14 kliničnih raziskav, so izračunali skupni NNT za gabapentin v primerjavi s placebom 6,3 (95% IZ: 3,0 – 8,3).

Pregabalin lahko pri starejših bolnikih s srčno žilnimi boleznimi povzroči kongestivno srčno popuščanje. Kot vsa zdravila, lahko izzove hudo alergično reakcijo, vključno z angioedemom in odpovedjo ledvic. Zdravljenje se začne z odmerkom 150 mg na dan v dveh ali treh ločenih odmerkih. Glede na bolnikov odziv in prenašanje je mogoče čez 3 do 7 dni odmerke zvečati na 300 mg do največ 600 mg na dan. Neželeni učinki so omotica, zaspanost, zmedenost, poslabšanje mentalnih funkcij in zamegljen vid, kar je lahko vzrok za padce in posledično poškodbe (14). Lahko poveča učinek oksikodona in opioidov in zmanjša delovanja spodnjega gastrointestinalnega trakta (npr. črevesna zapora, paralični ileus, zaprtje). Smiselno je svetovati o ukrepih za preprečevanje zaprtja. Možni so odtegnitveni simptomi in zloraba. V meta-analizi (9) osnovani na rezultatih 25 kliničnih raziskav, so izračunali skupni NNT za pregabalin v primerjavi s placebom 7,7 (95% IZ: 6,5 – 9,4).

3.2 ZDRAVILA DRUGE LINIJE

3.2.1 Tramadol

Tramadol je šibek opioid in kot tak agonist μ -opioidnih receptorjev: Poleg tega tudi zavira ponovni prevzem noradrenalina in poveča sproščanje serotonina. Vpliv na NB je posledica zmanjšanih aferentnih signalov in potenciranih

eferentnih inhibitornih signalov in delovanje na monoamine (17). Presnavlja se z N- in O- demetilacijo v jetrih. Razen O-demetiliranega presnovka so vsi presnovki farmakološko neaktivni. Ne uporablja se pri bolnikih, ki so nagnjeni k odvisnosti (alkoholizem, tabletomanija, zasvojenost z drogami) in s povečanim intrakranialnim tlakom (npr. pri poškodbah glave). Tramadola se ne sme uporabljati skupaj z zaviralci MAO. Posebna previdnost je potrebna pri sočasni uporabi tramadola z zdravili, ki delujejo na centralni živčni sistem: anestetiki, antidepresivi (SSRI), nevroleptiki, sedativi, anksiolitiki, hipnotiki in alkoholom. V terapevtskih odmerkih praktično ne vpliva na delovanje srčnožilnega sistema, prav tako ne povzroča spazma gladkih mišic. Vpliv na dihanje je minimalen in anafilaktične reakcije so izjemne, ker ne vpliva na sproščanje histamina.

Dnevni odmerek naj ne bi bil večji od 400 mg, razen pri bolnikih z NB zaradi rakastih obolenj (600 mg). Odmerek se prilagaja vsakemu bolniku posebej (17-20). Njegovo uporabnost pri močnejši NB omejuje učinek zgornje meje, z večanjem odmerka povečamo protibolečinsko delovanje, povzročimo pa tudi neželene učinke (21). Najbolj pogosti neželeni učinki so na osrednjem živčnem sistemu (omotičnost, vrtoglavica, glavobol in zaspanost) in prebavne motnje (slabost, zaprtost, bruhanje dispepsija, suha usta, driska), pogosti pa srbenje, znojenje in astenija (sindrom kronične utrujenosti). Med zdravljenjem se lahko razvije odvisnost in odtegnitveni simptomi po prenehanju zdravljenja (14). Zaprtje in zaspanost se pojavljajo nekoliko manj pogosto v primerjavi z močnimi opioidi (17). V meta-analizi (9) osnovani na rezultatih 6 kliničnih raziskav, so izračunali skupni NNT za tramadol v primerjavi s placebom 4,7 (95% IZ: 3,6 – 6,7). Vrednost NNT za tramadol je sicer višja kot pri npr. tricikličnih antidepresivih, ki spadajo v prvo izbiro zdravljenja, vendar je moč priporočila pri tramadolu manjša (9).

3.2.2 Dermalni obliž s kapsaicinom

Kapsaicin je ena od aktivnih učinkovin, ki jih najdemo v pekočih paprikah (*Capsicum annuum* in *Capsicum frutescens*). Obliži z 8-odstotnim kapsaicinom so dodatna možnost za zdravljenje periferne nevropatske bolečine. Kapsaicin je agonist vaniloidnega receptorja 1 (ang. *Transient Receptor Potential Vanilloid 1 receptor* - TRPV1), temperaturno krmiljenih kalcijevih kanalov. Odprejo se pri temperaturi med 37 in 45 °C. Vezava kapsaicina na TRPV1 receptor povzroči, da se receptorji aktivirajo, postanejo prepustni za kalcij. Ob dolgotrajni vezavi kapsaicina na TRPV1 receptor, se izčrpajo zaloge snovi P, ki je eden od

najpomembnejših prenašalcev pri prevajanju bolečinskih impulzov. Pričakovati je, da se s tem zmanjša bolečina (22). Obliž se uporablja lokalno na mestu bolečine, od 30 do 60 minut. Uporaba naj bi zmanjšala bolečino 9 do 12 mesecev po uporabi in omogočila zmanjšanje uporabe drugih zdravil za zdravljenje NB (23). Aplikacijo obliža je sicer možno ponavljati vsakih 90 dni, glede na vztrajnost ali ponovitev bolečin. Dermalni obliž s kapsaicinom ne povzroča sistemskih neželenih učinkov, povzroča pa lokalno draženje oz. neugodje. V meta-analizi (9) osnovani na rezultatih 6 kliničnih raziskav, so izračunali skupni NNT za obliže s kapsaicinom v primerjavi z obliži s polovičnim odmerkom kapsaicina 10,6 (95% IZ: 7,4 – 19). Vrednost NNT je zelo visoka, vendar je zaradi velikega tveganja za pristranskost zaradi publikacij (raziskav, kjer niso dokazali učinka, niso bile objavljene/zaznane) ostaja ocena priporočila nizka oz. zadržana.

3.2.3 Zdravilni obliž z lidokainom

Mehanizem delovanja lidokaina je zaviranje natrijevih kanalov in zaviranje aktivnosti, ki jo povzroči glutamat v zadnjem rogu hrbtenjače (4, 11). Lokalno uporabljen obliž z učinkovino lidokain ima dvojno delovanje: farmakološko delovanje difundiranega lidokaina in mehansko delovanje hidrogelnega obliža, ki zaščiti področje. Največji priporočeni odmerek so 3 obliži s 5 % lidokainom hkrati za 12 ur (14). Narejeni sta bili dve večji nadzorovani študiji, kjer so ocenjevali učinkovitost transdermalnega obliža s 5 % lidokainom. V kontrolirani klinični raziskavi je to zdravilo pokazalo primerljivo učinkovitost s pregabalinom pri bolnikih s periferno NB in ugoden varnostni profil (24, 25).

3.3 ZDRAVILA TRETJE LINIJE

3.3.1 Močni opioidi

Različne učinkovine iz skupine močnih opioidov so približno enako učinkoviti v terapevtsko primerljivih odmerkih in imajo podobne neželene učinke: slabost, bruhanje, zaprtje, vrtoglavica, srbenje in potenje (19, 20). Nimajo učinka zgornje meje in odmerek se lahko povišuje, dokler ni zadostnega učinka. Razen zaprtja in črevesne disfunkcije (napihnenost, krči) so neželeni učinki opioidov, kot sta npr. slabost in zaspanost, pogosto prehodnega značaja. Zaprtje in črevesna disfunkcija, sta pogosto vzrok za prekinitve zdravljenja. Preventivno se predpišejo stimulaturna odvajala, uporaba voluminoznih odvajal se zaradi upočasnjene motilitete prebavnega trakta ne priporoča. Pred odločitvijo za zdravljenje z močnimi opioidi je potrebno oceniti tveganja in koristi za posameznega bolnika (20). Dolgoročno jemanje opioidov

je lahko vzrok za nastanek imunskih, hormonskih sprememb in nastanka večje občutljivosti na bolečinski dražljaj (21). Priporočljive so peroralne oblike zdravil izbranega opioida (8, 17-21). Najbolj pogosto se za zdravljenje NB uporabljajo morfin in oksikodon. Največ dokazov o učinkovitosti pri NB ima oksikodon (21).

Oksikodon je čisti opioidni agonist brez antagonističnih lastnosti in je dvakrat močnejši kot morfin (17). Ima afiniteto za opioidne receptorje kapa (κ), mi (μ) in delta (δ) v možganih in hrbtenjači. Ne uporablja se pri bolnikih z depresijo dihanja, kronično obstruktivno boleznijo dihal, bronhialno astmo, poškodbo glave, paralitičnem ileusu, akutnem abdomnu, upočasnjenem praznjenju želodca, hiperkapnijo, znano občutljivost za oksikodon, jetrno in ledvično odpovedjo in kroničnem zaprtju. Tako kot drugi opioidi tudi oksikodon poveča učinek pomirjeval, anestetikov, hipnotikov, sedativov, mišičnih relaksantov in antihipertenzivov. Presnovi se pretežno v noroksikodon in oksimorfon, slednji ima blago analgetično delovanje. Presnavlja se predvsem s CYP3A4 in CYP2D6 v noroksikodon in oksimorfon, slednji ima blago analgetično delovanje. Sočasna uporaba zaviralcev CYP3A4 (makrolidni antibiotiki, azolna protiglivična zdravila, zaviralci proteaz in grenivkin sok) lahko zmanjšajo očistek, kar lahko privede do povečane koncentracije oksikodona v krvi. Induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin in šentjanževka) lahko povzročijo povečanje očistka oksikodona in posledično zmanjšanje koncentracij oksikodona v plazmi. V obeh primerih je potrebno odmerke prilagajati. Oksikodon je v Sloveniji v zdravilu s podaljšanim delovanjem in se sprošča dvofazno. Običajni začetni odmerek je 10 mg vsakih 12 ur. V kliničnih raziskavah so proučevali učinkovitost oksikodona pri NB v odmerkih do 120 mg na dan, v primeri morfina pa v odmerkih med 90 in 240 mg na dan. V meta-analizi (9) osnovani na rezultatih 13 kliničnih raziskav, so izračunali skupni NNT za močne opioide (oksikodon, morfin) v primerjavi s placebom 4,3 (95% IZ: 3,4 – 5,8). Tramadol ima podobno učinkovitost in kakovost dokazov, vendar so zaradi zgoraj omenjenih razlogov (Poglavje 3) uvrstili močne opioide šele v tretjo linijo zdravljenja.

Če je oksikodonu dodan **nalokson** se izboljša črevesna funkcija in zmanjša zaprtje, ki je pogosto razlog za opustitev zdravljenja. Nalokson je kompetativni antagonist opioidnih receptorjev in deluje samo na črevesne opioidne receptorje. Nima centralnega delovanja, ker se skoraj popolnoma presnovi pri prvem prehodu skozi jetra. V Sloveniji ima dovoljenje za promet zdravilo, ki je kombinacija dolgo delujo-

čega oksikodona in naloksona. Opioidni agonist in antagonist sta v razmerju dva proti ena dokazano najučinkovitejša kombinacija (21, 26).

3.3.2 Botulinski toksin tip A

Botulinski toksin blokira periferno sproščanje acetilholina iz holinergičnih presinaptičnih živčnih končičev s cepljenjem proteina SNAP-25, ki je nujen za uspešno kopičenje in sproščanje acetilholina iz mešičkov živčnih končičev. To vodi do mišične denervacije in paralize. V kliničnih raziskavah za zdravljenje NB so proučevali odmerke botulinskega toksina od 50 do 200 enot (lokalna subkutana aplikacija v boleče mesto). Priporočilo za zdravljenje periferne NB je šibko. V meta-analizi (9) osnovani na rezultatih 4 kliničnih raziskav, so izračunali skupni NNT za botulinski toksin tipa A v primerjavi s placebom 1,9 (95% IZ 1.5 – 2.4).

3.4 OSTALA ZDRAVILA

Pri zdravljenju NB se uporabljajo tudi zdravila, za katera ni prepričljivih dokazov o učinkovitosti ali je moč priporočila zelo nizka. Uporabljajo se takrat, kadar so izkoriščeni vsi ostali načini lajšanja bolečine. Med takšna zdravila sodijo antiepileptiki, razen zgoraj omenjena pregabalin in gabapentin. To so karbamazepin, valproat, topiramid, lakozamid, zonisamid, lamotrigin, okskarbazepin - Preglednica 1. Karbamazepin ima med njimi posebno vlogo. Nadalje so podrobno opisani še kanabinoidi, ki so dokaj pogosto proučevani za zdravljenje nevropatske bolečine.

3.4.1 Karbamazepin

Karbamazepin je učinkovit pri zdravljenju nevralgije trovejnega živca, medtem ko dokazi o njegovi učinkovitosti pri nevropatski bolečini niso zadostni in je priporočilo o uporabi neopredeljeno (9). Priporočeni začetni odmerek za zdravljenje nevralgije trovejnega živca je od 200 do 400 mg dnevno in se povečuje, dokler bolečine ne izginejo (14), terapevtski dnevni odmerek je med 600 in 1200 mg na dan.

Karbamazepin zavira natrijeve kanale, zmanjša vzdražnost nevronov in širjenje ekscitacijskih impulzov (11). Kontraindiciran je pri atrioventrikularnem bloku, depresiji kostnega mozga, akutni intermitentni porfiriji in sočasnem zdravljenju z zaviralci MAO. Zaradi antiholinergičnega učinka je potrebna previdnost pri bolnikih z zvišanim očesnim tlakom. Je močan induktor encimske aktivnosti citokroma P450, glukoronil transferaze in epoksid hidrolaze. Zaradi tega je medsebojno delovanje karbamazepina z ostalimi zdravili

zelo pogosto (npr. peroralni kontraceptivi, antiagregacijska zdravila, kortikosteroidi, benzodiazepini, antipsihotiki, protivirusne učinkovine, ciklosporin, beta antagonist, statini in drugi). Triciklični antidepresivi, fluoksetin, eritromicin, klaritromicin, flukonazol in metronidazol lahko zvečajo plazemsko koncentracijo karbamazepina, ker inhibirajo njegov metabolizem (27). Življenje ogrožajoči neželeni učinki so aplastična anemija, hepatotoksičnost, Stevens-Johnsonov sindrom in eritematozni lupulus. Pomembni neželeni učinki so: ataksija, slabost, levkopenija, trombocitopenija, hiponatriemija, tiki in izpuščaji (28).

3.4.2 Kanabinoidi

Kanabinoidi se vežejo na receptorje CB1 in CB2. Aktivacija CB1 receptorjev prepreči sproščanje vnetnih mediatorjev iz mastocitov, CB2 pa posredno stimulirajo opioidne receptorje μ , ki se nahajajo v bolečinskih poteh. Modulirajo sproščanje nevrotransmitorjev (GABA, glicin, glutamat). Kontraindicirani so pri bolnikih, ki imajo srčno žilne bolezni. Neželeni učinki so tahikardija in blaga hipotenzija (29). V eni klinični raziskavi so dokazali, da so majhni odmerki kanabinoidov v obliki inhalacij, ki še nimajo psihotropnega delovanja, učinkoviti za blaženje nevropatske bolečine (30). Po drugi strani pa je bilo v kliničnih raziskavah učinkovitosti kanabinoidov za nevropatsko bolečino najpogosteje proučevano zdravilo Sativex, ki je standardiziran ekstrakt konoplje (*Cannabis sativa*) in se aplicira na ustno sluznico. Od skupaj 9 kliničnih raziskav so učinkovitost tega ekstrakta pri nevropatski bolečini dokazali samo pri 2 raziskavah (9). Uporaba tega zdravila za zdravljenje NB se manj priporoča (šibko priporočilo), tudi zaradi neželenih učinkov, možne neustrezne rabe, zlorabe in dolgoročnih tveganj za mentalno zdravje, zlasti pri občutljivih posameznikih (9).

3.5 KOMBINACIJE ZDRAVIL

Čeprav se v praksi pogosto uporabljajo kombinacije zdravil, je število randomiziranih kontroliranih preskušanj malo ali si izsledki raziskav nasprotujejo. Kombinacija gabapentina in morfina ali tricikličnih antidepresivov v primerjavi z monoterapijo naj bi imela močnejše delovanje (9). Za olajšanje NB so bili potrebni manjši odmerki gabapentina v kombinaciji z opioidi in tramadolom (21). Kombinacija oksikodona in pregabalina v primerjavi z monoterapijo značilno izboljša kvaliteto življenja in za zmanjšanje bolečine so bili potrebni manjši odmerki zdravil (19). Kombinacija zdravil naj se uporabi takrat, kadar so bila zdravila prve in druge linije v monoterapiji nezadostna ali so bili neželeni učinki zdravil vzrok za prekinitve zdravljenja.

4 SKLEP

Pri zdravljenju odraslih bolnikov z NB se za prvo linijo zdravljenja priporoča analoge GABA (pregabalin in gabapentin), zaviralce prevzema serotonina in noradrenalina (duloksetin in venlafaksin) ali triciklični antidepresiv amitriptilin. Za drugo linijo zdravljenja se priporoča tramadol, za NB, ki je perifernega izvora, pa obliže s kapsaicinom ali lidokainom. Močne opioide (oksikodon in morfin) se zaradi večjega tveganja za zlorabo pri velikih odmerkih priporoča kot zdravilo tretje linije. Tudi botulinski toksin tip A je uvrščen v tretjo linijo zdravil. Dokazi o učinkovitosti zdravljenja s tapentadolom, ostalih antidepresivov in antikonvulzivov niso zadostni, zato je priporočilo o uporabi neopredeljeno. Uporaba kanabinoidov in valproata se zaenkrat ne priporoča. Zdravila za zdravljenje oz. lajšanje nevropatske bolečine izbere zdravnik na podlagi anamneze, diagnoze, fizičnega pregleda, oceni tveganja za odvisnost in tveganja za nastop in resnost neželenih učinkov zdravila za vsakega pacienta posebej. V pomoč so mu priporočila za zdravljenje z zdravili, ki imajo klinično dokazano delovanje. Poleg pravilno izbranega zdravila je pomembno ustrezno zdraviti spremljajoče bolezni, ki so lahko vzrok za NB.

5 LITERATURA

1. Koželj Rekanovič Z, Tušek Bunc K. Nevropatska bolečina ambulantni družinske medicine prikaz primerov. *Družinska medicina* 2014. Letnik 12. Supplement 5 November 2014. 8. mariborski kongres Zbornik predavanj; 59-67.
2. Magrinelli F, Zanette G, Tamburin S. Neuropathic pain: diagnosis and treatment. *Pract Neurol* 2013; 13:292-307.
3. Stepanovič A. Bolnik z nevropatsko bolečino v ambulantni družinske medicine. IX. Kokaljevi dnevi, 2009; 74-80.
4. Pražnikar A. Bolnik z nevropatsko bolečino v ambulantni družinske medicine. VI. Kokaljevi dnevi; 2006; 60-7.
5. Zaletel M. Kronična bolečina v križu z nevropatično komponento XII. Kokaljevi dnevi, Laško, 13. 14. april 2012; 119-128.
6. Brix N. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 2010; 3:573-581.
7. Attal N, Cruccu G, Baron R et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17:1113-23.
8. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J et al. Recommendations for the Pharmacological Management of Neuropathic Pain: An Overview and Literature Update. *Mayo Clin Proc* 2010; 85:S3-S14.



9. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14(2):162-73.
10. Kores Plesničar B. Depresija in bolečina. *Farm vestn* 2010; 66:59-61.
11. Toni J. Patofiziološki vidiki bolečine. *Farm vestn* 2012; 63:3-5.
12. Ansari Z. Evidence-based pharmacological management of chronic neuropathic pain. *Int J Basic Clin Pharmacol* 2013; 2:229-36.
13. Premuš Marušič A. Sheme zdravljenja pri kronični bolečini in mehanizmi interakcij z analgetiki. *Farm vestn* 2012; 63:21-7. www.cbz.si, Dostop: 25.6.2016
14. Lynch ME. Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled studies. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26(1):30-36.
15. Anderluh M. Pregled zdravilnih učinkovin za zdravljenje depresije. *Farm vest* 2010; 66:61-77.
16. Kerec Kos M. Zdravila za zdravljenje bolečine. *Farm vestn* 2012; 63:6-9.
17. Piano V, Schalkwijk A, Burgers J et al. Guidelines for neuropathic pain management in patients with cancer: European survey and comparison. *Pain Pract* 2013; 13:349-57.
18. Krčevski-Škvarč N, Godec M, Cesar-Komar M, Lahajnar, Čavlovič S et al. Usmeritve za uporabo opioidov pri bolnikih s kronično bolečino, ki ni posledica rakave bolezni. *Zdrav Vestn* 2007; 76:381-7.
19. Lahajnar Čavlovič S, Krčevski Škvarč N, Stepanovič A. Priporočila za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom. Slovensko združenje za zdravljenje bolečine, maj 2015.
20. Hernja Rumpf T. Pravilna izbira opioida pri nevropatski bolečini. *Družinska medicina* 2014. Letnik 12. Supplement 5 November 2014. 8. mariborski kongres Zbornik predavanj; 68-74.
21. EMA. Povzetek glavnih značilnosti zdravila: Qutenza 179 mg dermalni obliž. <http://www.ema.europa.eu/ema>. Dostop 24.6.2016.
22. Wagner T, Poole C, Roth-Daniek A. The capsaicin 8% patch for neuropathic pain in clinical practice: a retrospective analysis. *Pain Med* 2013; 14(8):1202-12.
23. Požlep G. Vloga topične terapije nevropatske bolečine IX. *Kokaljevi dnevi, Kranjska Gora, 3.,4. April 2009*; 81-85.
24. Plested M, Budhia S, Gabriel Z. Pregabalin, the lidocaine plaster and duloxetine in patients with refractory neuropathic pain: a systematic review. *BMC Neurology* 2010; 10:116.
25. Lowenstein O, Leyendecker P, Lux EA et al. Efficacy and safety of combined prolonged release oxycodone and naloxone in the management of moderate/ severe chronic non malignant pain: results of prospectively designed pooled analysis of two randomised, double blind clinical trials. *BMC Clin Pharmacol* 2010; 10:1-9.
26. Zabavnik V. Interakcije antiepileptičnih zdravil – klinični primer. *Farm vest* 2015; 66:42-48.
27. Štuhec M. Optimizacija zdravljenja z antiepileptičnimi zdravili glede na neželene učinke zdravil: kako pristopiti. *Farm vest* 2015; 66:28-34.
28. Ferjan I, Kržan M, Lipnik-Štangelj M et al. Farmakologija kanabinoidov. *Zdrav Vestn* 2015; 84:456-71.
29. Wilsey B, Marcotte T, Deutsch R et al. Low dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. *J pain* 2013; 14(2):136-148.59.

BALONSKÉ SAMOKRČLJIVE ČRPALKE ZA PODKOŽNO APLIKACIJO ZDRAVIL

ELASTOMERIC PUMPS FOR SUBCUTANEOUS DRUG ADMINISTRATION

AVTOR / AUTHOR:

Petra Tavčar, mag. farm., spec.

*Onkološki inštitut Ljubljana,
Zaloška 2, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
ptavcar@onko-i.si

1 UVOD

Bolečina je prisotna pri treh četrтинah bolnikov z napredovalim rakom. Poškodba tkiva, ki jo povzroči primarni tumor ali metastaze, ima za posledico nociceptivno bolečino, ki je lahko somatska ali visceralna. Poškodba perifernega ali centralnega živčevja zaradi rasti tumorja ali kot posledica zdravljenja je vzrok nevropatske bolečine. Za zdravljenje srednje in močne nociceptivne in nevropatske bolečine uporabljamo opioidne analgetike v kombinaciji z neopioid-

POVZETEK

Pri bolnikih z napredovalim rakom se pogosto pojavi bolečina, ki se ji lahko pridružijo še drugi simptomi, kot so slabost, bruhanje in nemir. Če bolnik ne more zaužiti zdravil skozi usta ali če so peroralna zdravila za bolečino neučinkovita kljub visokim odmerkom, lahko uporabimo balonsko samokrčljivo črpalko, v katero hkrati zmešamo več zdravil za podkožno aplikacijo. V članku je predstavljeno delovanje balonskih samokrčljivih črpalk, indikacije za podkožne infuzije v črpalkah, njihovo predpisovanje in priprava, predstavljena so najpogostejša zdravila za blaženje simptomov, njihova kompatibilnost in stabilnost v infuziji ter navodila za bolnika ob uporabi črpalk na domu.

KLJUČNE BESEDE:

balonska samokrčljiva črpalka, podkožna aplikacija, opiodi, bolečina zaradi raka

ABSTRACT

Terminally ill cancer patients commonly experience pain as several other symptoms, including nausea, vomiting and restlessness. Administration of drugs mixed in a subcutaneous infusion pump is routinely used for the management of patients not able to take oral medications or those with inadequate pain relief despite of high oral doses. This article describes the mechanism of action of elastomeric pumps, indications for subcutaneous infusions in elastomeric pumps, their prescribing and preparation, common drugs to relieve symptoms, their compatibility and the stability of the infusion, and patient's instructions for the use of elastomeric pumps at home.

KEY WORDS:

elastomeric pump, subcutaneous administration, opioids, cancer pain

nimi analgetiki in dodatnimi zdravili. Podkožna aplikacija opiodov z balonsko samokrčljivo črpalko spada med invazivne metode zdravljenja bolečine, poslužujemo pa se je, če bolnik ne more zaužiti zdravil skozi usta, če so peroralna zdravila premalo učinkovita ali imajo preveč neželenih učinkov (1).

Cilj zdravljenja je, da bolnik nima hujših bolečin, da ima čim manj neželenih učinkov in boljše kakovost življenja. Bolečine se pogosto ne da popolnoma odpraviti, zato se



je treba osredotočiti na izboljšanje določene aktivnosti, npr. zmožnost gibanja, opravljanja vsakodnevnih opravil ali kvaliteto spanja.

2 PRINCIP DELOVANJA BALONSKIH SAMOKRČLJIVIH ČRPALK

Balonske samokrčljive črpalke so sestavljene iz plastičnega ohišja in elastomernega balona, ki je rezervoar za raztopino in hkrati črpalka, ki z enakomernih krčenjem kontinuirano pošilja raztopino preko infuzijskega sistema, restriktorja pretoka in nameščenega podkožnega kanala v podkožje bolnika. Podkožni kanal je plastična cevka, ki jo namesti zdravnik ali medicinska sestra pod kožo na prsnem košu pod ključnico, na trebuhu, na hrbtu, na nadlahti, na sprednji strani stegna ali v ledvenem predelu; koža na vbodnem mestu ne sme biti obsevana, edematozna, podpluta ali vneta, ker poškodbe na koži povečujejo nevarnost okužbe podkožnega tkiva (2). Črpalke definirata hitrost pretoka (za podkožno aplikacijo zdravil se uporabljajo črpalke s pretokom 2 ml/h in 1,5 ml/h) in volumen polnjenja (48 ml za 1 dan, 96 ml za 2 dni, 240 ml za 5 dni pri pretoku 2 ml/h, 252 ml za 7 dni pri pretoku 1,5 ml/h). Pretok je kalibriran pri določeni temperaturi in določeni nosilni raztopini (fiziološka raztopina ali 5 % raztopina glukoze) z možnostjo odstopanja od nominalnega pretoka do 15 %. Na hitrost pretoka raztopine iz črpalke vplivajo viskoznost raztopine, temperatura restriktorja pretoka in višina nastavljene črpalke glede na vbodno mesto. 1- in 2-dnevne črpalke se uporabljajo za določitev učinkovitih odmerkov zdravil, šele nato se bolniku predpišejo zdravila v 5- in 7-dnevnih črpalkah.

3 INDIKACIJE IN KONTRAINDIKACIJE

Neprekinjene podkožne infuzije so indicirane v primerih, ko bolnik ni zmožen zaužiti zdravila skozi usta (zaradi slabosti in bruhanja, intestinalne obstrukcije, motenj zavesti, motenj malabsorpcije), kadar bolečina ni zadovoljivo obvladana kljub visokim odmerkom peroralnih ali transdermalnih opioidov ali pa ima bolnik hude neželene učinke, pri zdravljenju nevropatske bolečine, ki je neodzivna na

peroralno zdravljenje z opiodi in dodatnimi zdravili s sekundarnim analgetičnim učinkom, v obdobju ob koncu življenja pa pri bolnikih z bolečino in drugimi pridruženimi simptomi napredovale bolezni, ko v infuzijo za podkožno aplikacijo damo več zdravil hkrati.

Neprekinjene podkožne infuzije so kontraindicirane pri motnjah strjevanja krvi zaradi možnosti krvavitve na vbodnem mestu, pri generaliziranem edemu (anasarki) zaradi otežene absorpcije zdravil in če bolnik zavrača to metodo zdravljenja (2).

4 PREDNOSTI IN SLABOSTI

Neprekinjena podkožna infuzija z balonsko samokrčljivo črpalke omogoča stalno koncentracijo zdravila v krvi brez večjih nihanj in s tem manj stranskih učinkov v primerjavi z bolusno aplikacijo zdravil, izognemo se pogostemu zbadanju in vplivamo na večje ugodje bolnika, bolnik je ob kontrolirani bolečini bolj mobilni, omogoča mu večjo samostojnost in neodvisnost. To zdravljenje lahko uporabljamo tudi na domu, ob urejeni terapiji se zmanjša število potrebnih obiskov zdravstvenega osebja, nadzor črpalke je enostaven in ga lahko izvaja poučen bolnik ali svojci. Slabost zdravljenja z neprekinjenimi podkožnimi infuzijami v balonskih samokrčljivih črpalkah je, da odmerkov zdravil ne moremo spreminjati, ne moremo vplivati na pretok črpalke, na mestu infuzije se lahko pojavi vnetje, v primeru tehničnih težav s črpalke pa pri bolniku pričakujemo poven pojav simptomatike (2).

5 PREDPISOVANJE IN IZDAJANJE

Predpisovanje in izdajanje neprekinjenih podkožnih infuzij v balonskih samokrčljivih črpalkah za zdravljenje hude bolečine pri bolnikih z napredovalim rakom in zdravljenje nevropatske bolečine kot posledice zdravljenja raka ureja Navodilo za predpisovanje in izdajanje magistralno pripravljenih zdravil v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja (Uradni list RS, št. 115/08). Menimo, da navodilo potrebuje dopolnitev, saj omenjene raztopine potrebujejo

tudi bolniki z drugimi napredovalimi boleznimi za lajšanje simptomov.

Recept za raztopino predpiše zdravnik kot magistralno zdravilo z dnevnimi odmerki zdravil, zahtevanim pretokom črpalke in za določeno število dni na posebni zdravniški recept v dvojniku z vpisano zaporedno številko iz uradno pečatene knjige evidenc. Pri pripravi se lahko uporabijo vsa zdravila, ne glede na status razvrstitve. Balonske samokrčljive črpalke predpiše zdravnik na naročilnico za medicinski pripomoček za obdobje enega meseca.

Seznam lekarn, ki pripravljajo raztopine v balonskih samokrčljivih črpalkah, je objavljen na internetni strani Lekarniške zbornice Slovenije (3).

6 ZDRAVILNE UČINKOVINE

V balonske samokrčljive črpalke za podkožno aplikacijo najpogosteje polnimo naslednja zdravila: morfin, ketamin, haloperidol, metoklopramid, deksametazon, midazolam, butilskopolamin in lidokain, redkeje oksikodon, metamizol, oktrotid in droperidol, v posameznih primerih pa tudi tramadol, klonidin, ranitidin, granisetron, tietilperazin in trospijev klorid. Za nekatera od teh zdravil podkožna aplikacija ni navedena v navodilu za uporabo, gre torej za nenamensko (off-label) uporabo zdravil. V paliativni medicini je nenamenska uporaba zdravil pogosta posebno pri bolnikih, pri katerih so izčrpane možnosti zdravljenja in lajšanja simptomov. V Veliki Britaniji ocenjujejo, da 66% paliativnih bolnikov prejema zdravila nenamensko in da je tem bolnikom nenamensko predpisanih 25% zdravil (4). Odmerki zdravilnih učinkovin, ki jih navajamo v nadaljevanju, so le okvirni, saj je za vsakega posameznega bolnika pomembna titracija glede na simptome.

6.1 OPIOIDI

V raztopinah za podkožno aplikacijo se od opioidov uporabljata morfin in oksikodon.

Morfin je standard zdravljenja močne bolečine, s katerim primerjamo tako analgetične kot tudi neželene učinke drugih opioidov. Morfin nima učinka zgornje meje, zato odmerke povečujemo, dokler ne olajšamo bolečine. Učinkovit dnevni odmerek določimo s titracijo. Najboljša pot vnosa

morfin je skozi usta, kadar pa ga bolnik ne more zaužiti, ga lahko prejme po hranilni sondi, sublingvalno, rektalno, parenteralno (intravensko, subkutano, intramuskularno), intraspinalno (epiduralno, subarahnoidalno). Primerjalni odmerki subkutanega, intravenskega ali intramuskularnega morfin je tretjina peroralnega odmerka. Na peroralni morfin vedno preračunavamo tudi ostale opioide (preglednica 1). Neprekinjena podkožna infuzija zagotavlja stalno koncentracijo v plazmi, za prebijajočo bolečino pa bolnik dobiva še rešilne odmerke morfin (1/6 dnevnega odmerka). Če bolnik potrebuje več kot štiri rešilne odmerke na dan, moramo ustrezno povečati dnevni odmerek v podkožni infuziji. V študijah so ugotovili, da imajo bolniki pri podkožnem dajanju opioidov manj gastrointestinalnih neželenih učinkov, do česar morda pride, ker je odmerek v primerjavi s peroralnim manjši, ali pa zato, ker ni absorpcije zdravila v prebavilih (5). Neprekinjene intravenske infuzije se redko uporabljajo zaradi hitrejšega razvoja tolerance. Intramuskularne injekcije morfin se ne priporočajo, saj so boleče, absorpcija je nepredvidljiva in tako nimajo farmakoloških prednosti pred drugimi potmi vnosa (6). Ko bolečine ne moremo olajšati s peroralnim, transdermalnim ali subkutanim dajanjem opioidov ali pa nastopijo moteči neželeni učinki, lahko bolniku v protibolečinski ambulanti predpišejo tudi kombinacijo lokalnega anestetika in morfin v manjših odmerkih za intraspinalno aplikacijo (1, 7).

Najpogostejši neželeni učinki morfin so zaprtje, sedacija, zmedenost in vrtoglavica, slabost in bruhanje, depresija dihanja, potenje in srbečica. V kolikor je potrebno, neželene učinke zdravimo simptomatsko. V nekaj dneh se razvije toleranca za večino neželenih učinkov, razen za zaprtje, ki ga moramo preprečevati z nefarmakološkimi ukrepi oziroma zdraviti z odvajali. Zmotno je prepričanje, da morfin pri bolnikih z rakom povzroča odvisnost. Psihična odvisnost se pojavi zelo redko, fizična odvisnost pa je pri bolnikih klinično nepomembna, saj odtegnitveni sindrom preprečimo s postopnim zmanjšanjem odmerka morfin (1).

Kadar tudi veliki odmerki morfin v podkožni infuziji bolniku ne olajšajo bolečine ali pa ima bolnik moteče neželene učinke, lahko morfin zamenjamo z **oksikodonom**. Primerjalni odmerek subkutanega oksikodona je polovica odmerka peroralnega oksikodona, le-ta pa je dvakrat bolj potenten kot peroralni morfin (preglednica 1). Ker pričakujemo boljši analgetični učinek novega opioida, za tretjino do polovico zmanjšani odmerek morfin zamenjamo s primerljivim odmerkom oksikodona. Tudi oksikodon nima največjega zgornjega odmerka.



Preglednica 1: Primerjalni odmerki opioidov (1).

Table 1: Equianalgesic doses of opioids (1).

učinkovina	pot vnosa	enota	dnevni odmerek									
			150	300	600	X	X	X	X	X	X	X
tramadol	PO	mg	150	300	600	X	X	X	X	X	X	X
morfin	PO	mg	30	60	90	120	150	180	210	240	360	480
	SC, IV	mg	10	20	30	40	50	60	70	80	120	160
	ED	mg	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16
oksidon	SA	mg	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	1,2	1,6
	PO	mg	15	30	45	60	75	90	105	120	180	240
	SC, IV	mg	7,5	15	22,5	30	37,5	45	52,5	60	90	120
oksidon/nalokson	PO	mg	30/15	40/20	60/30	80/40	120/60	160/80	X			
hidromorfon	PO	mg	4	8	12	16	20	24	28	32	48	64
fentanil	TD	µg/h	12,5	25	37,5	50	62,5	75	87,5	100	150	200
buprenorfin	TD	µg/h	35	52,5	70	87,5	105	122,5	140	X	X	X
tapentadol	PO	mg	100	200	300	400	500	X	X	X	X	X

PO - peroralno, SC - subkutano, IV - intravensko, ED - epiduralno, SA - subarahnoidalno, TD - transdermalno
X - višji odmerki se ne priporočajo

6.2 ZDRAVILA ZA NEVROPATSKO BOLEČINO

Pri bolnikih z rakom z neobvladano nevropatsko bolečino se v podkožnih infuzijah uporabljajo lidokain, ketamin in deksametazon.

Lidokain preko blokade natrijevih kanalčkov zmanjša vzdražnost živčnih vlaken in zavre prenos bolečinskega dražljaja. Začetni odmerek lidokaina je 0,5 – 1,5 mg/kg/h, vzdrževalni pa 2 – 3 mg/kg/h v 24-urni podkožni infuziji.

Ketamin je anestetik, ki v manjših odmerkih deluje analgetično. Povzroča halucinacije, zato ga kombiniramo z midazolamom ali haloperidolom. Začetni dnevni odmerek 25 – 50 mg podkožno apliciranega ketamina lahko po potrebi povečamo na 300 mg.

Deksametazon deluje protivnetno, antiedematozno in antiemetogeno, uporablja se pri močni bolečini zaradi kostnih metastaz, pritiska na hrbtnjačo ali periferne živce, pri bolnikih z glavobolom zaradi povečanega intrakranialnega tlaka, izboljša splošno počutje, tek, dispnejo in potenje. Začetni odmerek deksametazona titriramo, dokler se ne pojavi učinek (običajno 4 – 16 mg/dan, 7 – 10 dni), nato odmerek zmanjšamo do najmanjšega še učinkovitega odmerka (4 – 8 mg/dan) (1).

6.3 OSTALA ZDRAVILA ZA LAJŠANJE SIMPTOMOV

Metoklopramid je prokinetik in antiemetik. Prokinetiki so zdravila prvega reda pri slabosti zaradi gastritisa in pri upo-

časnjem praznjenju želodca. Ne uporabljamo ga, če ima bolnik popolno zaporo črevesja (ileus), kolike ali drisko. Običajni odmerek je 20 – 120 mg/dan (8). Evropska agencija za zdravila (EMA) je leta 2013 izdala priporočilo o najvišjem dnevnem odmerku metoklopramida 30 mg (oz. 0,5 mg/kg telesne teže) (9).

Haloperidol se v odmerku 2,5 – 10 mg/dan kot antiemetik uporablja pri obstrukciji črevesa, pri slabosti in bruhanju zaradi metabolnih vzrokov (hiperkalcemija, ledvična odpoved) in zdravil (opioidi), zaradi sedativnih lastnosti pa se uporablja pri agitirani obliki terminalnega delirija.

Midazolam se v podkožnih infuzijah uporablja za obvladovanje terminalnega nemira, kadar je v ospredju anksioznost (5 – 10 mg/dan), za preprečevanje s ketaminom povzročenih halucinacij, pri mišičnih krčih (5 – 20 mg/dan) in redko v visokih odmerkih za paliativno sedacijo (do 80 mg/dan).

Metamizol je neopioidni analgetik, ki ima tudi spazmolitično delovanje. Uporablja se zlasti pri visceralni bolečini v odmerku do 5000 mg na dan. Pomembna neželena učinka sta agranulocitoza in anafilaktična reakcija, zato moramo biti posebno previdni pri parenteralni aplikaciji zdravila.

Butilskopolamin se uporablja kot antispazmodik in za zmanjšanje sekrecije v gastrointestinalnem traktu ter s tem za zmanjšanje bruhanja pri intestinalni obstrukciji. Pri umirajočem bolniku se uporablja tudi za zmanjšanje terminalnega hropenja, saj zmanjšuje izločanje sekretov v dihalnih poteh. Običajni odmerek je 40 – 120 mg/dan.

Oktreotid zmanjša sekrecijo in motiliteto v prebavilih, uporablja pa se pri popolni zapori črevesja v odmerku 300 – 600 mcg/dan (8).

7 PRIPRAVA, KOMPATIBILNOST IN STABILNOST RAZTOPINE

Balonske samokrčljive črpalke aseptično polnimo v brezprašni komori z raztopinami iz ampuliranih zdravil, ki jim dodamo fiziološko raztopino do predpisanega skupnega volumna črpalke. Zdravila se lahko dodajo v infuzijo le, če so kompatibilna z materialom, iz katerega je balon črpalke, in če so kompatibilna med seboj v izbrani koncentraciji v fiziološki raztopini ter stabilna najmanj do konca trajanja infuzije. Ker veliko proizvajalcev ampuliranih zdravil v navodilu za uporabo navaja, da raztopine ne smemo mešati z drugimi zdravili, poskušamo podatke o kompatibilnosti in stabilnosti dveh učinkovin pridobiti iz različnih podatkovnih baz (Stabilis®, Micromedex®, Lexicomp®, Handbook on injectable drugs).

Previdnost je potrebna, kadar imamo v pripravku zdravila, ki v visokih koncentracijah niso kompatibilna med seboj ali z nosilno raztopino, po praktičnih izkušnjah pa kombiniramo tudi ta zdravila, saj so običajno v protibolečinski raztopini v tako nizki koncentraciji, da ne pride do obarjanja. Halope-

ridol je združljiv s fiziološko raztopino v koncentraciji do 1 mg/ml, pri višjih koncentracijah nastane oborina (11). V splošnem velja pravilo, da so med seboj bolj kompatibilne raztopine učinkovin s podobnim pH. Večina učinkovin v protibolečinskih raztopinah ima kisel pH, deksametazon (v obliki natrijevega deksametazonfosfata) pa ima alkalen pH in zato povzroča kompatibilnostne probleme. Priporoča se, da se deksametazon doda na koncu k že razredčeni raztopini učinkovin (14). Negro in sodelavci so poročali o fizikalni inkompatibilnosti in takojšnjem nastanku oborine pri dveh kombinacijah: haloperidol 0,21 mg/ml in deksametazon 0,44 mg/ml fiziološke raztopine ter midazolam 0,5 mg/ml in deksametazon 0,44 mg/ml fiziološke raztopine (15).

Študije o stabilnosti in kompatibilnosti treh in več zdravilnih učinkovin skupaj v nosilni raztopini so izredno redke. Vermeire in Remon sta raziskovala kompatibilnost in stabilnost morfina v kombinaciji z deksametazonom in midazolamom ali haloperidolom. Dokazala sta, da so bile vse mešanice stabilne po 28 dneh shranjevanja pri 22°C (16). Negro in sodelavci so dokazali kompatibilnost in stabilnost raztopine morfina, haloperidola in butilskopolamina po 15 dneh pri temperaturi 25°C (17). Ista skupina je raziskovala kompatibilnost kombinacij dveh, treh, štirih ali petih zdravilnih učinkovin v terapevtskih odmerkih iz nabora najpogostejših zdravil v podkožnih infuzijah: morfin, midazolam, haloperidol, deksametazon, butilskopolamin, metoklopramid. Ugotovili so, da so nekompatibilne vse tiste mešanice, kjer je

Preglednica 2: Kompatibilnost dveh učinkovin (10,11,12,13).

Table 2: Compatibility of two drugs (10,11,12,13).

učinkovina	pot vnosa	pH	0,9% NaCl	butilskopolamin	deksametazon	droperidol	haloperidol	ketamin	lidokain	metamizol	metoklopramid	midazolam	morfin sulfat	oksikodon	oktreotid
butilskopolamin	SC, IM, IV	/	C	/	/	/	C	/	/	/	/	/	C	C	/
deksametazon	IV, IM, lokalno	7,5 - 10,5	C	/	/	/	I	C	C	/	C	I	C	C	/
droperidol	IV, IM	3 - 3,8	C	C	/	/	/	/	/	/	C	C	C	/	/
haloperidol	IM	3 - 3,8	C/I	C	I	/	/	/	C	/	/	C	C	C	/
ketamin	IV, IM	3,5 - 5,5	C	/	C	/	/	/	C	/	/	/	C	/	/
lidokain	IV, IM	5 - 7	C	/	C	/	C	C	/	/	C	/	C	/	/
metamizol	IV, IM	/	C	/	/	/	/	/	/	/	/	/	C	C	/
metoklopramid	IV, IM	2,5 - 6,5	C	/	C	C	/	/	C	/	/	C	C	C	/
midazolam	IV, IM	2,9 - 3,7	C	/	I	C	C	/	/	/	C	/	C	C	/
morfin sulfat	SC, IM, IV, ED, SA	2,5 - 6,5	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	/	/	/
oksikodon	SC, IM, IV	/	C	C	C	/	C	/	/	C	C	C	/	/	/
oktreotid	SC, IV	3,9 - 4,5	C	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

SC - subkutano, IM - intramuskularno, IV - intravensko, ED - epiduralno, SA - subarahnoidalno
C - kompatibilno, I - nekompatibilno, C/I - različni podatki, / - ni podatka



prisoten deksametazon v kombinaciji z midazolamom ali haloperidolom v koncentracijah, ki so navedene zgoraj (15). Pomanjkljivost vseh teh študij je, da raztopine niso bile napolnjene v balonske samokrčljive črpalke. Na Fakulteti za farmacijo v Ljubljani je bila zato opravljena raziskava o kompatibilnosti in stabilnosti raztopine sedmih najpogostejših zdravilnih učinkovin (morfin sulfat, ketamin, deksametazon, metoklopramid, haloperidol, midazolam, lidokain) v steklenih vsebnikih in v balonskih samokrčljivih črpalkah. Dokazali so, da so v steklenih vsebnikih učinkovine kompatibilne in stabilne 28 dni, pri čemer svetloba in povišana temperatura (37°C) nista imeli posebnega vpliva na rezultate. V raztopinah, s katerimi so bile napolnjene balonske samokrčljive črpalke, so se zniževale koncentracije midazolama zaradi adsorpcije na material balona, koncentracije ostalih učinkovin pa so počasi naraščale zaradi izhlapevanja vode (18).

Raziskovalci Univerze v Freiburgu v Nemčiji so prišli do zanimivega odkritja, ko so raziskovali stabilnost raztopin morfina in metamizola v različnih koncentracijah, med drugim tudi kombinacije morfina 2,5 mg/ml in metamizola 100 mg/ml, ki je primerljiva s protibolečinskimi raztopinami. V raztopini nastaja v t.i. metamorfin, ki ima strukturne elemente tako metamizola kot tudi morfina (19). Bolniki, ki so prejeli omenjene raztopine, niso zaznali manjšega analgetičnega učinka ali drugih neželenih učinkov. Raziskave so pokazale, da se metamorfin veže na opioidne in NMDA receptorje. Metamorfin je patentno zaščiteno (20).

Raztopine v balonskih samokrčljivih črpalkah pripravljamo sproti za takojšnjo uporabo, do začetka uporabe pa jih hranimo v hladilniku zaščitene pred svetlobo.

8 NAVODILA ZA BOLNIKA IN SVOJCE

Za učinkovito zdravljenje je potrebno bolnika in svojce poučiti, da mora imeti črpalko nameščeno v višini vbodnega mesta, za nošenje lahko uporablja različne torbice za okrog vratu ali pasu, med spanjem pa mora imeti črpalko na postelji (ne na tleh). Črpalka ne sme biti izpostavljena visoki zunanji temperaturi ali neposredni sončni svetlobi. Bolnik se lahko tušira, če ima podkožni kanal v celoti pokrit s folijo, ki ne prepušča tekočine in bakterij; črpalko naj pred tuširanjem zaščiti s PVC vrečko (21).

Enkrat dnevno je potrebno preveriti mesto vboda in lego podkožnega kanala, dvakrat dnevno se oceni delovanje črpalke (z oznako na ohišju se označi, do kje sega balon z raztopino). Zdravnika ali patronažno medicinsko sestro je potrebno kontaktirati, če se v okolici vbodnega mesta pojavi rdečina, zatrdlina, bolečina, če raztopina izteka v okolico vboda, če se plastična cevka močno prepogne, če se balon prazni prepočasi ali prehitro ali če raztopina izteka v ohišje črpalke. Če bolnik ostane brez neprekinjene podkožne infuzije, mora vzeti rešilni odmerek hitrodelujočega opioida; če tega nima predpisanega ali ne zadošča, pa mora kontaktirati osebnega ali dežurnega zdravnika.

Ker sta jakost bolečine in stanje bolnika spremenljiva, je zaradi prilagoditve odmerkov zdravil v novi črpalci dnevno potrebno spremljati in beležiti učinkovitost analgetične terapije, število dodatnih odmerkov zdravil za prebijajočo bolečino, pojav neželenih učinkov (npr. slabost in bruhanje, zaprtost, sedacija, zmedenost, halucinacije, retenca urina) in pojav dodatnih bolečin ali simptomov (2).

9 SKLEP

Zdravljenje bolečine in drugih simptomov pri bolniku z napredovalim rakom je kompleksno in pogosto zahteva nenamensko uporabo zdravil tako za indikacije, odmerke, kot tudi za inkompatibilnosti in poti vnosa. Podkožne infuzije zdravil v balonskih samokrčljivih črpalkah so velika pridobitev za bolnike z napredovalim rakom, saj omogočajo, da so z ustrezno kombinirano terapijo za blaženje simptomov zdravljeni v domačem okolju enako učinkovito kot v bolnišnici.

10 LITERATURA

1. Lahajnar S, Krčevski-Škvarč N, Stepanović A et al. Priporočila za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom, 3.izdaja. Maribor: Slovensko združenje za zdravljenje bolečine 2015.
2. Logonder MM, Salobir U, Žargi T. Uporaba črpalk za podkožno dajanje zdravil v paliativni oskrbi. *Onkologija* 2002; Letnik IV, št. 2:40-44.
3. Lekarniška zbornica Slovenije. Seznam lekarn - priprava raztopin v elastomernih črpalkah. <http://www.lzs.si/Portals/0/dokumenti-uporabne teme/seznam%20lekarn%20elastom%20crpalke.pdf>. Dostop: 23.8.2016.

4. Watson M, Lucas C, Hoy A et al. *Oxford Handbook of Palliative Care*. Oxford University Press, 2. izdaja, 2009: 65.
5. Lahajnar S. Podkožne infuzije morfina in drugih zdravil pri bolniku z rakom. *Onkologija* 2005, Letnik IX, št. 1: 49-51.
6. Glare P. Problems with opiates in cancer pain: parenteral opioids. *Support Care Cancer*. 1997; 5(6): 445-450.
7. Donnelly S, Davis MP, Walsh D et al. Morphine in cancer pain management: a practical guide. *Support Care Cancer*. 2002; 10(1): 13-35.
8. Červek J, Simončič Godnič M, Benedik J et al. *Zdravila za uporabo v paliativni medicini*, 2.izdaja. Ljubljana : Onkološki inštitut, 2012.
9. EMA. European Medicines Agency recommends changes to the use of metoclopramide. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/07/WC500146614.pdf. Dostop: 23.8.2016.
10. Stabilis®. <http://www.stabilis.org/>. Dostop: 22.6.2016.
11. Micromedex®. Dostop: 22.6.2016.
12. Lexicomp®. Dostop: 22.6.2016.
13. Trissel LA. *Handbook on injectable drugs*. 15th ed. Bethesda: Am Society of Health-System Pharmacists, 2009.
14. Twycross R, Wilcock A, Howard P. *PCF5 Palliative Care Formulary, 5th Edition*, Palliativedrugs.com Ltd, 2015: 847-850.
15. Negro S, Azuara ML, Sánchez Y. Physical compatibility and in vivo evaluation of drug mixtures for subcutaneous infusion to cancer patients in palliative care. *Support Care Cancer*. 2002; 10(1): 65-70.
16. Vermeire A, Remon JP. Compatibility and stability of ternary admixtures of morphine with haloperidol or midazolam and dexamethasone or methylprednisolone. *Int J Pharm*. 1999; 177(1): 53-67.
17. Negro S, Reyes R, Azuara ML et al. Morphine, haloperidol and hyoscine N-butyl bromide combined in s.c. infusion solutions: compatibility and stability. Evaluation in terminal oncology patients. *Int J Pharm*. 2006; 307(2): 278-284.
18. Košir D. *Stabilnost in kompatibilnost protibolečinskih mešanic v elastomernih črpalkah*. Diplomska naloga. Fakulteta za farmacijo Univerze v Ljubljani, Ljubljana, 2010.
19. Müller S, Trittler R, Schubert R et al. Opioid-Metamizol-Mischungen. Sind sie in Schmerzmittelreservoirren zur kontinuierlichen parenteralen Applikation stabil? *Krankenhauspharmazie* 2011; 32: 89-96.
20. Campus Technologies Freiburg. *Metamorphine. New Structure – New Effects*. http://www.campus-technologies.de/wp-content/uploads/TO_ZEE20050912_Metamorphine.pdf. Dostop: 27.6.2016.
21. Projekt Metulj. *Balonska samokrčljiva črpalka*. <http://www.paliativnaoskrba.si/telesna-pomoc.html>. Dostop: 20.6.2016.



UPORABA PROTIBOLEČINSKIH ZDRAVIL, KI SO DOSTOPNA BREZ RECEPTA V LEKARNI, MED ODRASLO POPULACIJO V SLOVENIJI

USE OF OVER-THE-COUNTER ANALGESICS AMONG THE ADULT SLOVENIAN POPULATION

AVTORJI / AUTHOR:

Ana Banović, mag. farm., spec.¹

mag. Nina Pisk, mag. farm.²

Nika Rijavec, mag. farm.¹

Jernej Gjerek, mag. farm.³

¹ Goriška lekarna Nova Gorica,
Rejčeva 2, 5000 Nova Gorica

² Gorenjske lekarne,
Gospodsvetska ulica 12, 4000 Kranj

³ Pomurske lekarne Murska Sobota,
Kocljeva ulica 2, 9000 Murska Sobota

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
banovic.ana@goriskalekarna.si

POVZETEK

Namen raziskave je bil ugotoviti navade glede uporabe analgetikov, dostopnih brez recepta v lekarni, med odraslo slovensko populacijo (starejši od 18 let). V raziskavo je bila vključena 601 oseba, med njimi 68,2 % žensk in 31,4 % moških. 27,6 % anketiranih je bilo starejših od 65 let. Sodelujoči v raziskavi so kupovali protibolečinska zdravila zase (62,7 %) ali za drugo osebo (37,3 %). V 38,6 % so anketiranci kupili paracetamol, 32,6 % pa nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila (naproksen ali ibuprofen). V veliki večini (92,7 %) so obiskovalci lekarne kupili le eno protibolečinsko zdravilo. Glavni razlogi nakupa so bili glavobol, bolečina v mišicah in sklepih ter prehlad in gripa. 53,8 % sodelujočih se ne zdravi redno z nobenim zdravilom, medtem ko se jih 18 % zdravi z zdravili, ki smo jih upoštevali kot potencialno nevarna za različne interakcije in neželene učinke ob sočasni uporabi z analgetiki. Ugotavljamo visok odstotek nakupov nesteroidnih protivnetnih in protirevmatičnih zdravil (NPPZ) pri prisotnih želodčnih težavah (40 %), kardiovaskularnem tveganju (30 %) in kroničnih boleznih, kot so srčno popuščanje, sladkorna bolezen ter revmatična obolenja. V 37,5 % so anketiranci imeli predpisan NPPZ in so dodatno kupili NPPZ za samozdravljenje. 75 % anketiranih, ki so imeli predpisano kombinirano zdravilo tramadol/paracetamol, je dodatno kupilo še paracetamol. V 37,5 % je bilo zdravilo kupljeno za drugo osebo, ki je bila starejša od 65 let. V povprečju 6 % vprašanih ni vedelo, če je oseba, ki bo jemala analgetik, imela v zadnjem letu želodčne težave in/ali ima sočasne kronične bolezni. Večji poudarek pri svetovanju je treba nameniti informiranju o morebitnih neželenih učinkih analgetikov, predvsem tistih, ki lahko izvirajo iz sočasne uporabe drugih zdravil ali ob sočasni bolezni.

KLJUČNE BESEDE:

analgetiki; zdravila brez recepta; paracetamol; NPPZ; neželeni učinki; sočasne bolezni;

ABSTRACT

The purpose of this study was to determine the use patterns of over-the-counter (OTC) analgesics among the adult Slovenian population (aged 18 years and over). Among the 601 participants included in this study, 68.2% were women and 31.4%

were men. 27.6% of respondents were aged 65 years and over. Participants in this study were buying painkillers for themselves (62.7%) or for another person (37.3%). 38.6% of respondents bought paracetamol, and 32.6% bought nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (naproxen or ibuprofen). The vast majority (92.7%) of pharmacy customers bought one painkiller. The main reason for the purchase was headache, muscle or joint pain and cold or flu. 53.8% of participants were not regularly treated with any other medication, while 18% were regularly treated with drugs that are considered as potentially hazardous for various interactions and adverse reactions when co-administered with analgesics. There was also noted a high percentage of NSAID purchases by patients with concomitant disease – stomach problems (40%), cardiovascular risk (30%) and chronic diseases (heart failure, diabetes and rheumatoid diseases). Another NSAID for self-treatment was purchased by 37.5% of patients on a prescribed NSAID therapy. 75% of respondents were already prescribed a combination of tramadol/paracetamol by their doctor and bought paracetamol at the same time. 37.5% of analgesics were bought for another person, aged 65 years and over. Approximately 6% of respondents did not know if the person taking analgesic had any stomach problems or concomitant chronic diseases in the last year. When giving advice about self-treatment, a greater emphasis should be placed on providing information about adverse reactions of analgesics, especially those that may be result of the concurrent use of other drugs or concomitant disease.

KEY WORDS:

analgesics; over-the-counter (OTC); paracetamol; NSAID; adverse reactions; concomitant disease;

1 UVOD

Bolečina predstavlja velik svetovni zdravstveni in socialni problem, ki prizadene vse populacije, ne glede na starost in spol, ter ima za posledico poslabšanje kakovosti življenja bolnikov. Kronična bolečina je eden najpogostejših vzrokov za jemanje zdravil in obisk osebnega zdravnika (1, 2).

Zdravila za zdravljenje bolečine delimo v tri skupine po anatomsko–terapevtsko–kemični (ATC) klasifikaciji: M01A – nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila (NPPZ), N02A – opiodi (OA) in N02B – drugi analgetiki in antipiretiki (DAA). Izmed vseh zdravil se lahko brez recepta izdajajo le določene učinkovine iz skupin NPPZ (ibuprofen, naproksen) in DAA (paracetamol, acetilsalicilna kislina) oz. njihove kombinacije.

Nepravilna in nekontrolirana uporaba analgetikov lahko vodi do številnih neželenih učinkov, med katere najpogosteje sodijo gastrointestinalne (GIT) motnje (napenjanje, slabost, driska, krvavitve, razjede), kardiovaskularne in ledvične okvare. Da bi le-te preprečili, se moramo zavedati tveganja in resnosti posledic, ki jih lahko povzroči prekomerna raba protibolečinskih zdravil, zlasti pri kritičnih skupinah, kot so starejša populacija, bolniki na polifarmakoterapiji, bolniki z jetrno ali ledvično okvaro, komorbidni bolniki, nosečnice, otroci (3, 4, 5).

NPPZ sodijo med najpogosteje uporabljena zdravila, obenem pa povzročajo poleg acetilsalicilne kisline večino neželenih učinkov (GIT krvavitve), zaradi katerih je bila največkrat potrebna obravnava v urgentni ambulanti ali hospitalizacija (6). Vnos NPPZ približno dvakrat do štirikrat poveča tveganje za GIT zaplete, odvisno od učinkovine in odmerka. Ibuprofen ima v odmerkih do 1200 mg/dan, ki se običajno uporabljajo pri samozdravljenju, najmanjše relativno tveganje za večje GIT zaplete (4,7).

Jemanje NPPZ podvoji tudi tveganje za odpoved srca, tudi tu odvisno od odmerka in učinkovine. V primerjavi z ostalimi NPPZ imata nižje tveganje za tromboembolične žilne dogodke naproksen (1000 mg/dan) in ibuprofen (1200 mg/dan) (4,8). Ibuprofen je NPPZ prve izbire pri starostnikih (nad 65 let) (9).

Paracetamol, ki je v večini držav prosto dostopen, predstavlja visoko tveganje za jetrno nekrozo s potencialno smrtnim izidom že pri enkratnem ali ponavljajočih se odmerkih 6–10 g (1–2 dni), pri bolnikih z večjim tveganjem (alkoholizem, induktorji jetrnih encimov, hepatitis idr.) pa se te meje lahko spustijo tudi do najvišjega dovoljenega dnevnega odmerka (4 g), zato se svetuje prilagoditev odmerkov (5, 10, 11).

Poraba protibolečinskih zdravil, izdanih brez recepta, je v obdobju med leti 2009 in 2013 naraščala. NPPZ in DAA so v letu 2012 predstavljali finančno največji delež zdravil, ki so bila izdana brez recepta (12, 13, 14).



2 NAMEN

Namen raziskave je ugotoviti navade glede uporabe analgetikov, dostopnih brez recepta v lekarni, med odraslo slovensko populacijo (starejši od 18 let) in prepoznati dejavnike tveganja ob njihovi uporabi ter predlagati ukrepe, s katerimi bi lahko še izboljšali svetovanje v slovenskih javnih lekarnah.

3 MATERIALI IN METODE

3.1 RAZVOJ ANKETNEGA VPRAŠALNIKA

Zdravila za samozdravljenje obiskovalci lekarne kupujejo zase ali za druge bolnike, zato smo razvili dva anketna vprašalnika:

- vprašalnik A, namenjen osebam, ki kupijo protibolečinsko zdravilo zase in
- vprašalnik B, namenjen osebam, ki kupijo protibolečinsko zdravilo za drugo osebo.

Za izvajanje raziskave smo za magistra farmacije oziroma farmacevtskega tehnika pripravili tudi navodila za izvedbo ankete.

Pri obeh vprašalnikih sta bili prvi dve vprašanji enaki, ostala vprašanja so se razlikovala.

1. Navedite ime protibolečinskega zdravila, ki ste ga kupili v lekarni.
2. S kakšnim namenom (vrsta bolečine) ste kupili protibolečinsko zdravilo? Prosimo, da označite razlog nakupa protibolečinskega zdravila. Pod drugo lahko navedete tudi druge razloge, ki jih nismo posebej zapisali.

Anketiranec je lahko izbral le eno možnost: glavobol, zobobol, menstrualna bolečina, bolečina v mišicah ali sklepih, prehlad in gripa ali sam navedel druge razloge.

3.1.1 Vprašalnik A

3. Ocenite, kolikokrat ste v zadnjih štirih tednih potrebovali zdravilo proti bolečinam, ki ste ga kupili v lekarni? Prosimo, da navedete, koliko tablet in kako pogosto ste jih vzeli v izbranem obdobju (npr. 1 tableto 2x/dan).

Anketiranec je lahko izbral med vsak dan, 2x–3x tedensko, 1x tedensko, nekajkrat na mesec ali pod drugo navedel drugačno jemanje, ki ga nismo posebej zapisali. Dodali smo tudi možnost: tega zdravila še nisem uporabil.

4. Navedite IMENA zdravil, ki jih jemljete redno. Prosimo, da naštejete IMENA zdravil, ki vam jih je predpisal zdravnik na recept in jih jemljete redno. Za pomoč pri pisanju seznama se lahko obrnete na farmacevta v lekarni.
5. Navedite IMENA zdravil, ki jih jemljete le po potrebi. Prosimo, da naštejete IMENA zdravil, ki vam jih je predpisal zdravnik na recept in jih jemljete po potrebi. Za pomoč pri pisanju seznama se lahko obrnete na farmacevta v lekarni.
6. Ali ste se v zadnjem letu zdravili zaradi težav z želodcem? Če je odgovor pritrdilen, prosimo, da navedete težavo (npr. rana na želodcu, zaščita želodca zaradi zdravil ...).
7. Prosimo, odgovorite na naslednja vprašanja..
Ali ste v preteklosti preboleli srčni infarkt?
Ali ste v preteklosti preboleli možgansko kap?
Se zdravite zaradi ledvične okvare?
Se zdravite zaradi srčnega popuščanja?
Se zdravite zaradi sladkorne bolezni?
Se zdravite zaradi revmatičnih obolenj?

Možni odgovori so bili: da, ne ali ne vem.

V zadnjem delu vprašalnika je bilo treba vnesti demografske podatke: spol, starost (možnosti: 18–30 let, 31–40 let, 41–50 let, 51–65 let, nad 65 let, ne želim odgovoriti), ter stopnjo dokončane izobrazbe (možnosti: osnovna šola ali manj, srednja ali poklicna šola, višja ali visokošolska izobrazba, univerzitetna izobrazba ali več, ne želim odgovoriti).

3.1.2 Vprašalnik B

3. Ker ste prišli v lekarno po zdravilo za drugo osebo, nas zanima, ali bi znali odgovoriti na vprašanja glede morebitnih kroničnih bolezni pri osebi, za katero ste prišli po zdravilo za lajšanje bolečine.
Poznam imena zdravil, ki jih oseba uporablja redno.
Poznam imena zdravil, ki jih oseba uporablja le po potrebi.
Oseba se je v zadnjem času zdravila zaradi želodčnih težav.
Ali je oseba v preteklosti prebolela srčni infarkt?
Ali je oseba v preteklosti prebolela možgansko kap?
Se zdravi zaradi ledvične okvare?
Se zdravi zaradi srčnega popuščanja?
Se zdravi zaradi sladkorne bolezni?
Se zdravi zaradi revmatičnih obolenj?

Možni odgovori so bili: da, ne ali ne vem.

V zadnjem delu vprašalnika je bilo treba vnesti podatke o spolu osebe, ki bo uporabljala zdravilo ter njeni starosti (možnosti: 18–30 let, 31–40 let, 41–50 let, 51–65 let, nad 65 let, ne želim odgovoriti).

3.2 TESTIRANJE RAZUMLJIVOSTI VPRAŠALNIKA IN NAVODIL

Razumljivost vprašalnika in navodil za izvedbo raziskave smo s pomočjo lekarniških farmacevtov predhodno testirali na manjšem številu anketirancev. Kolegi so izpostavili enostavnost in razumljivost zastavljenih vprašanj. Na podlagi povratnih informacij smo bolj jasno določili pogostost jemanja analgetikov v zadnjih štirih tednih in pripravili končno verzijo anketnih vprašalnikov.

3.3 IZVEDBA RAZISKAVE

Raziskavo smo v času od 3. do 22. maja 2016 izvedli v slovenskih javnih lekarnah. K sodelovanju v raziskavi smo povabili osebe, starejše od 18 let, ki smo jim v lekarni prodali protibolečinsko zdravilo. Magister farmacije ali farmacevtski tehnik je s povabilom k sodelovanju pri raziskavi začel pri prvi osebi, ki ji je tisti dan prodal protibolečinsko zdravilo, in potem pri vseh naslednjih, dokler ni zbral določenega števila anketirancev. Za zagotovitev ustrezne statistične moči raziskave je bilo predvideno, da se v posamezni lekarni izvede anketa na desetih bolnikih. Zaželeno je bilo, da se pridobi informacije tako od tistih, ki so kupili protibolečinsko zdravilo zase, kot od tistih, ki so to vrsto zdravil kupili za druge osebe. Anketni vprašalnik so anketiranci izpolnili sami. Magister farmacije je lahko pomagal pri izpolnjevanju seznama zdravil, ki jih je predpisal zdravnik in jih bolnik jemlje redno in/ali po potrebi. Ankete smo zbrali na sedežu Slovenskega farmacevtskega društva. Anketiranje je bilo anonimno.

3.4 METODE ANALIZE PODATKOV

Na pridobljenih podatkih smo izvedli opisno statistiko s pomočjo programa SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Vpliv spremenljivk: spol, starost, končana izobrazba, redno jemanje zdravil na recept, jemanje zdravil na recept po potrebi, spremljajoče kronične bolezni smo ugotavljali z χ^2 testom. Pri analizi smo upoštevali za statistično značilno vrednost $p < 0,05$.

4 REZULTATI

V raziskavi je sodelovala 601 oseba, med njimi 68,2 % žensk in 31,4 % moških. Le v dveh primerih ni bil naveden

spol. V največjem odstotku (27,6 %) so bili anketirani starejši od 65 let. 377 (62,7 %) je bilo takih, ki so zdravilo kupili zase, 224 (37,3 %) jih je protibolečinsko zdravilo kupilo za drugo osebo. V veliki večini (92,7 %) so obiskovalci lekarne kupili eno protibolečinsko zdravilo, v manjšem odstotku (7,3 %) so hkrati kupili dve ali tri zdravila.

Med analgetiki, ki so dostopni brez recepta v lekarni, smo pri analizi rezultatov raziskave najprej oblikovali sedem skupin, in sicer: štiri skupine DAA (paracetamol, paracetamol v kombinaciji brez psiholeptikov, acetilsalicilna kislina in kombinacija paracetamola in acetilsalicilne hkrati), dve skupini NPPZ (sistemski (ibuprofen ali naproksen) in lokalni (diklofenak)) in skupino, ko je bilo nakupljenih več zdravil hkrati. V nadaljevanju bomo skozi teh sedem skupin primerjali navade in uporabo analgetikov med odraslo slovensko populacijo.

Na sliki 1 je prikazana pogostnost nakupa posameznega analgetika v primeru, da je anketiranec kupil analgetik zase oz. za drugo osebo ter celokupno za vse anketirance skupaj.

Na sliki 2 so prikazani razlogi za nakup analgetika po učinkovinah, skozi skupino, ki je kupila analgetik zase, skupino, ki je kupila analgetik za drugo osebo in skupino, s katero so prikazani vsi anketiranci skupaj.

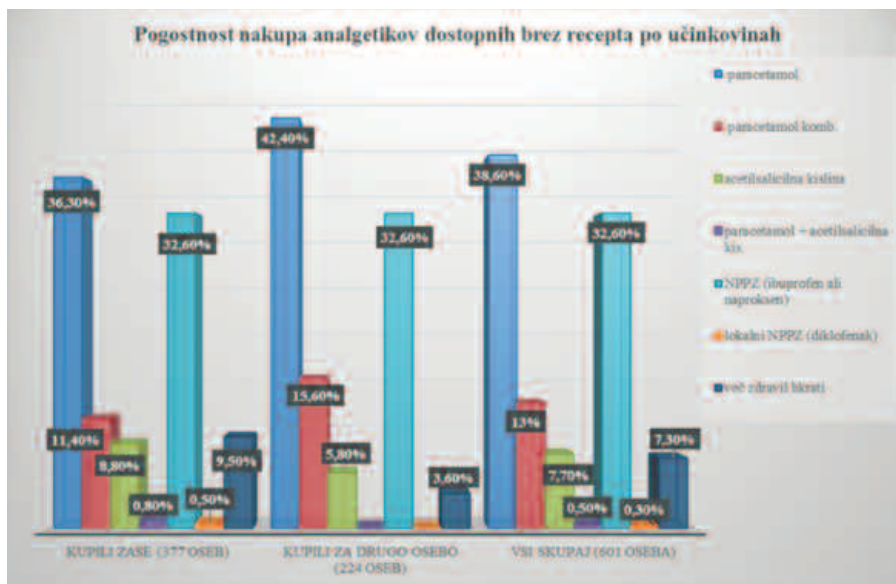
Anketirani so v zadnjem mesecu pred nakupom analgetika različno pogosto (že) uporabljali izbrano zdravilo, kar je prikazano na sliki 3.

Poraba analgetikov ob sočasnem jemanju določenih skupin zdravil, ki so potencialno nevarna za različne interakcije in jih anketiranci imajo predpisane kot redno terapijo

Dobra polovica anketiranih (53,8 %) se sočasno redno ne zdravi z nobenim zdravilom medtem ko se jih 18 % zdravi z zdravili, ki smo jih upoštevali kot potencialno nevarna za različne interakcije in neželene učinke ob sočasni uporabi z analgetiki, ki so dostopni brez recepta v lekarni.

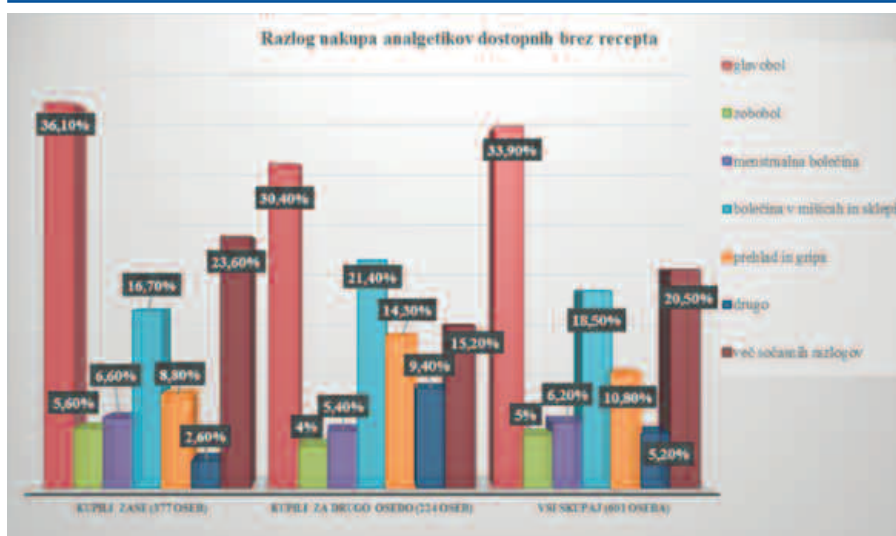
Spremljali smo jemanje zdravil, ki vplivajo na strjevanje krvi (varfarin, acetilsalicilna kislina (ASA), novi peroralni antikoagulantni (NOAK: dabigatran, rivaroksaban, apiksaban)), selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI) ter zdravil s protivnetnim učinkom (metilprednizolon, metotreksat).





Slika 1: Pogostnost nakupa analgetikov dostopnih brez recepta po učinkovinah

Figure 1: The frequency of purchase OTC analgesics according to the substances



Slika 2: Razlog nakupa analgetikov dostopnih brez recepta

Figure 2: The reason for the purchase OTC analgesics



Slika 3: Pogostnost uporabe analgetikov dostopnih brez recepta v zadnjih štirih tednih

Figure 3: The frequency of purchase OTC analgesics in the last 4 weeks

Preglednica 1: Pregled izbire analgetikov dostopnih brez recepta ob sočasni terapiji z zdravili, ki vplivajo na strjevanje krvi
Table 1: Review of selected OTC analgesic in concomitant therapy with drugs that affect blood clotting

Učinkovina	varfarin	ASA	NOAK	ASA + NOAK
paracetamol	71,4 %	62,5 %	100 %	0
paracetamol komb	14,3 %	12,5 %	0	0
acetilsalicilna kislina	0	4,2 %	0	0
NPPZ (ibuprofen ali naproksen)	14,3 %	8,3 %	0	100 %
lokalni NPPZ (diklofenak)	0	8,3 %	0	0
več zdravil hkrati (DAA in NPPZ)	0	4,2 %	0	0

9,3 % anketiranih je v sočasni terapiji imelo predpisana zdravila, ki vplivajo na strjevanje krvi. V preglednici 1 so prikazani odstotki izbranih analgetikov dostopnih brez recepta glede na sočasno redno terapijo z zgoraj navedenimi zdravili, ki vplivajo na strjevanje krvi (varfarin, ASA, NOAK). Skrb vzbujajoče je, čeprav gre za osamljen primer, da je ob dvotirni antikoagulantni terapiji (ASA + NOAK) bil izbran NPPZ, kar lahko poveča tveganje za GIT zaplete.

SSRI, ki zavirajo privzem serotonina, zmanjšajo koncentracijo serotonina v krvi. To povzroča okvarjeno agregacijo trombocitov, kar poveča tveganje za krvavitve. V retrospektivni študiji je bilo ugotovljeno, da se ob sočasni uporabi SSRI in antitrombotikov (ASA in/ali klopido-grel) poveča tveganje za krvavitve v primerjavi s terapijo z antitrombotiki brez SSRI (15). Glede na delovanje SSRI na agregacijo trombocitov, smo v raziskavi spremljali, kako pogosto so anketiranci v redni terapiji imeli predpisan SSRI in sočasno antitrombotike ter kateri analgetik so kupili v lekarni. V bolj tveganih primerih (sočasno jemanje SSRI, ASA in MTX) je

bil vedno izbran paracetamol. V skupini, ki je jemala le SSRI, so v enakih odstotkih (22,2 %) bili razporejeni različni analgetiki (paracetamol, paracetamol v kombinaciji brez psiholeptikov, acetilsalicilna kislina in NPPZ).

Rizični dejavniki tveganja ob jemanju analgetikov (starost, GIT težave v zadnjem letu, kardiovaskularno tveganje (srčni infarkt, možganska kap), okvara ledvic, sladkorna bolezen, revmatična obolenja)

Preglednica 2 prikazuje izbiro analgetikov dostopnih brez recepta glede na starostno skupino anketiranih.

V preglednici 3 je prikazana pogostnost sočasnih bolezni pri osebah, ki so kupile analgetik zase ter kako pogosto osebe, ki kupujejo analgetik za drugo osebo, poznajo prisotnost sočasnih bolezni.

Ugotavljamo visok odstotek nakupov NPPZ pri prisotnih želodčnih težavah, kardiovaskularnem tveganju in kroničnih boleznih, kar je prikazano v preglednici 4.

Preglednica 2: Pregled izbire analgetikov dostopnih brez recepta glede na starost
Table 2: Review of selected OTC analgesic according to the age

Učinkovina	18-30 let	31-40 let	41-50 let	51-65 let	≥ 65 let
paracetamol	22,9 %	31,2 %	26,7 %	40,3 %	57,2 %
paracetamol komb	7,2 %	8,3 %	19 %	10,1 %	17,5 %
acetilsalicilna kislina	3,6 %	4,2 %	12,4 %	10,1 %	6,6 %
paracetamol + acetilsalicilna kislina	0	2,1 %	0	0,7 %	0
NPPZ (ibuprofen ali naproksen)	61,4 %	43,8 %	29,5 %	30,9 %	14,5 %
lokalni NPPZ (diklofenak)	0	0	0	0,7 %	0,6 %
več zdravil hkrati (DAA in NPPZ)	4,8 %	10,4 %	12,4 %	7,4 %	3,6 %

Preglednica 3: Pogostnost sočasnih bolezni

Table 3: The frequency of concomitant diseases

Prisotna sočasna bolezen	Kupili zase		Kupili za druge		
	Da	Ne	Da	Ne	Ne vem
Želodčne težave	17,6 %	82,4 %	16,5 %	73,2 %	8,9 %
Srčni infarkt	2,7 %	97,3 %	4 %	91,5 %	3,6 %
Možganska kap	2,1 %	97,9 %	4 %	91,5 %	3,6 %
Ledvična okvara	2,1 %	97,9 %	1,3 %	94,2 %	3,6 %
Srčno popuščanje	5,9 %	94,1 %	12,5 %	79,5 %	7,6 %
Sladkorna bolezen	5,4 %	94,6 %	12,9 %	82,6 %	3,6 %
Revmatična obolenja	8,6 %	91,4 %	12,5 %	79 %	8,5 %

Preglednica 4: Odstotek (%) izbranih analgetikov dostopnih brez recepta glede na prisotnost sočasnih bolezni

Table 4: Percentage (%) of selected OTC analgesics according to concomitant diseases

Učinkovina	Želodčne težave	Srčni infarkt	Možganska kap	Ledvična okvara	Srčno popuščanje	Sladkorna bolezen	Revmatična obolenja
paracetamol	45,5	30,0	62,5	37,5	63,6	45,0	62,5
paracetamol komb	4,5	10,0	12,5	62,5	9,0	5,0	9,4
acetilsalicilna kislina	7,6	10,0	0	0	4,6	5,0	9,4
paracetamol + acetilsalicilna kis.	3,0	0	0	0	0	5,0	0
NPPZ (ibuprofen ali naproksen)	28,8	30,0	25,0	0	13,6	20,0	9,4
lokalni NPPZ (diklofenak)	0	20,0	0	0	4,6	10,0	3,1
več zdravil hkrati (DAA in NPPZ)	10,6	0	0	0	4,6	10,0	6,2

Podvajanje med analgetiki dostopni brez recepta in analgetiki, ki jih imajo anketirani predpisane na recept

Preglednica 5 prikazuje odstotek izbranega analgetika dostopnega brez recepta glede na analgetično terapijo, predpisano na recept.

5 RAZPRAVA

Študij, ki bi opredelile uporabo protibolečinskih zdravil, je v Sloveniji malo. Dosedanje raziskave so večinoma preučevali

vale le pogostnost uporabe protibolečinskih zdravil in njihov tržni delež, zato smo se odločili, da se v svoji raziskavi poglobimo v navade glede uporabe teh zdravil, ki so dostopna brez recepta v lekarni.

V 38,6 % so anketiranci kupili paracetamol, 32,6 % pa NPPZ (naproksen ali ibuprofen). Le 7,7 % je kupilo acetilsalicilno kislino. V veliki večini (92,7 %) so obiskovalci lekarne kupili eno protibolečinsko zdravilo, v manjšem odstotku (7,3 %) so hkrati kupili dve ali tri zdravila.

Glavobol je bil najpogostejši razlog za nakup protibolečinskega zdravila. Drug pogost razlog so bile bolečine v miši-

Preglednica 5: Pregled izbire analgetikov dostopnih brez recepta glede na sočasno analgetično terapijo predpisano na recept
Table 5: Review of selected OTC analgesics according to concomitant analgesic therapy which are prescribed on the prescription

Učinkovina	paracetamol	paracetamol/ tramadol	NPPZ	NPPZ, paracetamol/ tramadol	NPPZ, metamizol
paracetamol	33,3 %	75,0 %	62,5%	0	0
paracetamol komb	16,7 %	0	0	0	0
acetilsalicilna kislina	16,7 %	0	0	0	0
NPPZ (ibuprofen ali naproksen)	16,7 %	0	37,5%	0	0
lokalni NPPZ (diklofenak)	0	25,0%	0	100%	0
več zdravil hkrati (DAA in NPPZ)	16,7 %	0	0	0	100%

cah in sklepah (Slika 2). Čeprav so bili v vprašalniku anketiranci naprošeni, da izberejo le en razlog nakupa protibolečinskega zdravila, jih je 20,5 % navedlo več sočasnih razlogov. 5,2 % je izbralo drugi razlog; med njimi polovica ni navedla drugega razloga nakupa, 20 % je kupilo zdravilo za »domačo lekarno«.

Glede na zastavljena vprašalnika, smo porabo analgetikov dostopnih v lekarni brez recepta v zadnjih štirih tednih lahko ovrednotili le pri anketiranih, ki so protibolečinsko zdravilo kupili zase. Ugotovili smo relativno pogosto uporabo analgetikov pri anketirancih (Slika 3), kar je potrebno upoštevati pri svetovanju za samozdravljenje z analgetiki, saj je tveganje za nastop neželenih učinkov teh zdravil povezano tudi z rednim jemanjem teh zdravil.

Med najmlajšo odraslo populacijo (18–30 let) je bil v visokem odstotku (61,4 %) izbran NPPZ, kar se s starostjo obratno sorazmerno zmanjšuje. Ravno obratno je pri paracetamolu, čigar uporaba pri samozdravljenju s starostjo narašča (Preglednica 2).

Ugotavljamo visok odstotek nakupov NPPZ pri prisotnih želodčnih težavah, kardiovaskularnem tveganju in kroničnih boleznih. Skoraj 40 % oseb, ki so imele v zadnjem letu želodčne težave, je v lekarni kupilo naproksen ali ibuprofen, kar ni dober podatek. V teh primerih bi bilo boljše, da NPPZ pri samozdravljenju v lekarni odsvetujemo.

Rezultati raziskave kažejo visoke odstotke podvojenih analgetikov. V 37,5 % so anketiranci imeli predpisan NPPZ in so tudi kupili NPPZ za samozdravljenje. 75 % anketiranih, ki so imeli predpisano kombinirano zdravilo tramadol/pa-

racetamol, je kupilo še paracetamol. V dveh primerih, ko so imeli predpisana hkrati NPPZ in metamizol, je bil izbran NPPZ za samozdravljenje. 16,7 % anketiranih, ki je kupilo paracetamol v kombinaciji brez psiholeptikov, je imelo predpisan paracetamol na recept.

Anketirani, ki so kupili protibolečinsko zdravilo za drugo osebo, so najpogosteje kupili paracetamol (42,4 %). V 32,6 % so kupili ibuprofen ali naproksen. Glede na to, da je v 37,5 % zdravilo bilo kupljeno za osebe starejše od 65 let, je pri izbiri analgetika za samozdravljenje zelo pomembno poznavanje kroničnih bolezni oz. terapije z zdravili pri osebi, za katero so kupili zdravilo za lajšanje bolečine. V povprečju 6 % vprašanih ni vedelo, če je oseba, ki bo jemala analgetik, imela v zadnjem letu želodčne težave in/ali ima sočasne kronične bolezni.

5.1 IZKUŠNJE IZ TUJINE

Raziskav iz tujine, ki bi opredelile uporabo protibolečinskih zdravil, ki so dostopna brez recepta v lekarni, je malo in izkušnje s tega področja so skope. Raziskave so bile večinoma usmerjene na določene skupine zdravil, ali na uporabo paracetamola v kombinaciji brez psiholeptikov ali na uporabo NPPZ.

Presečna študija, ki je bila izvedena v štirih ambulantah splošne prakse na Nizozemskem, je preučevala povezavo med uporabo NPPZ, ki so na voljo brez recepta, in pojavom resnih neželenih učinkov zdravil. Vključeni so bili naključno izbrani odrasli kot splošni vzorec prebivalcev, in odrasli bolniki z visokim tveganjem za razvoj resnih neželenih učinkov NPPZ. Med splošno populacijo jih je v zadnjih štirih tednih 30 % uporabljalo OTC NPPZ, v skupini z visokim



tveganjem pa 13 %. Več kot 20 % uporabnikov v splošni populaciji in več kot 30 % v skupini z visokim tveganjem je uporabljajo OTC NPPZ več kot en teden. V 9 % (splošna populacija) oz. 3 % (skupina z visokim tveganjem) so bili ugotovljeni prekoračeni odmerki OTC NPPZ (16).

6 SKLEP

Ugotavljamo visok odstotek nakupov NPPZ pri prisotnih želodčnih težavah, kardiovaskularnem tveganju in kroničnih boleznih (srčno popuščanje, sladkorna bolezen ter revmatična obolenja). Opozorjamo na visoke odstotke podvajanja analgetikov, izdanih na recept, in analgetikov, dostopnih brez recepta v lekarni.

Svetovanje magistrov farmacije in farmacevtskih tehnikov v javnih lekarnah pri izdaji analgetikov brez recepta je treba usmeriti v čim več odprtih vprašanj glede osebe, ki bo analgetik jemala, razloga nakupa kot tudi redne farmakoterapije in sočasnih bolezni. Poznavanje zdravil, ki jih oseba redno jemlje, omogoča lažjo izbiro analgetika in s pravilnimi nasveti zagotavlja varnejšo uporabo analgetikov pri samozdravljenju. Večji poudarek pri svetovanju je treba nameniti informiranju o morebitnih neželenih učinkih, predvsem tistih, ki lahko izvirajo iz sočasne uporabe drugih zdravil ali ob sočasnih boleznih.

Z zbranimi podatki raziskave želimo opozoriti strokovno in laično javnost na vlogo svetovanja lekarniškega farmacevta pri porabi in pravilni uporabi OTC analgetikov. Zato smo rezultate raziskave vključili v medijske aktivnosti ob 12. dnevu slovenskih lekarn in povzetek raziskave objavili v knjižici Zdravljenje bolečine, ki je namenjena laični javnosti oz. vsem obiskovalcem javnih lekarn.

7 ZAHVALA

V imenu Sekcije farmacevtov javnih lekarn se avtorji raziskave najlepše zahvaljujemo vsem sodelujočim v raziskavi.

8 LITERATURA

1. Goldberg D S, McGee S J. Pain as a global public health priority. *BMC PH* 2011; 11: 1–5.
2. Gureje O, Von Korff M, Simon G E, Gater R. Persistent pain and well-being: a World Health Organisation Study in Primary Care. *JAMA* 1998; 280: 147.
3. Plantinga L, Grubbs V, Sarkar U et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use among persons with chronic kidney disease in the United States. *Ann Fam Med* 2011; 9 (5): 423–430.
4. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; 382 (9894): 769–779.
5. Fontana R J. Acute Liver Failure including acetaminophen Overdose. *Med Clin North Am* 2008; 92 (4): 761–794.
6. Brvar M, Fokter N, Bunc M, Možina M. The frequency of adverse drug reaction related admissions according to method of detection, admission urgency and medical department specialty. *BMC Clin Pharmacol* 2009; 9: 1–8.
7. Henry D et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996; 312:1563.
8. British National Formulary BNF. *BMJ Group and Pharmaceutical Press* 2010.
9. Holt S et al. Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: The PRISCUS List. *DAI* 2010; 107 (31-32): 543-541.
10. Centalna baza zdravil. <http://www.cbz.si>. Dostop: junij 2016.
11. Chandok N, Watt D S K. Pain Management in the Cirrhotic Patient: The Clinical Challenge. *Mayo Clin Proc* 2010; 85 (5): 451–458.
12. Černe Z. Vrednotenje porabe neopioidnih analgetikov in nesteroidnih antirevmatikov v Sloveniji v obdobju med 2009 in 2013, diplomska naloga Fakultete za farmacijo. http://www.ffa.unilj.si/fileadmin/datoteke/Knjiznica/diplome/2015/Cerne_Zala_dipl_nal_2015.pdf. Dostop: junij 2016.
13. NIJZ. Poraba ambulantno predpisanih zdravil v Sloveniji, 2014. http://www.nijz.si/files/datoteke/poraba_ambulantno_predpisani_h_zdravil_v_sloveniji_2014.pdf. Dostop: junij 2016.
14. AESGP Market Data. Self-medication product groups, 2012. <http://www.aesgp.eu/facts-figures/market-data/product-groups/>. Dostop: junij 2016.
15. Hirsch M, Birnbaum R J. *Unipolar depression in adults and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): Pharmacology, administration, and side effects*. UpToDate, Waltham, MA 2013. Dostop: junij 2016.
16. Koffeman RA et al. High-risk use of over-the-counter non-steroidal anti-inflammatory drugs: a population-based cross-sectional study. *BJGP* april 2014; 191–198.

LAJŠANJE BOLEČINE Z MAGISTRALNIMI PRIPRAVKI ZA DERMALNO UPORABO

AVTOR / AUTHOR:

Polona Gabrovšek, mag. farm.

Gorenjske lekarnе, Lekarna Kranj

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

polona.gabrovsek@gorenjske-lekarnе.si

1 DIMETILSULFOKSID (DMSO) KREMA

IZOBRAŽEVALNI POMEN

Dimetil sulfoksid (DMSO) pospeši penetracijo zdravilne učinkovine v kožo, deluje protivnetno, lokalno analgetično, šibko bakteriohistatično, diuretično in vazodilatacijsko. Je lovilec radikalov (1).

V dermatikih se uporablja v različnih koncentracijah, tuji viri navajajo od 20% do 95% vsebnost DMSO v kremah, gelih ali vodnih raztopinah. Vodne raztopine v obliki razpršila se uporablja, kadar je koža preveč boleča za nanos kreme. Krema se je izkazala za najprimernejšo obliko, saj jo koža dobro prenaša (manj dermalnih iritacij v primerjavi z gelom, hkrati pa preprečuje čezmerno dehidracijo kože). Po Kodeksu magistralnih pripravkov v Sloveniji izdelujemo 50% DMSO v neionski hidrofilni kremi. Uporablja se lokalno za

zdravljenje kompleksnega regionalnega bolečinskega sindroma- KRBS (angleška kratica CRPS- Complex Regional Pain Syndrome), zadnja leta tudi v breme zdravstvenega zavarovanja (2, 3, 4).

OPIS PACIENTA OZ. PROBLEMA

38- letna pacientka ima že dlje časa prisotno bolečino v predelu vratu in na spodnjih okončinah. Bolečina v predelu vratu se ji stopnjuje zadnjih 6 mesecev. Levi gleženj ji močno zateka, bolečina je zmerna. V zadnjih 4 mesecih je jemala naproksen (2x dnevno 550 mg), nato ibuprofen (3x dnevno 400 mg) ter kombinacijo tramadola s paracetamolom (37,5 mg/325 mg) po potrebi ob bolečinah. Zdravila so ji delno omilila bolečino v času jemanja, otekline ni uplahnila. Bolečini nista nujno vzročno povezani. Gleženj je bil v preteklosti poškodovan, bolečina v gležnju je ostala po operaciji. Vzrok bolečin ni pojasnjen (sum na artritis in borelijo). Čaka na obravnavo v revmatološki ambulanti. Od specialista ortopeda je dobila predpisano kremo s 50% DMSO, ki naj jo nanaša na boleč predel vratu 2x dnevno.

RAZPRAVA

Izraz KRBS je IASP (International Association for the Study of Pain) leta 1994 uvedla v klasifikacijo kronične bolečine. Za opis tega sindroma je bilo predhodno uporabljenih več različnih strokovnih izrazov, definicij in imen, najpogosteje pa kavzalgija, Sudeckova atrofija, in refleksna simpatična distrofija. Od leta 1994 uporabljamo izraz KRBS. Kompleksni zato, ker vključuje znake vnetja ter motorične, senzorične in vegetativne spremembe; regionalni zato, ker se spremembe navadno pojavljajo na distalnih delih udov; bolečinski zato, ker je bolečina, ki je pekoča, spontana, difuzna in hujša kot bi jo pričakovali, in se širi in zajema področja, ki ne ustrezajo anatomskim predelom inervacije, najpomembnejši simptom; in sindrom zato, ker gre za skupek simptomov in znakov, katerih pomen znotraj sindroma ni povsem jasen, kot tudi ne narava vseh patoloških sprememb. Najznačilnejši znaki in simptomi KRBS so hiperalgezija (povečana odzivnost na normalno boleče dražljaje), alodinija (bolečina na normalno neboleče dražljaje), spremembe v prekrvavitvi kože (sprememba v barvi in temperaturi kože), otekline, motorične disfunkcije (npr. distonija, tremor) ter trofične spremembe, kot so sprememba rasti dlak in nohtov ter tanka, »sijoča« koža (5, 6, 7).

Najpogosteje omenjeno delovanje DMSO je teorija lovilca radikalov. Ta temelji na predpostavki, da je KRBS pretiran



vnetni odgovor na poškodbo tkiva, izzvan s prekomerno tvorbo toksičnih kisikovih radikalov. Učinek DMSO je torej mogoče pripisati izboljšani presnovi oz. zmanjšanju ishemije in s tem boljši oksigenaciji v prizadetem predelu. Vloga radikalov pri KRBS je bila potrjena v več študijah (Goris in sodelavci, 1987; Van der Laan in sodelavci, 1997a, 1998). V slepi, s placebom kontrolirani študiji, je Zuurmond s sodelavci (1996) ugotovil, da so se pacienti, ki so bili zdravljeni s 50% DMSO kremo, značilno bolje odzvali na zdravljenje kot kontrolna skupina (8).

DMSO se hitro absorbira po vseh poteh aplikacije. Reducira do dimetil sulfida, ki se izloča skozi pljuča in kožo, zato se lahko pojavi česnu podoben vonj v izdihanem zraku in na koži. Najpogosteje opisan neželen učinek ob uporabi dermalnih oblik DMSO je žgoč občutek na mestu aplikacije. Visoke koncentracije DMSO (literaturni viri ne navajajo točnih koncentracij) pa lahko ob nanosu na kožo poleg žgočega občutka povzročajo tudi srbenje, eritem in urtikarijo, pojavijo se lahko mehurji. Nepretrgana uporaba lahko povzroči luščenje kože. Sistemski neželeni učinki se lahko pojavijo ne glede na način aplikacije in obsegajo gastrointestinalne motnje, zaspanost, glavobol in preobčutljivostne reakcije (1).

ALI STE VEDELI?

- DMSO se hitro absorbira po vseh poteh aplikacije. Reducira do dimetil sulfida, ki se izloča skozi pljuča in kožo, zato se lahko pojavi česnu podoben vonj v izdihanem zraku in na koži.

UKREPANJE S SVETOVANJEM

Pacientki smo svetovali, da naj kremo nanaša na boleč predel 2x dnevno (po navodilih zdravnika), nanos naj ne bo predebel. Opozorili smo jo, da lahko ob nanosu na kožo občuti nelagodno ščemenje, srbenje, ki nato običajno izgine. Opomnili smo jo, da lahko občuti neprijeten okus v ustih ali česnu podoben vonj v izdihanem zraku ali na koži, ki pa ni škodljiv. Po 1 mesecu se pacientka oglasi nazaj v lekarni. Pove, da se ji je po nekaj dneh redne uporabe bolečina v vratu občutno zmanjšala. Tako je na lastno odgovornost kremo preizkusila še na gležnju. Po 2 tednih ji gleženj ni več zatekal, bolečina pa je skoraj popolnoma izginila. Analgetike jemlje le še občasno. Vonj po česnu je zaznala, vendar je ni zmotil, ker smo jo nanj opozorili in je hitro izginil.

2 KREMA S KAPSAICINOM

IZOBRAŽEVALNI POMEN

Kapsaicin je učinkovina, pridobljena iz posušenih zrelih plodov določenih vrst pekoče paprike oziroma kajenskega popra (*Capsicum spp.*). Uporablja se topikalno za lajšanje nevropatske bolečine (vključno s postherpetično in diabetično nevropatijo) ter pri mišično-skeletnih bolečinah (osteoartritis, revmatoidni artritis) (9).

Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije je v Predlogu pravilnika o predpisovanju in izdajanju magistralnih zdravil na recept iz leta 2013 uvrstil kapsaicin za dermalno uporabo na Seznam magistralnih zdravil na recept, z indikacijo zdravljenja nevropatske bolečine. V lekarnah izdelujemo kremo, ki vsebuje 0,025% kapsaicina v neionski hidrofilni kremi (3, 10).

OPIS PACIENTA OZ. PROBLEMA

59-letna pacientka je pred letom dni obolela za virusom Herpes zoster. V začetku je imela hude bolečine, ki jih je lajšala s protibolečinskimi zdravili, nesteroidnimi antirevmatikami, tramadolom in gabapentinom. Po nekaj mesecih se je bolečina zmanjšala, zdravila v manjših odmerkih še jemlje. Na mestu pojava mehurčkov občasno občuti zbadajočo bolečino. Zdravnica ji je predpisala kremo s kapsaicinom, ki naj jo nanaša na boleči predel.

RAZPRAVA

Kapsaicin je visoko selektivni agonist vaniloidnega receptorja 1. Vaniloidni receptorji so ionski kanali, ki se aktivirajo pri visoki temperaturi ali s kemičnim ali fizikalnim dražljajem. Začetni učinek kapsaicina je aktiviranje kožnih nociceptorjev, kar se izraža s pekočim občutkom in eritemi zaradi sproščanja vazoaktivnih neuropeptidov. Po izpostavljenosti kapsaicinu postanejo kožni nociceptorji manj občutljivi za številne dražljaje. Ti učinki kapsaicina v poznejši fazi se pogosto imenujejo desenzitizacija in naj bi vplivali na lajšanje bolečine. Spremembe kožnih nociceptorjev zaradi kapsaicina so reverzibilne. Poročali so, da se je normalno delovanje (zaznavanje škodljivih dražljajev) pri zdravih prostovoljcih povrnilo v nekaj tednih (11).

Pri ponavljajoči se uporabi na koži kapsaicin zmanjša količino snovi P v perifernih, za bolečino občutljivih vlaknih C. Substanca P je neuropeptid in je povezana z zaznavo in

prevajanjem bolečinskega dražljaja. Analgetični učinek kapsaicina tako pripisujejo obema procesoma, zmanjšanju substance P ter desenzitizaciji vaniloidnih receptorjev. Kapsaicin se topikalno uporablja za lajšanje nevropatske bolečine pri pacientih, ki se nezadostno odzovejo na sistemsko terapijo. Tudi v Sloveniji je dosegljiv dermalni obliž z 8% kapsaicina za zdravljenje periferne nevropatske bolečine (z režimom izdaje H/Rp), ki se ga aplicira na najbolj boleče predele kože za 30 do 60 minut, odvisno od obolelega predela. Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali, so bili prehodni lokalni pekoč občutek, bolečina, eritemi in srbenje na mestu aplikacije. Ti neželeni učinki so opisani pri vseh dermalnih oblikah, vendar so bolj izraziti pri pacientih, ki so uporabljali dermalne obliže z visoko koncentracijo kapsaicina. (9, 11).

Topikalno se 0,025% do 0,075% kapsaicin uporablja tudi za lajšanje bolečin v sklepih pri osteoartritisu. Medtem ko Britansko združenje za raziskavo artritisa (Arthritis Research UK) priporoča uporabo kapsaicina za lajšanje bolečin na vseh sklepih, pa Ameriško združenje revmatologov (American College of Rheumatology) topikalno kremo s kapsaicinom priporoča v določenih primerih za lajšanje bolečin pri osteoartritisu rok. Ker je substanca P vpletena v številne vnetne procese, so topikalno uporabo kapsaicina preizkušali tudi pri nekaterih boleznih kože, vključno s psoriazom ter lajšanjem težav pri srbenju (pruritusu). Zaenkrat še ni dovolj dokazov, da bi bila uporaba kapsaicina učinkovita pri teh težavah (12, 13, 14).

UKREPANJE S SVETOVANJEM

Pacientki smo svetovali, naj kremo dobro vtre na boleče področje (vendar ne več kot 3-4x dnevno ter ne pogosteje kot na vsake 4 ure), nanos naj ne bo predebel. Opozorili smo jo, da bo po nanosu občutila grelni, pekoč občutek, ki je lahko okrepljen, če se tik pred ali po nanosu izpostavimo toploti (tuširanje, vroča kopel). Vzpodbudili smo jo, naj z mazanjem vztraja vsaj 2 tedna, saj se terapevtski učinek lahko izrazi šele v 2 do 4 tednih. Gre za dražečo snov, zato se je potrebno izogibati kontaktu s sluznicami (okolica oči!), poškodovano ali razdraženo kožo. Predlagali smo uporabo zaščitnih rokavic za enkratno uporabo, v primeru neuporabe rokavic pa temeljito umivanje rok po nanosu kreme. Po 1 mesecu in pol se pacientka z novim receptom oglasi nazaj v lekarni. Pove, da ji je krema zelo pomagala, vendar se sedaj maže le še občasno. Občutek olajšanja bolečine je sicer kratkotrajen, vendar ji je s pomočjo kreme s kapsaicinom, ki jo namaže ob zbadajoči bolečini, uspelo zmanjšati porabo analgetikov.

ALI STE VEDELI?

- Kapsaicin je dražeča snov in lahko draži oči, dihala in kožo. Pri izdelavi kapsaicin kreme je potrebno uporabljati zaščitna očala, rokavice za enkratno uporabo in masko.

3 ZAKLJUČEK

Izkušnje kažejo, da sta DMSO in kapsaicin, vgrajena v ustrezne mazilne podlage, lahko učinkoviti dopolnili zdravljenja, prvi pri zdravljenju KRBS, drugi pa pri zdravljenju nevropatske bolečine. Primerna uporaba, h kateri lahko prispevamo tudi farmacevti v lekarnah z ustreznim svetovanjem ob izdaji zdravila, lahko pripomore k zmanjšanju odmerjanja (ali morebitni ukinitvi) peroralnega analgetika. Terapevtsko vrednost je prepoznal tudi Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, ki je kremi z DMSO in kapsaicinom uvrstil na seznam magistralnih zdravil, ki se jih lahko predpiše na zdravniški recept.

4 VIRI

1. Martindale: *The Complete Drug Reference. Dimethyl Sulfoxide.* http://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/martindale_f/1354303. Dostop preko podatkovne baze Lexicomp (zadnja posodobitev 21.4.2016). Dostop 3-6-2016.
2. Jermol A. *Prepoznavanje in zdravljenje sprememb na koži. Strokovno izpopolnjevanje magistrov farmacije. Zbornik prispevkov Lekarniške zbornice Slovenije 2012:* 19.
3. Grm S. *Kodeks magistralnih pripravkov. Lekarniška zbornica Slovenije. Ljubljana, 2013.*
4. *Uradni list RS, št. 25/2014. Spremembe in dopolnitve pravil obveznega zdravstvenega zavarovanja. Priloga Seznam magistralnih zdravil na recept.*
5. Norman Harden R, Oaklander AL et al. *Complex Regional Pain Syndrome: Practical Diagnostic and Treatment Guidelines, 4th Ed. The American Academy of Pain Medicine 2013:* 1-22.
6. Raja SN, Grabow TS. *Complex Regional Pain Syndrome I (Reflex Sympathetic Dystrophy). Anesthesiology 2002;* 96: 1254-60.
7. Höfflerle Felc A. *Morbus Sudeck ali kompleksni regionalni bolečinski sindrom. Medicinski razgledi 2000;* 39: 71-78.
8. Perez RSGM, Zuurmond WVA et al. *The treatment of complex regional pain syndrome type I with free radical scavengers: a randomized controlled study. International Association for the Study of Pain 2003:* 297-307.

9. *Martindale: The complete drug reference. Capsaicin.* http://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/martindale_f/1350950. Dostop preko podatkovne baze Lexicomp (zadnja posodobitev 21.4.2016). Dostop 3-6-2016.
10. Predlog pravilnika o predpisovanju in izdajanju magistralnih zdravil na recept z dne 5. 7. 2013, elektronsko gradivo ZZS.
11. European Medicines Agency. SmPC zdravila Qutenza 179 mg dermalni obliž (zadnja revizija 8.10.2015). http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000909/WC500040453.pdf. Dostop 5-6-2016.
12. Derry S, Lloyd R et al. Topical capsaicin for chronic neuropathic pain in adults. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821411>. Dostop 15.6.2016.
13. Arthritis Research Campaign UK. Complementary and alternative medicines for the treatment of rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. *Capsaicin 2012*: 4-19.
14. Hochberg MC, Altman RD et al. Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *American College of Rheumatology 2012*; 64 (4); 465-470.

ZDRAVLJENJE BOLEČINE ONKOLOŠKEGA BOLNIKA – PRIMER V ZUNANJI LEKARNI

AVTOR / AUTHOR:

Maja Štubljar, mag. farm.

Dolenjske lekarnе Novo mesto

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

majastubljar@gmail.com

1 UVOD

Paliativna oskrba onkološkega bolnika je usmerjena k lažšanju težav, ki jih povzročata napredovanje bolezni. V prvi vrsti želimo bolniku uspešno zdraviti bolečino. To velikokrat spremljajo tudi strah, depresija, občutek nemoči in nespečnost. Na dožemanje bolečine imajo poleg fizične komponente veliki vpliv tudi čustveni in kulturni dejavniki posameznika (1).

Pri bolnikih z rakom ločimo več vrst bolečin. Tako je somatska dobro locirana, topa in stalno prisotna. Visceralna bolečina je nasprotno slabo locirana, lahko prenesena in velikokrat pospremljena z bruhanjem. Nevropatska bole-

POVZETEK

Paliativna oskrba onkološkega bolnika je usmerjena k lažšanju težav napredovale bolezni. Prednostno zdravimo bolečino, ki pa jo spremljajo tudi strah, nemir, občutek nemoči, depresija in nespečnost. Prispevek prikazuje primer bolnice z napredovalim rakom. Zaradi močne bolečine je že od začetka zdravljenja uporabljala močne opioide, tako v obliki peroralnih tablet kot v obliki transdermalnih obližev. S stopnjevanjem bolezni je bolnica dobila podkožno infuzijo analgetične raztopine, ki ji je omogočila kvalitetno bivanje v domačem okolju do konca življenja.

KLJUČNE BESEDE:

paliativna skrb, bolečina, zdravljenje bolečine, analgetična črpalka

ABSTRACT

Palliative care in patients with cancer is trying to reduce problems caused by cancer and treatments. We are treating cancer pain and following symptoms like fear, anxiety, feeling of powerlessness, depression and insomnia. The article presents a case of patient with progressed cancer. She was treated with opioid analgesics in the beginning in per oral tablets and trans dermal patches, later with continuous subcutaneous infusion. Palliative care with good pain control was crucial for her staying with family till the end of life.

KLJUČNE BESEDE:

palliative care, pain, pain control, continuous subcutaneous infusion

čina, ki je posledica poškodbe perifernega ali centralnega živčevja, se kaže kot površinska, pekoča, zbadajoča in večkrat prisotna v sunkih. Pri napredovali bolezni je največkrat prisotna mešana bolečina, ko se izrazi več mehanizmov in jo označimo z bolečinskim sindromom. S primerno oceno bolečine, upoštevanjem celotnega fizičnega in psihološkega stanja bolnika ter sodelovanjem različnih zdravstvenih strok lahko z uporabo protibolečinskih zdravil nadzorujemo bolečino pri 80-90 odstotkov bolnikih z napredovalo boleznijo. Pomembno je tudi sodelovanje zdravstvenega tima z bolnikom in njegovo družino. Tako jim pomagamo kvalitetno preživeti preostali čas (2, 3).



2 PRIKAZ PRIMERA

Ženska v petdesetih letih je začela redno obiskovati lekarno zaradi pogostih uroloških težav. Te so se kazale kot vnetja, ki jih je zdravnik zdravil z antibiotiki, in z inkontinenco. Ob svetovanju smo v lekarni opazili, da stopnja inkontinence zelo hitro napreduje, zato smo ji svetovali pogovor z izbranim osebnim zdravnikom ali z ginekologom.

Januarja 2015 je bil pri bolnici diagnosticiran rak jajčnikov, ki se je že razširil v okoliška tkiva. Zaradi obsega tumorskega tkiva, se zdravniki niso odločili za operacijo. Predlagali so radiološko terapijo in kemoterapijo. Bolnica je predlagano zdravljenje najprej zavrnila in začela uporabljati hašiševo smolo. To je uporabljala ves čas zdravljenja.

Maja 2015 se je odločila za kemoterapijo. Poleg granisetrona, ki ga je jemala le dan po kemoterapiji, je uživala enteralno prehrano predpisano na recept. Julija se je bolečina začela stopnjevati in predpisali so ji transdermalni obliž fentanila 12 µg/h ter peroralno kombinacijo 37,5 mg tramadola in 325 mg paracetamola po potrebi. Prav tako so postopoma titrirali metilprednisolon do 32 mg dnevno in predpisali zaviralec protonske črpalke pantoprazol. Poleg bolečin so se stopnjevale tudi težave z inkontinenco. Zaradi pogostih slabosti ji je osebni zdravnik predpisal 6,5 mg tietilperazina do 3× dnevno. Avgusta je zaključila kemoterapevtsko zdravljenje.

V začetku septembra so ji na Onkološkem inštitutu za zdravljenje bolečine predpisali 5 mg opioidnega analgetika oksikodona v kombinaciji z 2,5 mg naloksone na 12 ur in 25 mg pregabalina prav tako na 12 ur. Za lajšanje gastrointestinalnih težav je dobila zaviralec protonske črpalke pantoprazol 40 mg, proti slabosti 10 mg metoklopramida do 3× dnevno in za zaprtje laktulozni sirup. Uvedli so tudi 5000 IE nizkomolekularnega heparina dnevno. Po navodilih je nadaljevala z jemanjem 32 mg metilprednisolona dnevno. Osebni zdravnik je k tej terapiji dodal še metamizol 500 mg do 4× dnevno.

Bolnica je oktobra obležala in bolečine so se stopnjevale, zato jo je osebni zdravnik napotil na bolnišnično zdravljenje. Tam so se odločili za parenteralno aplikacijo zdravil v obliki trajne podkožne infuzije. Z navodili za predpisovanje analgetične raztopine so jo odpustili v domačo oskrbo. 5 dnevna analgetična raztopina, ki smo jo pripravljali v lekarni, je prvič

vsebovala 150 mg morfinijevega sulfata, 60 mg deksametazona, 25 mg haloperidola, 60 ml lidokainijevega klorida 10% in 400 mg butilskopolamina. Vse nadaljnje 5- dnevne črpalke so vsebovale 100 mg morfinijevega sulfata, 60 mg deksametazona, 60 ml 10% lidokainijevega klorida in 400 mg butilskopolamina. Za bolnico smo pripravili skupaj 5 črpalk. Umrla je konec novembra v domačem okolju.

3 RAZPRAVA

ZDRAVLJENJE BOLEČINE

Zdravljenje bolečine zaradi raka je Svetovna zdravstvena organizacija predstavila v tristopenjski lestvici. Analgetike izberemo glede na jakost in vrsto bolečine, upoštevamo pa tudi vzrok bolečine. Jakost bolečine ocenimo s pomočjo enodimenzionalnih lestvic kot sta vizualna analogna lestvica (VAL) in številčna lestvica ali multidimenzionalnih lestvic. Kadar bolnik ne more sodelovati in pri demenčnih osebah, zdravnik oceni njegovo bolečino glede na fizično stanje in vedenje. Potrebno pa je sodelovanje in komuniciranje tudi s svojci in negovalci bolnika (1,2).

Cilji protibolečinskega zdravljenja so odsotnost bolečine oz. prisotnost blage bolečine ($VAL \leq 3$), čim manj neželenih učinkov analgetikov oz. njihovo lajšanje z dodatnimi zdravili ter izboljšanje kakovosti življenja (3).

Tristopenjsko zdravljenje bolečine uvaja zdravila postopoma, in sicer začnemo z neopioidnimi analgetiki, ki jih, kadar ne zadostujejo, zamenjamo s šibkimi opioidi ali te dodamo. Ko šibki opioidi ne zadostujejo, posežemo po močnih opioidih. Kadar je prisotna zelo močna bolečina že na začetku zdravljenja raka, posežemo takoj po močnem opioidu v najnižji jakosti. Tako so se odločili tudi pri bolnici iz primera. Na vseh stopnjah uvajanja analgetikov, nevropatsko bolečino zdravimo z namenskimi zdravili (2, 3).

Tristopenjska lestvica je v uporabi več kot dvajset let in v tem času sta se uveljavili še dve izkušnji zdravljenja. To je uporaba kratkodelujočih opioidov za zdravljenje prebijajoče bolečine in menjava opioidov. Prebijajoča bolečina je bolečina, ki se pojavi kljub rednemu jemanju dolgodelujočih opioidov in je pogostejša pri metastaznih rakih. Bolnik vzame kratkodelujoči opioid le po potrebi. Odmerek kratkodelujočega opioida naj bo 10 do 15 % dnevnega ekvi-

valenta morfina. Menjava opioidov se uporabi, kadar ne dosežemo želenega učinka dolgodelujočega opioida ali kadar se pri bolniku kažejo hujši neželeni učinki izbranega opioida, kljub temu da jih skušamo preprečiti in zdraviti. Menjava opioidov daje rezultate zaradi nepopolne navzkrižne tolerance za analgetične in neželene učinke (1 - 3).

Ves čas zdravljenja bolečine moramo biti pozorni na neželene učinke analgetikov in jih uspešno zdraviti. Najpogostejši neželeni učinek opioidov sta zaprtje in slabost, zato hkrati z opiodi uvedemo odvajala in antiemetike. Pri napredovali bolezni moramo pogosto zdraviti tudi slabost, bruhanje, nemir, strah in nespečnost (2).

Način aplikacije zdravil ves čas zdravljenja prilagajamo bolniku. Prva izbira so peroralna zdravila. Kadar bolnik ne more zaužiti zdravil, ima zaporo črevesja ali veliko bruha, lahko uporabimo transdermalno aplikacijo analgetika. V zadnjem obdobju bolezni se odločimo za podkožno aplikacijo v obliki trajne infuzije (3,4). Z uporabo podkožnih infuzij se namreč izognemo pogostemu zbadanju; lažje dosežemo enakomerno koncentracijo zdravil v plazmi; morfinu lahko dodamo še druga zdravila, kot so antiemetiki, sedativi, kortikosteroidi, zdravila za zdravljenje nevropatske bolečine; bolnika lahko hidriramo; prav tako se lahko bolnik ob organizirani pomoči vrne v domače okolje (3).

Bolnici opisani v primeru so za zdravljenje bolečin takoj predpisali dolgodelujoči opioid fentanil v najnižji jakosti (12 µg/h) v obliki transdermalnih obližev ter kombinacijo 37,5 mg tramadola in 325 mg paracetamola za prebijajočo bolečino. Glede na resnost obolenja niso upoštevali tristopenjsko lestvico uvajanja analgetika in so posegli po močnih opioidih. Za zdravljenje slabosti, ki so jo pri bolnici povzročali analgetiki in napredovanje bolezni, je jemala tietilperazin. Zaradi težav, ki so jih povzročale metastaze, so predpisali kortikosteroid metilprednisolon. Kortikosteroidi imajo močan protivnetni in protioteklinski učinek, spodbujajo tek ter izboljšajo splošno počutje rakavih bolnikov (2). Bolnica je tožila zaradi zaprtja, zato smo ji v lekarni svetovali uporabo pripravkov iz sene. Odločila se je za svečke. Skušala je opravljati vsakodnevne obveznosti, a jo je inkontinenca močno ovirala, zato smo ji svetovali uporabo mobilnih hlačk namesto predlog.

Z napredovanjem bolezni predpisana terapija ni več lajšala bolečin, bolnica je zelo shujšala in sama ni več zapuščala doma. Zdravniki so se odločili za menjavo opioida in predpisali kombinacijo oksikodon/nalokson v dnevnem odmerku 10 mg/5 mg, za zdravljenje prebijajoče bolečine so

predpisali 500 mg metamizola na 6 ur, za zdravljenje nevrološke bolečine pa 50 mg pregabalina dnevno. Za zdravljenje slabosti je jemala 30 mg metoklopramida dnevno razdeljenega v treh odmerkih, za zdravljenje zapletov napredovale bolezni 32 mg metiprednisolona in 5000 IE nizkomolekularnega heparina sc. Po zdravila v lekarno so prihajali svojci, ki so potožili zaradi zelo hude inkontinence. Svetovali smo uporabo plen.

Dva meseca kasneje bolnica ni več mogla zaužiti zdravil in so jo zaradi hudih bolečin zdravili v bolnišnici. Tam so ji uvedli podkožno infuzijo analgetične raztopine. Ta je vsebovala analgetik morfin, deksametazon, haloperidol, lidokain, butilskopolamin in fiziološko raztopino. Za zdravljenje nevropatske bolečine se morfinu dodajajo zdravila s sekundarnim analgetičnim učinkom, v tem primeru lidokain, deksametazon in haloperidol (1, 4). Za lajšanje slabosti se uporabljajo deksametazon, haloperidol in antagonisti histaminskih H₂ receptorjev (4), pri bolnici so uporabili tudi periferni antiholinergik butilskopolamin. Haloperidol se uporablja pri paliativnih bolnikih tudi za obvladovanja delirija, ki se kaže kot zmanjšana zavest, motnje pozornosti in zaznavanja okolice (4). Butilskopolamin lajša tudi zaprtje povzročeno z obstrukcijo črevesja in hropenje dihal (5). Fiziološka raztopina v analgetični raztopini, ki ima vlogo osnovnega medija, poskrbi tudi za hidracijo bolnika.

Nadaljnje elastomerne črpalke smo pripravljali v lekarni po navodilih izbranega zdravnika. Za menjavo le teh je skrbela patronažna medicinska sestra.

KANABINOIDI V ONKOLOGIJI

Bolnica je od diagnoze rakave bolezni do smrti jemala hašiševno olje. Kanabis in sintetični kanabinoidi se že dolgo uporabljajo za lajšanje bolečin, anksioznosti, slabosti in anoreksije, toda mnenja o njihovi učinkovitosti še vedno niso poenotena. Natančen mehanizem delovanja še ni znan, predvideva se o vplivu na nevrone in imunske celice. Endokanabinoidi naj bi ohranjali homeostazo z reguliranjem stresnega odziva, kar kaže na pomembnost v fizioloških in patofizioloških procesih. Pestra vloga endokanabinoidov v nevrološkem in imunskem sistemu kaže na potencialne terapevtske tarče pri zdravljenju bolečine, slabosti, vnetja, raka, spastičnosti, epilepsije, kardiovaskularnih bolezni in avtoimunih bolezni (6 - 8).

V onkologiji se danes kanabinoidi uporabljajo za lajšanje simptomom napredovale bolezni in neželenih učinkov sistemskih kemoterapij, kot so slabost, bruhanje, anoreksija

in bolečina. Toda raziskave kažejo tudi na protitumorsko delovanje pri nekaterih vrstah rakov. Tako naj bi kanabinoidi pri rakavih boleznih delovali neposredno na simptome z delovanjem na centralno živčevje, protivnetno z delovanjem na celice imunskega sistema in neposredno na tumorske celice, ki imajo izražene kanabinoidne receptorje (7).

Za lajšanje simptomom napredovale rakave bolezni se danes uporablja pisana paleta zdravil. Tukaj imajo lahko v prihodnosti pomembnejšo vlogo tudi kanabinoidi. Za večino simptomom so že na voljo zdravila, ki imajo velikokrat celo močnejši učinek od kanabinoidov. Toda kaže se, da dodatek slednjih poveča želeni učinek oziroma omogoča enak učinek ob manjši uporabi standardnih zdravil (7). Tako uspešno zdravijo kronično rakavo bolečino s kanabinoidi v kombinaciji z nekoliko bolj klasičnimi analgetiki. Raziskave kažejo, da povečajo analgetični učinek dodani opioidom in omogočajo enak terapevtski učinek pri nižji dozi opioida. Torej premišljena kombinacija lahko pomeni manj neželenih učinkov opioidov in manjšo možnost razvoja opioidne tolerance (6, 7).

V kombinaciji s standardnimi antiemetiki in stimulatorji apetita kanabinoidi olajšajo simptome kot so slabost, izguba apetita in posledično teže boljše kot uporaba posameznih zdravil. Velik potencial kažejo tudi pri lajšanju nevropsihičnih motenj kot so tesnoba, strah, spanje, depresija. Lajšajo pa tudi srbež kože, ki se pojavi kot posledica napredovale rakave bolezni ali kot neželeni učinek tarčnih zdravil (7).

Bolnica je jemala hašišovo olje, ki ga je dobivala od znancev. Težko rečemo, kakšna je bila sestava olja, kateri kanabinoidi in v kolikšnih količinah so bili prisotni, saj raziskave kažejo na pestrost naravnih kanabinoidov. Pomembno se izraža tudi medsebojno delovanje posameznih kanabinoidov v povečani učinkovitosti in manj izraženih neželenih učinkih. Verjetno se prav zaradi tega kaže večja učinkovitost rastlinskih kanabinoidov v primerjavi s trenutno uveljavljenimi sintezni (6, 7). Bolnica in svojci so povedali, da je bila ves čas zelo pozitivna kljub težki bolezni, do mesec pred smrtjo je skrbela zase in gospodinjstvo, pa tudi bolečine so bile vzdržne. Seveda ne moremo trditi, da je konopljin pripravek prispeval k kakovosti življenja bolnice, toda poraja se vprašanje.

V Slovenji imamo zdravniki in farmacevti zelo različne poglede na uporabo kanabinoidov v onkologiji, pa tudi ostalih potencialnih področjih. Nekateri podpirajo uporabo sinteznih pripravkov, drugi poudarjajo raziskovanje kanabisa, tretji zavračajo kakršno koli rabo kanabinoidov. Na tako različna mnenja vpliva verjetno tudi zgodovinska raba kanabisa, nesistemske

izobraževanje o potencialih kanabinoidov in tudi osebne izkušnje. Toda področje je potrebno urediti in skušati regulirati pripravke iz konoplje, saj sedanja situacija vodi v nepravilno rabo in izdelavo le teh. Bolniki so nepravilno informirani in velikokrat v upanju po čudežu posežejo po nestandardiziranih pripravkih, ki jih bodisi pridelajo sami ali kupijo pri znancih.

4 SKLEP

Pri opisanem primeru bolnice je že ob diagnozi bolezni bila jasna slaba prognoza. Tako bolnica kot svojci niso pričakovali ozdravitve, ampak so želeli preživeti preostali čas kolikor je možno kakovostno in v domačem okolju. In prav trenutno uveljavljeni pristopi pri zdravljenju bolečine so jim to omogočili. V začetku so uspešno skrbeli za bolnico svojci, ko pa je bilo potrebno zdravljenje z analgetično infuzijsko črpalko, se je v oskrbo vključila patronažna medicinska sestra. Poskrbela je za potrebno menjavo črpalke, pravočasen predpis recepta in naročilnice zanjo s strani zdravnika ter obisk lekarne. Prav paliativna oskrba bolnikov, tako rakavih kot tudi drugih težko bolnih, kaže kako pomembno je sodelovanje vseh zdravstvenih strokovnjakov, tako zdravnikov, medicinskih sester in farmacevtov. Le tako lahko težko bolnim omogočimo želeno bivanje doma.

5 VIRI

1. *Sonc M. Zdravljenje bolečine paliativnega bolnika. Farm Vestn 2012; 63: 44-50.*
2. *Lahajnar Čavlovič S, Krčevski Škvarč N, Stepanovič A, Tavčar P. Priporočila za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom. Ljubljana, 2015.*
3. *Lahajnar Čavlovič S, Krčevski Škvarč N, Stepanovič A, Tavčar P. Usmeritve za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom. Zdrav Vestn 2008; 77: 7-12.*
4. *Eberl A. Analgetične raztopine pri zdravljenju paliativnega bolnika. Farm Vestn 2012; 63: 51-53.*
5. *Lopuha M. Predpisovanje zdravil v neprekinjenih podkožnih infuzijah za lajšanje bolnikovih simptomov. Zbornik srečanja: Izbrane teme paliativne oskrbe in praktične delavnice. Ljubljana, 2011.*
6. *Požlep G, Vintar N. Uporaba kanabinoidov pri bolečini. Farm Vestn 2016; 67: 74-79.*
7. *Červek J.A. Uporaba kanabinoidov v onkologiji. Farm Vestn 2016; 67: 80-86.*
8. *Howard P, Twycross R, Shuster J et al.: Cannabinoids, Therapeutic Review. J Pain Symptom Manage 2013; 46(1): 142-149.*

DRUŠTVENE VESTI

ACTIVITIES FROM THE SOCIETY

PRIZNANJA SLOVENSKEGA FARMACEVTSKEGA DRUŠTVA 2016

Podelitev društvenih priznanj za leto 2016 ob 41. skupščini SFD je tradicionalno potekala v Tartinijevem gledališču v Piranu, 12. maja 2016. Priznanja sta podelila predsednik Slovenskega farmacevtskega društva Matjaž Tuš in predsednica Odbora za podeljevanje društvenih priznanj

prof. dr. Julijana Kristl, ki je udeležence slavnostne prireditve nagovorila z besedami:

Spoštovani predsednik SFD Matjaž Tuš, dragi nagrajenci in vsi prisotni člani SFD

Zbrali smo se na slovesnem kulturnem dogodku, na katerem bomo podelili Minařikovo odličje in Minařikova priznanja SFD za leto 2016. Priznanja SFD imajo posebno simbolno in sporočilno vrednost. Mislim, da ni naključje, da SFD ta priznanja podeljuje izključno zaposlenim posameznikom v farmacevtski stroki za njihove najbolj prepoznavne dosežke in odlična dela. SFD ceni pomen priznanj, ki si jih za svoje inovativno in uspešno delo zaslužijo posamezniki, ki z rezultati širijo izkušnje dobrih praks in s tem prispevajo k napredku stroke v državi.

Razpis za podelitev društvenih priznanj v letu 2016 je bil objavljen v Farmaceutskem vestniku decembra 2015 in na spletni strani društva. Odbor za podeljevanje društvenih priznanj je obravnaval vse predloge, ki jih je tajništvo društva prejelo v razpisnem roku. Izvršni odbor SFD je potrdil vse sklepe Odbora in se odločil, da za leto 2016 podeli naslednja priznanja:



Prejemniki društvenih priznanj v letu 2016 s predsednico Odbora za podeljevanje društvenih priznanj in predsednikom SFD



Minařikovo odličje

prof. dr. Danijel Kikelj, mag. farm., na predlog Sekcije za farmacevtsko kemijo

Minařikova priznanja

Dionizij Petrič, mag. farm., na predlog Ljubljanske podružnice

Nataša Čater, mag. farm., na predlog Celjske podružnice

Mateja Velnar, mag. farm. spec., na predlog Pomurske podružnice

Podružnice in sekcije pri SFD so v letu 2016 zaslužnim članom podelile

POHVALE

Celjska podružnica

Sabina Grm, mag. farm

Dušan Hus, mag. farm.

Matjaž Krznar, mag. farm.

Simona Rajter Lipovšek, mag. farm.

Slavko Rataj, mag. farm., spec.

Anita Šturm Trupej, mag. farm.

Marina Urbanc, mag. farm., spec.

Pomurska podružnica

Jernej Gjerek, mag. farm.

Štefka Horvat, mag. farm.

Vojka Jokanović, mag. farm.

Vanja Lutar, mag. farm.

Bojan Madjar, mag. farm.

Barbara Mlinarič Serdt, mag. farm.

Nina Ošljaj, mag. farm.

Sekcije farmacevtskih tehnikov

Tanja Lotrič

Dolenjska podružnica

Katja Kukec

Mariborska podružnica

Marjeta Rak Namestnik, mag. farm.

Vsem prejemnikom priznanj in pohval iskreno čestitamo!

POVZETKI UTEMELJITEV

MINAŘIKOVO PRIZNANJE NATAŠA ČATER

Nataša Čater se je po diplomi na UL Fakulteti za farmacijo konec novembra 1996 zaposlila v lekarni Žalec, kjer je najprej opravljala poklic farmacevta receptarja, od leta 2009 pa je direktorica javnega zavoda Žalske lekarne Žalec. Od začetka svoje strokovne poti je predana poklicu, skrbi za promocijo farmacije in uveljavljanju njenega ugleda v družbi.

Vedoželjnost je vseskozi usmerjala strokovno pot Nataše Čater. Leta 2002 je uspešno zaključila francosko šolo homeopatije. Znanja s področja vodenja in upravljanja je pridobivala na Ekonomsko poslovni fakulteti v Mariboru in jih uspešno prenesla v svoje delovno okolje.

Dobre odnose z zdravstvenim osebjem in obiskovalci lekarn gradi na formalni in neformalni ravni z organizacijo zdravstveno preventivnega projekta – pohod na Sveto Jedert, ki ga Žalske lekarne vsako leto organizirajo ob dnevu

zdravja. Aktivno sodeluje v organih Lekarniške zbornice Slovenije, med drugim tudi kot koordinatrica programa farmacevtske skrbi za diabetike. Za uveljavitev projektov farmacevtske skrbi si prizadeva tudi v svojem delovnem okolju s spodbujanjem zaposlenih. Podpira stalno izobraževanje zaposlenih tako s področja aktualnih strokovnih vsebin, kot tudi komunikacijskih veščin.

Kar 8 krat je sodelovala s strokovnimi prispevki v obliki posterjev na mednarodnih kongresih FIP-a ter 6 krat na kongresih Evropskega društva kliničnih farmacevtov. Bila je vabljen predavateljica na simpoziju na Fakulteti za farmacijo. S Slovenskim farmacevtskim društvom je aktivno sodelovala s članki in predavanji s področja pravilne in varne uporabe zdravil. Je soavtorica Priročnika za samozdravljenje, dveh knjižic ob Dnevu slovenskih lekarn: Zdravila in prometna varnost ter Zdravila in samozdravljenje, leta 2012 je predavala na majskem simpoziju SFD v Portorožu.

Magistra Čater si prizadeva za prepoznavnost in ugled stroke v lokalnem okolju, bodisi preko nastopov v medijih, v izobraževalnih oddajah na televiziji, s pisnimi prispevki za časopise ter predavanji predšolskim in šolskim otrokom.

Njeno delo je tesno povezano s Celjsko podružnico, ki jo od 2013 tudi uspešno vodi in zastopa v izvršnem odboru SFD. Že sedmo leto vodi tudi organizacijo strokovno rekreacijskega dogodka – Farma-ski na Rogli, ki vsako leto pritegne okoli 200 članov SFD.

Z rezultati svojega strokovnega in organizacijskega dela je magistra Nataša Čater prepoznana in cenjena v svojem zavodu, v občini Žalec, v lekarniški stroki in širše v slovenskem prostoru in je veliko prispevala za razvoj lekarništva in promocijo farmacevtskega poklica, zato ji SFD podeljuje Minařikovo priznanje.



MINAŘIKOVO PRIZNANJE DIONIZIJ PETRIČ

Dionizij Petrič je poklicno pot začel v javnem zavodu Mestne lekarne, kjer je 10 let opravljal delo farmacevta receptarja v enoti Kamnik, potem je postal vodja podružnice Mengeš, od leta 2005 pa vodi Javni zavod Mestne lekarne kot direktor.

Magister Petrič je že na začetku svoje poklicne poti vlogo lekarniškega farmacevta razumel kot poslanstvo, ki mora služiti človeku in njegovemu zdravju. Njegovo zavzetost za ljudi, ki v lekarni iščejo nasvet za svoje težave, so prepoznali obiskovalci lekarne v Mengšu, ki so se mu leta 1994 v lokalnem domačinskem časopisu javno zahvalili s članekom »Hvala vam, ljudje v belem!«

Kot direktor javnega zavoda se zaveda pomena povezovanja ljudi znotraj zavoda, na občinski ravni in s poslovnimi partnerji. Ne da bi se posebej izpostavljajal, s strpnostjo in medsebojnim razumevanjem gradi poslovne odnose. Uspel je ohraniti enovitost zavoda, kljub številnim zunanjim pritiskom, ki so se v zadnjih letih zelo stopnjevali v različnih oblikah.

V času vodenja zavoda je poskrbel za obnovo in širitev lekarniških enot zavoda. Mag. Petrič je znal spodbuditi svoje sodelavce, da so v lokalnem okolju uspeli umestiti Javni zavod Mestne lekarne Kamnik kot prepoznavno zdravstveno ustanovo, ki svojim obiskovalcem poleg zdravila nudijo strokovno pomoč s svetovanjem. Vedno je podpiral samoiniciativnost zaposlenih, ki so pokazali pripravljenost, da prispevajo k promociji lekarne.

Mag. Dionizij Petrič je član izvršnega odbora Ljubljanske podružnice, kjer z izkušnjami in poznavanjem razmer v stroki, veliko prispeva k oblikovanju programa strokovnih srečanj podružnice. Zelo konstruktivno deluje v nadzornem odboru SFD, katerega član je že sedmo leto, zadnja dva mandata je tudi predsednik nadzornega odbora. V tej



vlogi je z znanji, ki si jih je pridobil pri vodenju in upravljanju javnega zavoda, z nasveti pomagal pri izvajanju poslovanja društva in pri pripravi klasifikacijskega načrta za arhiv SFD, ki bo funkcionalno in zakonsko ustrezen.

Slovenska farmacija, še posebej lekarništvo, se ponaša s številnimi farmacevti, ki so z znanjem in osebnim pristopom pridobili zaupanje in podporo sodelavcev in obiskovalcev lekarn, pa jih v naši sredini le redko opazimo, še manjkrat pohvalimo. Izvršni odbor se je odločil podeliti Minarikovo priznanje magistru Dioniziju Petriču za njegov prispevek k ugledu in prepoznavnosti lekarniške stroke.



MINAŘIKOVO PRIZNANJE MATEJA VELNAR

Specialistka lekarniške farmacije magistra Mateja Velnar, je študij farmacije končala leta 1999 na Fakulteti za farmacijo, Univerza v Ljubljani. Svojo poklicno pot je začela v Pomurskih lekarnah, jo nadaljevala in nadgradila v podjetju Galex in jo danes uspešno nadaljuje tam, kjer je pred 17 leti začela.

Mateja Velnar se je leta 2005 zaposlila v podjetju Galex, v enoti kontrole in zagotavljanja kakovosti. Njena mladostna zagnanost in inovativnost ter dobro poznavanje naprednih tehnologij so obrodili sadove v obliki programa za sproščanje serij zdravil. Istočasno se je podala na pot vzpostavitve računalniško podprtega evidentiranja neželenih učinkov zdravil. Vzpostavila je domišljen sistem farmakovigilance. Leta 2009 je zagovarjala specialistično nalogo z naslovom *Vrednotenje kakovosti farmacevtskih informacij in svetovanje po e-pošti iz vidika uporabnika*. Naloge se je lotila poglobljeno s pomočjo sodobnih statističnih metod.

Leta 2014 se je mag. Velnar vrnila v Pomurske lekarnarne in prevzela vodenje in organizacijo projekta *Lepo pozdravljeni*. Na osnovi tega projekta so v Pomurskih lekarnah leta 2015 uvedli 7 novih kognitivnih storitev. V prvi vrsti tiste, ki so že uveljavljene

v lekarniški stroki (farmacevtska skrb pri hipertenziji in sladkorni bolezni ter pregled uporabe zdravil) in novih (homeopatija, kronično venosko popuščanje, zdrav življenjski slog, astma in kronična obstruktivna pljučna bolezen). Pri izvedbi projekta je magistra Velnar usklajevala in nadzorovala časovne, kadrovske in finančne možnosti. Njeno organizacijsko delo pri tem projektu je močno presešlo obveznosti na delovnem mestu.

Pripravila je osnove za postavitve standardnih operacijskih postopkov in nove storitve predstavila strokovni javnosti. Zasnova je računalniški sistem naročanja pacientov in sistem izmenjave strokovnega gradiva med vsemi zaposlenimi.

Zasnova in nadzorovala je tudi pripravo nove spletne strani *Lepo pozdravljeni*. Mag. Velnar je poskrbela tudi za medijsko odmevnost projekta tako, da je organizirala novinarske konference in pripravljala gradivo za novinarje.

Mag. Velnar je v projekt *Lepo pozdravljeni* vložila ogromno volje, energije in svojega prostega časa in veliko prispevala k promociji lekarniške stroke v Pomurju. Z uvajanjem novih storitev v lekarno svoje sodelavce usmerja v iskanje novih znanj in pridobivanje veščin, ki bodo strokovno delo v lekarni dvignile na novo kakovostno raven, zato ji SFD podeljuje Minařikovo priznanje.



MINAŘIKOVO ODLIČJE PROF. DR. DANIJEL KIKELJ

Danijel Kikelj je diplomiral leta 1978 na UL Fakulteti za farmacijo v Ljubljani, kjer je leta 1983 pod mentorstvom prof. Slavka Pečarja tudi magistriral. Doktoriral je leta 1988 na Fakulteti za farmacijo v Heidelbergu pod mentorstvom prof. Richarda Neidleina. Od leta 1979 je zaposlen na Fakulteti za farmacijo v Ljubljani, kjer je uspešno prehodil pot od asistenta do rednega profesorja za področje farmacevtske kemije, v katerega je bil izvoljen leta 2000. V letih 1991-1992 je nadomeščal C3 profesorja farmacevtske kemije na Fakulteti za farmacijo v Heidelbergu.

V obdobju od 1999-2003 je na Fakulteti za farmacijo opravljal funkcijo prodekana za študijsko področje. Od leta 1999 dalje je vodja raziskovalne skupine in vodja programa *Farmacevtska kemija – načrtovanje, sinteza in vrednotenje učinkovin*.

Prof. Kikelj je slovenski koordinator pri petih projektih Evropskega urada COST že od leta 1999. Eno leto je vodil slovensko-madžarski bilateralni projekt o antitrombotičnih učinkovinah. 4 leta je sodeloval pri evropskem projektu 6. okvirnega programa INTAFAR, ki se je ukvarjal z razvojem novih protimi-

krobnih učinkovin. Prav toliko časa je bil slovenski koordinator pri evropskem projektu 7. okvirnega programa MAREX, znotraj katerega je raziskoval učinke spojin iz morskih virov ter njihovih analogov. Nedavno je pričel sodelovati pri evropskem projektu INTEGRATE, ki spada pod t.i. Evropsko mrežo za usposabljanje v okviru programa Obzorje 2020, katerega cilj je razviti nove inovativne učinkovine z zaviralnim delovanjem na po gramu negativne bakterije.

Velja omeniti, da je bil profesor Kikelj v svoji karieri mentor pri 10 in somentor pri treh zaključenih doktorskih delih, desetih magisterijih, enem specialističnem delu in več kot 60 diplomskih delih. V skoraj štiridesetih letih delovanja je profesor Danijel Kikelj kot visokošolski učitelj, znanstvenik in prodekan Fakultete za farmacijo pomembno prispeval k njenemu uspešnemu razvoju in razcvetu. S predanim raziskovalnim in pedagoškim delom je pomembno doprinesel k uveljavitvi ne le Fakultete za farmacijo, temveč farmacije kot znanstvene discipline v slovenskem prostoru in k njenemu dvigu na razvitemu svetu primerljivo raven.

Profesor Danijel Kikelj ima bogato znanstveno bibliografijo, ki obsega več kot 120 znanstvenih člankov v uglednih mednarodnih in domačih znanstvenih revijah, od tega 7 v prestižni

reviji *Journal of Medicinal Chemistry*, in je avtor oziroma soavtor vrste v tujini podeljenih patentov s področja farmacevtske kemije. Je avtor treh poglavij v treh monografijah v zbirkah *Houben-Weyl*. Leta 2005 je prejel Zoisovo priznanje za pomembne znanstvene dosežke, kar je najvišje priznanje, ki ga lahko prejme znanstvenik za dosežke na področju znanstvenoraziskovalnega dela in razvojne dejavnosti. Profesor Danijel Kikelj sodeluje kot zunanji strokovnjak z Javno agencije Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. Štiri leta je bil član Znanstvenega sveta za naravoslovno matematične vede pri ARRS.

Članstvo v uredniških odborih številnih strokovnih revij s faktorjem vpliva priča o ugledu, ki ga ima prof. Kikelj na področju farmacevtskih kemijskih znanosti.





Profesor Danijel Kikelj je vidni član Slovenskega farmacevtskega društva in številnih drugih društev, s katerimi sodeluje bodisi pri organizaciji strokovnih konferenc ali kot predavatelj. Med najpomembnejšimi dosežki prof. Kiklja velja izpostaviti dejstvo, da je bil med pobudniki za ustanovitev Sekcije za farmacevtsko kemijo, ki jo od leta 2007 tudi zastopa v upravnem odboru Evropske federacije za farmacevtsko kemijo. V okviru EFMC je prof. Danijel Kikelj tudi član strateškega področja za *Vpliv na evropsko znanstveno politiko*. Njegova mednarodna vpetost se odraža tudi v iniciaciji in vodenju številnih bilateralnih sodelovanj. Ob tem velja omeniti, da je bil med ustanovnimi člani mednarodne mreže doktorskega študija Paul Ehrlich MedChem Euro-PhD Network. Tri leta je bil koordinator mednarodne mreže tega doktorskega študija, s čimer je veliko prispeval za primerljivost, odmevnost in mednarodno vpletenost slovenskega izobraževanja v evropskem okolju.

Kot enega pomembnih mejnikov v mednarodnem udejetvo vanju prof. Kiklja lahko izpostavimo organizacijo simpozija 5th Joint Meeting on Medicinal Chemistry leta 2007 v Portorožu. Gre za skupno srečanje držav osrednje Evrope s področja farmacevtske kemije, ki je potekalo pod okriljem Evropske federacije za farmacevtsko kemijo, glavni organizator pa je bila Sekcija za farmacevtsko kemijo SFD. Izvedba zelo

obsežnega strokovnega programa, na katerem je sodelovalo čez 300 udeležencev iz 26 držav, večina med njimi aktivno s predavanjem ali prosto temo, je potekala pod vodstvom prof. Kiklja, kot predsednika strokovno-organizacijskega odbora. Zbornik povzetkov tega simpozija je bil objavljen v posebni izdaji Farmacevtskega vestnika. Poleg tega je profesor Danijel Kikelj sodeloval pri organizaciji še dveh mednarodnih srečanj v Sloveniji: konference 2011 na Bledu in drugega srečanja mednarodne mreže doktorskih študijev Paul Ehrlich 2012 v Ljubljani.

S svojim delom v številnih strokovnih organizacijah doma in v tujini je veliko prispeval k promociji slovenske farmacevtske znanosti.

Prof. Danijela Kiklja poznamo kot široko razgledanega strokovnjaka in izvrstnega pedagoga ter osebo, katere prodoren značaj je tlakoval uspešno pot slovenske farmacije. Svoje poslanstvo rednega profesorja in člana SFD je opravljal in še vedno opravlja nadpovprečno uspešno, rezultati njegovega dela pa so pustili neizbrisen pečat v slovenskem in še zlasti mednarodnem okolju. Zavoljo navedenih dejstev se je izvršni odbor SFD odločil, da za leto 2016 podeli Minařikovo odličje prof. dr. Danijelu Kiklju.





Prejemniki priznanj 2016



Prejemniku odličja je čestital tudi predsednik uprave Krka d.d. Novo mesto, gospod Jože Colarič, ki je na letošnjem simpoziju sodeloval tudi kot predavatelj. Gospod Colarič je častni član Slovenskega farmacevtskega društva.



Kolegi iz Kemofarmacije čestitajo Nataši Čater



Program sta popestrila plesalca Mateja Juvan in Aljoša Dujmič, plesalca in učitelja tanga v plesnem studiu Moj korak



Čestitke Dioniziju Petriču s strani kolegov iz lekarn



Mateja Velnar s članicami Pomurske podružnice



Udeleženci prireditve so z zanimanjem spremljali program

IN MEMORIAM MARTA HARI

Poslovala se je
kolegica

MARTA HARI,
magistra farmacije



Naj v spomin nanjo na kratko opišem njeno življenje, delo in delovanje.

Marta se je rodila 10. decembra 1946 v Križevcih v Prekmurju. Po zaključenih 4 razredih osnovne šole v Križevcih, je leta 1957 nadaljevala šolanje na gimnaziji v Murski Soboti. V tem času je igrala tudi v rokometni ekipi. Maturo je opravila leta 1965. nato pa se je vpisala na Farmaceutsko fakulteto v Ljubljani in diplomirala leta 1969. V času študija je aktivno delovala v Sekciji študentov farmacije.

Po diplomi se je zaposlila v Lekarni Miklošič v Ljubljani, nato pa smo jo povabili v Tovarno Lek, v obrat proizvodnje injekcij, kjer je prevzela mesto tehnologinje za pripravo injekcij. Leta 1976 je prevzela vodenje celotnega obrata. Leta 1985 je bila za svoje delo, za stalno in tvorno sodelovanje pri razvoju novih tehnologij sterilnih izdelkov, za preiščeno organizacijo dela v obratu, velikokrat v treh izmenah, odlikovana z Medaljo za zasluge za narod.

Bogate izkušnje in najnovejša znanja s področja tehnologije sterilnih injekcij, tudi tistih, pripravljenih z liofilizacijo, je kasneje s pridom uporabila na novem delovnem mestu. Od leta 1991, ko je zapustila delo v proizvodnji, je bila zadolžena za pripravo dokumentacije za aseptično pripravljene sterilne izdelke za registracijo v Jugoslaviji in drugih državah, kamor je Lek izvažal svoje izdelke. Upokojila se je leta 2007.

Ves čas, po preselitvi v Ljubljano, so bile rože vseh vrst njeno posebno veselje, prav tako tudi zelenjavni vrt. Oboje je s srcem obdelovala in se tako tudi sproščala v stiku z zemljo in naravo. V prostem času in med dopusti pa sta s partnerjem Jožetom veliko potovala, spoznavala predvsem Evropo in Sredozemlje, pogosto sta zahajala na koncerte

klasične glasbe. Živela je polno in bogato kulturno življenje, ki ga je bolezen v zadnjih dveh letih, žal, onemogočila.

Sodelavke in sodelavci, ki smo z njo preživeli veliko delovnih let, smo jo spoštovali in imeli radi, saj je bila vedno pripravljena tvorno sodelovati. Tudi po upokojitvi smo se občasno srečevali. Takrat je imela Marta tudi veliko veselja z zidavo počitniške hiške v Slovenski Istri, ki sta jo začela graditi skupaj z dolgoletnim partnerjem.

Spominjali se je bomo še dolgo, ostala bo z nami v mislih in besedah, ko se bomo, upokojenke in upokojenci Leka, spet srečali.

*Mag. Milena Lešnjak, mag. farm., spec.,
v imenu sodelavcev iz Leka*





Pot do zdravja

Naši cilj so zdravi in srečni ljudje. Smo veletrgovca za prodajo zdravil z najširšo ponudbo izdelkov za humano in veterinarsko medicino v Sloveniji. Odlikujejo nas hitrost, varnost in zanesljivost. Svoje delo opravljamo srčno in predano. Prav zaradi tega nam zaupajo številne lekarnice in bolnišnice ter druge zdravstvene in veterinarske ustanove.

Zavedamo se, da nam prihodnost ponuja nešteto izzivov. Premagamo jih lahko z nenehnim izpopolnjevanjem. S kakovostnimi storitvami in s široko izbiro zdravil ter drugih izdelkov bomo zaupanje svojih kupcev opravičevali tudi v prihodnje!

01 470 98 00 | www.kemofarmacija.si



Prebavne težave? Vzemite Iberogast®



Moč zelišč za zdravo prebavo



Za zdravljenje:

- ▶ Bolečin/krčev v trebuhu
- ▶ Polnosti
- ▶ Napihnjivosti



Iberogast®

* Wagner H. Multitarget therapy –
The future of treatment for more than just functional dyspepsia.
Phytomedicine 13(2006) SV 122–129.

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

Sestava: 1 mililiter raztopine vsebuje: tekoči ekstrakt sveže zeli in korenine obrečnega grenika (*Iberis amara* L., *herba et radix*) (1 : 1,5–2,5), ekstrakcijsko topilo: 50-odstotni (V/V) etanol 0,15 ml; tekoči ekstrakt korenine zdravilnega gozdnega korena (angelike) (*Angelica archangelica* L., *radix*) (1 : 2,5–3,5), ekstrakcijsko topilo: 30-odstotni (V/V) etanol 0,10 ml; tekoči ekstrakt cveta prave kamilice (*Matricaria chamomilla* L., *flos*) (1 : 2,0–4,0), ekstrakcijsko topilo: 30-odstotni (V/V) etanol 0,20 ml; tekoči ekstrakt plodu navadne kumine (*Carum carvi* L., *fructus*) (1 : 2,5–3,5), ekstrakcijsko topilo: 30-odstotni (V/V) etanol 0,10 ml; tekoči ekstrakt plodu pegastega badlja (*Silybum marianum* L. Gaertn., *fructus*) (1 : 2,5–3,5), ekstrakcijsko topilo: 30-odstotni (V/V) etanol 0,10 ml; tekoči ekstrakt lista navadne melise (*Melissa officinalis* L., *folium*) (1 : 2,5–3,5), ekstrakcijsko topilo: 30-odstotni (V/V) etanol 0,10 ml; tekoči ekstrakt lista poprove mete (*Mentha x piperita* L., *folium*) (1 : 2,5–3,5), ekstrakcijsko topilo: 30-odstotni (V/V) etanol 0,05 ml; tekoči ekstrakt zeli krvavega mlečka (*Chelidonium majus* L., *herba*) (1 : 2,5–3,5), ekstrakcijsko topilo: 30-odstotni (V/V) etanol 0,10 ml; tekoči ekstrakt korenine golostebelnega sladkega korena (*Glycyrrhiza glabra* L., *radix*) (1 : 2,5–3,5), ekstrakcijsko topilo: 30-odstotni (V/V) etanol 0,10 ml. Zdravilo vsebuje 31 vol. % etanola. **Indikacije:** zdravljenje funkcionalnih in z motiliteto povezanih gastrointestinalnih motenj, kot sta funkcionalna dispepsija in sindrom razdražljivega črevesja ter za podporno simptomatsko zdravljenje gastritisa. **Odmernjevanje in način uporabe:** Če ni predpisano drugače, naj bolnik vzame zdravilo Iberogast z nekaj tekočine, pred obrokom ali med njim, v skladu s spodnjimi navodili. Odrasli in mladostniki od 13. leta dalje: 20 kapljic (1 ml) trikrat dnevno. Pediatrska populacija: Otroci od 6. do 12. leta: 15 kapljic (0,75 ml) trikrat dnevno. Uporaba pri otrocih, mlajših od 6 let, ni priporočljiva. Če se bolnikove težave ne izboljšajo oziroma če zdravljenje z zdravilom Iberogast po 7 dneh ni uspešno, se mora posvetovati z zdravnikom. Po izključitvi resnih bolezni lahko bolnik jemlje zdravilo Iberogast brez omejitve trajanja terapije. Dolžina zdravljenja je odvisna od vrste, izrazitosti in razvoja obolenja. **Kontraindikacije:** preobčutljivost na katerokoli rastlino, ki jo vsebuje zdravilo Iberogast, oziroma katerokoli rastlino iz istih družin, etanolne ekstrakte teh rastlin. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Zaradi pomanjkanja izkušenj uporaba zdravila Iberogast ni priporočljiva pri otrocih, mlajših od 6 let. To zdravilo vsebuje 31 vol. % etanola, to je do 240 mg na odmerek, kar ustreza 6,2 ml piva oziroma 2,6 ml vina na odmerek. Škodljivo je za tiste, ki trpijo za alkoholizmom. Na vsebnost etanola morajo biti pozorne nosečnice in doječe matere, otroci in skupine z velikim tveganjem, kot so bolniki z jetrnimi obolenji ali epilepsijo. Če se bolnikove težave ne izboljšajo oziroma če zdravljenje z zdravilom Iberogast po 7 dneh ni uspešno, se mora posvetovati z zdravnikom. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Medsebojno delovanje z drugimi zdravili ni znano. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ker ni dovolj podatkov o varnosti zdravila med nosečnostjo in med dojenjem, uporabe v teh obdobjih ne priporočamo. Podatki o vplivu zdravila Iberogast na plodnost niso na voljo. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Če se bolnik drži predpisane odmerjanja, vpliv zdravila na zmanjšanje sposobnosti upravljanja vozil in strojev ni znan niti ni pričakovan. **Neželeni učinki:** Zelo redko se pri osebah s predispozicijo za alergije pojavljajo alergijske reakcije, kot so srbenje, oteženo dihanje in kožne reakcije. V primeru preobčutljivostnih reakcij naj bolniki prenehajo jemati zdravilo Iberogast. **Način in režim izdaje:** Izdaja zdravila je brez recepta v lekarnah in specializiranih prodajalnah. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Bayer d.o.o., Bravničarjeva 13, 1000 Ljubljana. **Datum zadnje revizije besedila:** 22.11.2013 **Datum priprave informacije:** januar 2016