



Farmaceutski vestnik 1



Š T 1 . A P R I L 2 0 1 2 . L E T N I K 6 3

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE · PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

FD

FARMACEVTIKA - DENTAL

Oskrbujemo
lekarne,
bolnišnice,
zdravstvene
domove in
veterinarske
ustanove
po Sloveniji
z zdravili,
zdravstvenim
materialom
in dentalnimi
izdelki



FARMADENT

FARMADENT d.o.o.
Minařikova ulica 6, 2000 Maribor

Telefon:
Fax:
E-mail:

+386 2 450 28 11
+386 2 462 20 52
info@farmadent.si

Farmaceutski vestnik

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE • PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

Š T . 1 • A P R I L 2 0 1 2 • L E T N I K 6 3

Odgovorni urednik

Borut Štrukelj

Gostujoči odgovorni urednik

Aleš Mrhar

Častni glavni urednik

Aleš Krbavčič

Glavna urednica

Petra Slanc Može

Uredniški odbor

Janja Marc
Lucija Peterlin Mašič
Alenka Rutar Pariš
Andrijana Tivadar
Jurij Trontelj
Matjaž Tuš

Izdajateljski svet

Mira Abazovič
Mitja Kos
Polonca Fiala
Katja Razinger
Sonja Rupret
Tanja Šegula
Anamarija Zega

Naslov uredništva / Address of the Editorial Office:

Slovensko farmacevtsko društvo,
Dunajska 184a, 1000 Ljubljana, Telefon (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

Naklada: 3.400 izvodov

Farmaceutski 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.

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

Letnik 2012 sofinancira Javna agencija za knjigo
Republike Slovenije.

UVODNIK

Pred vami je prva številka Farmaceutskega vestnika v letu 2012, ki prinaša prispevke, katerih vsebine bodo predstavljene na 2. Simpoziju Sekcije kliničnih farmacevtov SFD aprila 2012 z naslovom »Bolečina«. Prispevki prinašajo odgovore na vprašanje, kako optimizirati zdravljenje akutne, kronične in paliativne bolečine z zdravili, ko je indicirano farmakološko zdravljenje. Avtorji prispevkov so tako kot v primeru 1. Simpozija v veliki večini specialisti klinični farmacevti, ki delajo v izvirnem kliničnem okolju, imajo dostop do bolnikov in delujejo v interdisciplinarnih timih. Na ta način dnevno pridobivajo izkušnje, kar v povezavi z njihovim znanjem nedvomno prinaša dodano vrednost v naš zdravstveni sistem. Problem bolečine je zelo velik in farmacevtska stroka s temi prispevki nakazuje poti, preko katerih je možno ta problem bolje obvladovati, v korist bolnika in zdravstvenega sistema. To je še toliko bolj pomembno v sedanjem trenutku, ko se je nujno potrebno izogniti linearnim posegom v postopku racionalizacije zdravstva. Stroke, tudi farmacevtska, so dolžne predlagati rešitve, ki bodo po eni strani bolje izkoristile strokovni potencial, po drugi strani pa prinašale večjo korist za bolnike ob enakih ali celi manjših stroških. Farmaceutska stroka v zadnjih letih intenzivno in kontinuirano razvija in ponuja rešitve, kako farmacevta kot strokovnjaka za zdravila in zdravljenje z zdravili umestiti v zdravstveni sistem, da bi bistveno bolj kot do sedaj prispeval h kakovosti javnega zdravstva na vseh treh nivojih. Te aktivnosti močno podpira tudi Razred za medicinske vede Slovenske akademije znanosti in umetnosti in Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko, zato tisti, ki sedaj sprejemajo odločitve, tega ne bi smeli spregledati. Pričujoča številka Farmaceutskega vestnika je s svojimi vsebinami in nakazanimi rešitvami vzorčen primer, ki bi mu bodo v kratkem slediti tudi drugi.

V okviru preglednih znanstvenih člankov, ki jih v Farmaceutskem vestniku lahko spremljate, pa tokrat objavljamo obsežen, integriran pristop iskanja spojin vodnic naravnega izvora z uporabo eksperimentalnih in računalniško podprtih metod, ki so jih razvili na Kemijskem inštitutu v povezavi s Fakulteto za farmacijo. Skratka, številka FV, ki je pred vami, nudi obilo informativnega in izobraževalnega gradiva, zato sva prepričana, da se bo za vsakega, znanja in novosti željnega farmacevta našlo kaj zanimivega.

Gostujoči urednik: prof. dr. Aleš Mrhar

Odgovorni urednik: prof. dr. Borut Štrukelj

Vsebina

Pregledni znanstveni članki – Review scientific articles

Janez Toni

Patofiziološki vidiki bolečine
Pathophysiological aspects of pain

3

Mojca Kerec Kos

Zdravila za zdravljenje bolečine
Analgesic drugs

6

Nataša Faganeli

Zdravljenje in vodenje akutne pooperativne bolečine
Acute postoperative pain management

10

Doris Haider

Pediatric Pain Management
Bolečina pri pediatričnih bolnikih

14

Sonja Močnik Rožnik

Analgezija v nosečnosti, med porodom in v času dojenja
*Analgesia in pregnancy during labour
and breast feeding*

15

Alenka Premuš Marušič

Sheme zdravljenja pri kronični bolečini in glavni
mehanizmi interakcij z analgetiki
*Treatment algorithms in chronic pain and mechanism
of interactions with analgesics*

21

Maja Petre

Prilagajanje odmerjanja analgetikov glede
na ledvično in jetrno funkcijo
*Dose adjustment of analgesics in kidney
or liver impairment*

28

Maja Jošt

Neželeni učinki analgetikov, ekvianalgetični
odmerki in prilagajanje terapije
*Side effects of analgesics and titration
of pain management*

33

Ervin Strbad

Ali depresija boli?
Does depression hurts?

38

Barbara Kolarič

Zdravljenje bolečine pri revmatoidnem artritisu
Pain management in rheumatoid arthritis

40

Monika Sonc

Zdravljenje bolečine paliativnega bolnika
Pain treatment in the palliative patient

44

Andreja Eberl

Analgetične raztopine pri zdravljenju
paliativnega bolnika
*Analgesic solutions for the treatment of the palliative
patient*

51

Marko Jukič, Andrej Perdih, Tomaž Šolmajer

Integriran pristop iskanja spojin vodnic naravnega
izvora z uporabo eksperimentalnih in računalniško
podprtih metod
*Integrated approach in the search of novel natural
products as lead compounds using experimental
and computer-based approaches*

54

Novice iz sveta farmacije

64

Patofiziološki vidiki bolečine

Patophysiological aspects of pain

Janez Toni

Povzetek: V prispevku so predstavljeni patofiziološki mehanizmi nastanka bolečine: tansdukcija, transmisija, modulacija, percepcija in senzitivacija. Poznavanje patofizioloških procesov pri nastanku bolečine je pomembno za razumevanje delovanja zdravil. Obravnavani so tudi mehanizmi delovanja najpogosteje uporabljenih protibolečinskih zdravil ter različni načini ocenjevanja bolečine.

Ključne besede: bolečina, patofiziologija, mehanizmi delovanja, delitev bolečine, ocenjevanje bolečine.

Abstract: This article summarizes the pathophysiological mechanisms of pain: tansduction, transmission, modulation, perception and sensitization. A basic understanding of the pathophysiology of pain is essential for the understand of the mechanism of drug action. The mechanism of action of commonly used pain medication is also discussed as well as different methods of pain assessment.

Keywords: pain, pathophysiology, mechanism of action, pain classification, pain assessment.

1 Uvod

Bolečina je neprijetna čutna in čustvena zaznava, povezana z dejansko ali potencialno poškodbo tkiva. Bolečina je občutek, ki je vedno neprijeten. Izkušnje posameznika, ki so podobne bolečini, vendar niso neprijetne, ne bi smeli imenovati bolečina. Nekateri posamezniki tožijo za bolečinami ob odsotnosti poškodbe, okvare tkiva ali prisotnosti patofizioloških razlogov, ki bi jo povzročali. Navadno ne moremo razlikovati občutka od tistega, ki nastopi ob dejanski poškodbi tkiva. Če svojo izkušnjo dojemajo kot bolečino in o njej na tak način tudi poročajo, jo moramo kot tudi obravnavati. Nezmožnost verbalnega komuniciranja ne pomeni, da posameznik ne čuti bolečine. (1, 2)

Občutenje bolečine je posledica kompleksnih interakcij med perifernim in centralnim živčnim sistemom (CŽS). Bolečinski dražljaj, ki je fizični, psihološki ali kombinacija obeh, povzroči sproščanje tako ekscitatornih kot inhibitornih živčnih prenašalcev v živčevju. Na samem mestu poškodbe pride do sproščanja bolečinskih prenašalcev in vnetja. Temu sledi aktivacija živčnih končičev, ki prenesejo informacijo o bolečini v CŽS. Občutek bolečine je sestavljen iz naslednjih procesov: transdukcija, transmisija, modulacija in percepcija. Na te procese lahko vpliva senzitivacija. (2)

2 Transdukcija

Transdukcija je prevajanje bolečinskih dražljajev v električne na perifernih receptorjih za bolečino, nociceptorjih. Nociceptorji so prosti živčni končiči, ki se nahaja v koži, mišicah in visceri, telesa pa imajo v ganglijih. Dražljaj, ki sproži transdukcijo je lahko mehanski, kemični ali termični. Hkrati se iz poškodovanega tkiva sproščajo snovi, ki aktivirajo ali senzitivirajo nociceptorje: histamin, bradikinin, serotonin, prostaglandini, kalij in substanca P. Serotonin uravnava tudi sproščanje nekaterih neuropeptidov (substanca P, CGRP (ang. *calcitonin gene-related protine*) in neurokinin

A) na periferiji, ki povzročajo nevrogeno vnetje. Nociceptorji imajo visok prag vzdražnosti, se slabo adaptirajo in se lahko senzitivirajo. (2)

3 Transmisija

Transmisija je prenašanje električnih signalov po nevronskih membranah. Dražljaji, ki sprožijo bolečino, in snovi, ki senzitivirajo nociceptorje, spremenijo prepustnost membran (povzročijo vstop natrijevih in izstop kalijevih ionov) in povzročijo depolarizacijo nevronov. Električni impulzi se prevajajo do zadajšnjega roga hrbtenjače po dveh različnih tipih aferentnih živčnih vlaken: mieliniziranih A δ -vlaknih in nemieliniziranih C-vlaknih. (2)

Prevajanje po mieliniziranih vlaknih sproži mehanični ali termični dražljaj. Prevajanje po teh vlaknih je hitrejše. V zadajšnjem rogu povzročijo sproščanje ekscitatornih aminokislin (npr. glutamata), ki aktivirajo AMPA receptorje. Prevajanje po A δ -vlaknih povzroča občutek ostre, zbadajoče bolečine. (2)

Prevajanje po nemieliniziranih vlaknih sproži mehanični, termični ali kemični dražljaj in je počasnejše kot po mieliniziranih vlaknih. V zadajšnjem rogu hrbtenjače povzroči sproščanje aminokislin (glutamata, aspartata) in peptidov (substance P, neurokinina, somatostatina, galanina in CGRP-a). Prevajanje po C-vlaknih povzročaj topo, pekočo bolečino, ki jo je težko lokalizirati. Pojavi se kasneje kot bolečina, ki jo prenašajo A δ -vlakna.

Po aktivaciji receptorjev v zadajšnjem rogu hrbtenjače potujejo električni signali po spinotalamični poti v talamus, od tam pa naprej v možgansko skorjo in druge predele v možganih. (2)

4 Modulacija

Modulacija prevajanja bolečinskega dražljaja nastopi v zadajšnjem rogu hrbtenjače, med descendntnimi inhibitornimi kanali, ki prihajajo iz

talamusa in možganskega debla, in internevroni. Nevroni, ki izhajajo iz talamusa in možganskega debla, sproščajo inhibitorne živčne prenašalce (noradrenalin, serotonin, GABA, glicin, endorfini in enkefalini), ki zavirajo ekscitatorne živčne prenašalce iz primarnih aferentnih vlaken. (2)

5 Percepcija

Percepcija bolečine je rezultat kompleksne kaskade, kjer so poleg nociceptivnih procesov vključeni tudi psihološki in čustveni odzivi, ki vplivajo na zaznavo bolečine. Kombinirano zdravljenje bolečine, ki vključuje tako uporabo zdravil kot tudi kognitivno-vedenjske strategije, je zato boljše kot uporaba samo ene strategije. (1, 2)

6 Senzitivizacija

V normalnih pogojih so ekscitatorni in inhibitorni živčni prenašalci v ravnovesju. Spremembe v ravnovesju, ki se zgodijo na periferiji ali v CŽS, lahko privedejo v prekomerne odzive in senzitivizacijo. Primer prekomernega odziva sta hiperalgezija in alodinija. Osnova za to je v različnih vrstah nociceptorjev in njihovi aktivaciji. (1, 2, 5)

Nekateri nociceptorji na periferiji se odzovejo na močan mehanski dražljaj, drugi pa ne. Slednji, t.i. tihi nociceptorji, pa se lahko senzitivizirajo ob izpostavitvi prostaglandinom, bradikininu, serotoninu, histaminu, adenozin trifosfatu in citokinom. Ob tej senzitivizaciji se aktivirajo tudi pri blagih mehanskih dražljajih. (2)

Nekateri nociceptorji se aktivirajo samo pri bolečinskih dražljajih, drugi pa se poleg tega aktivirajo tudi pri periferni mehanski stimulaciji. Pri kronični bolečini postanejo ti drugi, normalno neaktivirani nevroni, visoko odzivni na šibke dražljaje. Tako lahko že nežen dotik ali spremembe v zunanji temperaturi povzročijo bolečinski dražljaj. (2)

V mehanizmu nastanka kronične bolečine je vključena tudi spremenjena aktivnost receptorjev v zadajšnjem rogu hrbtenjače. Ob normalni stimulaciji v zadajšnjem rogu hrbtenjače se aktivirajo AMPA receptorji, ki signal posredujejo naprej po spinotalamični progi. NMDA receptorji se ob normalni transmisiji ne aktivirajo, ker jih zavira magnezij. V primeru, da je dražljaj dovolj močan in ne preneha, se zaradi različnih dejavnikov odstrani magnezijeva zavora in NMDA receptorji se aktivirajo. Ti receptorji povzročajo kronično bolečino. V začetku je aktivnost NMDA receptorjev šibkejša, s časom pa se poveča tako število kot odziv nociceptivnih nevronov v zadajšnjem rogu hrbtenjače. Ta proces se lahko nadaljuje tudi po prenehanju stimulacije iz periferije. Pri vztrajanju signalov iz periferije pride tudi do vzdraženja ostalih receptorjev v bližini. (2, 5)

7 Mehanizmi delovanja protibolečinskih zdravil v povezavi s patofiziologijo bolečine

Nesteroidni antirevmatiki (NSAR) zavirajo nastanek prostaglandinov, za katere se domneva, da na periferiji povzročajo senzitivizacijo. Mehanizem centralnega protibolečinskega delovanja NSAR ni točno poznan, vključeval pa naj delovanje na receptorjih za substanco P neurokininskega tipa-1, NMDA receptorje ter inhibicijo prostaglandinov v CŽS. (2, 3)

Opioidi delujejo na enega ali več tipov ali podtipov opioidnih receptorjev. V hrbtenjači je največ opioidnih receptorjev okrog terminalnih območij C-vlaken v zadajšnjem rogu in substanci gelatinosi. Največ je μ -receptorjev, ki pa se nahajajo tudi na aferentnih delih primarnih nevronov. Opioidi povzročajo analgezijo preko treh glavnih mehanizmov:

- presinaptično zavirajo sproščanje vnetnih prenašalcev iz terminalnih delov aferentnih C-vlaken,
- postsinaptično zavirajo aktivnost v izhodnih nevronih, internevronih in dendritih,
- zavirajo nevronske aktivnosti preko gama-aminobutirne in enkefalinskih nevronov v substanci gelatinosi. (2, 3)

Glukokortikoidi so uporabni pri lajšanju bolečine, ki je posledica edemov in vnetja v hrbtenjači ali CŽS, refraktorni nevropatški bolečini in kostni bolečini. Poleg tega imajo tudi nekatere druge učinke, ki pripomorejo k izboljšanju počutja posameznih bolnikov z bolečino (izboljšanje razpoloženja, antiemetični učinek, stimulacija apetita). (2, 3)

Antidepresivi se uporabljajo predvsem pri nevropatški bolečini. Analgetični učinek dosežejo pri odmerkih, nižjih od antidepresivnih. Njihov učinek naj bi bil posledica zaviranja ponovnega privzema noradrenalina, antagonističnega delovanja na receptorje za histamin in NMDA receptorje, zaviranje α -adrenergičnih receptorjev ali zaviranje aktivnosti C-vlaken v hrbtenjači. (2, 3, 4)

Antiepileptiki imajo različne mehanizme protibolečinskega delovanja:

- zaviranje natrijevih kanalov povzroča manjšo vzdražnost nevronov (fenitoin, karbamazepin, lamotrigin),
- zaviranje izločanja glutamata in ekscitatornih aminokislin (lamotrigin),
- zviševanje koncentracije GABA (valproat),
- zaviranje napetostnih kalcijevih kanalčkov, ki prenašajo signale, sprožene z aktivacijo NMDA receptorjev (gabapentin, pregabalin). (4)

Lokalni anestetiki zavirajo povečano vzdražnost, ki nastane po senzitivizaciji. Mehanizem delovanja je nespecifično zaviranje natrijevih kanalčkov ter zaviranje aktivnosti, ki jo povzroči glutamat v zadajšnjem rogu hrbtenjače. (4)

Ketamin deluje protibolečinsko preko zaviranja NMDA receptorjev. (2)

8 Delitev bolečine

Akutna bolečina nastopi takoj ob poškodbi tkiva in je koristna, saj nas opozarja na poškodbo. Takšna bolečina navadno preneha, ko se poškodovano tkivo pozdravi. Bolečina postane kronična, če je prisotna dlje kot je pričakovano čas zdravljenja poškodbe ali se ne odziva na zdravljenje glede na pričakovanja. Po izvoru je lahko nociceptivna, nevrogena, psihiatrična ali idiopatska. Z vidika izbire strategije zdravljenja je pomembno, ali je bolečina povezana z rakom ali ne, in, kakšen je njen izvor. (2, 6, 7)

Bolečina, ki je posledica rakave bolezni, je lahko akutna, intermitentna ali konstantna. Vzrok je navadno vraščanje tumorja v tkivo, poleg tega pa k občutku bolečine doprinesejo poškodbe živcev, kemoterapija, radioterapija in operacije. (2)

9 Ocenjevanje bolečine

Zdravljenje bolečine se mora začeti s pravilno oceno bolečine. Poznati moramo trajanje, lokacijo in tip bolečine. Jakost bolečine v praksi pogosto

merimo z uporabo bolečinskih lestvic, ki jih prilagodimo zmožnosti komuniciranja bolnikov. Upoštevati moramo tudi dejavnike, ki okrepijo oziroma ublažijo bolečino. Bolečina je subjektivni občutek, zato verjamemo bolniku. Če je le možno, naj bolečino ocenjuje bolnik. (2, 8)

Za vsakdanje ocenjevanje bolečine so primerne vizualne analogne lestvice (VAL), numerične analogne lestvice (NAL) ali opisne lestvice. Vizualne lestvice predstavlja 10 centimetrov dolga črta, kjer je na skrajni levi strani stanje brez kakršnihkoli bolečin, na skrajni desni pa najhujša predstavljiva bolečina. Bolnik na omenjeni črti pokaže jakost bolečine. Numerične lestvice temeljijo na oceni bolečine na lestvico od 0 do 10, kjer 0 predstavlja stanje brez bolečine, 10 pa najhujšo predstavljivo bolečino. Opisne lestvice temeljijo na opisu bolečin z naslednjimi izrazi: brez bolečine, blaga bolečina, srednje močna bolečina, močna bolečina, zelo močna bolečina. (2, 8)

Starost in omejeno komuniciranje bolnikov ali kognitivne težave otežujejo samoporočanje o bolečini. V teh primerih opazujemo bolnika in smo pozorni na znake bolečine ali nelagodja (izrazi na obrazu, premiki telesa, glasovni znaki,...). Ti drugi znaki kažejo na prisotnost bolečine, ne moremo pa ocenjevati njene stopnje (2,8).

Priporočljivo je redno spremljanje jakosti bolečine. K vodenju bolnika z bolečino nam pomagajo dnevniki, kamor vpisujemo jakost bolečine. (8)

10 Namen in cilji zdravljenja bolečine

Cilj zdravljenja bolečine je bolečino preprečiti oziroma jo omejiti na še sprejemljivo. Neustrezno obravnavana bolečina povzroča nezmožnost

opravljanja normalnih vsakodnevnih aktivnosti, nespečnost, depresijo in izgubo apetita kar vse vodi k zmanjšanju kakovosti življenja. Nezdravljena bolečina lahko povzroči tahipnejo, tahikardijo, povečanje aktivnosti simpatika in oslabitev imunskega sistema posameznika. Cilji zdravljenja bolečine se razlikujejo glede na to, ali je bolečina posledica rakave bolezni ali ne. Končni cilj zdravljenja bolečine, odsotnost vseh bolečin, ni vedno dosegljiv. Bolniku pogosto največ pomeni, da lahko sam nadzoruje bolečino in v primeru prehude bolečine dobi zdravilo, ki mu jo bo olajšalo. (2, 6, 7)

11 Literatura:

1. www.iasp-pain.org, dostop 19.2.2012.
2. Koda-Kimble MA, Young LY, Alldredge BK, Corelli RL, Guglielmo BJ, Kradjan WA, Williams BR: Applied Therapeutics: The Clinical Use Of Drugs, 9th Edition. 2009 Lippincott Williams & Wilkins.
3. www.medicinescomplete.com, dostop 19.3.2012
4. Ryder SA, Stannard CF: Treatment of chronic pain: antidepressant, antiepileptic and antiarrhythmic drugs. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain. 2005 Volume 5, Number 1.
5. Peterenko AB, Yamakura T, Baba H, Shimoji K: The Role of N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) Receptors in Pain: A Review. Anesth Analg 2003; 97:1108-16.
6. Lahajnar-Čavlovič S, Krčevski-Škvarč N, Stepanovič A, Čufer T: Usmeritve za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom. Zdrav Vestn 2008; 77: 7-12.
7. Krčevski-Škvarč N, Godec M, Cesar-Komar M, Lahajnar S, Pirc J, Salihovič M, Šarman M, Vrabl Ž, Zupančič M: Usmeritve za uporabo opioidov pri bolnikih s kronično bolečino, ki ni posledica rakave bolezni. Zdrav Vestn 2007; 76: 381-7.
8. Ripamonti CI, Bandieri E, Roila F et al: Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology 2011; 22 (Supplement 6): vi69-vi77.

Zdravila za zdravljenje bolečine

Analgesic drugs

Mojca Kerec Kos

Povzetek: Pri zdravljenju bolečine izberemo analgetik glede na jakost in vrsto bolečine. Na izbiro ustreznega analgetika vplivajo tudi njegove farmakokinetične lastnosti ter farmacevtske oblike, ki so pri posamezni učinkovini na razpolago. Poleg neopiodnih analgetikov, kamor sodijo nesteroidni antirevmatiki in paracetamol, imajo pomembno vlogo pri zdravljenju bolečine opioidni analgetiki.

Ključne besede: nesteroidni antirevmatiki, paracetamol, opioidi

Abstract: In the management of pain analgesic drugs are chosen regarding the intensity and type of pain. The selection of analgesic drug depends on pharmacokinetic properties of the drug and available pharmaceutical dosage forms. Beside non-opioid analgesics (non-steroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen), opioid analgesic drugs have an important role in the treatment of pain.

Keywords: non-steroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, opioid analgesics

1 Stopenjsko zdravljenje bolečine

Svetovna zdravstvena organizacija priporoča za zdravljenje bolečine tristopenjsko shemo, pri čemer izberemo analgetik glede na jakost in vrsto bolečine ter glede na vzrok za bolečino (preglednica 1). Zdravila se uvajajo stopenjsko in sicer se najprej uporabi neopiodne analgetike in če ti ne zadostujejo, jih zamenjamo ali dodamo šibke opioide. V primeru, da tudi šibki opioidi ne zadoščajo, uporabimo močne opioide. Na vseh stopnjah zdravljenja nevropatske bolečine uporabimo še dodatna zdravila, npr. antidepresive, antiepileptike. Omenjena priporočila so v osnovi namenjena zdravljenju bolečine pri bolnikih z rakom, vendar se vedno bolj uporabljajo tudi pri zdravljenju nemaligne bolečine (1-3).

V zadnjem času potekajo razprave o smiselnosti druge stopnje v shemi za zdravljenje bolečine. V nekaterih raziskavah so namreč podvomili o uspešnosti zdravljenja kronične bolečine s šibki opioidi in predlagali direkten prehod na močne opioide. V raziskavah so tudi ugotovili, da so majhni odmerki močnih opioidov enako učinkoviti in nimajo bolj izraženih neželenih učinkov kot veliki odmerki šibkih opioidov z dodatkom nesteroidnih antirevmatikov. Predvsem v paliativni oskrbi, kjer se lahko zaradi napredovanja bolezni jakost bolečine hitro stopnjuje, nekateri zdravniki uvedejo močan opioid brez predhodne uporabe šibkega opioida (2-4).

2 Neopiodni analgetiki

V to skupino sodijo nesteroidni antirevmatiki (NSAR), paracetamol in metamizol. Velika prednost neopiodnih učinkovin je, da ne povzročajo odvisnosti in tolerance, glavno omejitev pri njihovi uporabi pa predstavlja dejstvo, da z večanjem odmerka neopiodnega analgetika ne povečujemo protibolečinskega učinka, stopnjujejo pa se neželeni učinki (1).

NSAR so široko uporabljani analgetiki pri bolnikih z akutnimi in kroničnimi mišično-skeletnimi obolenji. Ireverzibilno zavirajo ciklooksigenazo, ki sodeluje pri nastajanju prostaglandinov. Pri uporabi enkratnega odmerka je analgetičen učinek NSAR in paracetamola primerljiv. Pri kronični uporabi večjih odmerkov delujejo NSAR analgetično in protivnetno, zato je njihova uporaba smiselna pri zdravljenju bolečine, ki je povezana z vnetjem. Med posameznimi NSAR obstajajo majhne razlike v samem protivnetnem učinku, medtem ko so razlike med posameznimi bolniki v odzivu na zdravljenje ter v pojavu neželenih učinkov velike. Dolgotrajna uporaba NSAR je problematična zaradi draženja sluznice prebavil ter vpliva na ledvično funkcijo in strjevanje krvi (1, 5).

Selektivni zaviralci ciklooksigenaze-2 (koksibi) vplivajo specifično le na ciklooksigenazo, ki jo inducirajo proznetni dražljaji in za katero domnevajo, da je odgovorna za sintezo mediatorjev bolečine, vnetja in vročine. Ker koksibi ne zavirajo ciklooksigenaze-1, ne vplivajo na tvorbo prostaglandinov v želodcu in na delovanje trombocitov. Posledično v manjši meri povzročajo gastrointestinalne neželene učinke in vplivajo na strjevanje krvi, povezujejo pa jih z ledvičnimi in kardiovaskularnimi težavami, kar zelo omejuje njihovo uporabo (1, 3, 5).

Paracetamol deluje analgetično in antipiretično, nima pa protivnetnega učinka. Analgetični učinek paracetamola je posledica zaviranja sinteze prostaglandinov v osrednjem živčnem sistemu ter vpliva na serotoninski ter endogeni opioidni sistem. Paracetamol ne vpliva na sluznico prebavil ter aktivnost trombocitov, saj je njegov periferni vpliv na prostaglandine izražen v manjši meri. Pri prevelikem odmerjanju je paracetamol hepatotoksičen in ni primeren za bolnike s hujšimi ledvičnimi okvarami (2).

Analgetični učinek metamizola je kombinacija centralnega in perifernega delovanja. Centralno deluje tako, da zmanjša občutek za bolečino v osrednjem živčevju ter zavira možgansko ciklooksigenazo. Periferni

Preglednica 1: Priporočeno zdravljenje bolečine pri bolnikih z rakom glede na smernice Svetovne zdravstvene organizacije (1).

Table 1: Recommended treatment of cancer related pain based on the guidelines of World Health Organisation (1).

Vrsta bolečine	Jakost bolečine	Priporočene učinkovine
somatska	blaga	NSAR
	srednje močna	NSAR + šibek opioid
	močna	NSAR + močan opioid
visceralna	blaga	neopiooid (paracetamol, metamizol)
	srednje močna	neopiooid + šibek opioid
	močna	neopiooid + močan opioid
nevropatska	blaga	neopiooid + dodatna zdravila*
	srednje močna	neopiooid + šibek opioid + dodatna zdravila*
	močna	neopiooid + močan opioid + dodatna zdravila*

* antidepresivi, antiepileptiki, lokalni anestetiki, kortikosteroidi
NSAR ...nesteroidni antirevmatik

učinek je posledica zaviranja sinteze prostaglandinov, ki spodbujajo nociceptorje in povzročajo bolečino. Težavo pri zdravljenju z metamizolom predstavlja potencialna agranulocitoza in preobčutljivostne reakcije (1, 6).

3 Opioidni analgetiki

Opioidni analgetiki so agonisti μ -opioidnih receptorjev. Ločimo močne opioide, med katere prištevamo morfin, hidromorfon, oksikodon, fentanil, buprenorfin, metadon in šibke opioide, kamor sodijo tramadol, kodein in dihidrokodein. Glavna prednost opioidnih analgetikov je, da nimajo učinka zgornje meje, zato se lahko njihov odmerek povečuje, dokler se ne zmanjša bolečina. Na voljo so oblikah s takojšnjim in podaljšanim sproščanjem. Priporočajo se v primerih, ko je zdravljenje bolečine z neopiooidnimi analgetiki neuspešno. Kadar je izbrani opioid kljub velikemu odmerku neučinkovit ali so neželeni učinki za bolnika preveč moteči, se priporoča rotacija opioidov. Le-ta temelji na terapevtsko primerljivih odmerkih opioidov. Pri rotaciji se uporabi 50-65% terapevtsko primerljivega odmerka prvotnega opioida. Zdravljenje z močnimi opioidi se vedno ukinja postopoma, saj s tem skušamo preprečiti odtegnitveno reakcijo (1).

Med močnimi opioidi je največ kliničnih izkušenj z morfinom in z njim primerjamo analgetične in neželene učinke drugih opioidov. Opioidi so v terapevtsko primerljivih odmerkih približno enako učinkoviti. Posamezni predstavniki močnih opioidov imajo podobne neželene učinke, a se lahko pri bolnikih različno izrazijo. Najpogostejši neželeni učinki močnih opioidov so slabost, bruhanje, zaprtje, vrtoglavica, srbenje, potenje (1).

Kodein je šibki opioid, ki se v organizmu deloma pretvori v morfin, ki je vsaj deloma odgovoren za analgetičen učinek kodeina. Dihidrokodein je po lastnostih podoben kodeinu. Je nekoliko bolj učinkovit, njegov učinek pa je kratkotrajnejši. Tramadol je centralno delujoči atipični opioid. Poleg tega, da je agonist μ -opioidnih receptorjev, inhibira privzem noradrenalina in serotonina, posledica česar so zmanjšani aferentni signali ter potencirani eferentni inhibitorni signali. Na ta način tramadol vpliva na prenos in zaznavanje bolečine. Zaradi vpliva na monoamine je tramadol uporaben pri zdravljenju nevropatske bolečine. Pri zdravljenju s tramadolom se zaprtje, zaspanost in depresija dihanja pojavljajo manj pogosto v primerjavi s tipičnimi opioidi (1, 2, 5).

4 Vzdrževalno zdravljenje bolečine z opioidnimi analgetiki

Za vzdrževalno zdravljenje kronične bolečine se uporabljajo peroralne oblike s podaljšanim sproščanjem učinkovine ali transdermalni obliži. Opioidi se med seboj razlikujejo v farmakokinetičnih lastnostih, kar je lahko odločilno pri izbiri ustreznega opioida, zlasti pri bolnikih z jetrnimi ali ledvičnimi okvarami. Pri izbiri učinkovine je pomembna tudi farmacevtska oblika zdravila. Učinkovit dnevni odmerek opioidnega analgetika se za vsakega bolnika določi s titracijo. Cilj zdravljenja je dober protibolečinski učinek s čim manj neželenimi učinki (1).

Za zdravljenje bolečine je najbolj priporočljivo peroralno dajanje opioidov. V primeru, da za bolnika peroralna uporaba ni mogoča, so možne alternativne poti uporabe. V raziskavah so ugotovili, da so subkutana, intravenska, rektalna in transdermalna uporaba opioidov med seboj primerljive glede varnosti in učinkovitosti. Tveganje za zaplete je manjše pri subkutani kot intravenski uporabi, zato je subkutana uporaba bolj priporočljiva. Pri rektalni, subkutani in transdermalni uporabi se lahko dodatno pojavijo lokalni neželeni učinki, predvsem draženje kože oz. sluznice. Intramuskularna uporaba opioidov se priporoča v manjši meri (1, 7).

4.1 Peroralno dajanje opioidov

Pri peroralni uporabi opioidov so pričetek, maksimum in trajanje analgetičnega učinka odvisni od učinkovine, farmacevtske oblike ter razlik med bolniki. Za peroralno uporabo so primerni morfin, oksikodon, hidromorfon, dihidrokodein, tramadol in metadon. Kratkodelujoče oblike opioidov so primerne ob začetku zdravljenja z opioidi, potem pa je potreben prehod na dolgodelujoča zdravila, saj se s tem doseže bolj stabilna analgezija in izboljša compliance (1).

Analgetične in neželene učinke posameznih opioidov navadno primerjamo z morfinom. Alternativa peroralno apliciranemu morfinu je hidromorfon. Relativno malo kliničnih raziskav je bilo narejenih s hidromorfonom, je pa njegov analgetičen učinek primerljiv z morfinom in oksikodonom. Zaradi kratke razpolovne dobe je potrebno hidromorfon v oblikah s takojšnjim sproščanjem aplicirati vsakih 4-6 ur. Oblike s podaljšanim sproščanjem se dajejo na 12 ur, novejšje OROS® tablete s podaljšanim sproščanjem (npr. Journista®) pa na 24 ur (5). OROS®

tablete so namenjene zdravljenju močne bolečine, kontraindicirane pa so pri akutni in pooperativni bolečini. Maksimalna koncentracija hidromorfona v plazmi se doseže v 12-17 urah in v naslednjih 22-27 urah so plazemske koncentracije večje od polovice maksimalne koncentracije. Hidromorfon doseže v plazmi stacionarno stanje v treh dneh. Ob zamenjavi drugih opioidov s hidromorfonom je potrebno upoštevati razmerje odmerkov med morfinom in hidromorfonom 5:1. V raziskavah so namreč potrdili, da je ob upoštevanju tega razmerja pri večini bolnikov potrebna minimalna titracija odmerka. Ob prehodu iz drugih opioidov na hidromorfon OROS® ni potrebna faza s kratkodelujočim hidromorfonom (8-10).

Za zdravljenje srednje močne in močne bolečine pri bolnikih z rakom je oksikodon po učinkovitosti in pojavu neželenih učinkov primerljiv z drugimi opioidi, zlasti z morfinom in hidromorfonom (11).

Za zdravljenje srednje močne in močne akutne ali kronične bolečine se lahko uporablja tudi kombinacija tramadola in paracetamola. S kombinacijo analgetikov z različnim mehanizmom delovanja se potencira analgezija, zmanjšajo pa se neželeni učinki. Paracetamol se hitreje absorbira kot tramadol in omogoči hiter nastop analgezije, medtem ko ima tramadol daljši razpolovni čas in omogoči dolgotrajnejši učinek. Pri bolnikih s pooperativno bolečino je analgetičen učinek kombinacije tramadol/paracetamol boljši od samega paracetamola, enak ali boljši od samega tramadola ter primerljiv z ibuprofenom ali kombinacijami hidrokodon/paracetamol, kodein/paracetamol ali kodein/paracetamol/ibuprofen. Odsvetuje se sočasna uporaba kombinacije tramadol/paracetamol z opioidnimi agonisti – antagonistami (npr. buprenorfinom), saj se analgetični učinek zmanjša, obstaja pa tveganje za odtegnitveni sindrom (2).

4.2 Transdermalna uporaba opioidov

Transdermalne oblike opioidov so primerne za bolnike, ki zdravil po peroralni poti ne morejo zaužiti in imajo stabilno kronično bolečino, niso pa primerne za zdravljenje akutne in pooperativne bolečine. V transdermalnih farmacevtskih oblikah sta na voljo fentanil in buprenorfin. Ob prehodu iz peroralne v transdermalno terapijo vzame bolnik ob namestitvi prvega obliža še zadnji peroralni odmerek dolgodelujočega opioida. V primeru transdermalnih obližev je namreč potrebno več časa za dosego kliničnega učinka opioida. Fentanil doseže maksimalno koncentracijo v plazmi v 12-48 urah, stacionarno stanje pa se vzpostavi šele tretji dan. Raziskave kažejo, da je absorpcija fentanila iz obliža pri starejših bolnikih počasnejša. Pri transdermalnih obližih s fentanilom je analgezija prisotna tudi še 12-24 ur po odstranitvi obliža, kar oteži ukrepanje ob pojavu neželenih učinkov. V primerjavi s peroralnim dajanjem je tudi prilagajanje odmerjanja glede na potrebe bolnika pri transdermalnih obližih omejeno. Transdermalni obliži s fentanilom se menjajo na 72 ur, kar je z vidika bolnika veliko bolj ugodno v primerjavi s peroralnim dajanjem opioidov. V primerjavi s peroralnim morfinom se pri terapiji s transdermalnim fentanilom pojavlja manj gastrointestinalnih težav ter hipoventilacije (1, 12).

Buprenorfin se po peroralni poti intenzivno presnavlja, zato se daje le podjezično ali transdermalno. V transdermalnih obližih doseže buprenorfin analgetičen učinek v 12-24 urah in deluje 3 dni. V manjši meri povzroča toleranco kot fentanil. Pri prehodu iz transdermalnega buprenorfina v transdermalni fentanilski obliž se upoštevajo terapevtsko primerljivi odmerki obeh učinkovin (5, 13).

4.3 Drugi načini dajanja opioidnih analgetikov

V primerjavi s peroralno aplikacijo, se pri subkutani uporabi opioidov analgezija doseže hitreje. Zaradi majhne biološke uporabnosti peroralno apliciranega morfina, je priporočen odmerek morfina pri subkutani ali intravenski uporabi tretjina ali polovica peroralnega odmerka. Pri subkutani uporabi se priporočajo predvsem infuzije in na ta način apliciramo morfin in tramadol. Morfin, metadon in tramadol se lahko dajejo tudi intravensko in epiduralno oz. intratekalno. Morfin se lahko daje tudi rektalno (1).

5 Zdravljenje prebijajoče bolečine z opioidnimi analgetiki

Poleg dolgodelujočega opioida ima bolnik z bolečinami lahko predpisan še kratkodelujoči opioid, ki ga uporabi po potrebi ob preboju bolečine. Bolnik, ki stalno zdravi bolečino z dolgodelujočim morfinom, lahko za prebijajočo bolečino uporabi kratkodelujoči morfin in sicer 1/6 dnevnega odmerka dolgodelujočega opioida. Če rešilni odmerek ne pomaga, lahko bolnik čez 30 minut vzame še enega (1).

Pri peroralno apliciranemu morfinu je potrebnih do 40 minut, da se klinično zazna analgezija, maksimalni učinek pa je dosežen v eni uri. Poleg tega je njegov učinek relativno dolgotrajen in sicer do 6 ur. Zaradi navedenih lastnosti peroralna uporaba morfina za zdravljenje prebijajoče bolečine ni optimalna. V te namene je bila razvita oralna transmukozna farmacevtska oblika Actiq®, iz katere se fentanil absorbira preko bukalne sluznice. V raziskavah so ugotovili, da je absorpcija fentanila iz omenjenega zdravila zelo spremenljiva in je odvisna od količine sline v ustih, žvečenja zdravila, mesta aplikacije (jezik, dlesni, bukalna sluznica), časa zadrževanja zdravila v ustih ter od vrste pijač, ki se zaužijejo tik pred aplikacijo zdravila in lahko spremenijo pH v ustih (14).

V zadnjem času se pojavljajo nove transmukozne farmacevtske oblike s fentanilom in sicer bukalne tablete (Effentora®, Fentora®), bukalni filmi (Breakyl®/Onsolis®), podjezične mukoadhezivne tablete (Abstral®) ter pršila za nos (Instanyl®, PecFent®) (15). Fentanil se iz bukalne tablete hitro absorbira in doseže maksimalno koncentracijo v plazmi v 20 min do 4 urah. V 25 minutah se doseže 80% maksimalne koncentracije, ki se vzdržuje do 2 uri po aplikaciji zdravila. Klinični učinek je dosežen že 5 minut po aplikaciji bukalne tablete, kar nakazuje, da za nastop učinka ni nujno doseči maksimalno koncentracijo. V raziskavah so spreminjali čas zadrževanja bukalne tablete v ustih od 14 do 25 minut in ugotovili, da leta ne vpliva značilno na obseg ali hitrost absorpcije fentanila iz bukalne tablete. Prav tako nima pomembnega vpliva mesto aplicirane tablete (pod jezik ali na bukalno sluznico) (16). Pektinsko pršilo za nos s fentanilom se ob aplikaciji na nosno sluznico pretvori iz vodne raztopine v gel, iz katerega se fentanil kontrolirano absorbira. V primerjavi z bukalno tableto se fentanil iz nosnega pršila hitreje absorbira, ima večjo biološko uporabnost in doseže večjo maksimalno koncentracijo (17).

6 Zaključek

Bolečina vpliva na kvaliteto življenja vsakega posameznika, hkrati pa je kronična bolečina tudi pomemben javnozdravstveni problem. Ustrezna diagnoza in zdravljenje bolečine sta tako ključnega pomena. Osnovo

farmakološkega zdravljenja bolečine predstavljajo nesteroidni antirevmatiki ter opioidni analgetiki.

7 Literatura

- Lahajnar S, Krčevski-Škvarč N, Stepanović A et al. Priporočila za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom. 2. izdaja, Janssen-Cilag, 2009.
- Dhillon S. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination: a review of its use in the management of moderate to severe pain. *Clin Drug Investig* 2010; 30(10): 711-738.
- Lahajnar S. Priporočila za zdravljenje kronične bolečine pri odraslem bolniku z rakom (Povzetek posodobljenih priporočil). *Onkologija* 2008; 12(1): 10-12.
- WHO Normative Guidelines on Pain Management: Report of a Delphi Study to determine the need for guidelines and to identify the number and topics of guidelines that should be developed by WHO, Geneva, 2007
- Walker R, Whittlesea C. *Clinical pharmacy and therapeutics*. 4. izdaja. Churchill Livingstone, 2007.
- Analgin® - Povzetek temeljnih značilnosti zdravila. <http://www.zdravila.net/navodilo.php?navodilo=s-009637.pdf&dir=smpc>; Dostop: 18-03-2012.
- Radbruch L, Trottenberg P, Elsner F et al. Systematic review of the role of alternative application routes for opioid treatment for moderate to severe cancer pain: an EPCRC opioid guidelines project. *Palliat Med* 2011; 25(5): 578-596.
- Pigni A, Brunelli C, Caraceni A. The role of hydromorphone in cancer pain treatment: a systematic review. *Palliat Med* 2011; 25(5): 471-477.
- Carter NJ, Keating GM. OROS hydromorphone prolonged release: a review of its use in the management of chronic, moderate to severe pain. *CNS Drugs* 2010; 24(4): 337-361.
- Palangio M, Northfelt DW, Portenoy RK et al. Dose conversion and titration with a novel, once-daily, OROS osmotic technology, extended-release hydromorphone formulation in the treatment of chronic malignant or nonmalignant pain. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23(5): 355-368.
- King SJ, Reid C, Forbes K et al. A systematic review of oxycodone in the management of cancer pain. *Palliat Med* 2011; 25(5): 454-470.
- Grond S, Radbruch L, Lehmann KA. Clinical pharmacokinetics of transdermal opioids: focus on transdermal fentanyl. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38(1): 59-89.
- Vadivelu N, Hines RL. Management of chronic pain in the elderly: focus on transdermal buprenorphine. *Clin Interv Aging* 2008; 3(3): 421-430.
- Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain* 2001; 91(1-2): 123-130.
- Elsner F, Zeppetella G, Porta-Sales J et al. Newer generation fentanyl transmucosal products for breakthrough pain in opioid-tolerant cancer patients. *Clin Drug Investig* 2011; 31(9): 605-618.
- Darwish M, Xie F. Pharmacokinetics of Fentanyl Buccal Tablet: A Pooled Analysis and Review. *Pain Pract* [Epub ahead of print].
- Lyseng-Williamson KA. Fentanyl pectin nasal spray: in breakthrough pain in opioid-tolerant adults with cancer. *CNS Drugs* 2011; 25(6): 511-522.

Indikacija

Zdravljenje invazivne kandidoze pri odraslih nenevotropičnih bolnikih.

Odmerjanje

Polnilni odmerek	200 mg 1x/dan
Vzdrževalni odmerek	100 mg 1x/dan

Prilagojeno odmerjanje

Starejši	Ni potrebno.
Ledvična okvara	Ni potrebno.
Jeterna okvara	Ni potrebno.

Vir: SmPC Ecalta, 27.7.2011

z resnimi osnovnimi boleznimi, ki so sočasno z anidulafunginom dobivali več zdravil. Primeri zelo motenega delovanja jeter, hepatitisa in odpovedi jeter so bili v kliničnih preskušanjih občasni. Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z anidulafunginom pojavi zvišana raven jetrnih encimov, je treba nadzirati glede znakov slabšanja delovanja jeter. Z infundiranjem povezane reakcije: Previdnost je potrebna med sočasno uporabo anidulafungina in anestetikov. Vsebnost fruktoze: Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo dobiti tega zdravila. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili: Anidulafungin ni klinično pomemben substrat, induktor ali zaviralec izoenzimov citokroma P450. Odmerjanja niti enega niti drugega zdravila ni treba prilagoditi, če je anidulafungin uporabljen sočasno s ciklosporinom, vorikonazolom ali takrolimusom; odmerjanja anidulafungina ni treba prilagoditi, če je uporabljen sočasno z amfotericinom B ali rifampicinom. Nosečnost in dojenje: O uporabi pri nosečnicah ni podatkov. Možno tveganje za ljudi ni znano, zato anidulafungina ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo. Ni znano, ali se anidulafungin izloča v materino mleko pri človeku. Pri odločitvi za nadaljevanje ali prekinitve dojenja oz. zdravljenja z anidulafunginom je treba upoštevati korist dojenja za otroka in korist zdravljenja z anidulafunginom za mater. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji: Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Neželeni učinki: Pogosti (≥ 1/100 in < 1/10 bolnikov): koagulopatija, hipokalemija, korvulizija, glavobol, zardevanje, driska, bruhanje, navzea, zvišanje alanin-aminotransferaze, alkalne fosfataze, aspartat-aminotransferaze, bilirubina in gama-glutamilttransferaze, izpuščaji, srbenje, zvišanje kreatinina v krvi. Med uporabo anidulafungina so poročali o neželenih učinkih, povezanih z infundiranjem: zardevanje/valovi vročine, srbenje, izpuščaji in urtikarija. Način in režim izdajanja: Izdaja zdravila je la na recept, uporabljati ga se samo v bolnišnicah. Imetnik dovoljenja za promet: Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Velika Britanija. Datum zadnje revizije besedila: 27.7.2011. Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

Ecalta[®]
(anidulafungin)

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

EALTA 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Sestava in oblika zdravila: Ecaleta vsebuje 100 mg anidulafungina. Rekonstituirana raztopina vsebuje 3,33 mg/ml anidulafungina, razredčena raztopina pa 0,77 mg/ml anidulafungina. **Indikacije:** Zdravljenje invazivne kandidoze pri odraslih nenevotropičnih bolnikih. Zdravilo Ecalta je raziskano predvsem pri bolnikih s kandidemijo in la pri omejenem številu bolnikov z okužbami globokih tkiv s *Candida* ali bolnikov z boleznijo, povezano z nastajanjem abscesov. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z obvladovanjem invazivnih glivičnih okužb. Pred zdravljenjem je treba vzeti vzorce za kulturo gljiv. Zdravljenje je mogoče uvesti, preden so znani rezultati kulture, in ga ustrezno prilagoditi, ko so rezultati na voljo. Prvi dan je treba aplicirati en sam 200 mg polnilni odmerek, potem pa po 100 mg na dan. Trajanje zdravljenja mora temeljiti na kliničnem odzivu bolnika. Praviloma je treba antimikotično zdravljenje nadaljevati vsaj še 14 dni po zadnji pozitivni kulturi. Ni dovolj podatkov, ki bi podpirali več kot 35-dnevno zdravljenje z odmerkom 100 mg. Zdravilo je treba rekonstituirati z vodo za injekcije do koncentracije 3,33 mg/ml, nato pa ga pred uporabo razredčiti do koncentracije 0,77 mg/ml. Hitrost infundiranja naj ne preseže 1,1 mg/minuto (1,4 ml/minuto). Zdravila Ecalta se ne sme aplicirati v bolusni injekciji. **Okvara ledvic ali jeter:** Odmerjanja ni treba prilagoditi. **Druge posebne populacije:** Pri odraslih bolnikih odmerjanja ni treba prilagajati glede na spol, telesno maso, etnično pripadnost, HIV-pozitivnost ali geriatrično stanje. **Otroci in mladostniki:** Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Ecalta pri otrocih pod 18 let ni priporočljiva. **Kontraindikacije:** Presobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov ter za druga zdravila iz skupine ehinokandinov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Učinkovitost zdravila Ecalta pri nevotropičnih bolnikih s kandidemijo ter pri bolnikih z okužbami globokih tkiv s *Candida* ali intraabdominalnim abscesom in peritonitisom ni bila dokazana. Bolnikov z endokarditisom, osteomielitisom ali meningitisom, povzročeni s *Candida*, in bolnikov s potrjeno okužbo s *C. krusei* niso preučevali. **Učinki na jetra:** Klinično pomembne jetrne nenormalnosti so se pojavile nekaterim bolnikom



Zdravljenje in vodenje akutne pooperativne bolečine

Acute postoperative pain management

Nataša Faganeli

Povzetek: Akutna pooperativna bolečina (APB) je pričakovan, neizogiben simptom, ki je posledica fiziološke reakcije na poškodbo zaradi kirurškega posega. Neučinkovito zdravljenje APB prispeva k povečani morbiditeti in mortaliteti operiranega bolnika, ne nazadnje pa je spomo tudi z etičnega vidika. Raziskave dokazujejo, da v večini primerov zdravljenje APB ni optimalno ter da se učinkovitost posameznega analgetika pri različnih operativnih posegih razlikuje. Zato je izrednega pomena, da zdravljenje APB izbiramo in prilagajamo izključno glede na vrsto operativnega posega. Bolnika moramo že pred operativnim posegom seznaniti z načinom ocenjevanja bolečine ter se dogovoriti o možnostih zdravljenja APB.

Ključne besede: akutna pooperativna bolečina; zdravljenje; analgetiki

Abstract: Acute postoperative pain is an expected and typical symptom, resulting from surgical incision and tissue damage. Inadequate postoperative treatment of pain may increase the morbidity and mortality of the patients as well as decrease of quality of life postoperatively what is unacceptable from ethical point of view. There is growing evidence that the efficacy of analgesic agents differs among surgical procedures. Evidence also shows that current postoperative pain management is not optimal. Therefore, postoperative pain management protocols should be procedure-specific. Patient preparation should include pain assessment and pain management.

Key Words: acute postoperative pain, pain management, analgesic agents

1 Uvod

Akutna pooperativna bolečina (APB) je kompleksna fiziološka reakcija na poškodbo kot posledice kirurškega posega. Čeprav gre za pričakovan, neizogiben simptom, pa je APB za bolnika vsepričujoča, neznosna in nevzdržna, zaradi nje postane bolnik ranljiv. Med laiki, žal pa tudi med zdravstvenimi delavci, je še vedno zakoreninjeno prepričanje, da je prisotnost bolečine po operativnem posegu nekaj »normalnega«. S številnimi dokazi je podprto dejstvo, da je neučinkovito obvladovanje bolečine za bolnika škodljivo in prispeva k značilnemu povečanju tveganja za pojav zgodnjih pooperativnih zapletov. Zato je pooperativno bolečino nujno potrebno zdraviti, kar pomeni odpraviti v celoti. Žal kljub napredku v razumevanju fiziologije akutne bolečine, uporabi najnovejših načinov aplikacije analgetikov ter uvajanja minimalno-invazivnih operativnih tehnik, ostaja obvladovanje in preprečevanje bolečine po operativnem posegu velik izziv. Raziskave potrjujejo, da učinkovitost zdravljenja APB nikakor ni zadovoljiva, pri čemer izstopa problematika nezadostnega obvladovanja APB pri otrocih (1,2).

2 Patofiziologija pooperativne bolečine

APB je posledica poškodbe različnih tkiv na mestu incizije, kar najpogosteje vključuje kožo, mišice, kosti, tetive in ligamente ter visceralne organe. APB je prvenstveno nociceptivna bolečina, ki pa jo

spremljajo tudi mehanizmi vnetne, visceralne in neuropatske bolečine. Značilnost APB je, da je zaradi senzitivizacije tako perifernih kot centralnih živčnih struktur jakost in trajanje bolečine izrazito ojačana, pri čemer se čedalje bolj izkazuje dejstvo, da je njen mehanizem v kontrastu z ostalimi tipi poškodb (3,4).

APB ima predvidljiv potek in naj bi izzvenela v nekaj dneh po operativnem posegu (do 7 dni). Nezdravljena ali nezadostno obvladovana APB je povezana z številnimi kliničnimi in psihološkimi spremembami, ki lahko povečajo stopnjo morbiditete in mortalitete, ne nazadnje tudi s povečanimi celokupnimi stroški zdravljenja.

Zgodnji negativni učinki APB:

- Trpljenje bolnika (strah, jeza, sovražnost proti osebi)
- Kardiovaskularni zapleti (hipertenzija, tahikardija)
- Oslabljena peristaltika (paralitični ileus)
- Respiratorni zapleti (atelektaza, pljučnica)
- Tromboembolični zapleti (zaradi zmanjšane mobilnosti)
- Podaljšano celjenje operativne rane
- Motnje spanja

Pozni negativni učinki APB:

- Razvoj kroničnega bolečinskega sindroma
- Spremembe v vedenjskih vzorcih (zlasti pri otrocih) vse do 1 leta po posegu

V primeru, da je bolečina prisotna še po več kot 3 mesecih po operativnem posegu, jo obravnavamo kot kronično bolečino. Raziskave so pokazale, da k razvoju kronične pooperativne bolečine prispevajo številni dejavniki, kot so predhodne negativne izkušnje, depresija in strah v preoperativnem obdobju, neprimerna kirurška tehnika, intraoperativne poškodbe živcev, vrsta anestezije, podaljšana intraoperativna tkivna ishemija, postoperativna hiperalgezija, interindividualna variabilnost, psihosocialni dejavniki (5).

2 Zdravljenje pooperativne bolečine

Cilj zdravljenja APB je zagotavljanje hitrega okrevanja in hitrega odpusta iz bolnišnice, izboljšanje kvalitete življenja ter zmanjšanja morbiditete bolnika.

Učinkovito zdravljenje APB obsega različne aktivnosti in tehnike v celotnem perioperativnem obdobju:

1. pred operativnim posegom: seznanitev in izobraževanje bolnika z načini zdravljenja APB, zmanjševanje strahu pred posegom (premedikacija), zdravljenje obstoječe bolečine, uskladitev kronične terapije z rutinsko uporabljenimi zdravili med in takoj po operativnem posegu;
2. med operativnim posegom: različne tehnike anestezije, regionalne tehnike analgezije, periferne blokade živcev, lokalne infiltracije operativne rane;
3. po operativnem posegu: redna ocena bolečine in prilagajanje analgezije glede na stopnjo bolečine, multimodalna analgezija.

3.1 Ocena bolečine

Za učinkovito zdravljenje APB moramo bolečino najprej oceniti. Glede na to, da je bolečina vedno subjektivna, si za njeno objektivizacijo poslužujemo različnih tehnik. Jakost bolečine najpogosteje ocenjujemo s pomočjo vizualno analogne lestvice – VAL in numerične analgetične lestvice - NAL (ocena bolečine od 0–10) ter s pomočjo raznih verbalnih lestvic. Različni vprašalniki, kot na primer McGillov, pa omogočajo večdimezionalen opis bolečine: senzorni, čustveni in spoznavno-vrednotenjski.

Zavedati se moramo, da bolnik v zgodnjem pooperativnem obdobju ni še zmožen komunicirati na enak način kot v poznejšem obdobju, zato moramo k oceni pristopiti v skladu s trenutnim stanjem bolnika. Izrednega pomena je tudi ustrezna priprava bolnika pred posegom, da razume, kakšen je namen ocenjevanja bolečine. Prav tako morajo biti tudi vsi zdravstveni delavci, ki v zdravljenju bolečine sodelujejo, ustrezno izobraženi v ocenjevanju bolečine. Pri tem mora biti posebna pozornost usmerjena v ocenjevanje bolečine pri posameznih skupinah bolnikov, kot so otroci različnih starostnih skupin, starostniki, bolniki z oteženo ali nezmožnostjo komunikacije (npr. dementni bolniki).

3.2 Farmakoterapija pooperativne bolečine

Za farmakološko zdravljenje APB bolečine uporabljamo za razliko od zdravljenja kronične bolečine ožji spekter zdravil, ki jih v večini primerov

apliciramo z invazivnejšimi tehnikami, zlasti v intraoperativnem in zgodnjem pooperativnem obdobju:

- analgetiki
 - opioidi
 - nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila (NSAR)
 - analgetiki-antipiretiki
- lokalni anestetiki
- drugo

Pri izbiri posameznega ali kombinacije zdravil se odločamo glede na vrsto bolečine in njeno jakost. Za učinkovito analgezijo moramo dobro poznati farmakodinamski in farmakokinetični profil izbrane učinkovine ter lastnosti izbrane farmacevtske oblike v smislu načina aplikacije, nastopa in trajanja učinka. Izbor nato prilagajamo izključno glede na vrsto operativnega posega ter tip anestezije in operativne tehnike, saj pogojujejo jakost APB, njeno dinamiko ter možne pričakovane zgodnje pooperativne zaplete, ki jih izbrani način zdravljenja bolečine lahko sproži ali izrazi poslabša.

3.2.1 Opioidi

Glede na afiniteto za različne tipe in podtipe opioidnih receptorjev delimo opioide na:

- čisti agonisti: morfin, fentanil, piritramid, oksikodon, hidromorfon, hidrokodon,
- meperidin, metadon, kodein
- mešani agonisti-antagonisti: pentazocin, buprenorfin (parcialni agonist)
- antagonisti: nalokson, naltrekson
- ostali: tramadol, tapentadol (μ agonist, mehanizem delovanja vključuje tudi učinek na monoamine).

Za zdravljenje APB so najbolj primerni čisti agonisti, ker nimajo učinka *zgornje meje*, medtem ko ga mešani agonisti-antagonisti imajo. Čistih agonistov ne kombiniramo z mešanimi agonisti, ker se s tem protibolečinski učinek zmanjšuje, večja pa je pogostnost stranskih učinkov, zlasti sedacije. Prav tako ne smemo uporabljati mešanih agonistov pri starostnikih, ker pogosto povzročajo delirantno stanje. Zavedati se moramo, da pri pravilni in kontinuirani titraciji opioida glede na stopnjo bolečine lahko zagotovimo varno in učinkovito zdravljenje z opioidi. Glede na fiziološki mehanizem prenosa in zaznavanja bolečine ter lastnosti opioidnih receptorjev izhajajo, da sama prisotnost bolečine antagonizira neželeni učinek opioidov na depresijo dihanja (6,7).

Opioide uporabljamo za zdravljenje APB po operativnih posegih, ki povzročajo srednje močno do močno bolečino. Najbolj boleči so torakotomija, sternotomija, vstavev umetnega kolena ter operacije v zgornjem delu trebušne votline. Opioide lahko apliciramo s pomočjo različnih tehnik: sistemsko, subarahnoidalno in epiduralno. V prvih 24-48 urah po posegu se izogibamo peroralni aplikaciji. Glede na pričakovano dinamiko bolečine se odločamo za neprekinjeno ali prekinjajoče dovajanje opioidov. Za klasično intravensko aplikacijo v Sloveniji najpogosteje uporabljamo piritramid, medtem ko za subarahnoidalno in epiduralno analgezijo pa fentanil in morfij. Pri invazivnih metodah praviloma kombiniramo opioide z lokalnimi anestetiki. Pričnemo z rutinskim odmerkom, ki ga nato prilagajamo bolnikovi stopnji bolečine. Izogibamo se kontinuirani intravenski aplikaciji, ker je povezana z večjim tveganjem za razvoj respiratorne depresije. Raje izberemo intermitentno aplikacijo (kratkotrajne intravenske infuzije, intravenski bolusi), po možnosti kontrolirane s strani bolnika (PCA). Prav tako se izogibamo

transdermalnim oblikam zaradi nezmožnosti titracije in hitre prilagoditve odmerkov. Skladno z zmanjševanjem bolečine preidemo iz močnih opioidov na šibke, v Sloveniji je to najpogosteje tramadol. Pri uporabi tramadola ne smemo pozabiti, da ima zgornjo mejo odmerjanja. V tem letu je na slovenskem tržišču na razpolago tudi sorodna učinkovina tapentadol, za katero pa še ni zadostnih izkušenj pri uporabi za zdravljenje APB. Prehod iz parenteralne na peroralno aplikacijo je potrebno narediti takoj, ko bolnikovo stanje to omogoča. Vsaj v prvih 48 urah se izogibamo uporabi oblik s podaljšanim sproščanjem.

3.2.2 Nesteroidna protivnetna in antirevmatična zdravila (NSAR)

NSAR so uporabljajo za zdravljenje APB pri operativnih posegih, ki povzročajo blago bolečino ter v kombinaciji pri posegih, ki povzročajo srednje močno bolečino. Za razliko od čistih opioidov imajo NSAR učinek zgornje meje, kar pomeni, da z večanjem odmerka ne dosežemo večji analgetični učinek, temveč le povečujemo pogostnost neželenih učinkov. Prav tako moramo biti pozorni, da ne uporabljamo dva ali več različnih NSAR (vključno s koksibili) istočasno v polnih odmerkih, ker se s tem seštevajo neželeni učinki. V primeru, da kombinacijo vseeno uporabimo, moramo prilagoditi odmerke tako, kot če bi bolnik prejemal le en sam NSAR. Pri uporabi NSAR za zdravljenje APB moramo upoštevati, da enak odmerek NSAR, apliciran intravensko ali rektalno, ni nič bolj učinkovit in nima nič manj neželenih učinkov kot enak peroralni odmerek (11). Razlika je le v hitrosti nastopa učinka.

V literaturi lahko zasledimo številne objave glede analgetične učinkovitosti posameznega NSAR, vendar je objektivnost omenjenih raziskav vprašljiva, saj se učinkovitost praviloma primerja s placebom, vključeni pa so zelo različni bolniki z različnim bolečinskim pragom in različnimi operativnimi posegi. Kljub temu večina podatkov iz literature in klinične prakse potrjuje, da sta v skupini po jakosti najmočnejša diklofenak in ketorolak. Diklofenak je najpogosteje uporabljen NSAR pri zdravljenju APB, njegova učinkovitost je potrjena pri zdravljenju APB po ortopedskih, ginekoloških in oralnih kirurških posegih (8-10). Pri posegih, kjer je tveganje za zgodnje pooperativne krvavitve veliko, je smiselno vpeljati neselektivne NSAR šele po 24 urah po posegu. S pazljivim izborom in monitoriranjem neselektivnih NSAR je incidenca ledvične okvare nizka (10). Kombinacija neselektivnih NSAR z opioidi zmanjšuje porabo opioidov ter incidenco z njimi povezanih neželenih učinkov, kot so slabost, bruhanje in sedacija (11). V zadnjem času se je uporaba ketorolaka razširila predvsem na področje lokalne infiltracije operativne rane pri velikih operativnih posegih, praviloma v kombinaciji z lokalnim anestetikom (12). Etorikoksib se je sicer v visokih odmerkih izkazal kot primerljiv z diklofenakom glede analgetične učinkovitosti, vendar pa se čedalje bolj izpostavlja vprašanje varnosti zaradi njegovega protrombogenega delovanja (13,14).

Metamizol je zelo učinkovit analgetik. Odmerek 2,5g intravensko naj bi bil primerljiv z 100mg intravenskim odmerkom tramadola (15). Po drugi strani pa še vedno obstajajo zelo deljena mnenja o njegovi varnosti. Večina razvitih držav je prepovedala uporabo metamizola že na začetku 70-ih let prejšnjega stoletja (v ZDA ni bila uporaba nikoli dovoljena) zaradi hudih krvnih diskrazij. Metamizol je povezan tudi z resnimi neželenimi učinki, ki so posledica imunskih reakcij, kot so npr. anafilaktoidne reakcije, Reyev sindrom, astma, hepatitis, alveolitis, pneumonitis in to 3-5krat bolj pogosto kot pojav agranulocitoze (16,17).

3.2.3 Analgetiki-antipiretiki

Paracetamol se uporablja za zdravljenje APB pri manjših operativnih posegih, je pa tudi zelo primeren za multimodalno analgezijo po velikih posegih. Paracetamol se izredno uspešno kombinira tako z NSAR kot opioidi zaradi sinergističnega delovanja, kar omogoča učinkovito analgezijo z nižjimi odmerki. Iz tega razloga je paracetamol vključen v zdravljenje vseh treh stopenj bolečine. Njegova glavna prednost pred NSAR je predvsem odsotnost vpliva na stopnjo krvavitve, kar je v zgodnjem pooperativnem obdobju bistvenega pomena. Pri zdravljenju APB uporabljamo praviloma 1000 mg odmerke, ki jih po večjih posegih apliciramo intravensko. Pri zgodnjem prehodu na peroralno aplikacijo lahko pride do zelo velikih nihanj plazemskih koncentracij, ki so lahko celo subterapevtske (11). Uporaba paracetamola sicer zmanjšuje porabo opioidov, ne pa tudi incidence neželenih učinkov opioidov (18).

3.2.4 Lokalni anestetiki

Lokalne anestetike uporabljamo predvsem za področno analgezijo, kot so epiduralna analgezija, spinalna analgezija, periferna blokada živca, lokalna infiltracija živca, infiltracija operativne rane itd. Od kratko-delujočih lokalnih anestetikov se največ uporablja lidokain, od dolgo-delujočih pa ropivakain, bupivakain in levo-bupivakain. Kardiotoksičnost ter toksičnost na CŽS je pri ropivakainu in levo-bupivakainu manjša kot pri bupivakainu. Ni pa zadostnih dokazov o kliničnih razlikah v kvaliteti analgezije in motorične blokade med njimi. Kljub temu pa posamezne objave primerov nezgodnih preodmerjanj z ropivakainom in bupivakainom kažejo, da je oživiljanje bolj uspešno pri ropivakainu (11).

Raziskave so pokazale, da je kombinacija lokalnega anestetika z opioidom za epiduralno analgezijo značilno bolj učinkovita kot uporaba samo lokalnega anestetika.

3.2.5 Druga zdravila

Pri zdravljenju APB se lahko poslužujemo tudi drugih zdravil, vendar nikoli kot terapije izbora, marveč le v kombinaciji z enim ali več zgoraj naštetimi analgetiki.

Adrenalin se uspešno uporablja v kombinaciji z lokalnimi anestetiki pri infiltraciji operativne rane ter torakalni epiduralni analgeziji. Pri epiduralni analgeziji se je pokazala kot učinkovita in varna tudi kombinacija opioidov s ketaminom ter z neostigminom. Intratekalni midazolam v kombinaciji z lokalnim anestetikom podaljšuje čas za prvi pooperativni odmerek analgetika ter zmanjšuje incidenco pooperativne slabosti in bruhanja (11).

3.3 Pooperativna bolečina pri otrocih

Največji perioperativni problem v otroški kirurgiji je strah otroka pred operativnim posegom, tesnoba zaradi ločitve od staršev in bolečina zaradi različnih rutinskih invazivnih tehnik pred posegom, praviloma venepunkcijo. Zato je izrednega pomena ustrezna premedikacija otroka, npr. z peroralnim midazolamom (19). Aplikacija topikalnega lokalnega anestetika (npr. EMLA® krema) značilno zmanjša bolečino na vbodnem mestu (20). Pri otrocih uporabljamo za zdravljenje APB multimodalno analgezijo, pri čemer uporabljamo čiste opioide, NSAR (koksibi se odsvetujejo) in paracetamol, lokalne anestetike ter ketamin in klonidin. Odmerkov ne prilagajamo samo glede na telesno maso otroka, temveč moramo upoštevati tudi starostno skupino. Pri otrocih, mlajših od 6 let, ne moramo uporabljati klasične ocene bolečine z VAL lestvico, prav tako ne

moremo uporabljati načinov analgezije, ki jih bolnik kontrolira sam (PCA, PCEA). Poleg klasične sistemske analgezije (parenteralna, peroralna) lahko uspešno uporabljamo tudi različne regionalne tehnike kot so periferne blokade živcev, spinalna in epiduralna analgezija ter infiltracija operativne rane.

3.4 Bolniki s posebnimi problemi pri zdravljenju APB

V to skupino vključujemo bolnike, pri katerih je zdravljenje APB oteženo zaradi predhodne uporabe opioidov (nezakonite ali pa kot predpisano zdravljenje). V teh primerih se lahko srečujemo z:

- toleranco ali z opioidi inducirano hiperalgezijo
- pseudo-odvisnostjo

Pri teh bolnikih so zato praviloma potrebni višji odmerki opioidov (2-3x osnovni odmerek pred posegom). Za zdravljenje APB je najprimernejša regionalna analgezija. V primeru odvisnosti moramo zagotoviti njihove redne dnevne odmerke, sicer lahko izzovemo abstinenčni sindrom. Izgibati se moramo parcialnih opioidnih agonistov ter čim hitreje preiti na peroralne oblike.

3.5 Enodnevna operativna obravnava - dnevna bolnišnica

Učinkovito zdravljenje APB je eden izmed pogojev, da lahko bolnika v primeru dnevne bolnišnice odpustimo v domače okolje brez zamika, to je na sam dan operativnega posega. V teh primerih je zelo primerna uporaba regionalne analgezije (epiduralna analgezija) ter lokalne analgezije, predvsem perifernih blokov živcev. Ob odpustu se moramo izogibati dolgodelujočih oblik močnih opioidov (peroralne oblike, transdermalne oblike). Primernejše so kombinacije paracetamola in NSAR s šibkimi opioidi (tramadol). Kratkodelujoči močni opioidi so primerni le v primeru odrešilnega odmerka.

4 Zaključek

Bolečino je potrebno zdraviti. Čeprav ni vedno možno ali celo ni priporočljivo odpraviti bolečino v celoti, ostaja etična odgovornost vseh zdravstvenih delavcev, da bolečino maksimalno ublažimo oziroma omogočimo, da postane za bolnika znosna. Zavedati se moramo, da neučinkovito olajšanje bolečina pušča posledice, ki zdaleč presegajo trpljenje bolnika v omejenem času trajanja akutne bolečine. Posledice vključujejo upočasnjeno celjenje, spremembe v imunskem sistemu, spremenjen stresni odgovor, vse do trajnih sprememb v perifernem in centralnem živčevju, ki se kažejo kot kronični bolečinski sindromi.

5 Literatura

1. Benhamou D et al. Postoperative Analgesic Therapy Observational Survey (PATHOS): a practice pattern study in 7 central/southern European countries. *Pain* 2008; 136(1-2):134-41
2. Fortier MA, MacLaren JE, Martin SR, Perret-Karimi D, Kain ZN. Pain after ambulatory surgery: where's the medication? *Pediatrics* 2009;124(4):e588-95.
3. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. AUKelly DJ, Ahmad M, Brull SJ. *Soc Anesth* 2001;48(10):1000.
4. Pogatzki-Zahn EM, Englbrecht JS, Schug SA. Acute pain management in patients with fibromyalgia and other diffuse chronic pain syndromes. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009 Oct;22(5):627-33.
5. Wu C L, Raja S N .Treatment of acute postoperative pain . *Lancet* 2011;377:2215 – 2225.
6. Lierz P, Punsmann S : Opioids In Pain Therapy . *The Internet Journal of Anesthesiology*. 2000; Volume 1 Number 1
7. Fine PG, Poretzky RK. A Clinical Guide to opioide Analgesia. Division of McGraw-Hill Healthcare Information, Minneapolis, 2004
8. Derry P, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral diclofenac for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD004768
9. Standing JF, Savage I, Pritchard D, Waddington M. Diclofenac for acute pain in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD005538.
10. Lee A, Cooper MG, Craig JC et al (2007). Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on postoperative renal function in adults with normal renal function. *Cochrane Database Syst Rev*(2): CD002765.
11. Macintyre PE, Schug SA, Scott DA, Visser EJ, Walker SM; APM:SE Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine (2010), Acute Pain Management: Scientific Evidence (3rd edition), ANZCA & FPM, Melbourne. Conway SL, Matthews ML, Pesaturo KA. The Role of Parenteral NSAIDs in Postoperative Pain Control .*US Pharm*. 2010;35(5).
12. Wylde et al. The effect of local anaesthetic wound infiltration on chronic pain after lower limb joint replacement: A protocol for a double-blind randomised controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2011, 12:53
13. Moore RA, Derry S, McQuay HJ, Wiffen PJ. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 9. Art. No.: CD008659
14. FDA Arthritis Drug Advisory Committee Meeting, ARCOXIA (Etoricoxib 30 and 60 mg For Symptomatic Treatment of Osteoarthritis. Briefing Document (Background Package) April 12,2007.
15. Derry S, Faura C, Edwards J, McQuay HJ, Moore RA. Single dose dipyron for acute postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD003227.
16. Maluf et al. Incidence and risk factors of aplastic anemia in Latin American countries: the LATIN case-control study. *Haematologica*, 2009, Vol 94, Issue 9, 1220-1226
17. Schönhofer P, Offerhaus L, Herxheimer A. Dipyron and agranulocytosis: what is the risk? *The Lancet*, 2003, Volume 361, Issue 9361: 968 - 969
18. Tzortzopoulou A, McNicol ED, Cepeda MS, Francia MBD, Farhat T, Schumann R. Single dose intravenous propacetamol or intravenous paracetamol for postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 10. Art. No.: CD007126.
19. Cox RG, Nemish U, Ewen A, Crowe MJ. Evidence-based clinical update: does premedication with oral midazolam lead to improved behavioural outcomes in children? *Can J Anaesth*. 2006 Dec;53(12):1213-9.
20. Lander JA, Weltman BJ, So SS. EMLA and Amethocaine for reduction of children's pain associated with needle insertion. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD004236.

Pediatric Pain Management

Bolčina pri pediatričnih bolnikih

Doris Haider

Pain in children is a significant and common problem: 15-30% of children have chronic pain during some part of their childhood. This may have significant consequences: physical suffering, emotional sequelae and loss of social functioning.

Pain is a symptom that is not age related, but one of the differences is the ability to express pain. Therefore pain assessment in children differs a lot from adults.

Pain may be modulated by developmental stage, affective state, cognitive state, prior pain experiences and distress or suffering.

There is still a strong belief that children do not feel pain like adults do. Infants are neurologically immature and therefore cannot conduct pain impulses. Infants are not cortically mature to remember pain. Although there are enough physiologic and metabolic responses, myths like this are still around.

It is a very important field for a clinical pharmacist to be involved in routine pain assessment, knowledge of pain treatment, and side effects that may occur. Common side effects are nausea, vomiting, pruritus and constipation in long term opioid use.

Choice of medication does depend on a lot of factors like route of administration, side effects, and distinctive features in pharmacokinetics.

Still there is agreement that especially in children the most painless route of administration has to be chosen. As far as techniques are concerned PCA (Programmable pumps that enable the patient to control his intravenous anaesthesia) is possible in this population. Teaching is integral and essential.

Historically children and infants received less post-operative analgesia than adults. Specifically in neonates this leads to increased distress and altered pain response in the future.

Preparation of parents and children on what to expect is important to guide them on ways to minimize pain and anxiety.

It is a fact that children go through all situations in pain as adults do. They experience pain in end stage of their lives (palliative care), sickle cell pain or post operative pain, but still we do not have the same choice of medications as we have in adults. Therefore we have to choose both medications and route to control pain as rapidly and effectively as possible.

Still one of the most essential missions of all health care providers should be the relief, prevention of pain and suffering.

However we have to face the situation that a lot of medications needed are not registered for the use in the paediatric population.

Analgezija v nosečnosti, med porodom in v času dojenja

Analgesia in pregnancy, during labour and breast feeding

Sonja Močnik Rožnik

Povzetek: Vse več žensk se iz različnih razlogov odloča za materinstvo po tridesetem letu starosti. S tem je povezana povečana potreba po analgetikih zaradi kroničnih obolenj, nastalih že pred nosečnostjo. Med nosečnostjo lahko pride do poškodb ali nujnih kirurških posegov, ki zahtevajo uporabo analgetikov. Med analgetiki za uporabo v nosečnosti je paracetamol najbolj varen, vendar za hudo kronično bolečino ne zadostuje, zato se poslužujemo tudi drugih, upoštevajoč klasifikacijo FDA, ki ima 5 kategorij zdravil za uporabo med nosečnostjo glede na tveganje za plod. Neustrezno zdravljenje kronične bolečine neugodno vpliva na psihofizično počutje nosečnic, ki predstavlja dejavnik tveganja za pojav poporodne depresije. Porodna bolečina je normalen spremljevalec poroda in jo je potrebno lajšati, ker lahko ovira normalen potek poroda. Za lajšanje porodne bolečine imamo na voljo analgezijo z inhalacijskimi anestetiki, venosko analgezijo z opioidi in epiduralno analgezijo z lokalnimi anestetiki ali v kombinaciji z opioidi.

Bolečina po porodu nastane zaradi poporodnega fiziološkega krčenja maternice. Porodnica po carskem rezu potrebuje analgetik zaradi kirurškega posega v telo.

Ključne besede: nosečnost, porod, dojenje, bolečina, analgetiki

Abstract: Increasingly more women decide to have their first child when they are over 30 for various reasons. This implies an increasing need for analgesics for treating chronic diseases that have developed before pregnancy. In addition, during pregnancy injuries or urgent surgeries may occur requiring the use of analgesics. Among the variety of analgesics paracetamol is the safest for the use in pregnancy, yet it is not sufficiently efficient for severe chronic pain relief. For this purpose other analgesics are being used according to the FDA classification of 5 categories that rank the risk of teratogenic effect of pharmaceutical agents. Inappropriate treatment of chronic pain affects the psychophysical condition of the mother, which can be viewed as a risk factor for the development of postpartum depression.

Pain in labour is normal, and it needs to be relieved as it may interfere with the normal course of labour. Labour pain can be relieved using different analgesic methods: analgesia with inhalation anesthetics, venous opioid analgesia, and epidural analgesia with local anesthetics alone or combined with opioids.

After delivery, pain develops for physiological postpartum uterine contractions, whereas after the cesarean, the mother needs an analgesic for surgical trauma.

Key words: pregnancy, labour, breastfeeding, pain, analgesics

1 Uvod

Mednarodno združenje za proučevanje bolečine (International Association for the Study of Pain (IASP)) opredeljuje bolečino kot »neprijetno čutno in čustveno izkušnjo, ki je povezana z dejansko ali pogojno poškodbo tkiva«. Bolečina je kompleksno subjektivno doživetje, povezano z izkušnjami poškodb v zgodnji dobi življenja. Jakost bolečine ocenjujemo z vizualno analognostjo lestvico (z mednarodno oznako VAL), vrednoteno od 0 do 10, kjer vrednost 0 pomeni stanje brez bolečine, 1-3 blaga, 4-5 srednja, 6-7 močna, 8 zelo močna in 9-10 neznoсна bolečina (1).

Kadar bolečina nastane hitro in traja kratek čas, govorimo o akutni bolečini in ima varovalno biološko funkcijo. V primeru dlje časa prisotni

bolečini, govorimo o kronični bolečini. Pogosto jo časovno opredelimo kot bolečino, ki traja več kot tri do šest mesecev (2).

Bolečino lahko lajšamo z zdravili ali brez njih. Med zdravili lahko uporabimo tista, ki delujejo na centralni živčni sistem (opioidni analgetiki, triciklični antidepresivi) in taka, ki delujejo na periferna tkiva (nesteroidna protivnetna zdravila, kortikosteroidi, lokalni anestetiki) (3). Poleg zdravil si lahko pri lajšanju bolečine pomagamo tudi s fizikalnimi metodami: toploto ali obkladki (odvisno od vrste bolečine), masažo, akupunkturo, električno stimulacijo (transkutana električna stimulacija živcev, TENS) (4).

Analgezije je definirana kot neobčutljivost za bolečinske dražljaje ob ohranjeni zavesti.

2 Bolečina v nosečnosti

Nedavna epidemiološka raziskava v Bostonu je pokazala, da se je uporaba vseh zdravil na recept v zadnjih treh desetletjih v prvem trimesečju nosečnosti povečala za več kot 60% (5). Analgetiki so, razen vitaminov, najpogosteje uporabljena zdravila v vseh trimesečjih nosečnosti (6).

Pri nosečnicah se lahko pojavijo patološka stanja, ki jih spremlja akutna ali kronična bolečina. Med nosečnostjo se lahko pojavi bolečina v križu, migrenski glavobol, artritis, diabetična nevropatija, lahko pride do poškodb ali nujnih kirurških posegov (7).

Prvi pristop pri medicinski obravnavi nosečnice je, v čim večji možni meri zmanjšati uporabo zdravil in se poslužiti nefarmakološkega pristopa, kadar je to mogoče (8). Kadar je zdravljenje z zdravili neizbežno je potrebno upoštevati tveganje za nosečnico in razvijajoči plod in potek nosečnosti. Pri izbiri zdravil je ključnega pomena stopnja vezave na plazemske beljakovine, topnost v maščobah, hitrost presnove in molekulska masa, ker je od teh lastnosti odvisen prehod učinkovine skozi placento. Placenta je visoko specializiran organ, ki oskrbuje plod s kisikom in hranilnimi snovmi. Značilna je tesna povezava med organizmom nosečnice in ploda preko placente, imenovana fetoplacentalna enota (9). Zrela placenta je polprepustna membrana, ki prepušča razne snovi bistveno bolj kot nezrela. Molekule prehajajo placento s pasivno difuzijo, olajšano difuzijo, aktivnim prenosom in endocitozo. Skoraj vse učinkovine, ki so prisotne v krvnem obtoku matere, prehajajo skozi placento v plodov krvni obtok, le v različnem obsegu in različno hitro z izjemo velikih polarnih molekul, kot so heparin in inzulin, in vplivajo na razvijajoči plod. Približno 3% novorojenčkov se rodi s prirojenimi okvarami (8). Prva dva tedna razvoja je zarodek relativno neobčutljiv. Najbolj kritično obdobje za razvijajoči plod je v obdobju organogeneze, od 4. do 10. tedna nosečnosti. Ob izpostavljenosti ploda zdravilom pred organogenezo, le-ta lahko povzroči reakcijo »vse ali nič«, kar pomeni, da zarodek sploh ne preživi ali preživi in se normalno razvija. V kasnejšem obdobju nosečnosti pride lahko do razvojne nepravilnosti ali plodovega zastoja rasti. Nekatera zdravila naj ne bi direktno vplivala na plodov razvoj, lahko pa imajo negativen vpliv na fiziologijo nosečnosti. Današnje vedenje o neželenih učinkih nenadzorovane bolečine, kakor tudi tveganje pri uporabi analgetikov med nosečnostjo, je nepopolno, zato je treba vedno individualno pretehtati koristi farmakološke terapije.

2.1 Nosečnost in zdravljenje bolečine

Med nosečnostjo se pojavijo številne fiziološke spremembe, ki spremenijo farmakokinetične lastnosti zdravila. Gibljivost prebavil se upočasni, aktivnost nekaterih jetrnih encimov se poveča, drugih zmanjša, poveča se pretok krvi skozi ledvice in s tem glomerularna filtracija (9). Absorpcija mnogih zdravil se zmanjša in izločanje poveča (10).

2.1.1 Paracetamol

Za obvladovanje bolečine v nosečnosti in zaradi skrbi za preventivo razvojnih nepravilnosti pri plodu je bistvenega pomena obdobje jemanja analgetikov. Paracetamol je v nosečnosti zdravilo izbire za zdravljenje blage do zmerne bolečine v kateri koli stopnji nosečnosti (11). Rezultati raziskave izključujejo povečano razširjenost prirojnih nepravilnosti zaradi uporabe paracetamola. Nima znanih teratogenih lastnosti, sintezo prostaglandinov zavira le centralno, ne vpliva na delovanje trombocitov, je pa ob prekoračenem odmerku hepatotoksičen (12).

2.1.2 Nesteroidna protivnetna zdravila

Če se uporabljajo v zadnjem trimesečju, lahko zamaknejo začetek poroda, ker zavirajo krčenje maternice, zmanjšajo volumen amnijske tekočine in povečano možnost nastanka pljučne hipertenzije pri novorojenčku. Indometacin povzroča prezgodnje zaprtje Botallovega voda. Ibuprofen in naproksen pri plodu zmanjšata premer Botallovega voda in zmanjšano izločanje seča (oligohidramnij) (3).

2.1.3 Acetilsalicilna kislina

Acetilsalicilna kislina v prvem trimesečju nosečnosti ne predstavlja znatnega tveganja za nastanek anomalij pri plodu. Ker inhibira sintezo prostaglandinov, lahko preloži porod, pride pa tudi do poporodne krvavitve zaradi vpliva na trombocite. Tudi pri otroku so trombociti zavrti do 5 dni po rojstvu. Večji odmerki povečajo tveganje za možganske krvavitve pri nedonošenčkih, rojeni pred 35. tednom gestacije (6).

2.1.4 Opioidi

Poročajo, da uporaba opioidov pomeni veliko tveganje za nekatere okvare ploda (anomalije srca, spina bifida, gastrohiza) v zgodnji nosečnosti (13). Tramadol je sintetični opioidni analog za zdravljenje blage do zmerne bolečine. Glede njegove uporabe v nosečnosti so na voljo zelo skopi podatki. Kodein je šibki opioidni analgetik, ki se uporablja pri blagi do zmerni bolečini, največkrat v kombinaciji s paracetamolom, če le-ta ne zadostuje za obvladovanje bolečine. Morfin je močan opioid, ki se uporablja za zdravljenje hude bolečine, kjer je uporaba paracetamola v kombinaciji s kodeinom neučinkovita. Opioidni analgetiki pri novorojenčku povzročijo depresijo dihanja in odtegnitveni sindrom (vznemirjenost, tremor, driska, slabo hranjenje), če se uporabljajo v obdobju pred porodom. Za zdravljenje bolečine v križu se uporablja paracetamol. Kratkotrajna uporaba ibuprofena in naproksena je varna v prvem in drugem trimesečju. Pri močnih bolečinah je potrebno zdravljenje z opioidi (14).

3 Kategorizacija zdravil za uporabo v nosečnosti

Ameriška agencija FDA (Food and Drug Administration) je že leta 1979 vpeljala klasifikacijo in opredelila pet kategorij, v katere je razvrstila zdravila glede na embriotoksične in teratogene učinke na plod na podlagi razpoložljivih znanstvenih in kliničnih dokazov. Švedska je klasifikacijo uvedla že eno leto pred FDA, avstralska klasifikacija (ADEC-Australian Drug Evaluation Committee) pa se nekoliko razlikuje od ameriške. V Sloveniji uporabljamo klasifikacijo po FDA (15).

Po FDA so učinkovine razporejene v pet naslednjih kategorij;

- A** – kontrolirane raziskave pri nosečnicah niso dokazale, da bi snov škodovala plodu. Takšno zdravilo velja za varno
- B** – raziskave na živalih niso dokazale škodljivosti, vendar kontrolirane raziskave na ljudeh niso bile opravljene. Pri uporabi zdravila obstaja le malo verjetno tveganje
- C** – raziskave so pokazale škodljivost pri živalih, kontroliranih raziskav pri ljudeh ni. Zdravilo je med nosečnostjo v določenih primerih kljub morebitnemu tveganju dovoljeno uporabljati
- D** – obstaja pozitiven dokaz škodljivosti za plod, vendar dobrobit za mater lahko vseeno odtehta tveganje za plod v določenih primerih

X – raziskave pri živalih in ljudeh so dokazale škodljivost. Uporaba teh zdravil med nosečnostjo ni dovoljena

Po Registru zdravil republike Slovenije ni noben analgetik razporejen v A-kategorijo. V B-kategorijo so razporejena nesteroidna protivnetna zdravila, če se uporabljajo v prvem in drugem trimesečju nosečnosti, metadon, če se uporablja v nižjih odmerkih in krajši čas, ter lidokain. V C-kategoriji so opioidni analgetiki, med njimi ima morfin časovno omejitve predpisovanja in odmerjanja, acetilsalicilna kislina pa je za prvo in drugo trimesečje nosečnosti. V D-kategorijo so uvrščena nesteroidna protivnetna zdravila in acetilsalicilna kislina, kadar se uporabljajo v tretjem trimesečju nosečnosti. Enako velja za fentanil, metadon in morfin (16). Za zdravljenje migrenskega glavobola v nosečnosti je pomemben celostni pristop. Analgetiki, ki so nespecifična zdravila za zdravljenje migrene, se lahko uporabljajo ob upoštevanju razvrstitve posameznega zdravila po kategorijah. Uporaba specifičnih zdravil kot sta ergotamin in dihidroergotamin ni dovoljena, sumatriptan pa je pogojno dovoljen (C-kategorija) (17).

Neustrezno obvladovanje stalne bolečine škodljivo vpliva na psihofizično počutje ženske med nosečnostjo in dojenjem ter lahko povzroči depresijo in tesnobo (18). Vedno je potrebno pretehtati med koristjo za nosečnico in tveganjem za plod.

4 Porodna bolečina

Je normalen spremljevalec poroda in jo je potrebno lajšati, ker lahko ovira porod. Kot vse ostale akutne bolečine, tudi porodna bolečina sproži splošni fiziološki stresni odgovor organizma. Ključnega pomena je dobra fizična in psihična pripravljenost nosečnice na porod.

V prvi porodni dobi, ko je značilno raztezanje materničnega vratu od popolnega zaprtja do popolnega odprtja, je moč bolečine odvisna od odprtosti materničnega vratu. Bolečina se prenaša po visceralnih aferentnih vlaknih A-delta in C, ki izhajajo iz stranske stene in forniksa maternice. Za visceralno bolečino je značilno, da je slabo lokalizirana, difuzna in krčevita. Občuti se v spodnjem delu trebuha, med sramno kostjo in popkom ali v spodnjem delu hrbta. V drugi porodni dobi, ki traja od popolnega odprtja materničnega vratu do rojstva otroka, nastaja bolečina zaradi spuščanja vodilnega plodovega dela skozi porodni kanal in raztezanja presredka. Bolečina je somatska. Značilno je, da je dobro lokalizirana, zbadajoča in se hitro prenaša po vejah pudendalnega živca (19).

4.1 Metode lajšanja porodne bolečine

4.1.1 Nefarmakološki pristop

Obvladovanje porodne bolečine z nefarmakološkimi pristopi je več in služijo kot podpora farmakološkemu.

Transkutana električna stimulacija živcev (TENS), kjer s pomočjo štirih elektrod, ki so nameščene na določenem predelu križa, in aparata proizvajamo bifazne asimetrične impulze.

V porodnišnici Ljubljana so v letu 2005 izvedli raziskavo, katere namen je bil preučiti učinkovitost metode TENS pri lajšanju porodne bolečine. Ugotovili so, da TENS ni pomembneje olajšal porodne bolečine, je pa pomembno zmanjšal uporabo analgetikov (20). V raziskavi na Tajvanu

so ugotovili, da je TENS učinkovita in varna metoda za zmanjšanje bolečine v prvi porodni dobi (21).

Medicinski pripomočki

Porodni gel, ki deluje kot lubrikant, je namenjen zmanjšanju trenja in s tem verjetnost nastanka raztrganin presredka in drugih porodnih poškodb. Analiza pri 183 porodnicah, ki so sodelovale v raziskavi med oktobrom 2005 in oktobrom 2006 v Švici, je pokazala, da je porodni gel pomembno skrajšal drugo porodno dobo in pomembno prispeval k varovanju presredka med porodom (22).

5 Lajšanje porodne bolečine z analgetiki

5.1 Sistemska analgezija

5.1.1 Inhalacijski analgetiki

Dušikov oksid (N_2O) je brezbarven, nevnetljiv plin, brez vonja. Ima izredno kratek razpolovni čas (<3minute).

V analgetičnih koncentracijah malo vpliva na obtočila in dihala, na krčenje maternice pa nima vpliva. Za lajšanje bolečin ga porodnice vdihujejo z masko iz aparata, v katerem je shranjen v 50% mešanici s kisikom. Oži gladke mišične celice pljučnega žilja in se zato ne sme uporabljati pri porodnicah s pljučno hipertenzijo. Koncentracija v možganih hitro naraste in hitro prehaja skozi placento. Po rojstvu otroka se z začetkom dihanja tudi hitro in popolnoma odstrani iz novorojenčkovih pljuč, ne glede na to kako dolgo pred rojstvom ga je mati vdihovala.

Boljši analgetični učinek dosežemo v kombinaciji z opioidnimi analgetiki.

5.1.2 Intravenski analgetiki - opioidi

Opioidni analgetiki so učinkovine, ki imajo morfinu podobno delovanje na opioidnih receptorjih, ki so sklopljeni s proteinom G. Ti receptorji posredujejo tri vrste učinkov:

- Preko proteina G inhibirajo pot adenilat ciklaze
- Odpirajo kalijeve kanalčke
- Inhibirajo odpiranje napetostnih kalcijevih kanalčkov

S tem se zmanjša živčna vzdražnost in zavre izločanje neurotransmiterjev.

Petidin(INN) oziroma Meperidin(USAN) je najpogosteje uporabljen opioid pri porodu, ker ima dober analgetičen učinek. Običajni odmerek je 25-50 mg intravensko oziroma 50-100 mg intramuskularno, kar zadošča za 2-4 ure analgezije. Delovati začne 5 minut po i.v. oziroma 30 do 45 minut po i.m. dajanju. Razpolovni čas petidina je izredno dolg. Pri materi se plazemska koncentracija razpolovi v 2,5-3 urah, medtem ko pri otroku šele v 18-23 urah. Pri novorojenčkih petidin povzroča zavoro dihanja, zato je bistvenega pomena čas, ki preteče od dajanja zdravila materi pa do otrokovega rojstva. Največ petidina prehaja v plod 2 do 3 ure po materini injekciji. Če se otrok rodi prej kot v eni uri oziroma več kot 4 ure po enkratnem materinem odmerku, je tveganje za zavoro dihanja manjše. Presnavlja se v jetrih v tri različne presnovke, od katerih normeperidin močno zavira dihanje pri porodnici in novorojenčku. Nalokson ga ne izpodrine iz receptorskih mest. Razpolovni čas normeperidina pri novorojenčku znaša 63 ur.

Morfin je najstarejši analgetik v porodništvu. Njegov razpolovni čas je 2-3 ure. V zadnjem času se vse redkeje uporablja za lajšanje porodne bolečine zaradi novejših, bolj kratko delujočih analgetikov.

Alfentanil je hitro in kratko delujoči sintetični opioid. Ker ima izrazitejši zaviralni učinek na dihanje novorojenčka kot petidin in analgetično delovanje za četrtno jakosti fentanila, se ga v porodništvu redko uporablja.

Sufentanil, sintetični opioid, se uporablja predvsem pri področnih oblikah lajšanja bolečin pri porodu. V obliki intravenske aplikacije ima slabši analgetični učinek in več neželenih učinkov pri novorojenčku.

Fentanil je sintetični analgetik, približno 100-krat močnejši od morfina in 800-krat močnejši od petidina. Uporablja se tako sistemsko kot epiduralno in spinalno. Delovanje nastopi v 2-3 minutah po i.v. dajanju v odmerku po 25-50 µg oziroma v 10 minutah po 100 µg i.m. Je kratko delujoči analgetik, deluje 30-60 minut.

Remifentanil je močan, ultrakratko delujoč sintetični opioidni analgetik. Razpolovni čas je le 3 minute. Dajemo ga i.v. s PCA črpalko v neprekinjeni infuziji v odmerku 0,025 µg/kg/min ali/in z enkratnimi odmerki 0,25 µg/kg – 0,5 µg/kg z izključitvijo črpalke na vsaki 2 minuti.

Tramadol ima tretjino analgetičnega učinka morfina. Po zgradbi je soroden kodeinu in morfinu, ki analgetično učinkuje prek različnih mehanizmov. Njegova učinkovitost lajšanja bolečine je primerljiva s petidinom. Pogostnost neželenih učinkov, še posebej zavore dihanja, zaprtja in odvisnosti, je majhna. Ko so ga uporabljali za lajšanje porodne bolečine, v odmerku 100 mg i.m., je imel enak učinek kot petidin, a manj neželenih učinkov (slabost, bruhanje, zaspanost – dremavost) ter ni povzročal zavore dihanja matere in novorojenčka. Analgezija se je pojavila po 10 minutah in trajala približno 2 uri. Če so ga dajali i.v. v odmerku 50 - 100 mg v prvi porodni dobi, je zavrl dihanje pri bistveno manjšem odstotku novorojenčkov kot petidin (23). Daje se ga lahko tudi v obliki svečk v danko, vendar sta tedaj pomembno pogostejša slabost in bruhanje (24).

5.2 Področna anestezija/analgezija

Področna analgezija je invazivna metoda lajšanja porodne bolečine. Uporaba področnih analgetičnih tehnik pri porodnicah vse bolj narašča zaradi prednosti pred splošno anestezijo. Zmanjšano tveganje za zaplete s strani dihal pri porodnici (težka/nemogoča intubacija, hipoksija, regurgitacija/bruhanje, aspiracija želodčne vsebine v pljuča) so glavni razlog za povečano uporabo področne anestezije za carski rez.

5.2.1 Lokalni anestetiki

Lokalni anestetiki so zdravila, ki se uporabljajo lokalno in blokirajo živčno prevajanje senzornih impulzov iz periferije v osrednje živčevje. Odpravijo občutek bolečine (v večjih količinah tudi motorično aktivnost) na omejenem področju telesa, ne da bi pri tem povzročili nezavest. Glavni mehanizem delovanja je:

- Inhibicija napetostnih natrijevih kanalov na živčnih membranah
- zavora nastanka in širjenja akcijskega potenciala

Njihova najpomembnejša lastnost je inhibicija natrijevih kanalov, kar naredijo s fizikalnimi zamažitvami transmembranskih por.

Dejavnost lokalnih anestetikov je močno odvisna od pH: v alkalnem mediju dejavnost močno naraste in obratno. Razlog za to je, da mora

spojina preiti skozi živčno ovojnico in aksonsko membrano, da doseže notranji del natrijevega kanala (kjer je vezavno mesto za anestetik). Ker ionizirana oblika ni sposobna preiti skozi membrano, je prehajanje zelo nizko pri kislem pH. Ko je znotraj aksona, se ionizirana oblika anestetika veže na kanal. Ta pH-odvisnost je lahko klinično pomembna v primerih vnetega tkiva, ki je kislo in tako odporno na anestetik. Nosečnice za spinalno ali epiduralno anestezijo/analgezijo potrebujejo manjše odmerke lokalnih anestetikov kot ostali bolniki, verjetno zaradi hormonskih in biokemičnih sprememb med nosečnostjo, ki povečajo občutljivost živčnih celic za njihovo delovanje (25). Lokalni anestetiki imajo veliko neželenih učinkov na centralni živčni sistem (vrtočlavica, slabost, zaspanost) in kardiovaskularni sistem (zmanjšana kontrakcija in prevodnost srca in posledično bradikardija in hipotenzija). Sistemska toksičnost lokalnih anestetikov je posledica sistemske absorpcije ali pa nehotenega znotraj žilnega vbrizganja lokalnega anestetika. Najpogosteje se kaže z znaki prizadetosti osrednjega živčevja, lahko pa so prizadeta tudi obtočila. Huda neposredna zavora srca in ožilja je redka. Pri lidokainu nastopi šele pri izjemno visokih koncentracijah. Bupivakain ima ožji varnostni razpon. Novejša lokalna anestetika, ropivakain in levobupivakain, sta po zgradbi zelo sorodna bupivakainu. Levobupivakain je malo manj učinkovit kot bupivakain, ropivakain pa bistveno manj (40%), oba pa sta, dana v enakih odmerkih, manj toksična za srce kot bupivakain (26). Na plodov utrip imajo lokalni anestetiki zelo malo neposrednega vpliva, lahko pa ga posredno spreminjajo zaradi delovanja na krvni obtok matere (hipotenzija) in na krčljivost maternice (hiperstimulacija). Te spremembe so prehodne in nimajo velikega vpliva na stanje novorojenčka ob porodu. Odmerki lokalnega anestetika pri spinalni anesteziji so majhni in otrok je izpostavljen majhni koncentraciji zdravila (27). Z lokalnimi anestetiki se pogosto kombinira adrenalin, ki je vazokonstriktor.

5.2.2 Epiduralna analgezija

Epiduralna analgezija je učinkovita metoda lajšanja porodne bolečine, vendar moramo upoštevati, da začne delovati z 20 do 30-minutno zakasnitvijo. Analgezijo dosežemo z neprekinjeno infuzijo zdravil v epiduralni prostor preko epiduralnega katetra. Uporabljajo se lokalni anestetiki, kot so: levobupivakain, ropivakain, bupivakain, sami ali v kombinaciji z opioidi. Od opioidov se uporabljata fentanil ali sufentanil za okrepitev analgetičnega učinka lokalnih anestetikov in ne povzročata motorične in simpatične blokade.

5.2.3 Spinalna(subarahnoidna) analgezija

Se v praksi redko uporablja zaradi tveganja za nastanek popunkcijskega glavobola.

Spinalna anestezija se več uporablja pri carskem rezu, kjer je glavna metoda. Od lokalnih anestetikov je bupivakain najpomembnejši za spinalno anestezijo. Neželeni učinki, ki se pojavljajo pri spinalni anesteziji je poleg popunkcijskega glavobola, hipotenzija porodnice, ki lahko povzroči zmanjšano prekrvavitev placente in posledično bradikardijo ploda.

5.2.4 Kombinirana subarahnoidno-epiduralna analgezija

Združuje prednosti spinalne in epiduralne analgezije.

6 Vzdrževanje porodne analgezije

Porodno analgezijo lahko vzdržujemo epiduralno s ponavljajočimi odmerki (bolusi) lokalnega anestetika, kapalno epiduralno infuzijo (CEA) ali kapalno epiduralno infuzijo z možnostjo samostojnega dodajanja posamičnih odmerkov samega lokalnega anestetika ali kombinacije lokalnega anestetika in opioida (PCEA). Strokovnjaki menijo, da je PCEA z možnostjo prilagajanja odmerkov lokalnih anestetikov in opioidov optimalen način za vzdrževanje porodne analgezije, s katerim najbolj zadostimo različnim potrebam porodnic po analgetikih.

Čeprav je epiduralna analgezija »zlati standard« porodne analgezije je sistemska analgezija dobrodošla v primerih, ko je epiduralna kontraindicirana ali zavrnjena. Pri iskanju varne, učinkovite sistemske porodne analgezije, s hitrim nastopom delovanja in hitrim izločanjem učinkovine, in je hkrati enostavna za rokovanje so prišli do opioida remifentanila, ki ustreza vsem tem kriterijam. Dajemo ga v veno s pomočjo črpalke, s katero se lahko nastavi intervalno odmerjanje. Remifentanil se je izkazal kot idealen opioidni analgetik za vzpostavitev »od porodnice nadzorovane« porodne analgezije (PCA). Pri raziskavi so ugotovili, da ima remifentanil sprejemljive neželene učinke (nauzea, srbečica) na porodnico in zanemarljiv učinek na novorojenčka(28,29).

7 Poporodna bolečina in njeno obvladovanje

V poporodnem obdobju-puerperiju poteka več procesov hkrati. Poleg fiziološkega poporodnega krčenje maternice, so raztrganine presredka in vnetje dojke pogosti vzroki, ki vrnejo bolečino. Pri ženskah, ki rodijo s carskim rezom, je zaradi kirurškega posega potrebno blažiti bolečino z močnimi analgetiki. Klinična raziskava je pokazala, da ob enkratnem odmerku 600 mg gabapentina, danega peroralno, pred carskim rezom značilno zmanjša akutno pooperativno bolečino. Gabapentin v tem odmerku poveča sedacijo porodnice, na novorojenčka pa ne vpliva negativno(30).

Pri svetovanju doječi materi sta v ospredju dva ključna cilja; omogočiti materi potrebno terapijo in hkrati zaščititi otroka pred škodljivimi vplivi učinkovin.

Učinkovine, ki so dobro topne v maščobah, z nizko molekulsko maso, nizko afiniteto za vezavo na plazemske proteine, v neionizirani obliki, lažje prehajajo v materino mleko. Ocenjujejo, da otrok na ta način dobi 1-2% materinega odmerka. Kljub majhni izpostavljenosti lahko pride do alergije zaradi otrokovega počasnejšega metabolizma. Z vedenjem, da materino mleko nastaja med ali takoj po dojenju, se lahko izognemo oziroma v najboljši meri zaščitimo otroka tako, da mati vzame zdravilo po dojenju in se izogiba dolgodelujočih zdravil. Težje je v primerih, če mati potrebuje dolgodelujoče analgetike za obvladovanje kronične bolečine.

7.1 Kategorizacija zdravil pri doječih materah

Glede na tveganje za dojenega otroka uporabljajo po svetu različne kategorizacije zdravil. Ameriška akademija za pediatrijo (AAP) je opredelila zdravila za jemanje v času dojenja v tri kategorije. V prvo

spadajo zdravila, ki jih mati ne sme jemati med dojenjem, ker imajo škodljiv vpliv na dojenčka, v drugi so zdravila, katerih učinki pri dojenčkih niso znani in je pri uporabi potrebna previdnost, v tretji pa zdravila, ki jih mati lahko jemlje v času dojenja.

Pri nas uporabljamo kategorizacijo po Hale-u, ki opredeljuje pet kategorij zdravil, označene od L1 do L5(31);

L1 najvarnejše zdravilo, brez dokazanih učinkov na dojenega otroka

L2 varno zdravilo z majhnim tveganjem za dojenega otroka

L3 možno je tveganje za neželene učinke zdravila, sme se uporabiti le, če je korist za mater večja od tveganja za otroka

L4 tvegano zdravilo z dokazanim neugodnim učinkom na laktacijo ali dojenega otroka

L5 prepovedano zdravilo pri doječih materah, ker raziskave kažejo na pomembno in dokumentirano visoko tveganje za dojenega otroka

Opioidni analgetiki se razvrščajo v kategorijo L3. Morfin prehaja v mleko v majhnih količinah. Acetilsalicilna kislina (L3) se izloča v materino mleko v omejeni količini zaradi visoke stopnje ionizacije in vezave na proteine. Kljub temu previdnost ni odveč, ker novorojenčki izločajo salicilate zelo počasi in obstaja teoretična možnost za Reyev sindrom. Ibuprofen (L1) in paracetamol (L1) malo prehajata v mleko, vendar sta dovolj varna za otroka, če ga mati doji. Indometacinu naj se mati izogiba zaradi nefrotoksičnosti. Uporaba lokalnih anestetikov je varna pri doječih materah (32,33).

8 Sklep

Bolečina vpliva na kakovost življenja, zato je uporaba analgetikov v nosečnosti smiselna, kadar obstaja klinična indikacija. Izbira analgetikov v nosečnosti je pomembna in je odvisna od stopnje nosečnosti. Porodno bolečino je potrebno lajšati, ker ovira normalen potek poroda. Na voljo je več različnih analgetičnih tehnik. Nosečnica si jo lahko izbere, v sodelovanju s porodničarjem in/ali anesteziologom. Prav tako poporodno obdobje upravičuje posvečanje pozornosti doječi materi zaradi hitrih fizioloških sprememb, in otroku, ki ga moramo zaščititi pred škodljivimi vplivi učinkovin.

9 Uporabljene kratice

INN = International Nonproprietary Name

USAN = United States Adopted Name

IASP = International Association for the Study of Pain

PCA = patient controlled analgesia

i.v. = intravensko

i.m. = intramuskularno

10 Literatura

1. Požlep G. Akutna bolečina v klinični praksi. Farm Vestn 2009; 60: 95-97.
2. The Development of Pain Systems. In: Core curriculum for professional education in pain. 3th ed., Charlton JE, IASP Press; 2005, Seattle. p. 13-18.
3. Acute and Postoperative Pain. In: Core curriculum for professional education in pain. 3th ed. Charlton JE, IASP Press, Seattle; 2005. p. 125-138.
4. Stimulation-Produced Analgesia. In: Core curriculum for professional education in pain. 3th ed., Charlton JE, IASP Press; 2005, Seattle. p. 93-96.

5. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, et al. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 51-53.
6. Kennedy D. Analgesics and pain relief in pregnancy and breastfeeding. *Aust Prescr* 2011; 34: 8-10.
7. Zaletel M. Zdravljenje bolečine v nosečnosti. *Med Razgl* 2005; 44(3): 109-113.
8. Rathmell JP, Viscomi CM, Ashburn MA. Management of Nonobstetric Pain During Pregnancy and Lactation. *Anesth Analg* 1997; 85: 1074-87.
9. Geršak K. Fiziološke spremembe v nosečnosti in zdravljenje. *Farm vestn* 2008; 59: 201-205.
10. Dawes M, Chowienczyk PJ. Pharmacokinetics in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol*. 2001; 15(6): 819-826.
11. *Clinical Pharmacology Bulletin*, Department of Clinical Pharmacology, Christchurch Hospital, Drug Information Service, Feb. 2008.
12. Rebordosa C, Kogevinas M, Horváth-Puhó E, et al. Acetaminophen use during pregnancy: effects on risk for congenital abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198(2): 178-180.
13. Broussard CS, Rasmussen SA, Reefhuis J, et al. Maternal treatment with opioid analgesics and risk for birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204(4): 314-17.
14. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1990.
15. Geršak K, Bratanič B. *Zdravila v nosečnosti in med dojenjem*. Ljubljana: Pliva Ljubljana 2005.
16. Register zdravil R Slovenije XII. Prenovljeno: 22.nov.2010. Inštitut za varovanje zdravja RS. Dostopno na <http://www.ivz.si>
17. Zaletel M. Celostni pristop k obravnavi migrene. In: *Kakovostna obravnava bolnika v družinski medicini*. Družinska medicina 2009; 7(2): 57-62.
18. Eisenach JC et al. Severity of acute pain after childbirth, but not type of delivery, predicts persistent pain and postpartum depression. *PAIN*, 2008; 140(1): 87-94.
19. Patel NB. Physiology of pain. In: Kopf A., Patel NB. *Guide to Pain Management in Low-Resource Settings*. Seattle: IASP; 2010. p.13-17.
20. Računica K. Lajšanje porodne bolečine s transkutano električno živčno stimulacijo: randomizirana kontrolirana raziskava. In: *Fizioterapija*, 2010; 18(5): 111-116.
21. An-Shine Chao et al.; Pain relief by applying transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on acupuncture points during the first stage of labor: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *PAIN*, 2007; 127(3): 214-220.
22. Schaub AF, Litschgi M, Hoesli I, et al. Obstetric gel shortens second stage of labor and prevents perineal trauma in nulliparous women: a randomized controlled trial on labor facilitation. *J. Perinat. Med.* 2008; 36: 129-135.
23. Keskin HL, Aktepe Keskin E, Avsar AF, et al. Pethidine versus tramadol for pain relief during labor. *Int J Gynecol Obstet.* 2003; 82: 11-6.
24. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 879-923.
25. Santos AC, Finster M. Local anesthetics. In: Chestnut DH, ed. *Obstetric anesthesia. Principles and practice*. St. Louis: Mosby, 1999: 209-34.
26. Polley LS. Will levobupivacaine replace the use of bupivacaine and ropivacaine in obstetrics? In: *Book of abstracts for obstetrical anesthesia 2003*. San Francisco: University of California San Francisco, 2003: 53-9.
27. Schaefer C. Specific drug therapies during lactation: Local anesthetics. In: Schaefer C, Peters P. *Drugs during pregnancy and lactation: Treatment options and risk assessment*. 2nd ed. London: Elsevier; 2007. p. 632-633.
28. Volikas I, Butwick A. Maternal and neonatal side effects of remifentanyl PCA. *British Journal of Anaesthesia* 2005; 95: 504-509.
29. Hinova A, Fernando R. Systemic Remifentanyl for Labor Analgesia. *Anesth Analg* 2009; 109:1925-1929.
30. Moore A, Costello J, et al. Gabapentin Improves Postcesarean Delivery Pain Management: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Br J Anaesth* 2011; 107: 19-24.
31. Hale TW. *Medications and Mothers' Milk*. 13.ed. Amarillo (TX): Hale Publishing; 2008.
32. Briggs G, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk*. 9ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
33. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 1994; 93:137-50.

Sheme zdravljenja pri kronični bolečini in mehanizmi interakcij z analgetiki

Treatment algorithms in chronic pain and mechanisms of interactions with analgesics

Alenka Premuš Marušič

Povzetek: V prispevku so prikazani različni farmakoterapijski načini zdravljenja kronične bolečine. Bolečina je razdeljena na nevropatsko in nociceptivno, prikazani so algoritmi zdravljenja z zdravili za vsak tip bolečine posebej. Najpogosteje se za zdravljenje kronične bolečine uporabljajo neopioidni in opioidni analgetiki, ki so prikazani v preglednicah, kakor tudi odmerjanja, neželeni učinki in kontraindikacije. Mehanizmi interakcij analgetikov z drugimi terapevtskimi skupinami zdravil so prikazani za najpogosteje predpisane analgetike za zdravljenje kronične bolečine.

Glavne besede: kronična bolečina, analgetiki, algoritem zdravljenja bolečine, interakcije analgetikov

Abstract: This article summarizes different pharmacological treatments of chronic pain. Pain is divided on neuropathic and nociceptive, for each particular type of pain algorithms for drug treatment are shown. To treat chronic pain there are commonly used non-opioid and opioid analgesics, which are shown in the tables, as well as dosage, side effects and contraindications. The mechanisms of drug interaction with other drug treatment groups are presented for the most commonly prescribed analgesics for the treatment of chronic pain.

Keywords: chronic pain, analgesics, pain treatment algorithm, drug interactions of analgesics

1 Uvod

Kronična bolečina je eden izmed najbolj pogostih vzrokov za iskanje zdravniške pomoči. S kronično bolečino se sreča 20 do 50 odstotkov bolnikov v primarnem zdravstvu (1,2). Možnosti zdravljenja kronične bolečine delimo v šest glavnih kategorij: farmakološko zdravljenje, fizikalna medicina, vedenjska medicina, nevromodulacija, interventni pristopi, kirurški pristopi. Optimalni rezultati so pogosto posledica kombinacije različnih pristopov, predvsem usklajene multidisciplinarnе skupine strokovnjakov, ki sodelujejo pri zdravljenju bolečine. Zdravilo ne sme biti edini cilj zdravljenja, vendar pa ga je potrebno ustrezno uporabiti, v povezavi z drugimi načini zdravljenja, za doseganje ciljev zdravljenja (3). Bolniki s kronično bolečino zahtevajo sprotno vrednotenje bolečine in izobraževanje. Popolna odsotnost bolečine po zdravljenju je redka, vendar tudi delni odgovor (npr. 30 % zmanjšanje bolečine) lahko klinično pomembno izboljša kakovost bolnikovega življenja (4).

2 Izbira ustreznega zdravila glede na tip bolečine

Farmakološki pristopi se najpogosteje uporabljajo pri zdravljenju kronične bolečine. Zdravila za zdravljenje bolečine delimo na več skupin:

neopioidni analgetiki, opioidi, alfa 2 adrenergični agonisti, antidepresivi, antiepileptiki in mišični relaksanti.

Za ustrezno analgezijo s čim manj neželenimi učinki zdravil je potrebna uporaba najnižjih učinkovitih odmerkov zdravil. Bolj kot visoki odmerki zdravil v monoterapiji se priporočajo različne kombinacije analgetikov v nižjih odmerkih. Vendar pa obstaja relativno malo študij glede vrednotenja kombinacij zdravil za kronično bolečino.

Pri bolnikih s kronično bolečino je pomembno sočasno ustrezno zdravljenje ostalih bolezni, ki jih ima bolnik. Še posebej hude depresije in kronične bolečine so pogosto v kombinaciji, obe bolezni je potrebno obravnavati in čim bolj povečati odziv na zdravljenje ali motnje (5).

Izbira ustreznega začetnega načina zdravljenja je odvisna od vzroka za bolečino in od vrste sindroma kronične bolečine. Zlasti je zato potrebno ločiti med nevropatsko in nociceptivno bolečino.

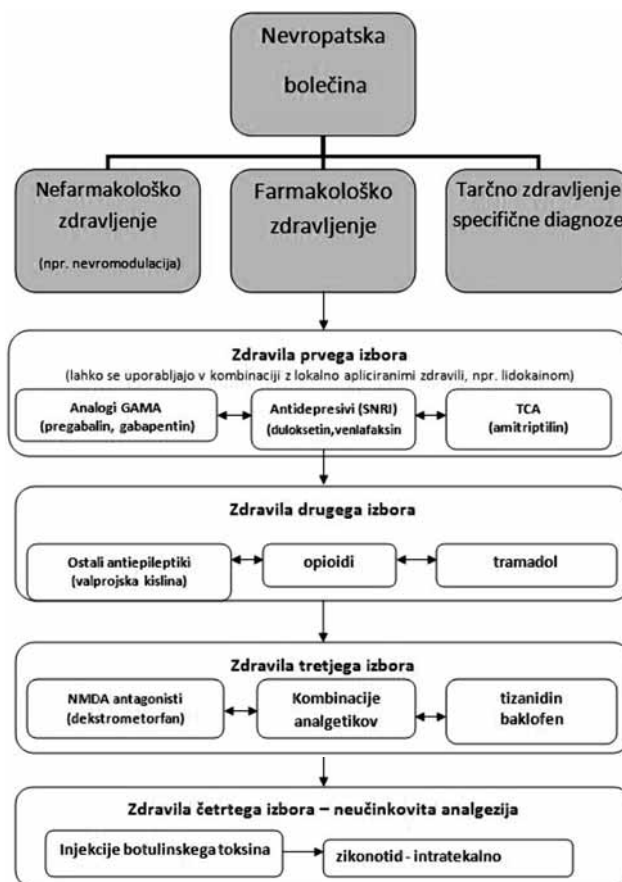
Nevropatska bolečina je posledica poškodbe ali patologije v živčnem sistemu, srečamo jo predvsem pri bolnikih s sladkorno boleznijo, postherpetično nevralgijo, možgansko kapjo, pri kroničnih ranah ipd.. Nociceptivno bolečino pa povzročajo dražljaji, ki ogrožajo ali povzročajo dejanske poškodbe tkiva, pogosto je posledica kostno-mišičnih poškodb, vnetja ali mehansko / tlačnih poškodb. Temeljna načela

zdravljenja bolečine je podala Svetovna zdravstvena organizacija v obliki tristopenjske lestvice. Analgetike v tej lestvici se izbira glede na jakost in vrsto bolečine ter glede na vzrok za bolečino. Zdravila se uvaja stopenjsko. Najprej se uvajajo neopioidi, ki jih, če ne zadostujejo, zamenjajo ali pa se jim doda šibke opioide. Če šibki opioidi ne zadostujejo, se jih zamenja z močnimi. Na vseh stopnjah zdravljenja bolečine pri nevropatski bolečini se uporabljajo še dodatna zdravila za zdravljenje nevropatske bolečine (6).

3 Zdravljenje z analgetiki pri nevropatski bolečini

Izbira zdravila prvega izbora za zdravljenje nevropatske bolečine temelji na mnogih dejavnikih kot so: patofiziologija bolečine, sočasne bolezni (npr. diabetes, kardiovaskularne bolezni), interakcije z drugimi zdravili, farmakokinetika / farmakodinamika in možnost neželenih učinkov zdravil.

Pri večini bolnikov začetno zdravljenje vključuje bodisi antidepresive (triciklični antidepresivi ali selektivni zaviralci prevzema serotonina - SSRI) ali analoge gama-aminomaslene kisline (gabapentin in pregabalin), z dodatno lokalno terapijo (npr. lidokain), ko je bolečina lokalizirana. Gabapentin je učinkovit za zdravljenje postherpetične nevralgije in boleče diabetične nevropatije. Pregabalin lahko zagotovi analgezijo hitreje kot gabapentin, vendar lahko povzroča evforijo in je zato potrebna previdnost pri uporabi (7,8). Opioidi in tramadol so druga linija zdravil za zdravljenje nevropatske bolečine za večino bolnikov. Pogosto je potrebno kombinirano zdravljenje, ker se manj kot polovica bolnikov z nevropatsko bolečino odzove na eno samo učinkovino (9). Opioidi se vse bolj uporabljajo za kronično bolečino, vendar pa bi morali biti rezervirani za izbrane bolnike z zmerno do hudo kronično bolečino, pri katerih bolečina negativno vpliva na kakovost življenja. Pred začetkom kronične opioidne terapije je potrebno oceniti tveganja in korist zdravljenja za posameznega bolnika, ki temeljijo na zgodovini, fizičnem pregledu in oceni tveganja za zlorabo ali odvisnost. Nekateri neželeni učinki opioidne terapije (sedacija in zmedenost) so lahko prehodnega značaja in izginejo kljub nadaljevanju zdravljenja. Glavni neželeni učinek zdravljenja z opioidi je zaprtje.



SNRI = selektivni zaviralci privzema noradrenalina, GAMA = gama-aminomaslena kislina, TCA = triciklični antidepresivi, NMDA = N-metil-D-aspartat

Algoritem 1: Nevropatska bolečina – Farmakološki pristop

Algorithm 1: Neuropathic pain – Pharmacologic approach

Preglednica 1: Priporočila za zdravljenje z nekaterimi zdravili, omenjenimi v algoritmu 1 (opioidni in neopioidni analgetiki so omenjeni posebej v Preglednicah 2 in 3).

Table 1: Recommendations on treatment with certain drugs mentioned in Algorithm 1 (non-opioid analgesics and opioids are mentioned separately in Tables 2 and 3).

Zdravilna učinkovina	Priporočeno odmerjanje	Največji dnevni odmerek
pregabalin	75 mg do 150 mg na 12 ur	600 mg
gabapentin	300 mg na 8 ur	3600 mg
duloksetin	60 mg 1x na dan	120 mg
venlafaksin	75 mg 1x na dan	225 mg
amitriptilin	10 mg 3x na dan	300 mg
valprojska kislina	1000mg na 1x na dan	3000 mg
dekstrometorfan	15ml (20mg) sirupa 3x na dan	45ml
tizanidin	2-4mg 3x na dan	36 mg
baklofen	10-25mg 3x na dan	80 mg

Opioidi, ki so primerni za zdravljenje nevropatske bolečine so prikazani v Preglednici 2.

EFNS smernice za zdravljenje bolnikov z nevropatsko bolečino so bile posodobljene leta 2010 (10,11). Glede na omejitve razpoložljivih virov se priporočila za farmakološko zdravljenje nevropatske bolečine razlikujejo med seboj. Vendar obstaja splošno soglasje o zdravilih, ki so dokazano učinkovita in jih je treba upoštevati za prvo ali drugo linijo zdravljenja (12) (Algoritem 1, Preglednica 1).

4 Zdravljenje z analgetiki pri nociceptivni bolečini

V nasprotju z nevropatsko bolečino, je farmakološki pristop k nociceptivni bolečini najprej brez narkotične in opioidne analgezije. Zdravila se uporabljajo v povezavi z nefarmakološkimi načini zdravljenja bolečine (Algoritem 2).

Kadar je potrebna farmakoterapija, se paracetamol priporoča kot prva linija zdravljenja bolečine, povezane z osteoartritisom (13,14) in kronično bolečino v križu (15). Vendar pa je paracetamol manj učinkovit kot nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) (16,17) in je lahko hepatotoksičen pri odmerkih nad 4 g na dan (18). Zato je alternativno zdravilo za prvo linijo zdravljenja peroralni NSAID, ki je učinkovit za blago

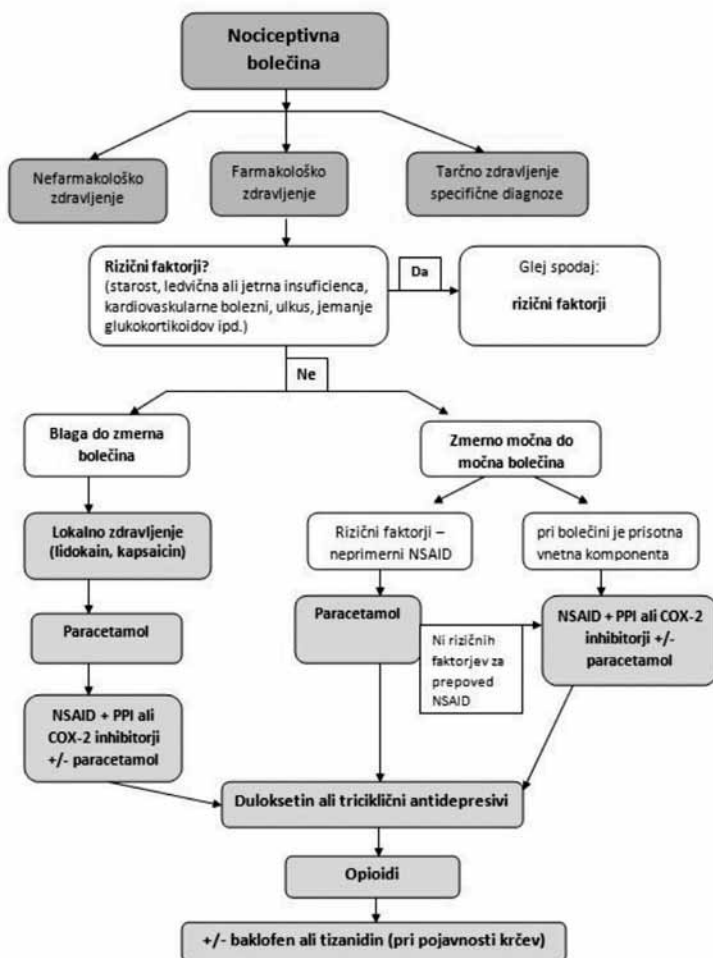
do zmerno kronično bolečino v križu ali osteoartritis (19,20). Obstaja veliko NSAID, med katerimi lahko izbiramo (Preglednica 3).

5 Mehanizmi interakcij analgetikov (21)

5.1 Nesteroidni antirevmatiki (NSAID)

NSAID in SSRI

Med NSAID in SSRI -ji je znana farmakodinamična interakcija. Ob sočasni kombinaciji se poveča verjetnost za gastrointestinalne krvavitve. NSAID zavirajo delovanje encima ciklooksigenaze (COX) in s tem sintezo prostaglandinov, koncentracija prostaglandinov se zmanjša tudi v žlečni sluznici. Gastroprotektivni učinek prostaglandinov se zmanjša. Razlika je med različnimi NSAID v tem, ali bolj zavirajo ciklooksigenazo-2 (COX-2) ali ciklooksigenazo-1 (COX-1). Nekateri NSAID (npr. acetilsalicilna kislina) delujejo neposredno na agregacijo trombocitov, saj zavirajo predvsem COX-1 in s tem nastajanje tromboksana A2 v trombocitih, zato je agregacija trombocitov inhibirana. Spet drugi NSAID (npr. naproksen) pa delujejo v večji meri na COX-2 in s tem na zmanjšano sintezo



Rizični faktorji:

- Kronična ledvična insuficienca, starost nad 65 let - izogibanje NSAID in COX/2 inhibitorjem!
- Peptični ulkus, jemanje glukokortikoidov - izogibanje NSAID!
- Jetrna insuficienca - izogibanje NSAID, COX-2 inhibitorjem in paracetamolu, zdravilo prvega izbora je duloksetin ali TCA!
- Kardiovaskularne bolezni - potrebni so najnižji odmerki NSAID, svetuje se naproksen.

NSAID = nesteroidni antirevmatiki, COX-2 = ciklooksigenaza-2, TCA = triciklični antidepresivi, PPI = inhibitor protonске črpalke

Algoritem 2: Nociceptivna bolečina – farmakološki pristop

Algorithm 2: Nociceptive pain - Pharmacologic approach

Preglednica 2: Opioidni analgetiki

Table 2: Opioid analgesics

Učinkovina	Primeri odmerjanja (odrasli)	Največji dnev. odmerek	Primeri odmerjanja (otroci)	Največji dnev. odmerek	NN T	Nekatere kontraindikacije, posebna opozorila, neželeni učinki in previdnostni ukrepi
paracetamol + tramadol	PO: 1-2 tbi. na 6 ur	8 tablet	PO: >12 let isto kot odrasli	8 tablet	2,6	<ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikacije: preobčutljivost na tramadol, interakcije z alkoholom, uspavali, analgetiki, antiemetiki (Kytril, Zofran), psihotropnimi snovmi, inhibitorji MAO, nosečnost in dojenje • Neželeni učinki: slabost, bruhanje, omotica, suha usta, parestezije, tremor, depresija dihanja, konvulzije
tramadol	PO ali PR: 50 mg na 6 ur ali 100mg na 12 ur IV: 100-400 mg v počasni infuziji (npr. 24-urni)	400 mg	PO: 1-2 mg/kg TT na 6 ur IV: 1-2 mg/kg TT na 6 ur (>10 kg TT ali >1 leto)	6 mg/kg TT na dan	4,8	<ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikacije: preobčutljivost na zdravilo, nosečnost in dojenje • Neželeni učinki: sproščanje histamina, hipotenzija, bronhospazem, slabost, bruhanje, pruritus, disforija • Pazi na sedacijo bolnika (nevarnost depresije dihanja)
piritramid	IV počasni: 3 mg titriramo glede na bolečino, ponovimo čez 4-6 h	-	IV počasni: 0,5-1 mg titriramo glede na bolečino, ponovimo čez 4-6 h	-	-	<ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikacije: preobčutljivost na zdravilo, nosečnost in dojenje • Neželeni učinki: sproščanje histamina, hipotenzija, bronhospazem, slabost, bruhanje, pruritus, disforija • Pazi na sedacijo bolnika (nevarnost depresije dihanja)
morfín	PO: 0,2-0,3 mg/kg TT na 4-6ur IV počasni: 2,5-15 mg na 4-6ur	-	PO: 0,2-0,3 mg/kg TT na 4-6 ur IV počasni: 0,05-0,1 mg/kg TT na 4-6 ur	15 mg	-	<ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikacije: preobčutljivost na zdravilo, jetna insuficienca, astma, otroci, nosečnice • Neželeni učinki: zaprtje, slabost, bruhanje, omotica
hidromorfón	PO: 8 mg na 24 ur (oblika s podajšanim sproščanjem), 4 mg na 12 ur	-	-	-	-	<ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikacije: preobčutljivost na zdravilo, jetna insuficienca, astma, otroci, nosečnice • Neželeni učinki: zaprtje, slabost, bruhanje, omotica
oksikodon	PO: 10 mg na 12 ur	400 mg	-	-	-	<ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikacije: poškodbe glave, paralični ileus, KOPB, astma, jetna ali ledvična odpoved, nosečnost, ne priporoča se 24 ur pred in po operaciji • Neželeni učinki: omotica, glavobol, zmedenost, zaprtje, slabost, bruhanje, pruritus
fentanil	Obliži: 25µg/h, menjava obliža na 72 ur	-	Obliži: od 2-16 let – 12 µg/h (glede na predhodo zdravljenje se odmerek prilagodi)	-	-	<ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikacije: preobčutljivost na zdravilo, bradikardije, huda jetna insuficienca, nosečnost in dojenje • Neželeni učinki: omotica, slabost, bruhanje, zaprtje, pordelost kože
buprenorfín	Obliži: 35µg/h, menjava obliža na 96 ur	-	-	15 mg	-	<ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikacije: preobčutljivost na zdravilo, huda jetna insuficienca, otroci in mladostniki, nosečnost, dojenje • Neželeni učinki: omotica, slabost, bruhanje, zaprtje, pordelost kože, srbenje

PO = per os, PR = rektalno, IV = intravensko, IVI = intravenska infuzija, PCA = patient controlled analgesia, PCEA = patient controlled epidural analgesia
Povzeto po SmPC-jih zdravil iz BPZ (www.zdravila.net) (22)

OPIOIDI

Preglednica 3: Neopioidni analgetiki

Table 3: Non-opioid analgesics

Učinkovina	Primeri odmerjanja (odrasli)	Največji dnevni odmerek	Primeri odmerjanja (otroci)	Največji dnevni odmerek	NN T	Nekatere kontraindikacije, posebna opozorila, neželeni učinki in previdnostni ukrepi
paracetamol	PO ali PR ali IVI: 500-1000 mg na 4-6 ur	4000 mg (8 tablet)	PO ali PR ali IVI: 15 mg/kg TT na 6 ur	60 mg/kg TT na dan	3,5	<ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikacije: huda jetrna odpoved, hemolitična anemija • Neželeni učinki: okvara jeter pri predoziranju • Analgetik izbora <1 leto, v nosečnosti, med dojenjem
metamizol	PO: 500 mg na 6ur IV: 500-1000 mg na 6 ur	PO: 4000 mg IV: 5000 mg	IV: 15 mg/kg TT na 6 ur (>10 kg TT ali > 1 leto)	60 mg/kg TT na dan	1,6	
ibuprofen	PO: 200-400 mg na 4-6ur	3200 mg	PO: 5 mg/kg TT na 6 ur (>12 let)	40 mg/kg TT na dan	2,5	<ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikacije: preobčutljivost na aspirin, paracetamol, druge nesteroidne antirevmatike, astma, ulkus prebavil, krvavitve, huda jetrna ali ledvična odpoved, hudo srčno popuščanje • Neželeni učinki: gastrointestinalna, krvavitve, bronhospazem, tinitus, hipervolemija, inhibicija trombocitov • Ibuprofen ima najboljše profil stranskih učinkov med NSAID, primerljiv s paracetamolom ali metamizolom. • Uporabo posebej v zadnjem trimeseju nosečnosti in med dojenjem odsvetujemo (med dojenjem lahko ibuprofen)
diklofenak	PO: 75 mg na 12ur PR: 50 mg na 8ur	150 mg	PO: 1 mg/kg TT na 8 ur (>10 kg TT ali > 1 leto) PR: 1 mg/kg TT na 8 ur	3 mg/kg TT na dan	2,6	
diklofenak + orfenadrin	IVI: 75mg naj	steče v 2	urah vsakih 12	ur 150mg	-	
naproksen	PO: 375 mg na 4-6 ur ali 500 (550) mg na 12 ur	1650 mg	PO: 2,5-5 mg/kg TT na 8-12ur (>13 kg TT)	15 mg/kg TT na dan	2,7	
etorikoksib	PO: 60 mg na 24 ur	120 mg	-	-	-	<ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikacije: huda jetrna ali ledvična odpoved, hudo srčno popuščanje, kardiovaskularne bolezni, otroci mlajši od 16 let, akutna krvavitve v prebavilih, nosečnost in dojenje • Neželeni učinki: prebavne motnje, omočica, palpitacije, utrujenost, zvišana ALT, AST, zvišan krvni tlak

PO = peroralno, PR = rektalno, IV = intravensko, IVI = intravenska infuzija, PCA = patient controlled analgesia, PCEA = patient controlled epidural analgesia

Povzeto po SmPC-jih zdravil iz BPZ (www.zdravila.net) (22)

prostaglandinov. Neželeni učinki so lahko predvidljivi z natančnejšim poznavanjem delovanja posameznih NSAID na COX-1 ali COX-2. SSRI – ji so zaviralci privzema serotonina (5-HT). Serotonin sistemsko povečuje agregacijo trombocitov. Trombociti sami niso sposobni sintetizirati serotonina, zato ga prevzemajo iz krvi. SSRI-ji zmanjšajo koncentracijo serotonina v krvi, zato je lahko okvarjena agregacija trombocitov.

NSAID in antikoagulantna zdravila

Med NSAID in antikoagulantnimi zdravili je znana farmakodinamična interakcija.

Antikoagulantna zdravila delujejo na različnih nivojih. Tako antagonisti vitamina K, kot tudi dabigatran, rivaroksaban in druga antikoagulantna zdravila vplivajo na zmanjšano koagulacijo krvi. V kombinaciji z NSAID je verjetnost za nastanek krvavitev povečana.

NSAID in ostala zdravila

Zdravila, pri katerih je pomembna previdnost oz. se kombinacija z NSAID odsvetuje so še ciklosporin, litij in vorikonazol.

5.2 Tramadol

Tramadol in močni inhibitorji Cyp3A4

Tramadol je substrat na Cyp3A4, zato na koncentracijo tramadola v plazmi lahko vplivajo Cyp3A4 inhibitorji ali induktorji. Pomembna farmakokinetična interakcija na nivoju metabolizma je prisotna pri sočasnem jemanju predvsem močnih inhibitorjev, kot so klaritromicin, ketokonazol, vorikonazol idr. Zdravilne učinkovine iz skupine močnih inhibitorjev Cyp3A4 upočasnijo metabolizem tramadola, s tem se koncentracija tramadola v plazmi poviša in večja je verjetnost za pojav neželenih učinkov.

Tramadol in SSRI

SSRI-ji lahko zvišajo nevroekscitatorni in epileptični učinek tramadola. Tramadol lahko zviša serotonergični učinek SSRI, večja je verjetnost za pojav serotoninskega sindroma (prekomerno potenje, mioklonus, drgetanje).

Pri kombinaciji tramadola z SSRI prihaja do farmakodinamične interakcije, tako tramadol kot SSRI imajo lastnosti serotoninskih agonistov.

5.3 Opioidni analgetiki

Opioidni analgetiki in močni inhibitorji Cyp3A4

Pri opioidnih analgetikih so farmakokinetične interakcije z ostalimi zdravili odvisne predvsem od metabolizma posameznih opioidov. Pomembna je interakcija med opioidi in močnimi inhibitorji Cyp3A4, ki lahko z zaviranjem metabolizma zvišajo koncentracijo opioidov v plazmi. Opioidi, ki se metabolizirajo preko Cyp3A4 so npr. fentanil, sufentanil, alfentanil in oksikodon. Ker se že ob majhnih dvigih koncentracije fentanila v plazmi lahko pojavijo hudi neželeni učinki, katerih posledica je lahko smrtno nevarna respiratorna depresija, je potrebno bolnike še posebno spremljati, če že ni mogoča zamenjava terapije.

Opioidi in mešani opioidni agonisti/antagonisti

Zdravilne učinkovine, ki delujejo kot mešani opioidni agonisti/antagonisti, zmanjšujejo terapevtski učinek opioidov, saj tekmujejo za enaka

receptorska mesta. Potrebna je pozornost in morda ukinitve mešanega opioida v primeru, ko pri bolniku ni dosežena zadostna analgezija. Mešani opioidni agonisti/antagonisti so učinkovine: buprenorfin, pentazocin, butorfanol, nalbufin.

Opioidi (podskupina: derivati fenilpiperidina) in MAO inhibitorji

Opioidi, pri katerih je ta interakcija lahko klinično pomembna, so predvsem fentanil in njegovi derivati, ki imajo fenilpiperidinsko strukturo (fentanil, alfentanil, sufentanil, remifentanil). Pri kombinaciji pride do resnega in nepredvidljivega potenciranja opioidnih analgetikov. Fenilpiperidinski opioidi zvišajo serotonergični učinek MAO inhibitorjev, velika je verjetnost pojava serotoninskega sindroma. Najpogosteje uporabljani MAO inhibitorji pri nas sta razagilin in selegilin. Pomembno je opozoriti tudi na antibiotik širokega spektra linezolid, ki se pri nas vedno bolj uporablja. Linezolid je namreč reverzibilen, neselektiven zaviralec encima monoaminoooksidaze in enako vstopa v močne interakcije s fenilpiperidinskimi opioidi.

6 Zaključek

Pri bolniku s kronično bolečino dosežemo najboljše rezultate z različnimi pristopi zdravljenja (farmakološki, fizikalni, vedenjski, nevromodulacija ter intervencijski pristopi). Zdravljenje kronične bolečine se razlikuje pri nevropatski in nociceptivni bolečini. Zdravilo ne sme biti edini cilj zdravljenja, vendar kadar je potrebno, mora biti predpisano v skladu s smernicami za zdravljenje kronične bolečine, v ustreznem odmerku in odmernem intervalu za vsakega bolnika. Za določena zdravila, ki se predpisujejo za zdravljenje bolečine, so postavljene omejitve predpisovanja s strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije, ki jih je potrebno upoštevati.

Mehanizmi interakcij med analgetiki so različni. Veliko interakcij z analgetiki je možno predvideti. Obstajajo pa izjeme tudi pri analgetikih, za katere je potreben natančen pregled terapije z zdravili, če menimo, da je spremenjen terapevtski učinek zdravila lahko posledica interakcije med zdravili.

7 Literatura

1. Elliott AM, Smith BH, Penny KI, et al. The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet* 1999; 354:1248.
2. Gureje O, Von Korff M, Simon GE, Gater R. Persistent pain and well-being: a World Health Organization Study in Primary Care. *JAMA* 1998; 280:147.
3. Institute for Clinical Systems Improvement. Health care guideline: Assessment and management of chronic pain. Fourth edition November 2009. http://www.icsi.org/pain_chronic_assessment_and_management_of_14399/pain_chronic_assessment_and_management_of_guideline.html (Accessed on December 09, 2010).
4. Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, et al. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001; 94:149.
5. Arnow BA, Hunkeler EM, Blasey CM, et al. Comorbid depression, chronic pain, and disability in primary care. *Psychosom Med* 2006; 68:262.
6. WHO Guidelines. Cancer Pain Relief (2nd Edition). World Health Organisation. Geneva. 1996
7. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 3:CD007938.
8. Chou R, Carson S, Chan BK. Gabapentin versus tricyclic antidepressants for diabetic neuropathy and post-herpetic neuralgia: discrepancies between direct and indirect meta-analyses of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med* 2009; 24:178.

9. Freynhagen R, Bennett MI. Diagnosis and management of neuropathic pain. *BMJ* 2009; 339:b3002.
10. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006; 13:1153.
11. 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.
12. O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am J Med* 2009; 122:S22.
13. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2007; 66:377.
14. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16:137.
15. Chou R, Qaseem A, Snow V, et al. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med* 2007; 147:478.
16. Lee C, Straus WL, Balshaw R, et al. A comparison of the efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory agents versus acetaminophen in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004; 51:746.
17. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, et al. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; :CD004257.
18. Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, et al. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296:87.
19. Bjordal JM, Ljunggren AE, Klovning A, Slørdal L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2004; 329:1317.
20. Fendrick AM, Greenberg BP. A review of the benefits and risks of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the management of mild-to-moderate osteoarthritis. *Osteopath Med Prim Care* 2009; 3:1.
21. Podatkovna baza Lexi-Comp Online, pridobljena iz spletne strani januarja 2012: <http://www.uptodate.com/online/content/drugInteraction.do>
22. Baza podatkov o zdravilih, pridobljena iz spletne strani januarja 2012: www.zdravila.net

**Oncology
Trusted Generics: Total Care**

The Fresenius Kabi oncology portfolio

- Devices, i.v. solutions and drugs
- Parenteral and enteral nutrition
- Compounding services and home care

Controlling the supply chain, bringing value

- State of the art production facilities and processes
- Audited and approved by international regulatory bodies including the FDA, MHRA, WHO and TGA

Safety in the pharmacy

- Colour safety concept extended to generic oncology portfolio
- Clear, safe and easily understandable system

Enhancing data provision

- Dedicated oncology research and development ensures high quality products

Total Cancer Care

Reliable drug delivery
Supporting patient recovery
Nutrition for the critically ill
Trusted cytostatics and other i.v. drugs
Medicines
Carriers for reconstitution
i.v. solutions
Medical devices
Enteral nutrition
Parenteral nutrition

Zastopnik za Slovenijo:
Medias International d.o.o.,
Trgovanje in trženje z medicinskim materialom
Leskoškova cesta 9D, 1000 Ljubljana, Slovenija
Tel: 01/ 52 02 300, Faks: 01/ 52 02 495
www.medias-int.si, info@medias-int.si

medias international

FRESENIUS KABI
caring for life

Prilagajanje odmerjanja analgetikov glede na ledvično in jetrno funkcijo

Dosage adjustment of analgesics in kidney or liver impairment

Maja Petre

Povzetek: Bolečina je pogost problem pri populaciji bolnikov z ledvično ali jetrno boleznijo. Poznavanje spremenjenega metabolizma in izločanja analgetikov v tej populaciji pacientov je ključno za ustrezno lajšanje bolečine na eni strani, ter čim manj stranskih učinkov in toksičnosti na drugi strani. Določeni analgetiki lahko tudi poslabšajo že obstoječo ledvično ali jetrno bolezen. Članek govori o obvladovanju bolečine pri tej populaciji pacientov. Poudarja, kateri analgetiki se priporočajo in so varni, pri katerih analgetikih je potrebno odmerjanje prilagoditi ter pri katerih se uporaba odsvetuje.

Ključne besede: analgetiki, jetrna okvara, ledvična okvara, prilagajanje odmerjanja

Abstract: Pain is a common problem in patients with renal or liver disease. Understanding altered metabolism and excretion of analgesics in this population of patients is essential for adequate pain relief while minimizing adverse effects or toxicity. Some analgesics may also aggravate a pre-existing renal or hepatic disease. This article discusses pain management in this group of patients. It outlines which analgesics are recommended and considered safe, which analgesics require dose adjustments and which should be avoided.

Key words: analgesics, liver impairment, kidney impairment, dose adjustment

1 Uvod

Bolečina je eden od najpogostejših simptomov, zaradi katerih ljudje poiščejo pomoč. Analgetike v prvi vrsti izbiramo glede na jakost bolečine, pa tudi glede na vrsto bolečine in njen vzrok. Ob tem si pomagamo s tristopenjsko lestvico Svetovne zdravstvene organizacije. Pri odmerjanju analgetikov je potrebno upoštevati tudi ledvično in jetrno funkcijo bolnika. Za pravilno obvladovanje bolečine na eni strani, ter čim manj neželenih učinkov na drugi strani, je potrebno poznati vpliv na spremembo metabolizma in izločanja analgetičnih učinkovin in njenih metabolitov ob spremenjeni ledvični in/ali jetrni funkciji. V določenih primerih lahko analgetiki poslabšajo že obstoječo ledvično ali jetrno funkcijo in tako spremenijo svoj lasten metabolizem in izločanje.

2 Jetrna okvara

Vsi analgetiki z izjemo remifentanila se metabolizirajo v jetrih. Ob tem nastajajo bodisi aktivni in/ali neaktivni metaboliti. Metaboliti so lahko neaktivni, vendar kljub temu toksični, če se kopičijo v telesu.

Kako učinkovito bodo jetra metabolizirala učinkovino, je odvisno od jetrnega krvnega pretoka, od kapacitete jetrnih encimov ter od vezave

učinkovine na plazemske proteine. Ciroza jeter spremeni vse tri naštetih procese. Ob jetrni okvari je pogostejše prizadeta prva faza metabolizma (oksidacije, redukcije in hidrolize) kot druga.

Stopnjo jetrne ciroze ocenimo s pomočjo Child-Pougove klasifikacije na A (dobro kompenzirana bolezen), B (delno kompenzirana bolezen) in C (dekompenzirana bolezen). Klasifikacija zajema 5 klinično pomembnih parametrov: prisotnost oziroma odsotnost ascitesa, plazemsko koncentracijo bilirubina in albumina, protrombinski čas izražen kot INR ter stopnjo encefalopatije.

Ob hujši stopnji jetrne okvare bo tudi vpliv na metabolizem učinkovin v jetrih večji. Pri bolnikih z asimptomatsko kronično jetrno boleznijo brez ciroze bo metabolizem analgetikov v večini primerov primerljiv z zdravo populacijo ljudi. Najbolj bo okvarjen metabolizem analgetikov pri dekompenziranih bolnikih z jetrno cirozo, še posebej, če jo spremlja portalna hipertenzija ali ledvična insuficienca.

Izjema so pacienti, ki aktivno uživajo alkohol in tisti, ki uživajo veliko zdravil. Pri takšni skupini se lahko razvije hepatotoksičnost ob uživanju paracetamola ne glede na stopnjo jetrne okvare (1,2).

Izbira analgetika pri bolniku z jetrno okvaro glede na stopnjo bolečine:

• Blaga bolečina (1-3/10):

Paracetamol velja za učinkovito in varno zdravilo pri bolnikih s cirozo jeter, če se uporablja v priporočenih odmerkih in ob zagotovilu, da pacienti aktivno ne uživajo alkohola.

Ob aktivnem pitju alkohola se inducirajo jetrni encimi P450 Cyp2E1, ki so odgovorni za nastanek toksičnega metabolita, to je N-acetil-p-benzokininonimina (NAPKI). Prav tako so pri teh ljudeh kritično zmanjšane zaloge glutaciona, ki vežejo NAPKI in tako preprečijo njegov toksični učinek na hepatocite (1,2). Randomizirana, s placebom kontrolirana študija pacientov, ki so dnevno uživali več kot 3 alkoholne pijače (1 pijača je 1 dl vina) in 4 g paracetamola je pokazala, da so po 3 dneh jetrni encimi (alanin aminotferaza (ALT) in aspartat aminotferaza (AST)) ostali nespremenjeni, po 10 dneh pa so vrednosti encimov zvišale, kljub temu pa ni bilo zaznati hepatotoksičnosti. Če je zdravljenje s paracetamolom potrebno le kratek čas, je odmerek 3-4 g/dan za te bolnike varen. Če pa je potrebno zdravljenje, ki je daljše kot 3 dni, potem je maksimalen priporočen dnevni odmerek paracetamola pri teh bolnikih 2 g (3).

Pri cirozi jeter, ki ni nastala zaradi aktivnega pitja alkohola, jetrni encimi praviloma niso inducirani, prav tako glutationske rezerve niso kritično zmanjšane. Razpolovna doba paracetamola se podaljša za 2-krat. Kljub temu lahko pacienti s stabilno jetrno cirozo prejemajo ob kratkotrajni terapiji (do 3 dni) 3-4 g paracetamola /dan, ob daljši terapiji (več kot 14 dni) pa se priporoča maksimalno 2-3 g paracetamola/dan (1,2).

Nesteroidni antirevmatiki (NSAR) se v velikem obsegu metabolizirajo preko Cyp encimskega sistema ter se močno (>99%) vežejo na plazemske proteine. Zaradi tega se lahko pri jetrni cirozi njihov metabolizem in biološka uporabnost spremenita. NSAR lahko tudi povzročijo jetrno okvaro. Pojavnost je 1-8 primerov /100.000 ljudi. Običajno se pojavi 6-12 tednov po pričetku terapije. Ob njihovi uporabi se pri 15% ljudi povišajo jetrni encimi, ki se normalizirajo 4-6 tednov po prekinitvi terapije. Ker uporabo NSAR (tudi acetilsalicilne kisline) pri bolnikih z jetrno cirozo povezujejo z večjim tveganjem za krvavitev iz varic, s poslabšanjem ledvične funkcije in razvojem hepatorealnega sindroma ter z razvojem rezistence diuretikov pri zdravljenju ascitesa, se njihova uporaba odsvetuje. Pri bolnikih z blago obliko jetrne bolezni se lahko NSAR s previdnostjo uporabljajo (1,2).

Preglednica 1: Metabolizem opioidnih analgetikov

Table 1: Metabolism of opioid analgesics

>80% vezava na PP	I faza	Aktivni metaboliti	Toksični metaboliti
alfentanil	alfentanil	buprenorfin	morfin
buprenorfin	buprenorfin	kodein	petidin
fentanil	fentanil	morfin	
metadon	kodein	oksikodon	
piritramid	metadon	petidin	
remifentanil	morfin	remifentanil	
sufentanil	oksikodon	sufentanil	
	petidin	tramadol	
	sufentanil		
	tramadol		

PP = plazemski proteini

COX-2 inhibitorji so učinkoviti analgetiki z manjšim tveganjem za gastrointestinalne krvavitve in ledvično toksičnost, vendar z večjo pojavnostjo kardiovaskularnih dogodkov. Zaradi omejenih izkušenj pri zdravljenju bolnikov z jetrno cirozo se trenutno ne priporočajo v klinični praksi (2).

• Srednje močna bolečina (4-6/10):

Ne-opioidnim analgetikom lahko dodamo še šibke opioidne analgetike. Pri izbiri opioidnega analgetika pri bolniku z jetrno okvaro so pomembne naslednje lastnosti: obseg vezave na plazemske proteine, vpliv na razpolovni čas, obseg I faze metabolizma v jetrih ter nastanek aktivnih in toksičnih metabolitov (preglednica 1).

Med šibkimi opioidi ima prednost tramadol pred kodeinom. Pri tramadolu je potrebno podaljšati odmerni interval in uporabljati samo oblike s takojšnjim sproščanjem, maksimalno 50 mg na odmerek. Pacienta je potrebno skrbno spremljati zaradi možnosti razvoja serotonin skega sindroma. Uporaba kodeina se pri jetrni okvari odsvetuje. Približno 10% kodeina se namreč pretvori v morfin, ki je glavni nosilec analgetičnega učinka. Ker je pri jetrni okvari ta metabolna pot pogosto okvarjena, je učinkovitost kodeina lahko pomembno zmanjšana (1,2).

• Močna do nevzdržna bolečina (7-10/10):

Med močnimi opioidi velja za najbolj varnega remifentanil, saj se ne metabolizira v jetrih. Njegova uporaba je omejena le na hospitalizirane paciente, predvsem tiste na intenzivni terapiji (4).

Tudi hidromorfon in fentanil veljata za dobro izbiro pri pacientih z hudo jetrno okvaro. V njunem metabolizmu ne nastajajo aktivni ali toksični metaboliti. Hidromorfon se v majhnem odstotku veže na plazemske proteine in se metabolizira samo z glukoronidacijo. Kljub vsemu je potrebno pri obeh učinkovinah zmanjšati odmerek in/ali podaljšati odmerni interval ter pozorno opazovati paciente na znake sedacije, konstipacije ali zgodnje encefalopatije (1). Pri hidromorfonu se namreč pri zmerni jetrni okvari plazemska koncentracija in površina pod plazemsko krivuljo (AUC) povečata do 4-krat (5).

Metadon je dolgo delujoč opioidni analgetik. Pri bolnikih z blago in zmerno jetrno okvaro ostane njegov farmakokinetični profil nespremenjen, pri hudi jetrni okvari pa se razpolovni čas podaljša, zato se kronična uporaba odsvetuje (2,4).

Pri oksikodonu so že pri blagi in zmerni jetrni okvari maksimalne plazemske koncentracije višje za 50% napram tistim z normalno jetrno funkcijo. Prav tako se podaljša razpolovni čas oksikodona (2).

Klirens morfina in petidina je pri pacientih z jetrno cirozo zmanjšan za približno 50%. Prav tako ob kopičenju nastajata toksična metabolita, zato se njuna uporaba pri teh pacientih odsvetuje (1,2).

Buprenorfin se v velikem odstotku veže na plazemske proteine (96%). V jetrih nastaja metabolit, ki ima 1/40 aktivnosti buprenorfina. Del buprenorfina se izloča preko žolča, zato je potrebna previdnost zaradi možnosti predoziranja ob holestazah (1).

3 Ledvična okvara

V študiji, kjer je sodelovalo 205 kanadskih dializnih pacientov so ugotovili, da jih kar 80% trpi zaradi bolečine. Kar 55% jih je ocenilo bolečino kot zelo hudo (ocena 7-10 na lestvici od 0-10). Najpogostejši vzroki za bolečino so bili osteoartritis, mišično-skeletna bolečina in nevropatska bolečina (6).

Zdravljenje bolečine pri pacientih s kronično ledvično boleznijo (KLB) je zelo zahtevno, saj spremenjena farmakokinetika poruši terapevtsko okno analgetikov in poveča njihovo toksičnost.

Preden posežemo po analgetikih se priporoča uporaba nefarmakoloških pristopov (fizioterapija, lokalna terapija, akupunktura...).

Naslednji korak so analgetiki. Preden se pacientu z KLB predpiše analgetik, se priporoča da: ocenimo tip, izvor in stopnjo bolečine, izračunamo oceno glomerulne filtracije (oGF) in glede na rezultat ocenimo stopnjo KLB po mednarodni klasifikaciji od 1 do 5 (preglednica 2) (8).

Preglednica 2: Stopnja kronične ledvične bolezni (KLB)

Table 2: Chronic kidney disease (CKD) stages

Stopnja	oGF (ml/min/1,73m ²)
1	≥90 (+ proteinurija ali eritrociturija)
2	60-89 (+ proteinurija ali eritrociturija)
3	30-59
4	15-29
5	<15

Za oGF in opredelitev KLB se uporablja MDRD enačba

Nato preverimo vsa zdravila, ki jih pacient jemlje zaradi potencialnih interakcij. Ko izbiramo analgetik, se odločimo za takšnega, ki ni nefrotoksičen, ki ima kratek razpolovni čas, pri katerem ne nastajajo toksični metaboliti in ki ima nizek potencial za interakcije. Glede na stopnjo ledvične okvare prilagodimo velikost začetnega odmerka in odmerni interval. V preglednici 3 so zbrani priporočeni začetni odmerki za posamezen analgetik. Po začetnem odmerku redno ocenjujemo stopnjo bolečine s pomočjo katere od ocenjevalnih lestvic za merjenje bolečine, hkrati pa spremljamo morebitne znake prevelikega odmerjanja analgetikov ter pojav ostalih resnih stranskih učinkov. Glede na našeto nato prilagajamo odmerjanje.

Preglednica 3 prikazuje tudi možnost dializnega odstranjevanja učinkovine ter priporočeno odmerjanje analgetika v času dializnega zdravljenja.

Izbira analgetika glede na stopnjo bolečine pri bolniku z ledvično okvaro:

• Blaga bolečina (1-3/10):

Paracetamol je analgetik izbora za blago bolečino pri bolnikih s KLB. Pretežno (85%) se ga izloča skozi ledvica v obliki neaktivnih metabolitov, manj kot 5% pa se ga izloči skozi ledvica nespremenjenega. Priporoča se odmerni interval na 6 ur. Pri starejših pacientih, pri tistih, ki imajo oGF manj kot 10ml/min in tistih, ki so na hemodializi se priporoča maksimalni dnevni odmerek 3g (1,9,10,11).

Acetilsalicilna kislina se lahko kot analgetik/antipiretik samo zelo previdno uporablja pri bolnikih s KLB, še posebej pri hudi ledvični okvari, maksimalno 500mg na 6 ur. Uporaba pa se odsvetuje pri akutnem glomerulonefritisu ter pri cirozi jeter z ascitesom. Skozi ledvica se izloči 5,6-35,6% učinkovine (1,7).

NSAR se ne priporočajo pri bolnikih s KLB zaradi večjega tveganja za akutno ledvično toksičnost. Neželeni učinki NSAR na ledvicah nastanejo zaradi inhibicije prostaglandinov, ki zmanjšajo ledvični pretok in GFR. Med NSAR najmočnejše vplivata na ledvično funkcijo ketorolak in indometacin. NSAR lahko povzročijo tudi akutni intersticijski nefritis (AIN), ki se klinično kaže kot akutna ledvična odpoved z značilno proteinurijo in nefrotskim sindromom. Pogosteje AIN nastane pri uporabi ibuprofena in naproksena. Z analgetiki povzročena nefropatija lahko nastane tudi zaradi večletne uporabe NSAR. Histopatološko se kaže kot renalna papilarna nekroza in kronični intersticijski nefritis (7).

Pomemben neželeni učinek NSAR je zadrževanje vode v telesu zaradi preprečitve reabsorpcije natrija. Posledično nastajajo edemi in elektrolitske motnje. Zaradi vseh teh razlogov se NSAR pri bolnikih z ledvično okvaro ne priporočajo (7). Prilagajanje odmerjanja ob ledvični okvari ob morebitni uporabi ni potrebno, saj se manj kot 1% učinkovine izloči nespremenjene preko ledvic. Izjema je ketorolak, ki se v 60% izloči nespremenjen skozi ledvica. Pri oGF med 20-50 ml/min je maksimalni dnevni odmerek 60mg. Pri oGF<20 ml/min se njegova uporaba odsvetuje.

COX-2 inhibitorji niso dovolj raziskani pri tej skupini bolnikov, zato se njihova uporaba odsvetuje, še zlasti pri hudi ledvični okvari (7).

• Srednje močna bolečina (4-6/10):

Pri srednje močni bolečini lahko poleg zdravil za obvladovanje blage bolečine posežemo tudi po šibkih opioidih.

Kodein se v 90% izloča skozi ledvica, od tega se ga 10% izloča kot aktivni metabolit morfin. Ob ledvični okvari se upočasnijo izločanje aktivnega presnovka, zato lahko prihaja do znakov prevelikega odmerjanja, predvsem hipotenzije, sedacije, depresije dihanja, nevrotoksičnosti ter hude konstipacije. Zato je potrebna velika previdnost pri uporabi kodeina zlasti pri KLB stopnje 4 in 5 (1,11).

Tramadol se pretežno izloča skozi ledvica, 30% nespremenjen, 60% pa v obliki metabolitov. Pri stopnji KLB 4 in 5 se podaljša razpolovni čas iz 10h na 17h, zato je potrebno odmerni interval prilagoditi na 12h. Pri njegovi uporabi je potrebna previdnost predvsem zaradi tveganja za nastanek epileptičnih napadov in respiratorne depresije. Priporočene so samo oblike s takojšnjim sproščanjem. (1,7,9).

• Močna do nevzdržna bolečina (7-10/10):

Ob močni bolečini kombiniramo ne-opioidne analgetike in močne opioidne analgetike. Izogibamo se kombinaciji šibkih- zlasti tramadola in močnih analgetikov.

Preglednica 3: Odmerjanje analgetikov ob ledvični okvari (12)

Table 3: Dose adjustments of analgesics in kidney failure (12)

analgetik	začetno odmerjanje pri ledvični okvari oGF (ml/min)	Možnost dializnega odstranjevanja in odmerjanje v času dialize
NE-OPIOIDNI ANALGETIKI		
paracetamol	10-59: N, < 10: 0,5g/6h ali 1g/8h	HD, HDF/High Flux, odmerek kot pri <10.
acetilsalicilna kislina	N ne glede na oGF- uporaba se odsvetuje!	CAPD, HD, HDF/High flux, odmerek N
NSAR	N ne glede na oGF (izjema ketorolak)- uporaba se odsvetuje!	Niso odstranljivi, odmerek N
COX-2 inhibitorji	59-30: N, < 30: uporaba se odsvetuje!	Niso odstranljivi, odmerek kot pri <30.
OPIOIDNI ANALGETIKI		
alfentanil i.v.	N ne glede na oGF	ni odstranljiv, odmerek N
fentanil i.v., TD, SL	20-50: N, 10-20: 75% N, < 10: 50% N	ni odstranljiv, odmerek kot pri <10
remifentanil i.v.	N ne glede na oGF	ni odstranljiv, odmerek N
sufentanil i.v.	N ne glede na oGF	ni podatkov, odmerek N
buprenorfin TD	N ne glede na oGF	CAPD, HD, HDF/High flux, odmerek N
oksikodon i.v., per os	30-59: 75%N, 10-29: 50%N, < 10: začeti z majhnimi odmerki	HDF/High flux, odmerek kot pri <10
morfin i.v., per os	20-50: 75% N, 10-20: 50% N+ ↑OI, < 10: majhni odmerki (1,25mg) + ↑OI	HD, HDF/High flux, odmerek kot pri <10
metadon i.v., per os	10-50: N, < 10: 50% N	ni odstranljiv, odmerek kot pri <10
hidromorfon per os	30-59: 75% N, 10-30: 50% N + ↑OI, < 10: najmanjši možni odmerek+ ↑OI	HD, odmerek kot pri <10
petidin i.v.	ob morebitni uporabi ↓ odmerek in ↑OI	HD
piritramid i.v.	N ne glede na oGF	ni podatkov, odmerek N
kodein per os	30-59: 75% N, 15-29: 50% N, < 15: 50% N+ ↑OI	ni odstranljiv, odmerek kot pri <15
tramadol i.v.	15-59: 50-100mg/12h, < 15: 50mg/12h	HD, HDF/High flux, odmerek kot pri <15
tramadol per os	15-59: 50-100mg/12h, < 15: 50mg/12h	HD, HDF/High flux, odmerek kot pri <15

N= normalni odmerek, ↑OI= podaljšan odmerni interval, CAPD= kontinuirana ambulantna peritonealna dializa, HD= hemodiliza, HDF/ High flux=visoko pretočna hemodiafiltracija, TD= transdermalno, SL= sublingualno

Alfentanil, fentanil, sufentanil in remifentanil v intravenski obliki so močni analgetiki, ki se uporabljajo predvsem za perioperativno analgezijo ter kot uvod anestezijo. Odmerjanje alfentanila, remifentanila in sulfentanila ni potrebno prilagajati ledvični funkciji, pri fentanilu pa začnemo prilagajati odmerjanje, ko oGF pade pod 20 ml/min.(11).

Za zdravljenje postoperativne bolečine v intravenski obliki se večinoma uporabljata piritramid in petidin. Piritramid je varen analgetik pri bolnikih s KLB in prilagajanje ni potrebno.

Petidin se v jetrih metabolizira v več metabolitov. Eden izmed njih je nevrotoksičen normeperidin, ki se v 21 % izloča skozi ledvica. Razpolovni čas petidina je 3,5 ur. Ob ledvični okvari se podaljša razpolovni čas neormeperidina na 24-48 h. Zaradi akumulacije se poveča tveganje za epileptične napade. Uporaba pri bolnikih s KLB se odsvetuje (4).

Morfin, metadon, oksikodon in hidromorfon so močni opioidni analgetiki, ki jih najdemo v peroralnih oblikah, morfin in metadon pa tudi v intravenski obliki.

Morfin se v jetrih metabolizira do dveh aktivnih metabolitov, ki se nato izločata skozi ledvica. Normorfin je eden izmed aktivnih metabolitov, ki je v primeru akumulacije nevrotoksičen. Tudi 2-12% morfina se izloči nespremenjenega skozi ledvica. Zaradi navedenega je potrebno že pri 2. stopnji KLB odmerek morfina zmanjšati na 75%. Pri 3. stopnji KLB je potrebno odmerek zmanjšati za 25%, odmerjanje pa ne sme biti krajše kot na 6h. Uporaba morfina pri stopnji 4 in 5 ni priporočljiva. V kolikor ga

bolnik vseeno potrebuje, je potrebno začetni odmerek dodatno znižati in podaljšati odmerni interval (11,12).

Uporaba metadona je relativno varna pri ledvični okvari. V jetrih ne nastajajo aktivni metaboliti. Skozi ledvica se izloči 21% nespremenjenega metadona. Pri ledvični okvari se pospeši izločanje preko blata. Prilagajanje odmerjanja ni potrebno, razen pri stopnji 5, kjer se priporoča 50% začetni odmerek.

Pri metabolizmu oksikodona v jetrih nastajata aktivna metabolita. Približno 19% oksikodona se izloči skozi ledvica v nespremenjeni obliki. Razpolovni čas oksikodona je 3h. Eliminacija oksikodona pri ledvični okvari je zelo upočasnjena, prav tako eliminacija metabolitov. Pri KLB stopnje 2 se priporoča 75% začetnega normalnega odmerka, pri stopnji 3 pa le 50% začetnega normalnega odmerka. Pri oGF manj kot 10ml/min se uporaba oksikodona odsvetuje. (11).

Hidromorfon se v jetrih metabolizira do neaktivnih metabolitov. Skozi ledvice se izloči 75% učinkovine, od tega 7% nespremenjenega, ostalo pa v obliki metabolitov. Nekaj hidromorfona se izloči tudi preko blata. Ob ledvični okvari pride do akumulacije hidromorfona in metabolitov. Pri stopnji 3 KLB se AUC poveča za 2-krat, razpolovni čas pa ostane enak. Pri stopnji 4 in 5 KLB pa se AUC poveča za 4x, za 3x pa se podaljša tudi razpolovni čas, ki je ob normalni ledvični funkciji pri obliki s podaljšanim sproščanjem 11 ur. Odmerjanje hitromorfona pri stopnji 3 KLB prilagodimo tako, da zmanjšamo odmerek, pri stopnji 4 in 5 pa je poleg zmanjšanja odmerka potrebno tudi podaljšati odmerni interval (5,11).

Med transdermalnimi oblikami za lajšanje močne bolečine so na tržišču transdermalni obliži s fentanilom in buprenorfinom. Fentanil se v jetrih metabolizira do neaktivnega metabolita norfentanila. Skozi ledvice se izloči 7-10% nespremenjenega fentanila in 75% metabolita. Približno 9% fentanila v obliki metabolita se izloči preko blata. Pri ledvični okvari začetni odmerek prilagajamo oGF. Pri buprenorfinu začetnega odmerka ne rabimo prilagajati ledvični okvari. Vseeno se je priporočljivo izogibati začetnim visokim odmerkom (11,12).

Pri sublingvalni obliki fentanila so priporočila za odmerjanje pri okvari ledvične funkcije enaki kot za transdermalno in intravensko obliko (12).

4 Sklep

Pri bolniku z okvaro jetrne in/ali ledvične funkcije moramo biti previdni pri izbiri in odmerjanju analgetikov zaradi spremenjenega metabolizma in izločanja. Pri takšnem bolniku vedno najprej poskusimo z nefarmakološkimi ukrepi. Če ti ne zadostujejo posežemo po analgetikih.

Pri okvari jeter moramo zlasti paziti na bolnike z jetrno cirozo. Za blago bolečino je najvarnejši analgetik paracetamol v odmerku do 3g/dan, če pacienti aktivno ne uživajo alkohola. Za srednje močno bolečino ima tramadol prednost pred kodeinom. Za močno bolečino sta med najbolj varnimi fentanil in hidromorfon, v intenzivni terapiji pa remifentanil. Izogibati se je potrebno petidina in morfina, pri katerih ob akumulaciji metaboliti delujejo nevrotoksično, ter metadona pri hudi jetrni okvari.

Pri okvari ledvic je potrebno najprej oceniti stopnjo ledvične okvare. Pri blagi bolečini je najbolj varna izbira paracetamol. Pri zmerni bolečini je potrebno ustrezno prilagoditi odmerek tramadola ali kodeina ter podaljšati odmerni interval. Tramadol za razliko od kodeina lahko odstranimo z dializo. Pri hudi bolečini se najprej odločimo, katero farmacevtsko obliko potrebujemo. Če potrebujemo intravensko obliko, so varne možnosti alfentanil, sufentanil, remifentanil, metadon in piritramid. Pri fentanilu, oksikodonu ter morfinu je potrebno odmerek ustrezno prilagoditi zmanjšani ledvični funkciji. Med peroralnimi oblikami

je najbolj varen metadon, pri vseh ostalih moramo odmerke prilagajati že pri zmerni okvari ledvične funkcije. Pri transdermalnih oblikah je potrebno odmerke prilagajati pri fentanilu, ne pa tudi pri buprenorfinu.

Pri vsakem bolniku z okvarjeno ledvično in/ali jetrno funkcijo je potrebno redno ocenjevati stopnjo bolečine ter pozorno spremljati pojav stranskih učinkov, zapletov ali toksičnih znakov predoziranja.

5 Literatura

1. Chandok N, Watt KDS. Pain Management in the Cirrhotic Patient: The Clinical Challenge. *Mayo Clin Proc* 2010;85(5):451-458.
2. UpToDate®. Management of pain in patients with cirrhosis. <http://www.uptodate.com/contents/management-of-pain-in-patients-with-cirrhosis>. Dostop: 28.12.2011.
3. Heard K, Green JL, Bailey JE, Bogdan GM, Dart RC. A randomized trial to determine the change in alanine aminotransferase during 10 days of paracetamol (acetaminophen) administration in subjects who consume moderate amounts of alcohol. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:283-290.
4. Murphy EJ. Acute Pain Management Pharmacology for the Patient with Concurrent Renal or Hepatic Disease. *Anaesth Intensive Care* 2005;33:311-322.
5. Baza podatkov o zdravilih. Jurnista- Povzetek glavnih značilnosti zdravila. <http://www.zdravila.net>. Dostop: 17.1.2012.
6. Davison SN. Pain in hemodialysis patients: prevalence, cause, severity and management. *Am J Kidney Dis* 2003;42(6):1239-47.
7. Rifkin BS, Parazella MA. Analgesic Therapy in Patients with Chronic Kidney Disease: A Case-Based Approach. *Hospital Physician* 2005;43:13-22.
8. Malovrh M. Vodenje bolnika s kronično ledvično boleznijo. In: Kovač D, Lindič J et al: Bolezni ledvic. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo. Univerzitetni klinični center Ljubljana 2008:173-179.
9. Glick N, Davison SN. Managing Chronic Pain in Advanced Chronic Kidney Disease. *US Nephrology* 2011;6(1):21-28.
10. Phuong-Chi T, Toscano E et al. Pain management in patients with chronic kidney disease. *NTD Plus* 2009;2:111-118.
11. Murtagh FEM, Chai MO et al. The Use of Opioid Analgesia in End-Stage Renal Disease Patients Managed Without Dialysis: Recommendations for Practice. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2007;21(2):5-16.
12. Ashley C, Currie A. *The Renal Drug Handbook*, Third Edition 2009.

Neželeni učinki analgetikov in prilagajanje protibolečinskega zdravljenja

Side effects of analgesics and titration of pain management

Maja Jošt

Povzetek: Pri obvladovanju bolečine je ključnega pomena dobra opredelitev vrste in intenzitete bolečine, kot tudi izbira najbolj primerne analgetika in pozornost pri obravnavi neželenih učinkov. Analgetiki neopioidnega tipa so po učinkovitosti med seboj bolj primerljivi, zato jih pogosto izbiramo na osnovi varnostnega profila pri posameznem bolniku. Analgetiki opioidnega tipa se po učinkovitosti med seboj razlikujejo, varnostni profil pa je bolj ali manj podoben.

Ključne besede: bolečina, neželeni učinki, NSAR, paracetamol, opiodi

Abstract: The most important parameters when appropriate control of the pain is desired are description of the pain, the timing and location, the choice of an appropriate analgesic and consideration of side effects. Nonopioid analgesics are comparable due to efficacy, so their choice is mostly based on a drug safety profile. On the other hand, opioid analgesic differ in terms of efficacy and have more or less the same safety profile.

Key words: pain, side effects, NSAID, acetaminophen, opioids

1 Uvod

Obvladovanje bolečine je zelo zahtevno, saj temelji na subjektivni oceni in toleranci posameznega bolnika. Izkušnje strokovnjakov pri uporabi analgetikov so ključnega pomena za dobro vodenje bolečine. Vendar pa je pravih randomiziranih kliničnih študij, ki bi podprle izkustveno zdravljenje, zelo malo (1). Še manj pozornosti je posvečene prepoznavi in obravnavi neželenih učinkov. Prav neželeni učinki so poleg neučinkovitega obvladovanja bolečine najpogostejši razlog za zamenjavo analgetika. Nekateri neželeni učinki so le prehodnega značaja, s čimer moramo seznaniti bolnika, če želimo, da ne izgubi zaupanja v zdravljenje (2).

Neželeni učinki so definirani kot »škodljiva in nenamerna reakcija, do katere lahko pride pri odmerkih, ki se pri ljudeh ali živalih običajno uporabljajo za preprečevanje, diagnosticiranje ali zdravljenje bolezni ali za ponovno vzpostavitev, izboljšanje ali spremembo fiziološke funkcije« (3). Podatkov o pogostosti neželenih učinkov analgetikov v Sloveniji je malo, vendar nakazujejo, da so nesteroidni antirevmatiki in aspirin pogosto med tistimi zdravili, pri katerih je bila zaradi neželenih učinkov potrebna obravnavna v urgentni internistični ambulanti oziroma je bila potrebna hospitalizacija (4, 5).

Še bolj redka so poročila o zapletih pri zdravljenju z analgetiki. Tramadol je zelo visoko na seznamu namernih in nenamernih zastрупitev z zdravili

(6). Močnih analgetikov opioidnega tipa ne zasledimo na nobenem od zgoraj omenjenih poročil.

Zaradi pogostosti obravnave bolečine v osnovnem zdravstvu (2), je namen prispevka na podlagi literature (1, 7, 8, 9) predstaviti prepoznavanje in obravnavo najbolj pogostih neželenih učinkov analgetikov ter osnove za prilagajanje zdravljenja.

2 Neželeni učinki analgetikov neopioidnega tipa (NSAR, paracetamol, aspirin)

GIT krvavitve, razjede in perforacije

Najpogostejši neželeni učinek nesteroidnih antirevmatikov in acetilsalicilne kisline so gastrointestinalne motnje, kot so nelagodje, slabost, driska in občasno krvavitve in razjede. Poškodbe gastrointestinalnega trakta (GIT) nastanejo tako zaradi lokalnega kot tudi sistemskega učinka NSAR na sintezo prostaglandinov (10). Vsi NSAR lahko povzročijo resne poškodbe GIT, zlasti pri starejših bolnikih, pri čemer naj bi selektivni inhibitorji COX-2 in ibuprofen predstavljali najmanjše tveganje za tovrstne zaplete.

Priporočila navajajo, da pri zdravljenju bolečine zaradi velikega tveganja za krvavitve ni varno uporabljati več peroralnih NSAR naenkrat, prav tako ne kombinacije acetilsalicilne kisline in NSAR, če to ni res nujno potrebno. NSAR so kontraindicirani pri aktivni razjedi želodca, neselektivni NSAR pa tudi ob predhodnih razjedah. (11)

Bolnikom, ki prejemajo NSAR in imajo visoko tveganje za GIT krvavitve (starejši, razjede na želodcu v preteklosti, ostala zdravila, ki povzročajo krvavitve iz GIT, ...), je smiselno dodati v terapijo inhibitor protonske črpalke v preventivnih odmerkih (11).

NSAR in neželeni učinki na srce in ožilje

COX-2 selektivni inhibitorji so povezani z večjim tveganjem za trombotične dogodke (npr. miokardni infarkt, možganska kap). Prednostno naj bi se predpisovali le pri bolnikih, pri katerih je večje tveganje za GIT krvavitve in po natančni oceni kardiovaskularnega tveganja.

Do kardiovaskularnih dogodkov sicer lahko pride tudi ob uporabi neselektivnih NSAR, ob kratkotrajni uporabi in pri bolnikih brez dejavnikov tveganja. Zlasti to velja za diklofenak (150 mg dnevno) in ibuprofen (2,4 g dnevno). Z nižjim tveganjem sta povezana naproksen (1g dnevno) in ibuprofen (1,2 g dnevno) (11).

NSAR in ledvična insuficienca

NSAR lahko zaradi zmanjšane sinteze prostaglandinov povzročijo akutne poškodbe ledvic, kot tudi napredovanje bolezni (z zadrževanjem natrija, edemi, hipertenzijo in hiperkalemijo) pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic. Redna uporaba večjih odmerkov NSAR lahko vodi v analgetično nefropatijo, ki je tudi po opustitvi zdravlil pogosto ireverzibilna (10).

Uporaba NSAR pri oslavljenem delovanju ledvic je zato odsvetovana. Raziskave v ZDA so pokazale, da je 20% vseh bolnikov, ki so jemali NSAR, dobilo to zdravilo predpisano na recept. Delež bolnikov s kronično boleznijo ledvic (blago, zmerno in hudo) je bil enak deležu bolnikov, ki so imeli dobro ledvično funkcijo (10). To kaže na podcenjevanje vpliva NSAR na slabšanje ledvične funkcije ter na veliko tveganje pri bolnikih, ki za obvladovanje bolečine kupujejo NSAR brez recepta in se ne zavedajo morebitnega oslabiljenega delovanja svojih ledvic.

Okvare jeter

Paracetamol lahko povzroči hepatocelularno nekrozo, v enkratnem odmerku ali v več odmerkih že v količinah od 10 do 15 g (20-30 tablet). Jetrne poškodbe so največje 3-4 dni po zaužitju in lahko vodijo v encefalopatijo, krvavitve, hipoglikemijo, možganske edeme in smrt.

Pri bolnikih z večjim tveganjem za poškodbe jeter lahko pride do le-teh tudi pri nižjih odmerkih (5 g, 10 tbl.) Večje tveganje pa predstavlja sočasna terapija z induktorji jetrnih encimov (npr. karbamazepim, fenobarbital, rifampicin,...) in podhranjenost (anoreksija, bulimija, cistična fibroza, alkoholizem, HIV,...) (11).

Ob prevelikem odmerjanju apliciramo aktivno oglje (če je odmerek paracetamola večji od 12 g ali večji od 150 mg/kg) ter acetilcistein intravensko, najbolj učinkovito v osmih urah po zaužitju paracetamola (11).

3 Preprečevanje in obravnava neželenih učinkov analgetikov opioidnega tipa

Zaprtje

Zaprtje je pričakovano neželeni učinek opioidov, na katerega se ne razvije toleranca (12) in se pojavi pri več kot 40% bolnikov. Vežava opioidov na receptorje v centralnem živčnem sistemu in mienteričnem plexusu v črevesju upočasnijo propulzivno gibanje v tankem in debelem črevesju. Tako se blato v črevesju zadrži dlje časa, zaradi večje absorpcije tekočine se spremeni njegova konsistenca in blato se zgosti. Obenem pride tudi do zmanjšane izločanja soka trebušne slinavke in zmanjšane refleksa izločanja blata zaradi delovanja opioidov na tonus sfinktrov. Zaprtje se lahko pojavi že pri nižjih odmerkih in ni odvisno od odmerka opioidov. Mehanizem nastanka zaprtja je enak pri vseh opioidih, stopnja je odvisna le od različne afinitete posameznih opioidov do posameznih podvrst opioidnih receptorjev. Nekoliko manj od morfina naj bi na zaprtje deloval fentanil. (11). Najpomembnejše je določiti možne preostale razloge zaprtja, saj npr. odvajal osmoznega tipa ne smemo aplicirati pri ileusu.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z opioidi, pogosto zaradi komorbidnosti, starosti, fizične kondicije in drugih razlogov ni mogoče preprečiti zaprtja z običajnimi ukrepi (večji vnos tekočine, več gibanja, hrana z vlakninami,...). Zato smernice pri bolnikih na dolgotrajni terapiji z opioidi svetujejo že ob uvedbi preventivno jemanje odvajal. (1,12) Rezultati iz študij niso povsem enotni, katero odvajalo je bolj učinkovito in ima manj neželenih učinkov (senini glikozidi, magnezijev hidroksid, bisakodil, natrijev pikosulfat (pri nas ni registriran)). Najbolj učinkovite so se izkazale kombinacije odvajal z različnimi mehanizmi delovanja, od katerih je eno stimulativnega tipa, ki mu je npr. dodan še mehčalec blata (1). Tudi podatki naše raziskave obravnave bolečine pri bolnikih s pljučnim rakom v Bolnišnici Golnik so bili v skladu s tujo literaturo, saj se je kot najbolj učinkovita v 75% izkazala kombinacija stimulativnega in osmotskega odvajala (sena in laktuloza). Še vedno je približno 20% bolnikov trpelo zaradi zaprtja. (13). V primeru vztrajanja zaprtja lahko pri bolniku poskusimo s t.i. mini klizmo, ki jo je možno uporabiti tudi v domačem okolju. Bolj trdovratno zaprtje lahko privede tudi do hospitalizacije. Literatura v takih primerih navaja uporabo peroralnega naloksona, antagonist na opioidnih receptorjih. Zadoščala naj bi ekvivalentna količina 20% odmerka opioida, ker pa prehaja tudi krvno možgansko pregrado, lahko pride do zmanjšanja analgetičnega učinka. (12). Podatkov o učinkovitosti in varnosti naloksona kot odvajala ob opioidnem zaprtju je zaenkrat še premalo, študije so bile narejene na majhnem številu bolnikov, zato v smernicah ni svetovan (1, 12). Pri nas v Sloveniji je registrirano zdravilo s kombinacijo oksikodona in naloksona (Targinact) v različnih odmerkih.

Nekoliko več podatkov je o uporabi metilnaltreksona v obliki subkutanih injekcij. Tudi v Sloveniji je na voljo kot zadnja izbira (Relistor) le pri bolnikih v paliativni oskrbi na predpis specialista, potem, ko je odpovedala predhodna uporaba kombinacije odvajal različnih tipov.

Slabost in bruhanje

Slabost in bruhanje sta prav tako pogosta neželena učinka (od 20 - 40 % bolnikov) ob zdravljenju z opioidi, ki sčasoma izzvenita (običajno po enem tednu). (1, 8, 9, 12). Podobno kot pri zaprtju, je potrebno ugotoviti

Preglednica 1: Pregled odvajal, dostopnih v Sloveniji.

Table 1: Overview of laxatives, available in Slovenia.

Učinkovina	Zdravilo	Običajni začetni odmerki	Max. odmerek	Nastop delovanja
senini glikozidi	Bekunis tbl.	1 tbl. zvečer pred spanjem	4-5 tbl./D v 2 odm.	8-10 ur
senini glikozidi	Bekunis čaj	1 skodelica čaja zvečer	70-10 mg senozidov/D	8-10 ur
senini glikozidi	odvajalni čaj	1 skodelica čaja zvečer		
bisakodil	Dulcolax svečke	1x dnevno	10 mg (1 g svečka)	10-30 minut
bisakodil	Dulcolax tbl.	1-2 tbl./D pred spanjem	30 mg	8-10 ur
laktuloza	Lacteon, prorektal	15-30 ml/D	60 ml	24 do 48 ur

preostale razloge za slabost (zaprtje, kemoterapija,...). V študijah se je najbolj učinkovit izkazal metoklopramid (10-20 mg vsakih 6 ur, če je potrebno) (1), smernice pa navajajo tudi haloperidol (0,5-1 mg p.o. 3-4x/D) (8, 9), trietilperazin (10 mg p.o. do 4x/D) in antagonist serotonina (ondansetron, 8 mg p.o. 3x/D). Zlasti pri slednjih je potrebna previdnost zaradi možnosti poslabšanja zaprtja. Če slabost vztraja, je potrebno ponovno oceniti možnosti za nastanek slabosti in razmisliti o menjavi opioida (9), zmanjšanju odmerka ali spremembi poti aplikacije. (1)

Vplivi na centralni živčni sistem (CŽS)

Neželeno delovanje opioidov na CŽS se lahko izrazi kot znižanje stopnje zavesti (sedacija, zaspanost), kognitivnih in psihomotornih funkcij ter respiratorna depresija in hiperekscitabilne reakcije (halucinacije, delirij, hiperalgija,...) (1).

Blaga sedacija lahko nastopi pri četrtini bolnikov na opioidih, močna sedacija pa pri nekaj odstotkih. V primeru blage sedacije (bolnik spi oziroma je zaspan, lahko ga hitro zbudimo) nadaljujemo z opioidi, če je bolečina še prisotna. Kadar je bolnik pogosto zaspan oziroma zaspil med pogovorom, zmanjšamo odmerek opioida za 25 do 50%, sočasno uvedemo paracetamol ali NSAR (če ni kontraindikacije) ter natančno spremljamo sedacijo in frekvenco dihanja, dokler se simptomatika ne izboljša (7). Smernice dopuščajo tudi dodatek kofeina (100- 200 mg 4x/D), metilfenidat (5-10 mg 1-3 x/D), modafinila (100- 200 mg/D) ali dekstroamfetamina (5-10 mg 1-3 X/D) (9). Razen slednjega so ta zdravila registrirana tudi v Sloveniji, čeprav za druge indikacije. Pri somnolentnih bolnikih, ki se slabo odzivajo na fizično stimulacijo, prekinemo z opioidom, uvedemo NSAR ali paracetamol (če ni kontraindikacije) in zelo počasi uvedemo razredčeno raztopino naloksona (0,4 mg z 0,9% NaCl do 10 ml), 0,5 ml v dveh minutah (10). Indikacija za uvedbo naloksona je padec frekvence dihanja pod 8 vdihov/ minuto oziroma kadar je frekvenca manjša od 10 –12 vdihov/ minuto ter je sočasno prisotna klinična cianoza ali padec saturacije kisika v krvi pod 90%. Aplikacijo naloksona ponavljamo v intervalih na dve minuti, dokler se ne izboljša simptomatika, ker je njegov razpolovni čas krajši od opioidnega. (8). Če se bolnik ne odzove znotraj 10 minut oziroma je celokupen odmerek naloksona dosegel 1 mg, je najverjetneje razlog za spremembo v nevrološkem statusu drugje (9).

Pri obližih s fentanilom je zaustavitev delovanja še počasnejša, saj se tudi po odstranitvi obliža fentanil v krvni obtok sprošča iz depoja v podkožju. Aplikacija naloksona je v tem primeru še bolj zahtevna in dolgotrajna.

Pruritus

Pogostost pojava pruritusa ob zdravljenju z opioidi je približno 15% (7). Najprej izključimo druge razloge (npr. druga zdravila: alopurinol, antibiotiki,...), nato simptome zdravimo z dodatkom antihistaminika. Upoštevati moramo, da antihistaminiki lahko delujejo zaviralno na CŽS. Če simptomatsko zdravljenje ni uspešno, zamenjamo opioid z drugim. V nekaterih smernicah svetujejo uvedbo delnih agonistov – antagonistov na opioidnih receptorjih, antagonist serotoninskih receptorjev (ondansetron) (8) ali uporabo kontinuirane infuzije naloksona (od 0,25 µg/kg/h do 1 µg/kg/h) (9).

Zastoj urina

Opioidi pogosto lahko povzročijo tudi zastoj urina. Posebno pozornost je potrebno nameniti temu zlasti, kadar se bolnik vodi v domačem okolju. Bolniki lahko tožijo zaradi bolečin v spodnjem delu trebuha in ne prepoznavanje zastoja urina lahko vodi do povečevanja odmerkov opioidov in stopnjevanja bolečine. Zastoj urina je možno odpraviti z vstavitvijo urinskega katetra, bolnik običajno potrebuje nižje odmerke opioidov.

4 Ekvianalgetični odmerki in prilagajanje protibolečinskega zdravljenja

Bolniki prejema analgetike glede na stopnjo bolečine (blaga, zmerna in huda) po WHO (14). Pri blagi bolečini uporabljamo paracetamol, NSAR in acetilsalicilno kislino, pri zmerni in hudi bolečini pa šibke in močne opioide, ki jih po potrebi kombiniramo z NSAR ali paracetamolom. (15)

Razlogi za menjavo oziroma rotacijo pri analgetikih so premajhna protibolečinska učinkovitosti, neobvladljivi neželeni učinki, ledvična insuficienca, nezmožnost požiranja ali nesodelovanje pri zdravljenju oziroma bolnikova izbira (1, 8, 9).

Pri obravnavi šibke bolečine je protibolečinska učinkovitost NSAR primerljiva glede na paracetamol, pri dolgotrajnem odmerjanju pa imajo prednost zlasti, kadar je zaželeno še protivnetno delovanje. NSAR so glede protivnetnega delovanja med seboj primerljivi, obstaja pa precejšnja razlika med individualnim odgovorom in prenašanjem NSAR pri posameznem bolniku. Protibolečinsko delujejo že po prvem odmerku, poln analgetičen učinek običajno dosežejo že po enem tednu, protivnetni klinični odgovor pa se običajno pokaže šele po treh tednih (11).

Večina bolnikov z blago bolečino se odzove na katerikoli NSAR, ki pa jih tudi različno prenašajo. Paracetamol lahko nadomestimo z NSAR, kadar gre za slabšanje jetrne funkcije, metamizola se izogibamo pri

Preglednica 2: NSAR, običajni začetni odmerki in maksimalni dnevni odmerki.

Table 2: NSAR, the usual starting dosage and maximum daily dosage.

Učinkovina	Registrirano ime	Oblika	Začetni odmerek	Max. D. odm.**
acetilsalicilna kislina	Aspirin	IR	500-1000 mg (3-6x/D)	4000 mg
paracetamol	Lekadol, Daleron	IR	500-1000 mg (4-6x/D)	4000 mg
matamizol	Analgin	IR	500-1000 mg (do 4x/D)	4000 mg
ketoprofen	Ketonal	IR	50 mg (3x ali 4x/D) oz. 100 mg (1-2 x/D)	200 mg
ibuprofen	Brufen, Ibuprofen	IR	200-600 mg (3x/D)	2400 mg
diklofenak	DicloDuo, Naklofen Duo	IR, SR	50 mg (3x ali 4x/D) oz. 75 mg (do 2 x/D)	150 mg
naproksen	Nalgesin, naprosyn	IR	375-500 mg (2-3x/D)	1000 mg (*1500 mg)
meloksikam	Movalis, Meloxan, ...	IR	7,5 mg (1-2x/D)	15 mg

Preglednica 3: Ekvivalenčni odmerki opioidov za stopnjo 2 in 3 na analgetični lestvici (povzeto po 8).

Table 3: Equivalent opioid doses for step two and step three of the analgesic ladder (modified after 8).

Opioid	Blaga do zmerna bolečina	Zmerna do huda bolečina				
		/	/	/	/	/
Kodein	30-60 mg 4x/D	/	/	/	/	/
Morfin IR	2,5-5 mg vsake 4 h	10 mg 6x/D	20 mg 6x/D	30 mg 6x/D	40 mg 6x/D	60 mg 6x/D
Morfin MR	5-15 mg 2x/D	30 mg 2x/D	60 mg 2x/D	90 mg 2x/D	120 mg 2x/D	180 mg 2x/D
Oksikodon MR	5 mg 2x/D	10-20 mg 2x/D	30 mg 2x/D	40-50 mg 2x/D	60 mg 2x/D	90 mg 2x/D
Hidromorfon MR	/	4 mg 2x/D	8 mg 2x/D	12 mg 2x/D	16 mg 2x/D	20 mg 2x/D
Tramadol IR	/	50 mg 6x/D	/	/	/	/
Tramadol MR	50 mg 2x/D	100-150 mg 2x/D	/	/	/	/
Fentanil transd.		25 µg/h	50 µg/h	75 µg/h	100 µg/h	360 µg/h
Približni dnevni odmerek morfina per os	10-30 mg	60 mg	120 mg	180 mg	240 mg	360 mg
Odmerek morfina za prebijajočo bolečino		10 mg	20 mg	30 mg	30 mg	40 mg

oslabljenjem delovanju kostnega mozga (kemoterapija), aspirin npr. nadomestimo s paracetamolom, kadar je povečano tveganje za krvavitve. Ibuprofen ima med neselektivnimi NSAR najboljši varnostni profil, naproksen pa npr. ob nizki pojavnosti neželenih učinkov močnejše protivnetno delovanje (11).

Skupno vsem analgetikom neopioidnega tipa je, da lahko odmerke povečujemo le do določene meje, nad katero se potem le še povečujejo neželeni učinki brez dodatne koristi na analgetičnem področju.

Podobno kot pri analgetikih neopioidnega tipa velja tudi pri opioidih, da je rotacija pogostejša, kadar bolečina ni dobro obvladovana in neželeni učinki ovirajo povečevanje odmerkov, kot pri neobvladovani bolečini v odsotnosti neželenih učinkov (1). Pri šibkih in močnih opioidih je rotacija pomembna tako glede odmerka, kot tudi časovnega poteka prehoda.

Pri prehodu iz enega opioida na drugega preračunamo količino vseh opioidov vzeti za lajšanje bolečine v 24 urah in preračunamo ekvivalenčno količino novega opioida. Če je bila bolečina dobro obvladovana, znižamo odmerek novega opioida za 25-50% in v

naslednjih 24 urah ponovno stitriramo do analgetičnega učinka. Če odmerek prejšnjega opioida ni zadoščal, lahko začnemo s 100 do 125% ekvivalenčnega učinka novega opioida. Nazadnje preračunamo ustrezno število odmerkov glede na obliko sproščanja (npr. 6 odmerkov morfina s takojšnjim sproščanjem ustreza 2 odmerkoma morfina s podaljšanim sproščanjem na 12 ur).

Pri pretvorbi iz kateregakoli opioida na transdermalni fentanil moramo poleg zgornjih korakov upoštevati še, da se fentanil iz obliža sprošča postopoma in da bolnik zlasti v prvih 24 urah lahko potrebuje več kratkodelojučega morfina. Obliži (razen izjemoma) niso namenjeni kot opioid prvega izbora, odsvetovana je tudi njihova uporaba pri kahektičnih bolnikih.

5 Sklep

Neželeni učinki analgetikov lahko omejujejo dobro vodenje bolečine. Ne glede na navodila in opozorila v smernicah, so še vedno pogosto

spregledani ali podcenjeni. Zavedati pa se moramo, da neželeni učinki lahko vplivajo enako na kvaliteto življenja bolnikov kot sama bolečina.

6 Viri in literatura

1. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S et al: Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012 Feb;13(2): 58-68.
2. Lahajnar Čavlovič S.: Usmeritve za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 7–12
3. Uradni list RS, št. 31/2006. Zakon o zdravilih. <http://www.uradni-list.si/1/objava.jsp?urlid=200631&stevilka=1266>. Dostop: 15- 1- 2012.
4. Brvar M., Slana M., Možina H, Možina M.: Pregledi bolnikov v urgentnih internističnih ambulantah zaradi neželenih učinkov zdravil = Adverse drug reactions as a cause of admission to a medical emergency department. *Zdrav Vestn (Tisk. izd.)*. 2010;79(4):330-338.
5. 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.
6. Brvar M, Možina M.:Zastrupitve z zdravili v Sloveniji = Drug poisoning in Slovenia. *Zdrav Vestn (Tisk. izd.)*. 2008; 77 (1):39-45.
7. Wells N., Pasero C.;McCaffery M: Improving the Quality of Care Through Pain Assessment and Management. In: Hughes RG. *Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008: Chapter 17.
8. Watson MS, Lucas CI, Hoy AM and Back IN: *Oxford Handbook of Palliative Care*. Oxford University Press 2006.
9. Swarm R, Abernethy AP, Angheliescu DL et al: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Adult cancer pain. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010 Sep;8(9):1046-86.
10. 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 Sep-Oct;9(5):423-30.
11. British National Formulary BNF. BMJ Group and Pharmaceutical Press 2010.
12. Osterbrink J, Haas U: Opioid-induced bowel dysfunction: a literature analysis on pathophysiology and treatment. *Wien Med Wochenschr*. 2008;158(21-22):621-6.
13. Toni J., Vrzel M., Čufer T., Košnik M., Mrhar A.: Terapija z opioidi v klinični praksi bolnikov z rakom. *Farmakon (Ljubl.)*. 2010; (33): 1-2.
14. JCAHO. Pain Current Understanding of Assessment, Management, and Treatments www.reliefinsite.com/downloads/Pain_Current_Understanding_of_Assessment_Management_and_Treatment_JCAHO.pdf

Ali depresija boli?

Does depression hurts?

Ervin Strbad

Kljub novejšim terapijam in diagnostiki depresija ostaja problem. Nepojasnjene bolečine so del klinične slike depresije in anksioznosti. So del sindroma depresije in jih najdemo v vseh ocenjevalnih lestvicah za depresijo in v diagnostičnih kriterijih.

Bolniki z depresijo v ordinaciji družinskega zdravnika tožijo o telesnih simptomih. Mednarodna raziskava na 1.146 bolnikih z depresijo je pokazala, da 69 % depresivnih bolnikov poroča samo o telesni simptomatiki depresije (1). Druga raziskava je pokazala, da je 76 % bolnikov, ki ima diagnosticirano depresijo ali anksioznost, poročalo samo o telesni simptomatiki (2).

Obe najbolj poznani klasifikaciji (DSM IV in MKB 10) depresijo delita na blago, zmerno in hudo s psihotičnimi simptomi ali brez njih, le da je DSM IV natančnejša in opredeljuje še nespecifično in glede na potek še depresijo z delno remisijo in depresijo s popolno remisijo (3).

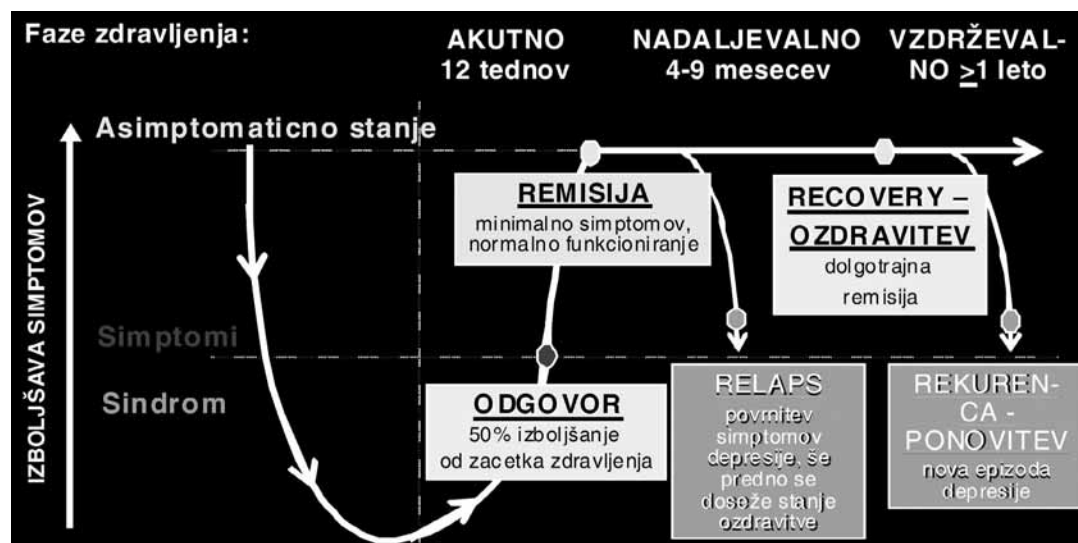
Faze zdravljenja depresije najbolje prikaže slika 1 (4).

Depresija je kompleksna bolezen, ki se lahko manifestira v različnih psihičnih, telesnih in drugih pridruženih simptomih (na primer tesnoba, zaskrbljenost, bolečina). Lahko jih razdelimo na psihične oziroma psihološke simptome (depresivno razpoloženje (žalost, potrnost, brezup, občutek nemoči), apatija oziroma anhedonija, občutek krivde in samomorilnost), na anksioznost (razburljivost, zaskrbljenost,

strah, napetost), na telesne simptome (motnje koncentracije, sprememba apetita, nespečnost, psihomotorična retardacija oziroma agitacija), na nepojasnjene bolečine (bolečine v hrbtu, križu, bolečine v rami, bolečine v vratu, mišično-skeletne bolečine, bolečine povsod po telesu, glavoboli) in na skupino ostalih simptomov (spolna disfunkcija, hipersomnija, vazomotorični simptomi)⁵. Telesni simptomi so del depresije in lahko zavedejo diagnostiko – vodijo v nezadostno prepoznavanje depresije.

Glede na nevro-pato-fiziološko razlago lahko simptome razdelimo tudi glede na nevrotransmitterje. Med serotoninske prištevamo občutke krivde, samomorilnost in motnje apetita; med serotoninske in noradrenalinske anksioznost, nepojasnjena bolečina in vazomotorični simptomi; med noradrenalinske in dopaminske prištevamo apatijo oziroma anhedonijo, utrujenost, motnje koncentracije in hipersomnijo, med dopaminske spolne disfunkcije in med vse tri depresivno razpoloženje, nespečnost, psihomotorična retardacija oziroma agitacija (5).

Glede na mehanizem delovanja antidepresivov uporabljamo za serotinsko simptomatiko SSRI (escitalopram, citalopram, sertralin, paroksetin, fluoksetin, flavoksamin) in tianeptin, za noradrenalinsko simptomatiko NARI (reboksetin) in maprotilin, za serotoninsko in noradrenalinsko simptomatiko SNRI (venlafaksin in duloksetin) ter



Slika 1: Faze zdravljenja depresije
Figure 1: Treatment of depression in stages

amitriptilin, imipramin, mirtazepin in za dopaminsko in noradrenalsko simptomatiko bupropion (5).

Pogosto rečemo, da je vse v glavi, tudi depresija. Vendar ni res. Motnje regulacije serotonina in noradrenalina v možganih so povezane z depresijo, vendar možgani dobijo spremenjen bolečinski signal zaradi neravnotežja med serotoninom in noradrenalinom in hrbtenjači, kar razloži, zakaj so nepojasnjene bolečine najpogosteje glavni vzrok obiska pri zdravniku družinske medicine (6, 7, 8).

Prisotnost nepojasnjenih telesnih simptomov je v visoki korelaciji s motnjami razpoloženja. Depresivni bolniki pogosto tožijo za telesnimi simptomi. Možnost, da je poleg telesnih simptomov prisotna tudi motnja razpoloženja, se zvišuje s številom telesnih simptomov (9). 30 % bolnikov z depresijo ima telesne simptome več kot 5 let preden bolnik dobi ustrezno diagnozo (10).

Telesne simptome in motnje razpoloženja v ordinaciji družinskega zdravnika prikazuje tabela 1 (10).

Simptom	% bolnikov s telesnimi simptomi	% bolnikov s telesnimi simptomi in komorbidno motnjo razpoloženja
bolečine v sklepih	59	34
bolečine v hrbtu	41	38
glavoboli	36	40
bolečine v prsih	21	46
bolečine v trebuhu	19	43

Kroenke et al v istem članku (10) navajajo pogostnost simptomov bolečine pri depresiji in anksioznosti in sicer bolečina v sklepih oziroma udih se v 24 % pojavlja pri depresiji in 34 % pri anksioznosti, bolečina v križu v 28 % pri depresiji in 38 % pri anksioznosti, glavobol v 28 % pri depresiji in 40 % pri anksioznosti, bolečina v prsih v 33 % pri depresiji in 46 % pri anksioznosti in bolečina v trebuhu v 31 % pri depresiji in 43 % pri anksioznosti.

Obratno so pri bolnikih z depresijo kar v 91 % prisotni telesni simptomi, pri bolnikih z anksioznostjo v 85 %, pri bolnikih z depresijo in anksioznostjo kar v 93 % in pri bolnikih brez psihičnih simptomov le v 77 %.

Zanimiva je raziskava ARTIST, naturalistična, randomizirana študija, v kateri je sodelovalo 573 pacientov z depresijo na primarnem nivoju, ki je pokazala kako telesni simptomi slabše odgovorijo na zdravljenje z antidepressivi kot psihični simptomi¹².

Če pri zdravljenju depresije nismo dosegli popolne remisije, govorimo o rezidualnih simptomih in o delni remisiji. Rezidualni simptomi imajo velik vpliv na nadaljni potek depresije, saj se v kar 76 % ponovi oziroma pride do relapsa, v primerjavi z bolniki, ki nimajo rezidualnih simptomov (popolna remisija), ko pride do relapsa le v 25 % (13). Med najpogostejšimi rezidualnimi simptomi je ob nespečnosti, utrujenosti in motnji koncentracije in interesa tudi bolečina (5).

Odstranitev oziroma zmanjšanje bolečinske simptomatike pri bolnikih z depresijo lahko bistveno poveča verjetnost remisije (14).

Literatura:

1. Simon GE, et al. *N Engl J Med*. 1999;341:1329-1335.
2. Kirmayer LJ, et al. *Am J Psychiatry*. 1993;150:734-741.
3. Schulte-Markwort et al. Hogrefe & Huber Publishers 2003:56
4. Kupfer DJ. *J Clin Psych* 1991; 5:(S7):28-34
5. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology* 2008.
6. Stahl SM. *Journal of Clinical Psychiatry*. 63(5):382-3, 2002.
7. Blier P, Abbott FV. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. 26(1):37-43, 2001.
8. Verma S, Gallagher RM. *International Review of Psychiatry*. 2000;12(2):103-114.
9. Kroenke K, et al. *Arch Fam Med*. 1994;3:774-779.
10. Lesse S. *Am J Psychother*. 1983;37:456-475.
11. Lecrubier et al, 2002
12. Greco T, et al. *J Gen Intern Med*. 2004;19(8):813-818.
13. Paykel ES, et al. *Psychol Med*. 1995;25:1171-1180
14. Fava M, et al. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(4):521-530.

Zdravljenje bolečine pri revmatoidnem artritisu

Pain management in rheumatoid arthritis

Barbara Kolarič

Povzetek: Revmatoidni artritis (RA) je vnetna bolezen, pri kateri je simptom, ki najbolj ovira bolnike, bolečina. Pri terapiji RA je pomembno, da z imunomodulatorji umirimo vnetje, saj tako zmanjšamo ali odpravimo tudi bolečino v vnetem sklepu. Večina bolnikov z RA se sooča s kronično, persistentno bolečino. Pri RA je prisotnih več vrst bolečine: nociceptivna, nevropatska in psihogena; večina bolnikov v poteku bolezni občuti vse. S poznavanjem načel zdravljenja kronične bolečine, delovanja protibolečinskih zdravil in s pravočasnim odkrivanjem ter zmanjševanjem tveganja za neželene učinke, ki jih ta zdravila povzročajo, lahko odpravimo ali pomembno zmanjšamo bolečino in s tem izboljšamo kakovost življenja bolnika.

Ključne besede: revmatoidni artritis, bolečina

Abstract: Rheumatoid arthritis (RA) is an inflammatory disorder. Its most aggravating symptom is pain. The role of immunomodulators in RA therapy is to mitigate inflammation, thus reducing or eliminating pain in affected joints. Most people with RA are faced with frequent or ongoing pain. There are various types of pain caused by RA: nociceptive, neuropathic and psychogenic. Most people with rheumatoid arthritis will experience all of these types of pain. Better understanding of chronic pain management strategies, effects of analgetics, noticing and reducing side effect risks in time, enables significant pain relief and improvement of patient's quality of life.

Keywords: rheumatoid arthritis, pain

1 Revmatične bolezni

Širok nabor revmatičnih bolezni, ki povzročajo bolečino, otrdelost in otekanje sklepov, s splošnim pojmom poimenujemo artritis (1). Znanih je več kot sto revmatičnih bolezni, ki jih delimo na vnetne in degenerativne (2). Najobičajnejši simptom in najpogostejši razlog, da ti bolniki obiščejo zdravnika, je kronična bolečina (1). Ocenjujejo, da artritis prizadene vsaj 50% starejših od 65 let; napovedujejo pa, da bo v naslednjih 25 letih prizadete do 40% populacije, za kar je vzrok predvsem staranje prebivalstva (3). V Sloveniji je več kot 230.000 oseb z revmatičnimi obolenji in okrog 24.000 bolnikov z revmatoidnim artritisom (4).

1.1 Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis (RA) je kronična, sistemska, vnetna bolezen, avtoimune narave, ki prvenstveno prizadene sklepe (5). Prevalenca znaša ~1%, pogostejši je pri ženskah, diagnozo pa navadno postavimo med 25. in 50. letom starosti (1). Nezdravljena bolezen ima za posledico nastanek okvar sklepov in invalidnost, posredno tudi povečano umrljivost. Glavno dogajanje pri RA je sinovitis, ki sklepe zajame simetrično. Najpogostejše so prizadeti metakarpofalangealni in proksimalni interfalangealni sklepi rok, zapestja ter metatarzofalangealni sklepi stopal. Prizadeti sklepi so otekli, v akutni fazi toplejši od okolice in včasih pordeli, zaradi bolečnosti in otekline tudi omejeno gibljivi (5).

Natančen vzrok nastanka RA ni povsem znan in ni zdravila, s katerim bi ga lahko dokončno pozdravili. V zadnjih letih se je izboljšalo razumevanje

etio- in imunopatogeneze bolezni, tako danes poznamo učinkovite terapije, ki lajšajo bolečino, blažijo simptome in upočasnijo bolezen (6). Pri približno 2/3 bolnikov RA poteka z izmenjevanjem faz remisije in zagona bolezni (1).

2 Bolečina in ocena bolečine

Bolečino definiramo kot neprijetno čutno in čustveno zaznavo, povezano z dejansko ali potencialno poškodbo tkiva. Ideja o opredelitvi bolečine kot petega vitalnega znaka (standardni štirje: telesna temperatura, krvni tlak, srčni utrip in frekvenca dihanja) v klinični medicini poudarja pomen tega simptoma (3). Kronična bolečina znatno poslabšuje duševno in telesno zdravje posameznika (2), povežemo jo lahko s slabimi vzorci spanja in/ali depresivnim razpoloženjem, kar spet vpliva na to, kako se z bolečino soočamo (7). Najpogostejši vzrok nemaligne kronične bolečine so mišično-skeletne bolezni (3).

Enostavnega mehanizma oz. merila za oceno bolečine ni (8), učinkovit farmakološki pristop k terapiji kronične bolečine pa zahteva natančno oceno bolečine (9). Ker je bolečina zelo subjektivno doživetje (7), je najboljši pokazatelj bolnikova ocena doživljanja bolečine, ki mora vključevati intenzivnost bolečine ter ovrednotiti učinek bolečine na vsakodnevna opravila (9). Pri anamnezi bolečine nas zanimajo še lokacija in značaj bolečine ter kdaj je bolečina najintenzivnejša (8). Pripomočki za merjenje bolečine vključujejo enostavne enodimenzionalne lestvice (vizualna analogna lestvica, številčna

ocenjevalna lestvica, govorna opisna lestvica,...) in večdimenzionalne vprašalnike (MPQ - McGill-ov vprašalnik o bolečini, BPI – kratak vprašalnik o bolečini,...) (2, 8).

2.1 Bolečina pri RA

Revmatično bolečino, lahko delimo na akutno (povzročeno z akutnim vnetjem) in kronično (zaradi razgradnje tkiv ter mehanskih sprememb hrustanca, kosti in obklesnih mehkih tkiv).

Akutna bolečina je posledica učinka vnetnih mediatorjev in citokinov na bolečinske receptorje, za kronično pa sta značilni čezmerna periferna in centralna vzdražljivost živčevja. Vnetna bolečina je posledica normalnega odgovora na daljši čas trajajočo tkivno okvaro. Osrednja citokina, ki spodbujata vnetje, sta dejavnik tumorske nekroze alfa (TNF- α) in interleukin-1 beta; ta dva spodbujata tvorbo tudi drugih citokinov (npr. IL-6, IL-8), ki so udeleženi pri vnetju in razgradnji sklepa (2).

Pri bolnikih z RA so bolečina, sklepna okorelost in zmanjšanje funkcijskih sposobnosti največji zgodaj zjutraj, saj je spremenjen cirkadiani ritem izločanja hormonov. Visoka raven melatonina in prolaktina v času, ko je raven kortizola nizka (okrog dveh zjutraj), vzpostavlja okolje, ki podpira razvoj vnetja (2).

Shajanje z bolečino je verjetno najtežji del življenja z RA. Večina bolnikov izkusi več tipov bolečine (10): nociceptivno, nevropatsko in psihogeno (2). Pri bolnikih z RA sta prisotni še hiperalgezija in povečana kortikalna odzivnost, torej zgleđa, da gre tudi za spremembe modulacije bolečine v centralnem živčnem sistemu (8). Zraven vsega pa, zaradi emocionalnega stanja, ki je povzročeno s tegobami RA, bolniki dejansko bolečino dojemajo še huje (10). V povprečju se kar pri 40% bolnikov bolečina ne zmanjša dovolj. Za večino bolnikov z RA je še sprejemljiva bolečina, ocenjena z VAL, med 0,5 in 2,0 (2).

3 Zdravljenje bolečine pri RA

Glavni cilji terapije pri RA so olajšanje simptomov, spreminjanje poteka bolezni in podpora bolnikom, da lažje shajajo z RA (11). Ko bolnika z RA vprašamo, kakšne so njegove prioritete pri terapiji RA, je lajšanje bolečine skoraj vedno na prvem mestu (6). Načrt zdravljenja bolečine moramo vzpostaviti vzporedno s terapijo RA (3). Zdravljenje bolečine revmatičnih bolezni je najučinkovitejše ob hkratnem zdravljenju z zdravili in z nefarmakološkimi ukrepi (2). Tako učinkovita terapija bolečine pri bolnikih z RA že dolgo ni več samo predpis protibolečinskega zdravila, ampak upošteva več faktorjev, ki vplivajo na počutje bolnika (izčrpanost, razpoloženje, kakovost spanja, vsesplošna kakovost življenja) (3, 8).

Ena od ovir, na katere naletimo v želji po optimalni terapiji, je, da bolniki pogosto verjamejo, da je bolečina normalni del RA in da bo protibolečinska terapija prikrila potek bolezni. Potem so tu še strah in nezaupanje v zdravila zaradi neželenih učinkov, zaskrbljenost nad izgubo učinkovitosti in strah pred odvisnostjo. Pa tudi komplanca je slaba (~50%) (8).

3.1 Nefarmakološka terapija

K zmanjševanju bolečine pri RA pripomore poučitev bolnika o naravi bolezni. Bolečino zmanjša uravnoteženost počitka na eni ter vaj za krepitev mišic na drugi strani. Koristni sta tudi transkutana električna stimulacija živcev (TENS) ter uporaba različnih opornic in pripomočkov

za lažje izvajanje opravil (2, 7). Svetujejo se zdrava, uravnotežena dieta, zmerno pitje alkohola in opustitev kajenja (10). Nekaterim koristita tudi uporaba vročih ali hladnih obkladkov in masaža (7, 10). Pri destruktivnih okvarah sklepov je možno kirurško zdravljenje – vstavev endoproteze, ki povrne sklepno funkcijo in zmanjša bolečino (2). Ker lahko kronična bolečina povzroča simptome depresije, se nekateri poslužujejo meditacije in sproščanja, kognitivno-vedenjske terapije in obiska psihiatra ali psihologa (10).

3.2 Farmakološka terapija

Ker je bolečina znak vnetja, ima zadosten nadzor nad boleznijo, pri večini bolnikov, za posledico zadovoljivo olajšanje bolečine (6). Strategija zdravljenja RA je v obvladovanju sklepnega vnetja z uporabo zdravil, ki spreminjajo naravni potek bolezni (DMARD) ali bioloških zdravil in zdravljenje bolečine z analgetiki, glukokortikoidi (GK) in nesteroidnimi antirevmatiki (NSAR) ali opioidi (2). Potrebno je razmisliti o rednem jemanju protibolečinske terapije, saj je, ko se sklepi razbolijo, z zdravili težje "loviti" bolečino (10).

Pri farmakološki terapiji RA uporabljamo paracetamol, NSAR, opioide, modulatorje bolečine (antidepresivi, antikonvulzivi) in topikalno terapijo (8). Izkazalo se je, da je zdravljenje bolečine z več različnimi analgetiki hkrati pogosto učinkovitejše. Učinkovita je predvsem hkratna uporaba paracetamola in tramadola, pa tudi NSAR in tramadola ali NSAR in šibkih opioidov (2).

3.2.1 Paracetamol

Paracetamol v monoterapiji redko uporabljamo, če pa že, potem le za lajšanje blage do zmerne bolečine (2). Z uporabo paracetamola lahko zmanjšamo potrebo po dolgotrajni terapiji z NSAR. Aktivnost paracetamola je v glavnem centralna, tako nima protivnetnega učinka (12). Ker je v odmerkih, večjih od 2000 mg, prav tako proulcerogen, hkrati pa protibolečinsko manj učinkovit kot NSAR, ni učinkovita alternativa za zdravljenje bolečine pri bolnikih z RA (2). Visoki odmerki, še posebej ob sočasnem pitju večjih količin alkohola, lahko vodijo v jetrne okvare (7).

3.2.2 Nesteroidni antirevmatiki

NSAR, ki delujejo protivnetno in analgetično (6), so najpogosteje uporabljane učinkovine pri terapiji večine bolečinskih stanj (13). Zmanjšajo simptome RA, izboljšajo funkcijo sklepov in globalno oceno aktivnosti bolezni s strani bolnika in zdravnika, ne vplivajo pa na potek bolezni (6). Delimo jih na klasične in COX-2 selektivne (koksibi) (6). Selektivnost delovanja nekaterih NSAR lahko razberemo iz tabele 1 (12).

Tabela 1: Razmerja selektivnosti delovanja nekaterih NSAR (12)

Table 1: Selectivity ratio of some NSAIDs

UČINKOVINA	IC ₅₀ RAZMERJE COX-1 : COX-2
etorikoksib	106
celekoksib	7,6
nimesulid	7,3
diklofenak	3
etodolak	2,4
meloksikam	2
indometacin	0,4
ibuprofen	0,2

Analgetični učinki NSAR so podobni, razlikujejo se po potencialu za neželene učinke. Ob predpisu učinkovine in odmerka pri bolniku ocenimo faktorje tveganja, nato pa jih pozorno spremljamo (6). Nekatere študije namreč kažejo, da je uporaba NSAR odgovorna za več kot 20% hospitalizacij zaradi neželenih učinkov pri starejših (9). Tveganje za neželene učinke narašča s trajanjem terapije in višanjem odmerka, tako jih predpisujemo najkrajši možen čas in v najnižjem še učinkovitem odmerku (13). Frekvenca in resnost neželenih učinkov (vsaj gastrointestinalnih (GIT)) je povezana tudi s starostjo. Odločitev za terapijo z NSAR zahteva individualni razmislek, na to vplivajo tudi sočasne bolezni in ostala terapija. Ključne teme pri izbiri NSAR so torej izboljšanje bolečine, kardiovaskularno (CV) tveganje, nefrotoksičnost, interakcije in GIT toksičnost (9).

Glavni neželeni učinki so dispnejsija, ulkusi in krvavitve (7). Skupine bolnikov, ki so bolj ogrožene: starejši, ženske, kadilci, diabetiki, tisti z anamnezo prekomernega uživanja alkohola ali peptičnega ulkusa (12). COX-2 selektivni NSAR imajo pri kratkotrajni uporabi manjše GIT tveganje, dodatno tveganje zmanjša terapija z zaviralcem protonske črpalke (ZPČ) (13). Pri povečanem GIT tveganju lahko predpišemo koksib, če bolnik ne prejema antiagregacijskih zdravil ali ZPČ ali pa se odločimo za uporabo klasičnega NSAR in hkrati predpišemo ZPČ. Za GIT tveganje je pomembna tudi interakcija s kumarini, zato moramo pri sočasni terapiji pogosteje spremljati INR in če je potrebno prilagoditi odmerek kumarina; še bolje pa je, če se takšni kombinaciji izognemo (2). Nekatere učinkovine, razvrščene glede na GIT tveganje (od največjega do najmanjšega): acetylsalicilna kislina (ASA), indometacin, ibuprofen, naproksen, diklofenak (12). GIT tveganje je pri bolnikih z RA dodatno povečano zaradi sočasne terapije z GK (6).

Medtem ko je povečano CV tveganje povezano s COX-2 selektivnimi NSAR dobro znano, novejša študija podobno ugotavljajo tudi za klasične NSAR (13). K povečanemu tveganju za CV dogodke verjetno prispeva več dejavnikov: vpliv NSAR na sintezo prostaglandinov in tromboksana A₂, endotelijsko funkcijo, produkcijo NO, krvni pritisk, ... (14). Tveganje za CV zaplete je pri RA populaciji že tako ali tako povečano zaradi bolezni same (6). V tabeli 2 so navedena relativna tveganja NSAR za miokardni infarkt (MI), cerebrovaskularni inzulit (CVI) in kardiovaskularno smrt (CV smrt) (14).

Tabela 2: Relativno tveganje kardiovaskularnih dogodkov nekaterih NSAR (14)

Table 2: Relative risk of cardiovascular events for some NSADs

NSAR	MI	CVI	CV smrt
naproksen	0,82	1,76	0,98
ibuprofen	1,61	3,36	2,39
diklofenak	0,82	2,86	3,98
celekoksib	1,35	1,12	2,07
etorikoksib	0,75	2,67	4,07

NSAR ne uporabljamo pri bolnikih z napredovalo ledvično boleznijo in težko vodljivo hipertenzijo (2). Do neželenih učinkov, povezanih z ledvicami, pride zaradi vpliva NSAR na sintezo prostaglandinov, ki sicer spreminjajo tonus aferentnih in eferentnih arteriol v ledvicah (preko renin-angiotenzin sistema), kar je ključno, ko je ogrožen pretok krvi skozi ledvice (12).

Pri nizkem GIT tveganju tako uporabimo npr. ibuprofen ali naproksen; če GIT tveganje obstaja, dodamo ZPČ. Če je GIT tveganje visoko in ni

CV tveganja ter izberemo COX-2, lahko kot kardioprotektiv dodamo ASA. Pri visokem GIT tveganju in significantnem CV tveganju je terapija izbora ASA z naproksenom (9). Pri zdravljenju bolečine pri bolnikih s CV ali GIT tveganjem se torej priporoča previdnost pri predpisovanju tako neselektivnih kot selektivnih COX-2 NSAR. Obeh skupin zdravil pa ne smemo uporabiti pri bolnikih z dokazano ishemično boleznijo srca (2).

Če z uporabo visokih odmerkov NSAR ne dosežemo olajšanja bolečine, je to lahko znak nezadostnega nadzora nad boleznijo in je potrebno ponovno oceniti učinkovitost terapije z DMARD oz. biološkim zdravilom (6).

3.2.3 Tramadol

Tramadol deluje kot šibek agonist opioidnih receptorjev v osrednjem živčevju, hkrati pa zavira ponovni prevzem noradrenalina in serotonina. Uporabljamo ga za zdravljenje zmerne do hude bolečine. Protibolečinsko delovanje tramadola je okrepljeno ob sočasni uporabi paracetamola. Previdnost je, zaradi nevarnosti krčev in/ali serotonin skega sindroma, potrebna pri sočasnem predpisovanju selektivnih zaviralcev prevzema serotonina in pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, ki povečajo nevarnost krčev (antidepresivi, antipsihotiki, fluorokinoloni, ...). Odmerek tramadola zmanjšamo pri bolnikih z ledvično odpovedjo in/ali okvaro jeter, pa tudi pri starejših od 75 let, tudi ob normalni ledvični in jetrni funkciji (2).

3.2.4 Močni opioidi

Pri bolnikih z RA je zdravljenje bolečine z opioidnimi analgetiki indicirano predvsem pri napredovali okvari sklepov in pri nevropatski bolečini. Z opioidnimi analgetiki lajšamo srednje hude do hude kronične bolečine (bolnikova ocena bolečine na lestvici VAS: 4-10), če so bili vsi ostali načini zdravljenja bolečine preizkušeni in neučinkoviti in če je poskus lajšanja bolečine z opioidi učinkovit (zmanjšanje bolečine, izmerjene z lestvico VAS, za 30-50%). Z opioidi zdravimo tudi v primeru, ko se pri uporabi drugih zdravil za lajšanje bolečine pojavijo ogrožajoči in neobvladljivi neželeni učinki; če so druga zdravila kontraindicirana zaradi pridruženih bolezni; če bolnik ni primeren za operativne posege in če je potrebno daljše čakanje na operativni poseg (2).

Opioidi so pogosto povezani s strahom pred odvisnostjo. Odmere povečujemo počasi, da ustvarimo ravnotežje med zmanjšanjem bolečine in neželenimi učinki. Najpogostejši neželeni učinki te skupine zdravil so konstipacija, navzea in zaspanost. Potrebni sta prehrana z veliko vlakninami in sočasna uporaba odvajal (7).

3.2.5 Glukokortikoidi

GK se pri terapiji RA uporabljajo že več kot 50 let. Ob prvi uvedbi so začetno navdušenje nad učinkovitostjo prekinil resni neželeni učinki, tako se tudi danes nadaljuje previdnost pri terapiji z GK (6). Da preprečimo neželene učinke, jih uporabljamo krajši čas in v najmanjšem še učinkovitem odmerku (9). GK vplivajo na bolečino z učinkom na aktiviranje nevroglijskih celic, v vnetih sklepih pa delujejo tudi s svojim protivnetnim učinkom na zmanjšanje aktiviranja perifernih bolečinskih receptorjev. Zaradi znanih neželenih učinkov na kostno premeno in razvoj osteoporoze ter slabšega celjenja zlomov niso zdravila, ki bi jih bolniku z RA predpisovali daljši čas, samo zaradi bolečine (2). Uporabljamo jih pri prvem pojavu in pri zagonih bolezni; takrat kratkotrajna per os, intramuskularna ali intraartikularna aplikacija zmanjša simptomatiko, medtem ko čakamo na začetek delovanja počasneje delujočih učinkovin (6).

Intraartikularne injekcije GK lahko umirijo vnetje sklepa, sklepne ali kitne ovojnice (2). Primerne so predvsem takrat, ko se hujša bolečina pojavlja v posameznem sklepu. Navadno so učinkovite kratek čas (1-3 tedne). Po injekciji mora bolnik počivati (omejena uporaba sklepa) vsaj 24 h, da podaljšamo in izboljšamo učinek. Število injekcij omejimo zaradi neželenih učinkov (maščobna nekroza, izguba pigmentacije in atrofija kože, avaskularna nekroza femoralne glave ter pospešena degeneracija sklepa) (13).

3.2.6 Imunomodulatorji

Ko se odločimo za začetek terapije z DMARD, je nato potrebno izbrati še posamezno učinkovino. Z zadostnimi informacijami se bolnik sam lahko preferenčno odloči za določeno učinkovino, saj lahko izbira na podlagi načina odmerjanja, odmernega intervala, profila neželenih učinkov, prisotnosti drugih bolezni, morebitne želje po nosečnosti itd. Tudi zdravnik navadno doda svoje klinične izkušnje ter dokaze učinkovitosti in toksičnosti različnih učinkovin. Bolj kot to, katero učinkovino izberemo, je ključnega pomena, da začnemo terapijo dovolj hitro in da čim prej dosežemo učinkovite odmerke. Če je bolezen stabilna, lahko odmerek previdno zmanjšujemo do še učinkovitega; ob morebitnem ponovnem zagonu bolezni pa ga spet nemudoma povišamo (6).

3.2.7 Biološka zdravila

Citokini, ki se sproščajo pri vnetju, spodbujajo bolečino, saj stimulirajo tvorbo in sproščanje drugih agensov, ki spodbujajo vnetje. Pomembno je tudi njihovo neposredno delovanje na bolečinske receptorje. V kliničnih raziskavah so potrdili analgetično delovanje zaviralcev TNF- α (etanercepta, adalimumaba, infliksimaba), seveda pa ta zdravila zmanjšajo bolečino tudi z učinkovitim zmanjšanjem sklepnega vnetja. Na umirjanje sklepnega vnetja delujeta tudi rituksimab in tocilizumab. Teh zdravil ne predpisujemo samo za zdravljenje bolečine, vendar s pridom izkoriščamo njihovo protibolečinsko delovanje, če je uporaba upravičena (2).

3.2.8 Ostale učinkovine

Amitriptilin v visokih odmerkih uspešno zmanjša otekanje sklepov ter pomaga izboljšati razpoloženje in kronično utrujenost. Za nizke odmerke niso dokazali učinkovitosti (6). Bolečino lahko zmanjšajo tudi nekateri drugi antidepresivi, sicer ne z analgetičnim učinkom, ampak s pozitivnim učinkom na spanje in razpoloženje (7).

4 Sklep

Bolečino lahko obravnavamo kot neodvisno entiteto bolezni in ne zgolj kot simptom. Kot taka zahteva enako pomembno terapijo kot RA sam. Čeprav klinična ocena bolečine še vedno ostaja subjektivna, je napredek v razumevanju mehanizma bolečine, še posebej kronične, vodil do uvedbe raznolikih terapij, ki prej niso bile vključene v revmatološko prakso. Uspešen nadzor nad bolečino lahko danes dosežemo s prilagajanjem terapije glede na individualne lastnosti in potrebe bolnika.

5 Literatura

1. Kennedy-Spaen E, Gascon C, Hillel A: Chronic pain management for physiscal therapists - Chronic Pain Treatment of Common Rheumatologic Diagnoses. Butterworth-Heinemann, (2002); 13: 227-245.
2. Logar D: Zdravljenje bolečine pri kronični vnetni revmatični bolezni. Rehabilitacija (2010); Letnik IX(Suplement 2) : 34-42.
3. Fitzcharles MA, Shir Y: New Concepts in Rheumatic Pain. Rheum Dis Clin N Am (2008); 34: 267-283.
4. Društvo revmatikov Slovenije: Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom je pomembna pozitivna naravnost. <http://www.nasa-lekarna.si/clanki/clanek/pri-bolnikih-z-revmatoidnim-artritisom-je-pomembna-pozitivna-naravnost/>, (2009).
5. Praprotnik S: Revmatoidni artritis. <http://revmatoidni-artritis.si>, (2011).
6. Royal College of Physicians: NICE Guidelines: Rheumatoid arthritis - the management of rheumatoid arthritis in adults. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12131/43326/43326.pdf>, (2009).
7. Conaghan P: Managing the Pain of Rheumatoid Arthritis . http://www.nras.org.uk/about_rheumatoid_arthritis/established_disease/managing_well/managing_the_pain_of_rheumatoid_arthritis.aspx, (2009).
8. Goldenberg DL CDFM: New Concepts in Pain Research and Pain Management of the Rheumatic Diseases. Semin Arthritis Rheum (2011); 41(3) : 319-334.
9. The American Geriatrics Society: Pharmacological management of persistent pain in older persons. J Am Geriatr Soc (2009); 57(8) : 1331-1346.
10. Coping With Rheumatoid Arthritis Pain. <http://www.webmd.com/rheumatoid-arthritis/guide/coping-with-pain>, (2010).
11. Rheumatoid arthritis - Key slides. <http://www.npc.nhs.uk/therapeutics/pain/rheumatoid/keyslides.php>, (2010).
12. Holdcroft A, Jagger S: Core Topics in Pain. Cambridge University Press , (2005).
13. American Chronic Pain Association Edition: ACPA Consumer Guide To Pain Medication and Treatments, (2011).
14. Gandeyin A: All NSAIDs have cardiovascular risks. <http://www.theheart.org/article/1171671.do>, (2011).

Zdravljenje bolečine paliativnega bolnika

Pain treatment in the palliative patient

Monika Sonc

Povzetek: Oskrba umirajočega bolnika je izziv, ki zahteva številna znanja. Huda bolečina je pogosta in je velikokrat nezadostno zdravljena kljub številnim razpoložljivim zdravilom in tehnologijam. S primerno oceno bolnikovega stanja in sledenjem kliničnim smernicam pri uporabi protibolečinskih zdravil lahko uspešno bolečine preprečimo pri skoraj 90 odstotkih umirajočih bolnikov. K lajšanju bolečine lahko pripomorejo tudi zdravila kot so kortikosteroidi, antidepresivi in antikonvulzivi. Pri zdravljenju z analgetiki moramo pričakovati neželene učinke in jih takoj zdraviti, hkrati pa obvladovati bolečino. Fiziološke, psihološke, socialne in duhovne potrebe umirajočih bolnikov najbolje upravlja multiprofesionalna ekipa zdravstvenih delavcev.

Ključne besede: bolečina zaradi raka; zdravljenje; opioidi; paliativna oskrba

Abstract: End-of-life care can be a challenge requiring the full range of skills. Significant pain is common but is often undertreated despite available medications and technologies. Starting with an appropriate assessment and following recommended guidelines on the use of analgesics, successful pain relief can be achieved in nearly 90 percent of dying patients. Drugs such as corticosteroids, antidepressants and anticonvulsants can also help to alleviate pain. Adverse effects of pain medications should be anticipated and treated promptly, but good pain control should be maintained. The physical, psychological, social and spiritual needs of dying patients are best managed by a team approach.

Key words: cancer pain; treatment; opioids; palliative care

1 Uvod

Čeprav so bolečine zaradi karcinoma sinonim za bolečine v paliativni medicini, ima tudi večina drugih kliničnih simptomov v paliativni oskrbi kot glavni simptom ravno bolečino. Bolečina je kompleksni fenomen in izkušnja, kjer je ob fizični komponenti enako pomemben tudi čustveni, kulturni in duhovni značaj posameznika. Prav pri paliativnih bolnikih so zajete vse navedene komponente, ker je izkušnja bolečine njihov skupni imenovalec.

Prva priporočila za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom so pri nas izšla leta 2001. Že leta 2002 so bila na konferenci v Ljubljani revidirana in interdisciplinarno usklajena. Zaradi novih spoznanj na tem področju je bilo treba priporočila posodobiti. Zato so leta 2006 predstavniki anesteziologov, zdravnikov družinske medicine in onkologov pripravili nova priporočila za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom. Sestavni del priporočil je algoritem zdravljenja bolečine zaradi raka in navodila za ukrepanje v nujnih stanjih. V posodobljenih priporočilih so avtorji upoštevali nova spoznanja o zdravljenju bolečine (1).

2 Ocenjevanje in nadzor bolečine

Jakost bolečine je možno meriti, čeprav je rezultat merjenja subjektiven. Pomembno je, da je pri ocenjevanju in vrednotenju vključen bolnik.

Ocena bolečin je zahteven proces, ki zajema pregled zgodovine bolečine, oceno psihološkega stanja bolnika, fizikalni status, osredotočen na možno identifikacijo izvora, ter diagnostiko, če je izvor vprašljiv. Pomembni so vplivi dotedanje terapije ter pomen bolečine za posameznika, kakor tudi prejšnje izkušnje, če je bolečina že obstajala. Glede na to, da bolniki težko opisujejo svojo bolečino, jim je treba pomagati s potencialnimi opisi. Bolnik mora kvantificirati intenziteto svoje bolečine, za to pa se uporabljajo enodimenzionalne skale (vizualna analogna skala ali številčna skala). Od multidimenzionalnih skal se uporabljajo McGill Pain Questionnaire in Brief Pain Inventory. Pri dementnih osebah je treba komunicirati z bolnikom, a tudi z družino in negovalci, kar je temelj heteroanamneze in predpogoj fizikalnega statusa, da bi se ločila demenca od delirija ali depresije.

Temeljna načela zdravljenja bolečine zaradi raka so prikazana v tristopenjski lestvici Svetovne zdravstvene organizacije (SZO). Analgetike v tej lestvici izberemo glede na jakost in vrsto bolečine ter glede na vzrok za bolečino. Zdravila uvajamo stopenjsko. Najprej uvedemo neopioide, ki jih, če ne zadostujejo, zamenjamo ali dodamo šibke opioide. Če šibki opioidi ne zadostujejo, jih zamenjamo z močnimi. Na vseh stopnjah zdravljenja bolečine pri nevropatski bolečini uporabimo še dodatna zdravila za zdravljenje nevropatske bolečine.

Tristopenjska lestvica je bila objavljena pred skoraj 20 leti. Od takrat je bilo narejenih malo randomiziranih in prospektivnih študij, ki bi podale močne dokaze za njeno učinkovitost.

Nasprotno, nekatere študije kažejo, da so majhni odmerki močnih opioidov enako učinkoviti in nimajo bolj izraženih neželenih učinkov kot veliki odmerki srednje močnih opioidov z dodatkom nesteroidnih antirevmatikov. Predvsem v paliativni medicini, kjer se zaradi napredovanja bolezni jakost bolečine hitro stopnjuje, priporočajo uvajanje močnih opioidov brez predhodne uporabe srednje močnih, priporočajo torej opustitev druge stopnje na lestvici SZO. Po nastanku tristopenjske lestvice sta dve spoznanji še izboljšali možnosti učinkovitega zdravljenja bolečine. To sta zdravljenje prebijajoče bolečine s kratko delujočim opioidom, ki ga bolnik vzame po potrebi, in rotacija opioidov, kadar je izbrani opioid neučinkovit ali povzroča bolniku hujše neželene učinke.

3 Titracija dnevnega odmerka opioida in izbira močnega opioida

Kronična bolečina pri bolnikih z rakom je navadno stalna, zato bolnik dobiva zdravilo v rednih intervalih. Predpišemo mu opioid z dolgotrajnim

delovanjem, ki ga zaužije ali prejme transdermalno. Učinkovit dnevni odmerek močnega opioida je odvisen od številnih dejavnikov, zato ga za vsakega bolnika določimo s titracijo. Z njo želimo najti dnevni odmerek dolgo delujočega opioida, ki bo imel za bolnika dober analgetični učinek in čim manj neželenih učinkov. Za titracijo uporabljamo kratko delujoči morfin.

Za vzdrževalno zdravljenje uporabljamo dolgo delujoči opioid. Morfin je najdlje uporabljan močni opioid, vendar bolnike enako dobro zdravimo tudi z drugimi močnimi opioidi (preglednica 1)(1). Morfin ostaja standardno zdravilo, s katerim primerjamo analgetične in neželene učinke drugih opioidov.

Močni opioidi (morfin, fentanil, hidromorfon, oksikodon, buprenorfin, metadon) so enako učinkoviti v ekvivalenčnih odmerkih in imajo podobne neželene učinke, le da so ti pri bolnikih lahko različno izraženi. Razlikujejo se v nekaterih farmakokinetičnih lastnostih, kar je lahko odločilno pri izbiri močnega opioida za bolnike z jetno in ledvično odpovedjo. Pri izbiri je lahko odločilna tudi farmakološka oblika zdravila. Za vse veljajo podobna opozorila in previdnostni ukrepi ter

Preglednica 1: Pregled močnih opioidov (1)

Table 1: Overview of strong opioides (1)

	Zdravilo	Običajni odmerek	Največji dnevni odmerek	Opomba
PERORALNI OPIOIDI	morfin kratko delujoča oblika	10–20 mg na 4 ure	največjega dnevnega odmerka ni	primerno je tudi dajanje morfina subkutano v tretjini peroralnega odmerka
	morfin dolgo delujoča oblika	60-90 mg na 12 ur	največjega dnevnega odmerka ni	Tablete ne smemo zdrobiti, lahko jo damo rektalno.
	metadon kratko delujoča oblika	10-30 mg 6-8 ur	največjega dnevnega odmerka ni	Dolga razpolovna doba, podaljšana toksičnost.
	oksikodon dolgo delujoča oblika	10-40 mg na 12 ur	največjega dnevnega odmerka ni	Hitrejši začetek delovanja zaradi dvofaznega sproščanja učinkovine.
	hidromorfon dolgo delujoča oblika	kapsule 8 mg na 12 ur	največjega dnevnega odmerka ni	Vsebinsko kapsule lahko stresemo po hladni redki hrani.
	hidromorfon OROS dolgo delujoča oblika	tablete 16 mg na 24 ur	največjega dnevnega odmerka ni	Odmerjanje enkrat na dan.
TRANSDERMALNI OPIOIDI	fentanil dolgo delujoča oblika	50-mikrogramski obliž na 72 ur	največjega dnevnega odmerka ni	Obliži sproščajo 12,5, 25, 50,75, 100 µg učinkovine na uro: menjava obliža na 72 ur (izjemoma na 48 ur). Počasen učinek prvih odmerkov, podaljšan učinek zadnjega odmerka.
	buprenorfin dolgo delujoča oblika	52,5-mikrogramski obliž na 96 ur	2 x 70 mikrogramski obliž na 96 ur	Obliži sproščajo 35, 52,5 ali 70 µg učinkovine na uro; menjava obliža na 96 ur. Počasen učinek prvih odmerkov, podaljšan učinek zadnjega odmerka.

Priloga 1

Nujna zdravila za paliativno oskrbo

S paliativno oskrbo izboljšujemo kakovost življenja bolnika in njegove družine, ki se soočajo s težavami povezanimi z neozdravljivo boleznijo. To dosežemo s preprečevanjem in lajšanjem trpljenja z zgodnjim odkrivanjem in ocenjevanjem ter zdravljenjem bolečine in drugih simptomov – fizičnih, psiholoških in duhovnih.ⁱ Za preprečevanje in lajšanje bolečine in drugih motečih simptomov ter izboljšanje kakovosti življenja v paliativni oskrbi potrebujemo zdravila. V veliko državah se soočamo s problemi z dostopnostjo zdravil za paliativno oskrbo na tržišču, zato bomo v nadaljevanju predstavili dva seznama nujnih zdravil za paliativno oskrbo in se osredotočili na njihovo uporabo v Sloveniji. Prvega pripravlja Svetovna zdravstvena organizacija, SZO, drugega pa Mednarodno združenje za hospic in paliativno oskrbo (International Association for Hospice and Palliative Care, IAHPIC).

SZO pripravlja seznam nujnih zdravil s ciljem, da bi imeli ljudje povsod po svetu dostop do zdravil, ki jih potrebujejo, ter da bi zdravila bila varna, kakovostna in učinkovita in bi se uporabljala racionalno. Seznam nujnih zdravil SZO dopolnjuje vsaki dve leti že od leta 1977. Trenutno je veljavna 17. različica omenjenega seznama.ⁱ

Zdravila so razvrščena v dve kategoriji. Seznam temeljnih zdravil vsebuje minimalni nabor zdravil za zagotavljanje osnovnega zdravstvenega varstva in vsebuje najučinkovitejša, varna in stroškovno-účinkovita zdravila za bistvena zdravstvena stanja. Slednja so izbrana na podlagi obstoječe in za prihodnost ocenjene pomembnosti za javno zdravstvo in potenciala za varno in stroškovno učinkovito zdravljenje.ⁱⁱ

Dopolnilni seznam vsebuje zdravil za bistvena zdravstvena stanja, za zdravljenje katerih je potrebna specializirana diagnostika in monitoriranje, zdravstvena oskrba s strani specialista ali specialna znanja. V primeru dvomov, lahko zdravila razvrstijo na dopolnilno listo na osnovi višjih stroškov in slabše stroškovne učinkovitosti v različnih okoljih.ⁱⁱ

Na seznamu nujnih zdravil SZO je v poglavju »8.4 Zdravila za uporabo v paliativni oskrbi« razvrščenih 13 zdravil. Nekatera zdravila, ki se uporabljajo v paliativni oskrbi so vključena v druga relevantna poglavja glede na njihovo terapevtsko uporabo, npr. analgetiki.

Mednarodno združenje za hospic in paliativno oskrbo, ki spodbuja paliativno oskrbo po vsem svetu, je leta 2007 pripravilo seznam nujnih zdravil v paliativni oskrbi kot odziv na zahtevo Programa za nadzor raka pri SZO.ⁱⁱⁱ

Oba omenjena seznama nujnih zdravil sta predstavljena v preglednici 3.

	IAHPC - farmacevtska oblika	WHO - farmacevtska oblika	IAHPC indikacija v paliativni oskrbi	SZO poglavje, podpoglavje in indikacija iz seznama nujnih zdravil	Dostopnost v Sloveniji
amitriptilin	50-150 mg tablete	10 mg; 25 mg tablete	Depresija Nevropatska bolečina	24.2.1 - Depresija	10, 25 mg tablete
bisakodil	10 mg tablete 10 mg svečke		Obstipacija	Ni vključeno	5 mg tablete 10 mg svečke
karbamazepin**	100-200 mg tablete		Nevropatska bolečina	5 – Antikonvulzivi / antiepileptiki 24.2.2 – Bipolarne mornje	200 mg tablete 400 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
citalopram ali drugi selektivni ihibitor privzema serotonina razen paroksetina in fluvoksamina)	20 mg tablete 10 mg/5ml peroralna raztopina 20-40 mg raztopina za injiciranje		Depresija	Ni vključeno	10, 20, 40 mg tablete 20 mg raztopina za injiciranje
kodein	30 mg tablete		Diareja; Bolečina – blaga do zmerna	2.2 – Opioidni analgetiki 17.5.3 - Antidiaroiiki	30 mg tablete
ciklizin		50 mg/ml raztopina za injiciranje, 50 mg tablete			Ni dostopno. Dimenhidrinat - Dramina
deksametazon	0.5-4 mg tablete 4 mg/ml raztopina za injiciranje	4 mg/ml in 1 mg/ml raztopina za injiciranje (v obliki Na-fosfata). 2 mg tablete	Anoreksija Navzea Nevropatska bolečina Bruhanje	3 - Antialergiki in anafilaksija 8.3 – Hormoni in protihormonska zdravila	0,5 in 2 mg tablete (Fortecortin; interventni uvoz) 4 mg/ml raztopina za injiciranje
diazepam	2.5 -10 mg tablete 5 mg/ml raztopina za injiciranje 10 mg svečke	5 mg/ml raztopina za injiciranje, 2 mg/5 ml peroralna raztopina, 2.5 mg, 5 mg, 10 mg svečke, 5 mg, 10 mg, tablete	Anksioznost	1.3 – Preoperativna sedacija – kratkotrajni posegi 5 - Antikonvulzivi / antiepileptiki 24.3 – Generalizirana anksioznost, motnje spanja	2, 5 in 10 mg tablete 5 mg/ml raztopina za injiciranje 10 in 5 mg rektalna suspenzija (Stesolid; interventni uvoz)

	IAHPC - farmacevtska oblika	WHO - farmacevtska oblika	IAHPC indikacija v paliativni oskrbi	SZO poglavje, podpoglavje in indikacija iz seznama najhujših zdravil	Dostopnost v Sloveniji
diklofenak	20-50 mg tablete 50 in 75 mg/3ml raztopina za injiciranje		Bolečina – blaga do zmerna	Ni vključeno	75 mg/3 ml raztopina za injiciranje 50 mg tablete 75 mg "duo" kapsule 50 mg svečke
difenhidramin	25 mg tablete 50 mg/ml raztopina za injiciranje		Navzea Bruhanje	Ni vključeno	Dramina – 50 mg tablete s-dimehidrat (sol: 45 % 8-klorteofilin in 55 % difenhidrain)
natrijev dokusat		100 mg kapsule 50 mg/5 ml peroralna raztopina			Ni dostopno.
fentanil (transdermalni obliž)	25 µg/h obliž 50 µg/h obliž		Bolečina – zmerna do huda	Ni vključeno	12,5, 25, 50, 100 in 150 µg/h transdermalni obliži
fluoksetin		20 mg peroralna raztopina (klorid)			20 mg tablete in kapsule
gabapentin	tablete 300 mg ali 400 mg		Nevropatska bolečina	Ni vključeno	100, 300, 400, 600, 800 kapsule ali tablete
haloperidol	0.5 - 5 mg tablete 0.5 - 5 mg kaplice 0.5 - 5 mg/ml raztopina za injiciranje		Delirij Navzea Bruhanje Terminalni nemir	24.1 - Psihotične motnje	2 in 10 mg tablete 2 in 10 mg/ml kaplice 5 mg/ml raztopina za injiciranje
hioscinijev butilbromid	20 mg/1ml peroralna raztopina 10 mg tablete 10 mg/ml raztopina za injiciranje	400 µg/ml, 600 µg/ml raztopina za injiciranje, 1 mg/72 h transdermalni obliž	Navzea Terminalna respiratorna kongestija Visceralna bolečina Bruhanje	Ni vključeno	10 mg tablete 20 mg/ml raztopina za injiciranje in 10 mg svečke (Buscopan; interventni uvoz)
ibuprofen	200 mg tablete 400 mg tablete	200 mg/5 ml peroralna raztopina, 200 mg, 400 mg, 600 mg tablete Ne pri otrocih mlajših od 3 mesece	Bolečina – blaga do zmerna	2.1 - Ne-opioidni analgetiki in NSAR	200, 400 in 600 mg tablete
laktuloza		3.1 - 3.7 g/5 ml peroralna raztopina			3,335 g/5 ml peroralna raztopina
levomepromazin	5 - 50 mg tablete 25 mg/ml raztopina za injiciranje		Delirij Terminalni nemir	Ni vključeno	25, 100 mg tablete
loperamid	2 mg tablete		Diareja	Ni vključeno	
lorazepam***	0.5-2 mg tablete 2 mg/ml kapljice tekočina/kaplice 2-4 mg/ml raztopina za injiciranje		Anksioznost Insomnia	Ni vključeno	1 in 2,5 mg tablete 2 mg/ml raztopina za injiciranje (Temesta, Ativan; interventni uvoz)
megestrol acetat	160 mg tablete		Anoreksija	Ni vključeno	160 mg tablete
metadon (takojšnje sproščanje)	1 mg/ml peroralna raztopina 5 mg tablete		Bolečina – zmerna do huda	24.5 - Odvisnost	10 mg/ml peroralna raztopina 5 mg tablete
metoklopramid	10 mg tablete 5 mg/ml raztopina za injiciranje		Navzea Bruhanje	17.2 - Antiemetiki	10 mg tablete 5 mg/ml raztopina za injiciranje (Reglan, interventni uvoz)

	IAHPC - farmacevtska oblika	WHO - farmacevtska oblika	IAHPC indikacija v paliativni oskrbi	SZO poglavje, podpoglavje in indikacija iz seznama najnujnih zdravil	Dostopnost v Sloveniji
midazolam	1-5 mg/ml raztopina za injiciranje	1 mg/ml, 5 mg/ml raztopina za injiciranje	Anksioznost Terminalni nemir	Ni vključeno	1 in 5 mg/ml raztopina za injiciranje
mineralno olje rektalno				Ni vključeno	Ni dostopno kot zdravilo
mirtazapin (ali drugi dualni noradrenergični in specifični serotonergični antidepresivi ali inhibitor privzema serotonina-noradrenalina)	7.5-15 mg raztopina za injiciranje 15-30 mg tablete		Depresija	Ni vključeno	15, 30, 45 orodispersibilne tablete
morfij	takojšnje sproščanje: 10-60 mg tablete, 10mg/5ml peroralna raztopina, 10 mg/ml raztopina za injiciranje podaljšano sproščanje: 10 mg, 30 mg tablete	20 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg zrnca (s prirerejnim sproščanjem) (za mešanje z vodo), 10 mg/ml raztopina za injiciranje, 10 mg/5 ml peroralna raztopina, 10 mg, 30 mg, 60 mg tablete (podaljšano sproščanje), 10 mg tablete (takojšnje sproščanje)	Dispneja Bolečina – zmerna do huda	2.2 – Opioidni analgetiki	takojšnje sproščanje: 10, 20 mg tablete, 20 mg/ml raztopina za injiciranje, peroralna raztopina 20 mg/ml (priprava v lekarnah) podaljšano sproščanje: 10, 30, 60, 100 mg tablete (trenutno niso dostopne)
oktreotid	100 µg/ml razt. za injiciranje		Diareja Bruhanje	Ni vključeno	0,05, 0,1 in 0,5 mg/ml raztopina za injiciranje
peroralna rehidracijska sol			Diareja	17.5.1 – preoralna rehidracija	Dostopna.
ondansetron		2 mg/ml v 2 ml ampulah (klorid) raztopina za injiciranje, 4 mg/5 ml peroralna raztopina, ekv 4 mg, 8 mg tablete/kapsule; >1 mesec.			2 mg/ml raztopina za injiciranje, 4 in 8 mg tablete
oksidon	5 mg tablete		Bolečina – zmerna do huda	Ni vključeno	5, 10, 20, 40 in 80 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
paracetamol	500 mg svečke 100-500 mg tablete		Bolečina – blaga do zmerna	2.1 – Ne-opioidni analgetiki in NSAR	500 mg tablete 500 mg svečke
prednizolon (kot alternative deksametazona)	5 mg tablete		Anoreksija	3 – Antialergiki in anafilaksija 8.3 – Hormoni in protihormonska zdravila 21.2 – protivnetna zdravila	4, 16, 32 tablete (metilprednisolon)
senna	8,6,mg tablete	7.5 mg/5 ml peroralna raztopina	Obstipacija	17.4. Laksativi	Tablete (15 and 20 mg hidroksi antracen glikozidov)
tramadol	50 mg tablete/kapsule s takojšnjim sproščanj.		Bolečina – blaga do zmerna	Ni vključeno	50 mg tablete/kapsule (takojšnje sproščanje)
trazodone	25-75 mg tablete		nespečnost	Ni vključeno	75 in 150 mg tablete
zolpidem	5-10 mg tablete		nespečnost	Ni vključeno	5 in 10 mg tablete

ⁱ <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>, Dostop: 21.11.2011

ⁱⁱ <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>, Dostop: 21.11.2011

ⁱⁱⁱ <http://www.hospicecare.com/resources/pdf-docs/iahpc-essential-meds-en.pdf>, Dostop: 21.11.2011

4 Prebijajoča bolečina

Prebijajoča bolečina je tista, ki se pojavi kljub rednemu jemanju dolgo delujočih opioidov in dobro zdravljeni stalni bolečini. Prebijajočo bolečino imajo pogosto bolniki s kostnimi zasevki in nevropatsko bolečino. Bolniku skupaj z dolgo delujočim opioidom predpišemo tudi kratko delujočo obliko morfina za lajšanje prebijajoče bolečine. Rešilni odmerek kratko delujočega morfina je 10 do 15 odstotkov (približno šestina) dnevnega odmerka dolgo delujočega morfina ali ekvivalenta drugega močnega opioida (preglednica 2). Če en rešilni odmerek ne pomaga, bolnik čez 30 minut vzame še enega. Če je kljub ponovljenemu odmerku bolečina močna, je treba znova oceniti bolnikovo stanje. Če bolnik potrebuje več kot štiri rešilne odmerke na dan, je potrebno zvečati osnovni odmerek dolgo delujočega opioida(1).

Preglednica 2: Priporočeni rešilni odmerki morfina(1)

Table 2: Breakthrough morphine dosing (1)

Dnevni odmerek zaužitega morfina (mg) (ali njegov ekvivalent)	Priporočeni rešilni odmerek morfina (mg) (10-15% dnevnega odmerka)
30	5
60	10
90	15
120	20
180	30
240	30
360	40
420	40

5 Rotacija močnih opioidov

Farmakogenetske raziskave so pokazale različno odzivnost na zdravljenje z različnimi opioidi. Opioid zamenjamo, če kljub velikim odmerkom izbranega močnega opioida bolečine ne olajšamo ali če izbrani opioid povzroča moteče neželene učinke kljub njihovemu preprečevanju in zdravljenju. Pri nekaterih bolnikih je potrebna večkratna rotacija močnih opioidov. Pri rotaciji opioidov si pomagamo s tabelo primerjalnih odmerkov. Priporočamo začetek s 30 do 50 odstotkov manjšim odmerkom novega opioida, kot je napisan v tabeli. Bolnika skrbno opazujemo in novi opioid titriramo do kliničnega učinka. Ob prehodu s peroralnega na transdermalno zdravljenje naj bolnik ob namestitvi prvega obliža vzame še zadnji odmerek dolgo delujočega peroralnega opioida(2).

6 Rotacija poti vnosa

Za zdravljenje kronične bolečine je najprimernejša pot vnosa analgetikov peroralno, ker zagotavlja stalno raven zdravila v krvi in možnost dokaj hitrega spreminjanja dnevnega odmerka glede na potrebe bolnika(1).

Transdermalno dajanje je primerno za bolnike, ki imajo stabilno kronično bolečino ali zdravil ne morejo zaužiti. Bolniki, ki prejemajo transdermalne opioide, so redkeje zaprti.

Podkožno dajanje zdravil v stalni infuziji s črpalkami je primerno za tiste bolnike z napredovalim rakom, ki zdravil ne morejo zaužiti. Pri bolnikih v zadnjem stanju bolezni lahko v črpalke poleg protibolečinskih zdravil dodamo še zdravila za zdravljenje drugih simptomov napredovale

bolezni, npr. antiemetik (haloperidol), sedativ (midazolam), kortikosteroid (deksametazon), zaviralec H₂ receptorjev (ranitidin). Bolnika lahko tudi hidriramo(1).

7 Dodatna zdravila in postopki za zdravljenje bolečine

Bolniki z rakom pogosto opisujejo hudo, nezno bolečino, ki je ne morejo ublažiti niti visoki odmerki opioidnih zdravil. Običajno gre za nevropatsko bolečino, ki pa ne spremlja samo rakave bolezni, ampak nastane kot posledica poškodbe, pretisnjenja, vraščanja tumorja v živčne niti ali pa funkcionalne okvare živčnih nit. Bolnikom z nevropatsko bolečino hkrati z analgetikom predpišemo tudi antiepileptike ali triciklične antidepresive, za lokalizirano nevropatsko bolečino lahko predpišemo lokalno delujoči lidokainski obliž, ki ga nalepimo na najbolj boleče področje na koži. Po navodilu anesteziologa lahko v podkožni infuziji ali infuziji v veno dobijo lidokain, ketamin in haloperidol. Že uporaba lidokaina in infuziji naj bi zmanjšala potrebe po opioidnih analgetikih(3). Z anesteziološkimi postopki (blokade, intraspinalno dajanje zdravil) dovajamo zdravila na mesto, iz katerega izhaja močna neobvladljiva bolečina.

Kortikosteroidi imajo močan protivnetni učinek in zmanjšajo oteklino, zato jih uporabljamo pri tistih bolečinah, kjer je zaradi vnetja bolečina močna (npr. bolečina zaradi kostnih zasevkov, glavobol zaradi povečanega intrakranialnega tlaka, pritisk na hrbtenjačo, periferne živce, pleteže, nateg jetrne kapsule zaradi zasevkov).

8 Osnovni principi zdravljenja rakave bolečine v paliativni medicini

Ker je za vsakega bolnika značilna specifična klinična slika, osnovni pristopi zdravljenja temeljijo na individualizaciji režima in strategije farmakoterapije bolečine. Izbira zdravila mora temeljiti na natančni analizi bolnikove bolečine. Poleg izbire zdravila v skladu s tristopenjsko lestvico SZO so na voljo tudi nefarmakološki pristopi in intervencijske anesteziološke tehnike(4). Za učinkovito farmakoterapijo je potrebno kontinuirano ocenjevati intenzitete bolečine in prilagajanje protibolečinske terapije. Titracija opioida je edini način za doseganje zadovoljivega odmerka in minimalizacijo neželenih učinkov.

Vedno, ko je to mogoče, se morajo analgetiki dajati peroralno. Praviloma, še posebej pa pri slabo kontrolirani bolečini, se za peroralno titracijo uporabljajo kratko- in hitro delujoči opioidi.

Kontinuirano prisotna bolečina se mora obravnavati proaktivno, in ne retroaktivno. Prebijajoča bolečina je vedno prisotna pri paliativnih bolnikih in se mora obravnavati hitro in s kratko delujočim analgetikom, predpisanim »po potrebi«. Odmerek analgetika za prebijajočo bolečino mora biti učinkovit. Ponavljajoča in konstantna potreba po dodatnem analgetiku »po potrebi« (več kot štirikrat na dan) zahteva reevaluacijo bolečine in povečanje odmerka dolgo delujočega analgetika.

Način aplikacije zdravil je treba vedno poenostaviti, uporabljajoč najmanj invazivne poti vnosa. Večino primerov bolečine je možno zdraviti s peroralno aplikacijo zdravil. Zdravljenje z dodatnimi zdravili s

sekundarnim analgetičnim učinkom je pomembno in je sestavni del tristopenjske lestvice SZO-a.

Vzporedno s terapijo z opiodi je potrebno začeti tudi s terapijo z antiemetiki in odvajali. Slabost in zaprtje kot najpogostejša spremljajoča pojava sta manj izražena, če se preprečujejo preventivno, kot če jih zdravimo retroaktivno.

9 Sklep

Najučinkovitejše zdravljenje bolečine zaradi rakave bolezni je, če je to mogoče, učinkovito zdravljenje raka. Z upoštevanjem priporočil za zdravljenje bolečine pri bolnikih z rakom lahko olajšamo bolečino več kot 80 odstotkom bolnikov. Pri uvajanju protibolečinskega zdravljenja v najkrajšem možnem času poskrbimo, da bolnik nima hujših bolečin (jakost bolečine po VAL ≤ 3), da ima čim manj neželenih učinkov in čim boljše kakovost življenja. Zaradi številnih telesnih in psihičnih znakov, ki se pojavljajo v povezavi z rakavo boleznijo in njenim specifičnim zdravljenjem, je v celotnem poteku zdravljenja bolnika potrebno izvajati

tudi podporno zdravljenje, le tako lahko govorimo o celostni oskrbi bolnika z rakom.

V okviru paliativne oskrbe je cilj izboljšati kakovost življenja pacienta in njihovim bližnjim s preventivnimi ukrepi in lajšanjem trpljenja tako, da ga zgodaj prepoznamo, ustrezno ocenimo in obravnavamo. Pri tem trpljenje ni omejeno le na bolečino, temveč zajema tudi druge telesne, psihološke, socialne ter duhovne stiske in težave.

10 Literatura

1. Lahajnar S, Krčevski N, Stepanovič A, Čufer T. Usmeritve za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 7–12.
2. Lahajnar S. Priporočila za zdravljenje kronične bolečine pri odraslem bolniku z rakom (povzetek posodobljenih priporočil). *Onkologija* 2008, št.1, 10-12.
3. Lopuh M. Uporaba lidokaina, ketamina in haloperidola v podkožni infuziji za zdravljenje nevropatske bolečine. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 207–11.
4. Foley KM. (2006). »Appraising the WHO Analgesic Ladder on its 20th Anniversary« *Online interview with Katherine Foley*. <http://>. Dostop: 9.1.2012

1 0 1 0 1 0 0 0 0 1 1 0 1 1 0 1 0 1 0 0 1 0 1 0 0 1 0 0 1 0 1 1 1 0 1 0 1 0 0 1 0 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1
 0 1 0 0 1 0 1 0 1 0 0 0 1 0 0 0 w w w . r o c h e . s i 1 0 1 0 1 0 1 0 0 0 0 0 1 0 0 1 1 0 0 1 0 0 0 1 0 1 0 1 1 1
 1 0 0 1 1 1 1 0 1 1 0 1 0 1 0 0 0 1 0 1 0 1 0 1 0 0 1 0 1 1 0 1 0 0 1 1 0 0 0 1 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1
 1 1 1 0 1 0 0 1 0 0 1 0 1 0 1 0 1 1 1 1 0 1 0 1 1 1 0 0 0 w w w . o n k o l o g i j a . s i 1 0 0 1 1 0 1 0 0 1
 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 1 1 0 1 0 0 0 1 0 0 1 0 1 0 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 0 1 0 1 0 1 0
 0 0 1 0 w w w . r e v m a t o i d n i - a r t r i t i s . s i 0 1 0 1 0 1 0 0 1 1 0 0 1 0 1 0 0 0 1 0 0
 1 0 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 0 0 0 1 0 1 0 0 1 0 1 1 1 0 1 0 0 1 0 0 1 0 1 0 1 0 1 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0
 0 0 1 1 1 1 1 1 1 1 0 1 0 0 1 0 0 1 1 0 0 0 1 0 1 0 1 1 1 0 1 1 1 1 1 0 w w w . a n e m i j a . s i 0 1 0 1 0 1 0
 0 0 1 1 0 1 0 1 0 1 0 0 1 0 1 0 1 0 0 1 0 1 0 0 1 1 1 0 0 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 1 1 0 1 0
 0 0 1 0 1 w w w . a c c u - c h e k . s i 0 1 0 0 1 0 1 1 1 0 1 0 0 0 1 0 0 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 0 1 0
 1 1 0 1 0 0 1 0 1 0 1 0 0 1 1 0 1 0 0 1 1 0 0 0 0 1 0 0 1 1 0 0 1 1 0 1 0 1 0 0 1 0 1 0 1 0 0 1 1 0 1 0 1 0 0 1

Na spletu najdete marsikaj...

Iščete klinične študije s področja onkologije, vas zanima kaj prinaša prihodnost na področju revmatologije, kaj so aktualne novice s področja zdravljenja anemije ali pa imate vprašanje za farmacevtsko družbo Roche? Na naših spletnih straneh smo za vas pripravili številne strokovne in zanimive informacije. Veseli bomo vašega obiska.



Roche farmacevtska družba d.o.o., Vodovodna cesta 109, Ljubljana

Analgetične raztopine pri zdravljenju paliativnega bolnika

Analgesic solutions for the treatment of the palliative patient

Andreja Eberl

Povzetek: Podkožna kontinuirana infuzija zdravil s pomočjo infuzijskih črpalk predstavlja učinkovit pristop simptomatskega zdravljenja pri bolnikih z napredujajočo neozdravljivo boleznijo in terminalnih bolnikih, ki zaradi kakršnih koli razlogov ne morejo uživati zdravila skozi usta. S črpalko dovajamo zdravila kontinuirano, enakomerno, enostavno in neboleče. Z zdravili učinkovito lajšamo bolečino in druge simptome, kot so slabost, bruhanje, nemir, strah in težko dihanje.

Ključne besede: Podkožna infuzija, paliativna oskrba, mešanica zdravil, bolečina zaradi raka

Abstract: Continuous subcutaneous infusion supported by an infusion pump is an effective approach for symptomatic treatment of patients with advanced incurable disease and terminally ill patients who are for any reason not able to receive medicines orally. The medicines are delivered by the pump continuously, steadily, easily and painless. The drugs effectively relieve the pain and other symptoms such as nausea, vomiting, restlessness, anxiety, and difficult breathing.

Key words: Subcutaneous infusion, palliative care, drug mixture, cancer pain

1 Paliativna oskrba bolnika

Celostna skrb za bolnika s kronično neozdravljivo boleznijo se stopnjuje z napredovanjem bolezni. Z lajšanjem bolečine in drugih simptomov ter duševnih, socialnih in duhovnih problemov, bolniku in njegovi družini omogočimo najboljšo možno kvaliteto življenja (1).

Bolniki z napredujajočim rakom pogosto doživljajo številne moteče in neprijetne simptome, kot so bolečine, nemir, bruhanje, slabost, težko dihanje in drugi. Simptome lahko povzroča neposredno bolezen ali pa so povzročeni posredno, z zdravili ali drugimi vzroki, ki niso povezani z osnovno boleznijo. Če bolniki zdravil za lajšanje omenjenih simptomov ne morejo zaužiti, jih je potrebno bolniku aplicirati parenteralno. Za bolnika najenostavnejši način dajanja zdravil je trajna podkožna infuzija s pomočjo infuzijske črpalke, saj bolnika ni potrebno za vsako aplikacijo zdravila zbadati, hospitalizirati in lahko prejema terapijo doma.

Podkožna infuzija je indicirana v primeru, ko bolnik ni zmožen zaužiti zdravil skozi usta zaradi slabosti, bruhanja, intestinalne obstrukcije, motenj pri požiranju, motenj zavesti, malabsorpcije in pri zdravljenju nevropatske bolečine, ki ni odzivna na peroralno aplicirana zdravila (2).

2 Zdravljenje bolečine

Bolečina je neprijetno čutno in čustveno doživetje, ki je povezano z neposredno ali možno poškodbo tkiva (3). Pri bolnikih z napredujajočim rakom je bolečina eden najpogostejših simptomov. Za lajšanje srednje

močne in močne bolečine uporabljamo opioide. Bolnik naj jih zaužije, če je to mogoče, ker je tako zdravljenje bolečine preprosto, učinkovito in tudi najcenejše (4, 5).

Pri bolnikih, ki bruhamo, imajo zaporo črevesja, ne morejo zaužiti tablet ali so zmedeni, moramo izbrati drugo pot vnosa zdravil. V terminalnem obdobju rakave bolezni je primerno podkožno dajanje opioidov v obliki trajne infuzije, ker lahko v infuzijo dodamo tudi zdravila za lajšanje drugih simptomov napredujajoče bolezni (4).

Pri podkožni aplikaciji opioidov je pomembno poznavanje ekvivalenčnih odmerkov opioidov (preglednica 1). Izračunani odmerek podkožno apliciranega morfina je praviloma trikrat manjši, kot če ga bolnik zaužije.

Prebijajoča bolečina se lahko pojavi kljub redni aplikaciji dolgo delujočih opioidov in dobro zdravljeni bolečini, zato morajo imeti bolnik na razpolago dodatne odmerke kratko delujočih opioidov, ki jih izračunamo glede na dnevno porabo in jih lahko apliciramo subkutano.

Zaradi rasti tumorja v živce in živčne pleteže ali zaradi kirurškega zdravljenja raka, obsevanj ali kemoterapije se pri bolniku lahko pojavi tudi nevropatska bolečina, za zdravljenje katere opioidi ne zadostujejo (4). Zato lahko za zdravljenje nevropatske bolečine morfinu dodamo dodatna zdravila s sekundarnim analgetičnim učinkom: ketamin, lidokain, deksametazon in/ali klonidin.

Ketamin je klinično učinkovit pri zdravljenju nevropatske bolečine v subanestetičnih odmerkih. Zaradi halucinogenih učinkov ketamina je v

Preglednica 1: Ekvianalgetični odmerki močnih opioidov (1, 4, 6)

Table 1: Equianalgesic doses of strong opioids (1, 4, 6)

Morfin - p.o. (mg)	30	60	90	120	150	180	210	240
Oksikodon - p.o. (mg)		30		60		90		120
Hidromorfon - p.o. (mg)	4	8	12	16	20	24	28	32
Fentanil - transdermalno (µg/h)	12,5	25		50		75		100
Morfin - podkožno, i.v.	10	20	30	40	50	60	70	80

raztopino za podkožno injiciranje dodan midazolam oziroma haloperidol v primeru neučinkovitosti slednjega (4). Lidokain zaradi stranskih učinkov ni primeren za bolnike s hudo ishemično boleznijo srca. Učinkovitost lidokaina pri lajšanju nevropatske bolečine običajno preverimo z enkratnim odmerkom zdravila v kratki intravenski infuziji ob monitoriranju bolnika (4). Kortikosteroidi lajšajo nevropatsko bolečino, ker zmanjšajo vnetje in oteklino ob živcu, hkrati pa izboljšujejo tudi tek in splošno počutje ter delujejo antiemetično. Zaradi slabše terapevtske učinkovitosti in večje verjetnosti resnejših neželenih učinkov dolgotrajnejše dajanje ni priporočljivo (4).

3 Zdravljenje drugih simptomov

Pri napredovali bolezni se poleg bolečine pogosto pojavijo še drugi simptomi: slabost, bruhanje, nemir, nespečnost. Zdravila za lajšanje navedenih simptomov lahko dodamo v raztopino za podkožno aplikacijo. Najpogosteje uporabljena zdravila so metoklopramid kot antiemetik, midazolam kot sedativ in haloperidol kot antiemetik in sedativ (4). Odmerki zdravil, ki jih bolniku apliciramo podkožno so enaki intravensko apliciranim odmerkom.

Slabost in bruhanje sta zelo neprijetna simptoma, ki zahtevata takojšnjo obravnavo. Vzroki za nastanek slabosti in bruhanja so številni: presnovne motnje, spremenjeno delovanje prebavil, vnetja in infekcije, zvišanje znotraj lobanjskega tlaka, kemoterapija, radioterapija, znižanje krvnega tlaka, bolečina, uporaba zdravil in opioidov (1). Zdravila izbiramo glede na vzrok slabosti. Najpogosteje se za preprečevanje in zdravljenje slabosti pri paliativnih bolnikih uporablja metoklopramid, ki ima holinomimetične in dopaminergične lastnosti in deluje periferno, tako da pospeši gibanje hrane skozi prebavila, in centralno na dopaminske receptorje. Za lajšanje slabosti se uporabljajo še deksametazon, haloperidol in antagonisti histaminskih H2 receptorjev.

Delirij je zelo pogosta nevropsihotična motnja bolnikov v terminalni fazi bolezni, ki je opredeljena kot zmanjšana stopnja zavesti, nesposobnost usmerjanja, vzdrževanja ali spremembe pozornosti, motnje v mišljenju in zaznavanju. Za obvladovanje delirija pri paliativnem bolniku se uporablja midazolam ali haloperidol (1).

Vsa navedena zdravila lahko bolnik prejema v kontinuirani podkožni infuziji s pomočjo infuzijske črpalke.

4 Črpalke za aplikacijo zdravil

Za kontinuirano infuzijo potrebujemo črpalko, ki mora omogočati neovirano gibanje bolnika, zato mora biti lahka in priročna, kontrola pravilnosti delovanja mora biti enostavna. Za namen dolgotrajne kontinuirane podkožne infuzije zdravil so najprimernejše črpalke za enkratno uporabo. Vse črpalke za enkratno uporabo so osnovane na

enakem fizikalnem principu – mehanski restrikciji znotraj poti toka tekočine, ki je pod pritiskom (7).

Na tržišču so na voljo različni tipi infuzijskih črpalok, ki se med seboj razlikujejo v principu delovanja. Poznamo mehanske črpalke na vzmet, elektronske črpalke in elastomerne (balonske) črpalke. Nekatere bolniku omogočajo tudi aplikacijo dodatnih bolusov zdravil v primeru poslabšanja simptomatike.

Za kontinuirano podkožno infuzijo zdravil se najpogosteje poslužujemo elastomernih črpalok. Te so sestavljene iz zaščitnega ohišja in balona, ki je istočasno rezervoar za raztopino zdravil in črpalke. Z enakomernim krčenjem omogoča konstanten pretok infuzijske raztopine v sistem in preko kanile v podkožje bolnika. Hitrost pretoka raztopine uravnava restriktor, ki je del sistema elastomerne črpalke. Na pretok tekočine iz črpalke vpliva več dejavnikov: viskoznost tekočine, temperatura nastavka za uravnavanje hitrosti pretoka, višina nastavljenega črpalke glede na nastavek za uravnavanje pretoka. Zato vsak proizvajalec črpalok v navodilih natančno definira pogoje polnjenja črpalok, postopek nastavitve črpalke in odstopanje od definirane hitrosti pretoka.

Prednosti kontinuirane podkožne infuzije zdravil, ki jih omogočajo elastomerne črpalke, so manjše nihanje plazemskih koncentracij apliciranih zdravil v primerjavi z bolusnimi aplikacijami in s tem povezano manj neželenih učinkov, manj pogosto zbadanje bolnikov, hkratno blaženje več simptomov zaradi kombinacije zdravil, mobilnost, samostojnost in neodvisnost bolnika, enostaven nadzor nad terapijo. Slabosti uporabe elastomerne črpalke so možnost odpovedi črpalke zaradi tehničnih težav in s tem povezan ponovni pojav simptomatike, možnost pojava vnetja na mestu aplikacije in nezmožnost hitrega spreminjanja odmerjanja zdravil (2, 6). Kontinuirana podkožna infuzija zdravil je kontraindicirana v primeru hude trombocitopenije, anasarke ali bolnikovega zavračanja te metode (2).

5 Stabilnost raztopin zdravil

Preprečevanje bolečine in obvladovanje drugih simptomov običajno zahteva kombinirano zdravljenje z opioidi in drugimi zdravili. Če simptomatika zahteva zdravljenje z več zdravili hkrati, jih lahko dodamo v infuzijsko raztopino le, če so med seboj kompatibilna. Čeprav se kombinacije zdravil v raztopinah za podkožno infundiranje sedaj uporabljajo že več let, se vedno znova pojavljajo dvomi o kompatibilnosti in stabilnosti tako pripravljenih raztopin zdravil.

Stabilnostnih študij mešanic zdravil, ki se uporabljajo za lajšanje bolečine in drugih simptomov pri paliativnih bolnikih z rakom, je relativno malo. V nekaterih raziskavah so ugotovili obarjanje deksametazonfosfata v kombinaciji s haloperidolijevim laktatom in/ali midazolamijevim kloridom (8). Na Fakulteti za farmacijo v Ljubljani so proučevali stabilnost in

kompatibilnost mešanic zdravil, ki jih najpogosteje uporabljamo v Sloveniji (9). Ugotovili so, da je vsaka učinkovina v mešanici sedmih učinkovin (morfinijev sulfat, metoklopramid, deksametazonfosfat, midazolam, ketamin, haloperidol in lidokain) stabilna do 28 dni, pri čimer svetloba in povišana temperatura (37 °C) nista imeli bistvenega vpliva na rezultate (9).

Pri kombinacijah učinkovin, ki vsebujejo tudi deksametazonfosfat, je priporočljivo, da se slednji doda nazadnje, k že razredčeni raztopini ostalih učinkovin.

6 Sklep

Podkožna aplikacija zdravil v kontinuirani infuziji s pomočjo elastomerne črpalke za enkratno uporabo je preprosta, varna in učinkovita. Opisana metoda predstavlja veliko pridobitev za bolnike. Bolnika ni potrebno zbadati za vsako aplikacijo zdravila oziroma mu namestiti žilnega pristopa, če zdravila ne more zaužiti. Infuzijska črpalka je priročna in lahka, primerna za zdravljenje na domu in za bolnika prijazen način zdravljenja.

7 Literatura

- 1 Krčevski-Škvarč N. Obravnava najpogostejših simptomov v zadnjih dneh življenja. Učna delavnica Paliativna oskrba v zadnjih dneh življenja. <http://www.klinika-golnik.si/uploads/si/strokovna-javnost/strokovne-publikacije/paliativna-oskrba-v-zadnjih-dneh-zivljenja-93.pdf>. Dostop: 6.1.2011.
- 2 Logonder MM, Salobir U, Žargi T. Uporaba črpalke za podkožno dajanje zdravil v paliativni oskrbi. *Onkologija* 2002; Letnik IV, št. 2:40-4.
- 3 Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the study of PAin, Subcommittee on Taxonomy. *Pain Suppl* 1986; 3: S1-226.
- 4 Lahajnar S. Podkožne infuzije morfina in drugih zdravil pri bolniku z rakom. *Onkologija* 2005, Letnik IX, št. 1: 49-51.
- 5 Ripamonti CI, Bandieri E, Roila F. Management of cancer pain: Esmo Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2011; 22 (Supplement 6): vi69-vi77.
- 6 Lahajnar-Čavlovič S, Krčevski-Škvarč N, Stepanovič A, Čufer T. Usmeritve za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom. *Zdrav Vest* 2008; 77: 7-12.
- 7 Skryabina EA, Dunn TS. Disposable infusion pumps. *Am J Health-Syst Pharm* 2006; 63(13): 1260-68.
- 8 Negro S, Azura ML, Y Sanchez e tal. Physical compatibility and in vivo evaluation of drug mixtures for subcutaneous infusion to cancer patients in palliative care. *Support care center* 2002; 10: 65-70.
- 9 Košir D. Stabilnost in kompatibilnost protibolečinskih mešanic v elastomernih črpalkah. Diplomsko naloga. Fakulteta za farmacijo Univerze v Ljubljani, Ljubljana, 2010

Integriran pristop iskanja spojin vodnic naravnega izvora z uporabo eksperimentalnih in računalniško podprtih metod

Integrated approach in the search of novel natural products as lead compounds using experimental and computer-based approaches

Marko Jukič, Andrej Perdih, Tomaž Šolmajer

Povzetek: Spojine naravnega izvora predstavljajo zgodovinsko najpomembnejši vir zdravilnih učinkovin, ki jih zajema sodobna *materia medica*. V zadnjih letih so na področju iskanja spojin vodnic naravnega izvora pričeli uspešno uporabljati sodobne integrirane pristope, ki združujejo eksperimentalne metode separacije, identifikacije in bioloških testiranj z računalniško podprtimi metodami načrtovanja in virtualnega rešetanja. Prispevek se osredotoča na predstavitev vloge računalniško podprtih metod v tem pristopu, poleg tega pa predstavlja tudi nekaj uspešnih primerov uporabe integriranega pristopa pri iskanju spojin vodnic naravnega izvora.

Ključne besede: spojine naravnega izvora, spojine vodnice, knjižnice spojin, integrirani interdisciplinarni pristopi, računalniška kemija

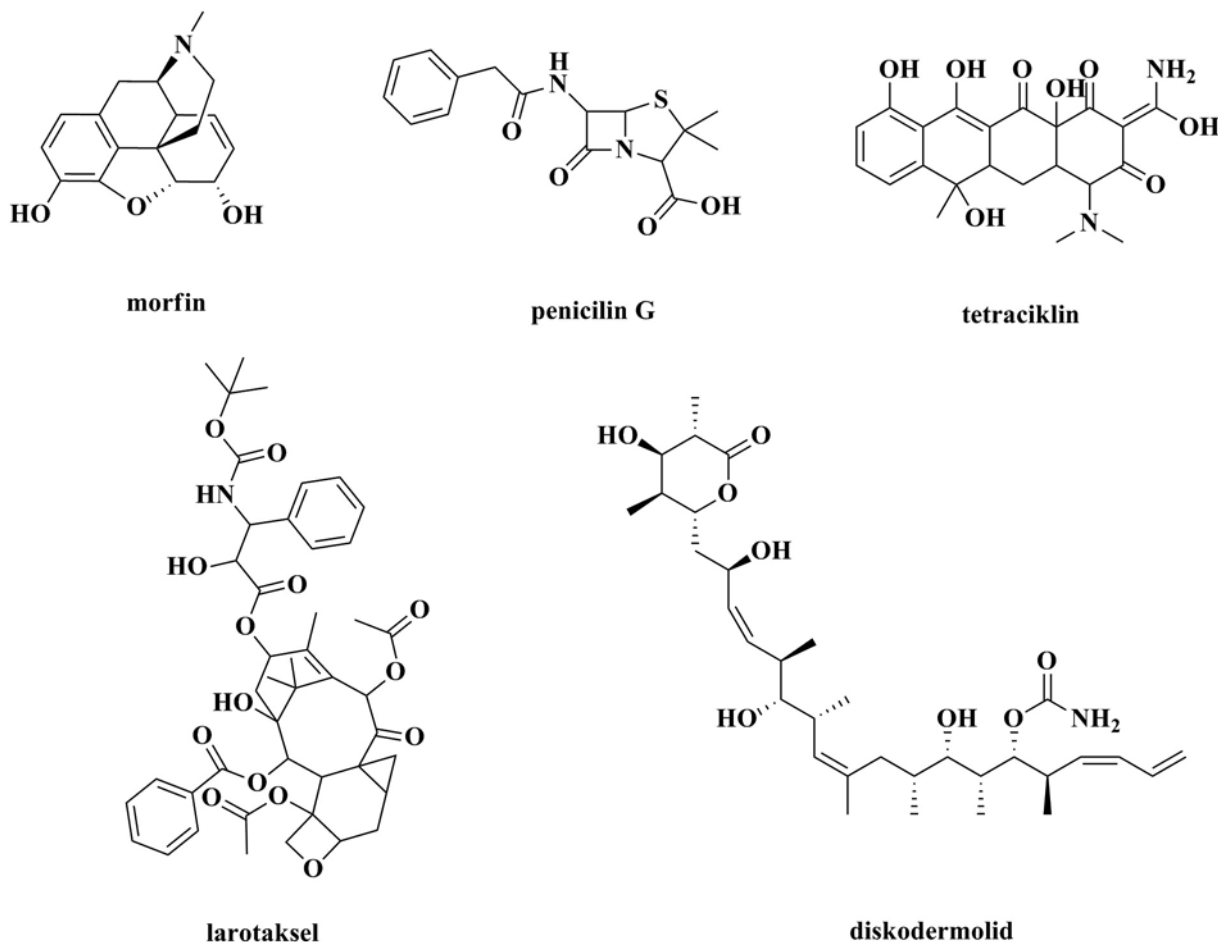
Abstract: Natural products are one of the most important sources of drug molecules now present in modern *materia medica*. Recently, when searching for novel lead compounds of natural origin, new integrated approaches were introduced that merge modern methods of separation, identification and biological assays with computer-assisted methods of drug design and virtual screening. This review is focused predominantly on the introduction of the computer-based approaches in this field. In addition, selected successful applications of the integrated approach in identifying novel natural products as lead compounds are presented.

Keywords: natural products, lead compounds, libraries of natural products, integrated approaches, computer-aided drug design

1 Naravne spojine kot zgodovinsko pomemben vir spojin vodnic

Skozi celotno zgodovino medicine zdravila naravnega izvora ostajajo ključnega pomena. Uporabljajo se lahko kot ekstrakti oz. kompleksne zmesi učinkovin ali kot izolirane zdravilne učinkovine naravnega izvora. Spojine naravnega izvora najdemo v mnogih zdravilih brez recepta, predstavljajo pa tudi enega izmed pomembnejših virov spojin vodnic, ki vodijo do zdravilnih učinkovin. Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) ocenjuje, da približno 80 odstotkov svetovne populacije pri zdravljenju uporablja izključno zdravila naravnega izvora (1). Pri 974 novih učinkovinah, uvedenih med letoma 1981 in 2006, jih je bilo 60 odstotkov razvitih iz spojin naravnega izvora, če pa se omejimo samo na protibakterijske ter citotoksične spojine, je delež med 70 in 80 odstotki (2). Zdravilne učinkovine, razvite iz spojin naravnega izvora, v velikem številu nastopajo tudi na seznamih najbolje prodajanih zdravil (npr. skupina statinov, penicilinski in makrolidni antibiotiki, ciklosporin itd).

V začetku 19. stoletja je bilo izoliranih nekaj ključnih spojin naravnega izvora. Leta 1804 je Sertürner izoliral morfin, med leti 1817 in 1821 so Pelletier, Magendie in Caventou izolirali emetin, strihnin, kinin in kofein, deset let kasneje, leta 1831, pa Mein še atropin. Učinkovine rastlinskega izvora so pripomogle k napredku farmakologije, farmacije, razvoja zdravil ter vplivale tudi na razvoj sintezne organske kemije (npr. Willstätterjeva sinteza atropina leta 1901) (3). Po letu 1928, ko je Fleming odkril penicilin, so sledila številna rešetanja spojin naravnega izvora s ciljem iskanja protimikrobnih učinkovin. V sredini 20. stoletja so poleg rastlin pričeli raziskovati tudi druge naravne vire ter odkrili vrsto novih antibiotičnih učinkovin. Odkritju streptomicina, kloramfenikola in tetraciklinov iz aktinobakterij v 50-ih letih 20. stoletja je sledilo odkritje vankomicina ter cefalosporina C iz gliv. Kasneje so odkrili tudi kolhicin, izolirali vinka-alkaloide iz zimzelena ter taksol iz severnoameriške oz. grmaste tise. Poleg odkritih antibiotikov ter citostatikov lahko omenimo še antimalarike (artemisinin), imunosupresive (ciklosporin) ter antihiperlipidemike (npr. skupina statinov). Strukture nekaterih naštetih predstavnikov, tako že dolgo poznanih kot tudi novejših spojin, so predstavljene na sliki 1 (1,2,3).



Slika 1: Kemijske strukture morfina in penicilina G, skeleti terapevtskih skupin tetraciklinov in taksanov (npr. larotaksel) – pomembnih antibiotikov in protitumornih učinkovin in diskodermolid, aktualna spojina vodnica pri raziskavah protitumornih učinkovin, izolirana iz globokomorske spužve *Discodermia dissoluta*.

Figure 1: Chemical structures of morphine and penicillin G as classic drugs of natural origin, structures of tetracycline and taxane therapeutic groups (e.g. larotaxel) – important antibiotic and chemotherapeutic agents and discodermolide structure - lead compound in the research of novel chemotherapeutic agents isolated from marine sponge *Discodermia dissoluta*.

Kljub pomembni vlogi spojin naravnega izvora pri iskanju spojin vodnic ter razvoju zdravil, je v zadnjih desetletjih farmacevtska industrija zmanjšala obseg iskanja spojin vodnic med spojinami naravnega izvora in se bolj osredotočila na reševanje knjižnic majhnih sinteznih molekul kot primarnega vira izhodnih spojin (4). Zato obstaja več razlogov. Spojine naravnega izvora so zaradi svoje kompleksne kemijske strukture težje sintezno dostopne v večjih količinah. Razvoj kombinatorične kemije in tehnologija reševanja visokih zmogljivosti HTS (high-throughput screening) sta omogočila uporabo velikih sinteznih knjižnic za reševanje več milijonov sintezno dostopnih molekul. Nekoliko zmanjšan pa je bil tudi obseg raziskav reševanja spojin naravnega izvora, ki po kompleksnih protokolih ekstrakcije-separacije-izolacije-identifikacije vodijo do dostopnih naravnih spojin (5). Težavo pri reševanju spojin naravnega izvora predstavljajo predvsem sinergistični učinki spojin v začetnih grobih ekstraktih in so velik izziv za natančno identifikacijo in biološko ovrednotenje posameznih aktivnih spojin (5).

2 Spojine naravnega izvora kot vir vodnic

Spojine naravnega izvora (npr. biosintetizirani primarni/sekundarni metaboliti) imajo veliko prednosti pred sintezniimi molekulami. Opisujejo širši in bogatejši kemijski prostor v primerjavi s popolnoma sintezniimi knjižnicami spojin, imajo ugodnejše farmakokinetične lastnosti in so pogosto primernejše za nadaljnjo optimizacijo do spojin vodnic. Navedene lastnosti spojin naravnega izvora, opazen upad števila novih kemijskih entitet na tržišču in težave pri iskanju novih kemijskih razredov spojin so pomembno prispevali k ponovnemu velikemu zanimanju farmacevtske industrije za spojine naravnega izvora kot vira pri iskanju in načrtovanju izhodnih spojin vodnic (7). Slednje poleg širokega spektra farmakoloških učinkov pogosto izkazujejo tudi ugodne fizikalno-kemijske lastnosti, saj izhajajo direktno iz različnih bioloških sistemov, kjer igrajo ključno vlogo

Preglednica 1: Spojine naravnega izvora v različnih stopnjah razvoja zdravilnih učinkovin (povzeto po (11)).

Table 1: Natural products in various research stages of drug development (based on (11)).

Faza razvoja	Rastline	Bakterije	Glive	Živali	Semisintezne spojine	Skupaj
Predklinična testiranja	46	12	7	7	27	99
Klinična faza I	14	5	0	3	8	30
Klinična faza II	41	4	0	10	11	66
Klinična faza III	5	4	0	4	13	26
Pred-registracija	2	0	0	0	2	4
Skupaj	108	25	7	24	61	225

v obrambnih, zaščitnih, signalnih, razmnoževalnih ter drugih pomembnih vlogah (7).

Trenutne raziskave se poslužujejo tako dobro poznanih kot tudi še neraziskanih rastlinskih in mikrobioloških virov spojin, saj je bilo po trenutnih ocenah z biološkim testiranjem ovrednotenih manj kot 15 odstotkov višjih rastlinskih vrst, v širšem pomenu pa je eksperimentalno opisan le odstotek na zemlji prisotne biodiverzitete (8). Velik potencial kažejo tudi spojine, ki jih proizvajajo organizmi, ki jih podrobneje spoznavamo v zadnjem času, kot so npr. različni ekstremofili (organizmi, ki uspevajo v fizikalnih in geokemičnih pogojih, ki so škodljivi za večino drugih živih bitij), endofiti (v širši definiciji vsi organizmi, ki so prisotni v notranjosti rastline) ter številni morski organizmi (9).

V zadnjem času so odkrili nove razrede zdravilnih učinkovin in spojin iz različnih naravnih virov, ki so trenutno v kliničnih testiranjih. Okarakterizirali so zanimivo skupino epotilonov, izoliranih iz proteobakterij, ki predstavljajo alternativo taksanskim protitumorom učinkovim. Diskodermodil iz morske spužve *Discodermia dissoluta* je izhodišče mnogih vodnic v raziskavah protitumorom učinkovin (slika 1). Konotoksin zikonotid iz morskih polžev *Conus magnus* se že uporablja pri novih pristopih terapije kronične bolečine (10). Trenutno se izvajajo raziskave identifikacije novih spojin vodnic naravnega izvora kot potencialnih zdravilnih učinkovin v preko 200 velikih raziskovalnih programih, ki se nahajajo v različnih stopnjah razvoja (11). Kot prikazuje preglednica 1, so to spojine naravnega izvora, pridobljene iz različnih virov, prevladujejo pa bakterijski in rastlinski viri. Dobra polovica spojin je še v predkliničnih raziskavah, toda tudi delež spojin, ki bodo kmalu vstopile v klinično uporabo, ni zanemarljiv.

Natančnejši pregled usmeritev raziskav po terapevtskih področjih, predstavljen v preglednici 2, pokaže, da so raziskovalni programi najbolj osredotočeni na iskanje novih protitumorom in protimikrobom učinkovin, saj med 225 opisanimi raziskovalnimi programi prvo skupino zavzema 86, drugo pa 40 predstavnikov. Sledijo jim učinkovine z delovanjem na živčevje (22 preiskovanih molekul), gastrointestinalne (GI) in v kardiovaskularnem sistemu delujoče učinkovine (20 preiskovanih molekul), protivnetne biološko aktivne spojine ter druge. Iz pregleda preostalih raziskovanih aplikacij vidimo, da so spojine naravnega izvora uporabne praktično na vseh terapevtskih področjih (11).

Uporaba spojin naravnega izvora lahko predstavlja tudi nevaren poseg v naravno biodiverzitetu (npr. ogrožanje posamezne rastlinske vrste, potrebne za izolacijo aktivne spojine), zato velja omeniti nujno skrb za

preprečevanje okoljskih sprememb (12). Osnovni dokument zaščite predstavlja na Svetovni skupščini v Riu de Janeiru leta 1992 sprejet mednarodni pravno zavezujoči sporazum o biodiverziteti (Convention on Biological Diversity – CBD), ki postavlja v ospredje tri cilje: ohranitev prisotne biodiverzitete, samozadostno izkoriščanje naravnih virov in enakomerno razdelitev le-teh. V ta namen so Združeni narodi poimenovali obdobje med leti 2011 in 2020 »Desetletje biotske raznovrstnosti« (13).

Raziskave spojin naravnega izvora bodo v prihodnje vedno bolj sklopljene z že sedaj prisotnimi biotehnoškimi raziskavami (npr. biotehnoške metode omogočajo boljše ekspresijo in produkcijo izhodnih spojin), proteomiko in genomiko. Velik pomen pa bodo prispevale tudi nove učinkovite separacijske in analitske tehnike ter razvoj informacijskih orodij, ki omogočajo obdelavo velikih količin pridobljenih podatkov (10, 11, 14).

Iskanje vodnic med spojinami naravnega izvora je iz začetnih naključnih odkritij, temelječih na pomembnem znanju tradicionalne medicine tehnološko izredno napredovalo. Sodobni interdisciplinarni protokoli ekstrakcije in rešetanja spojin vodnic naravnega izvora temeljijo pretežno na kombinacijah različnih eksperimentalnih tehnik. Protokole v grobem delimo na začetno fazo pridobivanja grobih ekstraktov iz naravnih virov, kompleksno separacijo, ki ji sledi identifikacija, ter karakterizacija posameznih spojin. (leva stran slike 2). Ekstraktom s pomočjo bioloških testov na eni ali več sorodnih tarčah določajo biološko aktivnost (15). Na preiskovanih tarčah ovrednotijo tudi biološko aktivnost posameznih izoliranih in identificiranih spojin. V procesu zelo pogosto uporabljajo sklopljene separacijsko-analitske metode tekočinske kromatografije (LC), masno spektroskopijo (MS) in jedrsko magnetno resonanco (NMR). To so na primer sodobni separacijski sistemi, označeni s kraticami: LC-MS-MS in LC-MS-NMR, ki omogočajo hkratno separacijo in identifikacijo posameznih spojin iz začetnih ekstraktov. Nadaljnje sintezne ali polysintezne optimizacije lahko vodijo do spojin z optimalnimi lastnostmi. V preglednici 3 je prikazanih več uspešnih raziskovalnih programov, katerih ciljane učinkovine so trenutno v kliničnih študijah, nekatere pa so že vpeljane v terapijo (10, 11, 14).

Raziskave spojin naravnega izvora danes uspešno dopolnjujejo tudi računalniško podprti »in silico« pristopi načrtovanja in iskanja spojin vodnic. Ti pristopi so že dolgo uveljavljeni pri iskanju spojin vodnic iz knjižnic sintezno pridobljenih molekul (16). Integracijo teh metod z eksperimentalnimi metodami pri raziskavah spojin naravnega izvora shematsko predstavlja slika 2 (17, 18). Uporabo takšnega kombiniranega

Preglednica 2: Terapevtske indikacije preiskovanih spojin naravnega izvora na različnih stopnjah razvoja zdravilnih učinkovin (povzeto po (11)).

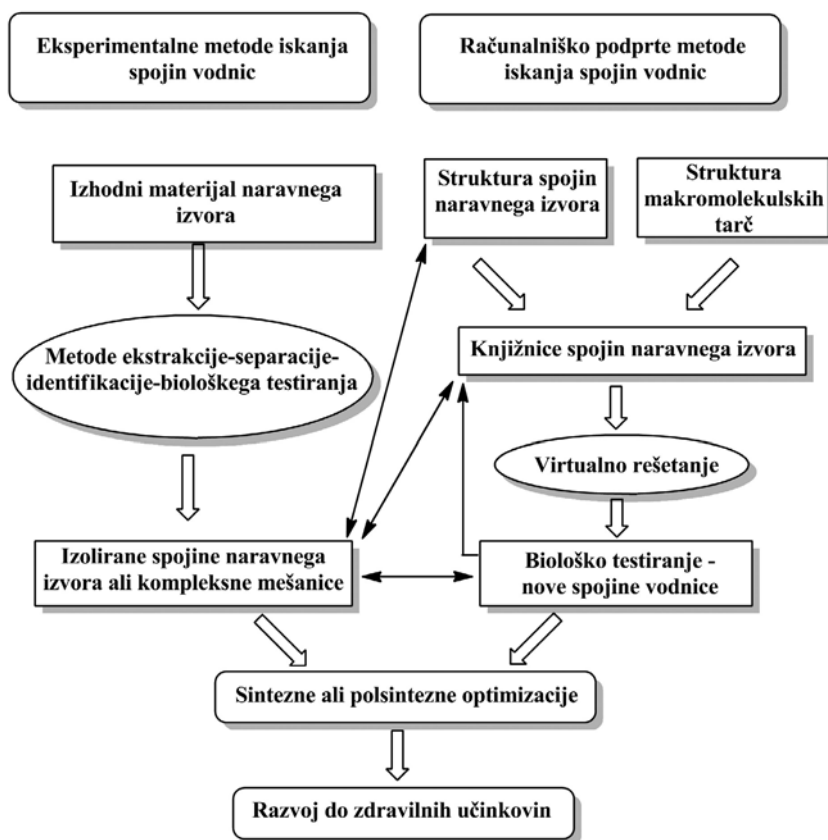
Table 2: Therapeutic areas of current natural product drug discovery programmes at various stages of drug development (based on (11)).

Faza razvoja	Predklinična testiranja	Klinična faza I	Klinična faza II	Klinična faza III	Predregistracija	Skupaj
1. Protitumorne učinkovine	34	15	26	9	2	86
2. Protimikrobne učinkovine	25	4	7	2	2	40
3. Učinkovine delujoče na živčevje	6	3	9	4	0	22
4. Učinkovine delujoče v kardiovaskularnem in GI sistemu	9	0	5	6	0	20
5. Protivnetne učinkovine	6	2	9	1	0	18
6. Učinkovine za bolezn presnove	7	3	6	1	0	17
7. Učinkovine za zdravljenje bolezni kože	7	1	2	0	0	10
8. Hormonsko delujoče učinkovine	3	0	2	1	0	6
9. Imunosupresivi	2	2	0	2	0	6
Skupaj	99	30	66	26	4	225

Preglednica 3: Primeri učinkovin iz naravnih produktov in derivatov, ki so trenutno v kliničnih testiranjih (povzeto po (10, 14)).

Table 3: Examples of natural product compounds and derivatives in various stages of clinical trials (based on (10, 14)).

Ime spojine INN	Vrsta spojine	Naravni vir	Klinična testiranja	Preiskovana indikacija
Zikonotid	sintezni analog izhodne spojine naravnega izvora	<i>Conus magnus</i>	Faza III	analgetična učinkovina
Rubitecan	polsintezna spojina	<i>Camptotheca acuminata</i>	Faza III	protitumorna učinkovina
Anidulafungin	polsintezna spojina	<i>Aspergillus rugulosus</i>	V terapiji	protiglivična učinkovina
Everolimus	polsintezna spojina	<i>Streptomyces hygroscopicus</i>	V terapiji	imunosupresiv
Huperzin-A	naravna spojina	<i>Huperzia serrata</i>	Faza II	učinkovina za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni
Epotiloni	naravne spojine, polsintezne spojine, sintezni analogi izhodne spojine naravnega izvora	<i>Sorangium cellulosum</i>	Faza I - III	protitumorne učinkovine
Salinosporamid A	spojina naravnega izvora	<i>Salinispora tropica</i>	Faza I	protitumorna učinkovina
Criptoficin	spojina naravnega izvora	<i>Nostoc sp.</i>	Faza I	protitumorna učinkovina
Dolastatin 10	spojina naravnega izvora	<i>Cyanobacterium Symploca</i>	Faza II	protitumorna učinkovina
Dalbavancin	polsintezna spojina	<i>Nonomuraea sp.</i>	Faza III	protibakterijska učinkovina



Slika 2: Integracija eksperimentalnih in računalniško podprtih metod iskanja spojin vodnic iz spojin naravnega izvora (povzeto po (17, 18)).

Figure 2: Integration of experimental and computer-assisted methods in the identification of lead compounds from natural sources (based on (18)).

pristopa so omogočili v zadnjih letih dostopne zbirke podatkov o spojinah naravnega izvora, zbrane v različnih kemijskih knjižnicah, in razvoj orodij računalniško podprtega načrtovanja in virtualnega rešetanja, s katerimi lahko preiskujemo te knjižnice. Tako knjižnice kot orodja virtualnega rešetanja podrobno predstavljamo v naslednjih razdelkih. Izolirane spojine naravnega izvora in dostopni eksperimentalni podatki predstavljajo najpomembnejše robne pogoje za učinkovito uporabo računalniško podprtih metod (17).

3 Knjižnice spojin naravnega izvora

Kljub širokemu biološkemu in kemijskemu prostoru, ki ga pokrivajo spojine naravnega izvora, je bila njihova uporaba pri racionalnem računalniško podprtem načrtovanju spojin vodnic do nedavnega relativno omejena. To lahko pripisemo omejenemu dostopu do knjižnic okarakteriziranih in/ali biološko testiranih spojin naravnega izvora, ki bi se lahko uporabljale v eksperimentih virtualnega rešetanja. Šele v zadnjih letih se poleg knjižnic sinteznih molekul pojavljajo tako javno dostopni viri kot komercialni ponudniki knjižnic spojin, ki omogočajo dostop do specializiranih knjižnic spojin naravnega izvora. Z razvojem informacijske tehnologije je postala možna tudi obdelava velike količine podatkov, ki jih najdemo v takšnih knjižnicah. Knjižnice spojin ne vsebujejo le pregleda spojin in njihovih struktur, ampak tudi podatke o fizikalno-kemijskih lastnostih in eksperimentalne podatke o biološki aktivnosti na

različnih sistemih skupaj s pripadajočimi referencami do strokovne ali patentne literature (19).

3.1 Javno dostopne knjižnice in zbirke spojin naravnega izvora

Javno dostopne knjižnice spojin naravnega izvora preko svetovnega spleta omogočajo vpogled v zbirke spojin, njihove kemijsko-fizikalne lastnosti ter morebitne reference do primarne ali patentne literature. Nekatere najpomembnejše knjižnice tega tipa so zbrane v preglednici 4. DIOS knjižnica ima 9.676 vnosov ter je osnovana na zgodovinskem viru *De materia medica*, ki ga je zbral Pedanius Dioscorides v 1. stoletju. Knjižnica vsebuje naravne spojine iz preko 800 višjih rastlinskih vrst, ki so prisotne na področju Evrope. ChEBI (The Chemical Entities of Biological Interest) je knjižnica Evropskega inštituta za bioinformatiko ter vsebuje preko 6.000 spojin naravnega ter tudi sinteznega izvora. V NPD - Natural products database (del večje knjižnice spojin za virtualno rešetanje Zinc) je trenutno shranjenih preko 90.000 vnosov iz najrazličnejših naravnih virov. ChemBank, knjižnica National Cancer Institute's Initiative for Chemical Genetics, vsebuje 1,1 milijona malih molekul, med njimi tudi mnoge spojine naravnega izvora. Knjižnica omogoča tudi komercialni dostop do dela spojin ter vsebuje odsek s preko 6.000 biološko aktivnih spojinami naravnega izvora ter dostopnost do podatkov izvedenih bioloških testiranj. ChemID, knjižnica spojin s preko 350.000 vnosi ameriške National Library of Medicine, omogoča vpogled v prek 250.000 spojin s pripadajočimi fizikalno-kemijskimi

parametri in referenčnimi podatki. NCI knjižnica, ki jo zastopa The National Cancer Institute, združuje več knjižnic podatkov in nudi prost dostop do prek 250.000 spojin s pripadajočimi fizikalno-kemijskimi lastnostmi. Prav tako je združenih več knjižnic v portalu PubChem, ki jih ureja ameriški National Institutes of Health (NIH), kjer lahko najdemo podatke za prek 2 milijona struktur malih molekul. Omeniti velja tudi združeno knjižnico SuperNatural s 50.000 spojinami naravnega izvora. Le-ta poleg vpogleda v lastnosti spojin in referenčno literaturo omogoča tudi komercialen dostop do vsakega vnosa v knjižnici (19).

3.2 Komercialne knjižnice in zbirke spojin naravnega izvora

Velik izbor spojin naravnega izvora nudijo tudi komercialne podatkovne zbirke (preglednica 4). Najpomembnejša vira podatkov o spojinah sta knjižnici CAS - Chemical Abstracts Service in Beilstein Database. Obe spremljata strokovno ter patentno literaturo od 19. stoletja do danes ter omogočata vpogled v prek 25 milijonov spojin. Spojine spremljajo ustrezne reference ter opisi fizikalno-kemijskih, analitskih in bioloških lastnosti. The Merck Index je prav tako pomembna referenčna enciklopedija z 11.000 monografijami, ki med drugim vsebujejo informacije o naravnih spojinah ter njihovih lastnostih, terapevtski in komercialni uporabi. Več knjižnic spojin obravnava tradicionalne kitajske zdravilne rastline, in sicer CHMD - Chinese Herbal Medicines Database, TCMD - Traditional Chinese Medicines Database, CHCD - Chinese

Herbal Constituents Database. Knjižnice vsebujejo od 7.000 do 10.000 vnosov s strukturnimi, farmakološkimi in botaničnimi referencami. BPCD - Bioactive Plants Compound Database ponuja 2.597 naravnih spojin različnih virov ter podatke o aktivnosti na 78 terapevtskih tarčah. AntiBase knjižnica Univerze v Göttingenu ponuja prek 30.000 spojin, izoliranih iz mikroorganizmov ter gliv. MNPD - Marine natural products database vsebuje 6.000 vnosov naravnih spojin iz okoli 10.000 morskih organizmov. The DNP - Dictionary of Natural Products, del knjižnice The Chapman & Hall/CRC Chemical Database, ponuja podatke o preko 200.000 spojin naravnega izvora, ki so strukturno klasificirane in vsebujejo reference, fizikalno-kemijske ter biološke podatke. RÖMPP Natural products je prav tako del kemijsko širše zastavljene knjižnice Thieme RÖMPP. Tu najdemo 6.000 spojin naravnega izvora s pripadajočimi strukturnimi in analitskimi informacijami. (20)

4 Uporaba računalniške (računske) kemije za iskanje spojin vodnic med spojinami naravnega izvora

V akademskih raziskavah in v farmacevtski industriji se računalniško podprte metode iskanja spojin vodnic danes rutinsko uporabljajo. Virtualno reševanje je krojni pojem za skupine metod, ki jih uporabljamo

Preglednica 4: Javno dostopne knjižnice spojin, ki vsebujejo podatke o spojinah naravnega izvora (povzeto po (17-20)).

Table 4: Public databases containing collections of natural products (based on (17-20)).

Ime knjižnice	Dostop na svetovnem spletu	Celotno število spojin	Število spojin naravnega izvora
ChEBI	www.ebi.ac.uk/chebi/	> 6.000	~3.500
NPD (Zinc)	zinc.docking.org/	> 90.000	~90.000
ChemBank	chembank.broadinstitute.org/	> 1.100.000	n.p.
ChemID	chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/	> 350.000	~2.000
NCI	cactus.nci.nih.gov/	> 250.000	n.p.
PubChem	pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/	> 2.000.000	n.p.
SuperNatural	bioinformatics.charite.de/supernatural/	> 50.000	~50.000

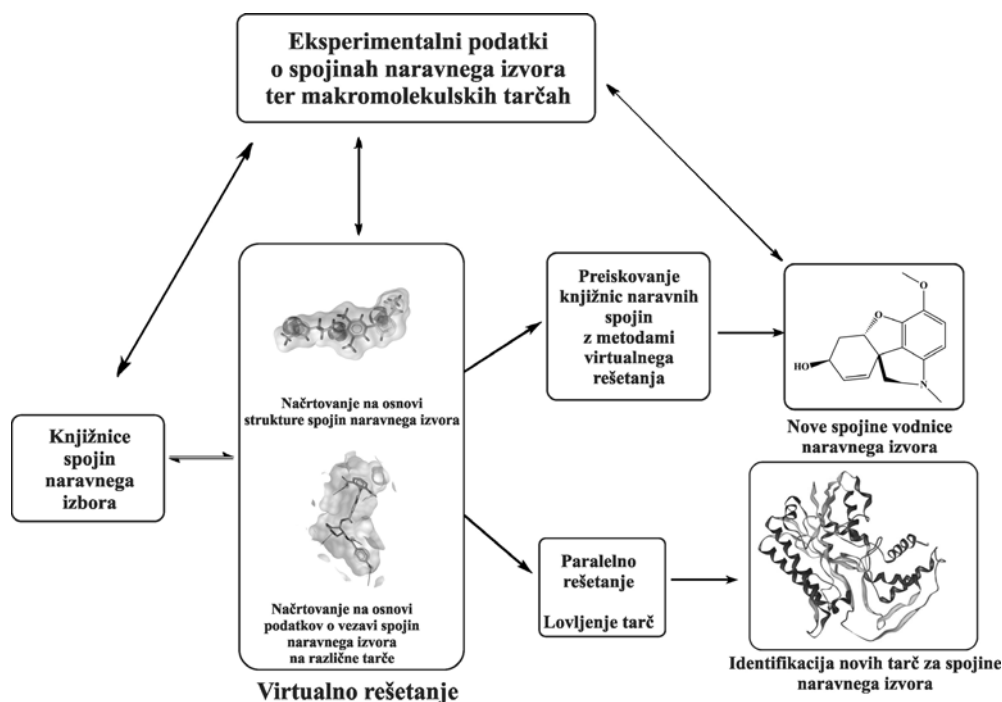
n.p. – trenutno ni dostopnega točnega podatka

Preglednica 5: Komercialne knjižnice spojin, ki vsebujejo podatke o spojinah naravnega izvora (povzeto po (17-20)).

Table 5: Commercially available databases containing collections of natural products (based on (17-20)).

Ime knjižnice	Dostop na svetovnem spletu	Celotno število spojin	Število spojin naravnega izvora
CAS	www.cas.org/expertise/cascontent/index.html	> 25.000.000	n.p.
Beilstein	www.reaxys.com/	> 10.000.000	> 150.000
The Merck Index	library.dialog.com/bluesheets/html/bl0304.html	> 10.000	n.p.
TCMD	www.cintcm.com/index.htm	> 7.000	> 7.000
AntiBase	www.wiley-vch.de/stmdata/antibase2011.php	> 30.000	> 30.000
DNP	dnp.chemnetbase.com/	> 200.000	> 200.000
RÖMPP	www.roempp.com/de/formate/encyclopedias/roempp.html	> 6.000	> 6.000

n.p. – trenutno ni dostopnega točnega podatka



Slika 3: Podrobnejša predstavitev integracije računalniško podprtih metod v raziskavah spojin vodnic naravnega izvora.

Figure 3: Detailed representation of the integration of computer-based methods in the natural products drug design research process.

pri avtomatiziranem računalniško podprtem preiskovanju velikih knjižnic spojin s ciljem iskanja novih spojin vodnic (16, 21). Z vse večjo dostopnostjo računalniške tehnologije se je danes ta metodološki pristop pospešeno uveljavil tudi pri reševanju spojin naravnega izvora, saj omogoča racionalno načrtovanje in usmeritev eksperimentalnega dela na izbrane nize spojin, ki zadostijo pogojem reševanja (slika 3) (16). Tak pristop je tudi ekonomsko in časovno učinkovitejši. Računalniška tehnologija tudi omogoča, da izračunamo fizikalno-kemijske lastnosti in ocenimo nekatere farmakokinetične in toksikološke parametre preiskovanih spojin (21). Najbolj pogosto uporabljamo pristope virtualnega reševanja, ki temeljijo na strukturi ligandov, ali makromolekulske tarče, paralelno virtualno reševanje in iz njega izpeljano metodo lovljenja tarč. Vsi računalniški pristopi morajo v vseh fazah upoštevati dostopne eksperimentalne podatke, pridobljene v različnih fazah raziskav spojin naravnega izvora (22).

4.1 Virtualno reševanje, ki temelji na strukturi liganda

S pomočjo znane kemijske strukture liganda z določeno biološko aktivnostjo na preiskovani tarči lahko iščemo kemijsko in biološko sorodne spojine. Uporabljamo lahko zelo enostavne dvodimenzionalne pristope, kjer primerjamo atome in vezi v molekulah iz preiskovanih knjižnic z referenčno molekulo. Metode reševanja lahko primerjajo obliko in volumen posameznih struktur in njihovo podobnost. Pogosto pa molekule med seboj primerjamo na osnovi zgrajenega farmakofornega modela (slika 3). Farmakoforni model opišemo kot zbirko steričnih in elektronskih lastnosti, ki so potrebne za zagotovitev optimalnih medmolekulskih interakcij s specifično biološko tarčo, ki vodijo do biološkega odziva. Tu ne govorimo o zbirki konkretnih funkcionalnih skupin, ampak ključne lastnosti molekule opišemo z bolj splošnimi farmakofornimi elementi (npr. ionski center, hidrofobna interakcija,

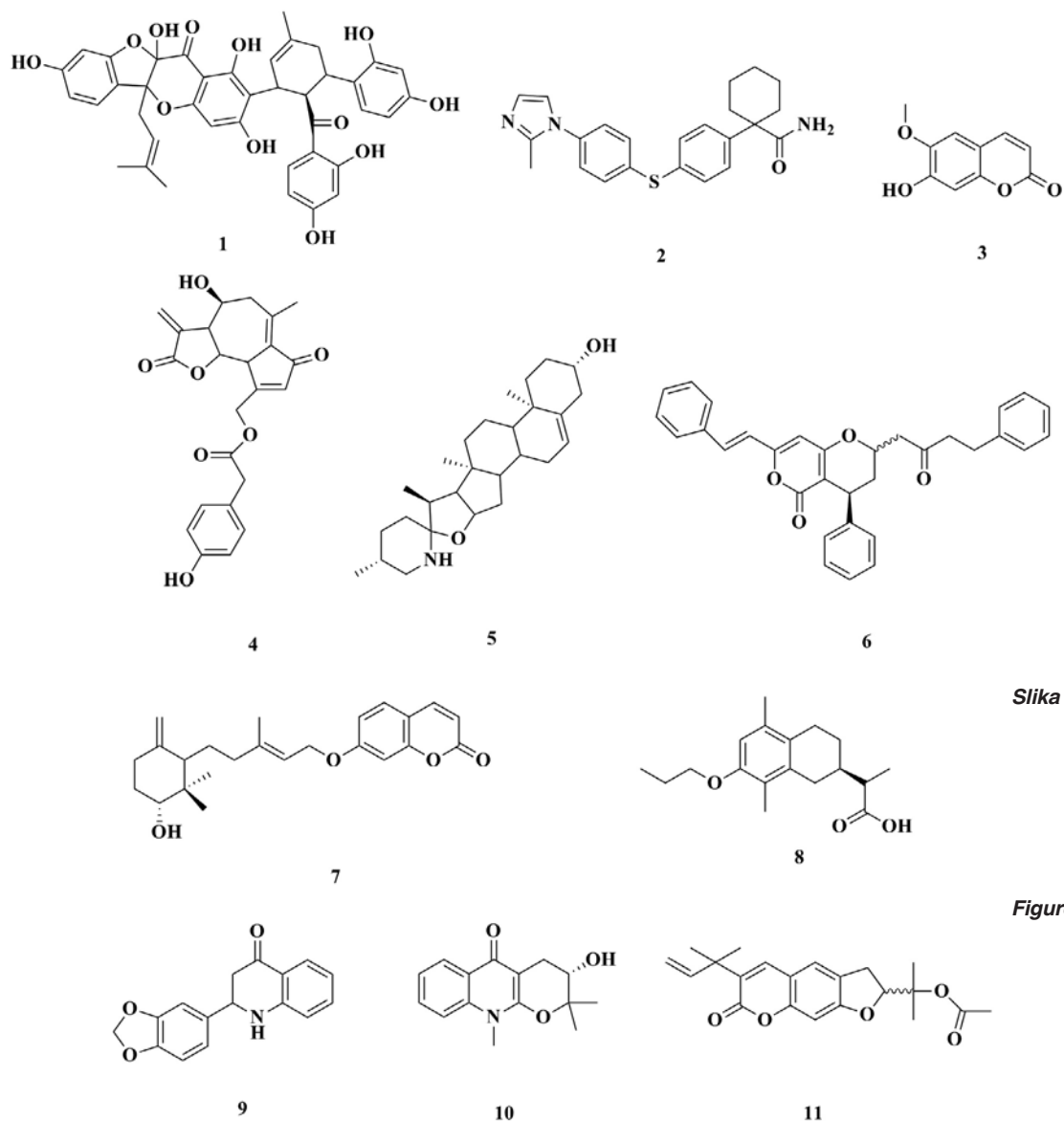
sterična omejitve, aromatski obroč itd.). Izdelani farmakoforni model je nekakšen skupni imenovalec bioaktivnih ligandov, ki ga uporabimo kot virtualno sito na preiskovani knjižnici spojin (16, 21).

4.2 Virtualno reševanje, ki temelji na strukturi tarče

Vse več bioloških makromolekul, ki predstavljajo tarče za razvoj zdravilnih učinkovin, ima določeno tudi svojo tridimenzionalno strukturo. V tem primeru je največkrat uporabljena metoda virtualnega reševanja sidranje molekul preiskovane knjižnice v aktivno mesto receptorja in ocena vezavne afinitete sidranih konformacij (slika 3). Poleg opisa struktur molekul v knjižnici in definirane aktivnega mesta je zelo pomemben učinkovit iskalni algoritem programa za sidranje, ki pravilno umesti preiskovane ligande v aktivno mesto, in robustna cenilna funkcija za razvrstitev izračunanih kompleksov po energiji interakcije liganda s tarčo (23). Druga možnost virtualnega reševanja je uporaba na strukturi temelječih farmakofornih modelov. V tem primeru farmakoforni model zgradimo na osnovi strukture kompleksa med ligandom naravnega izvora in tarčo, na kateri identificiramo ključne farmakoforne elemente, ki opisujejo interakcije spojine s tarčo. Z uporabo steričnih omejitev, ki jih izpeljemo iz strukturnih podatkov, pa med virtualnim reševanjem upoštevamo tudi prostorske omejitve preiskovanega aktivnega mesta tarče (20).

4.3 Paralelno virtualno reševanje in lovljenje tarč

Tehnologija paralelnega virtualnega reševanja uporablja zgoraj opisani metodologiji za reševanje ligandov na več tarčah hkrati (24). Na eni strani je tehnologija primerna za iskanje ligandov, kjer iščemo spojine, ki naj delujejo na več tarčah hkrati, še večkrat pa se tak pristop uporablja za



Slika 4: Primeri spojin vodnic naravnega izvora odkritih z integriranim pristopom računalniško podprtih in eksperimentalnih metod.

Figure 4: Examples of new natural products as lead compounds discovered by the integrated computer-based and experimental approach.

proučevanje vezave učinkovin na tarče, ki so odgovorne za neželene stranske učinke učinkovin, in za preučevanje nekaterih farmakokinetičnih-farmakodinamskih lastnosti. S paralelnim reševanjem lahko sočasno preučujemo interakcije učinkovin z ionskim kanalom hERG v srčnem tkivu (odgovornim za nevarne stranske učinke), vezavo na plazemske proteine in transportne kanalčke ter interakcije z metaboličnimi citokromskimi (CYP) encimi. Za uspešno paralelno reševanje moramo imeti dostop do bodisi kvalitetne knjižnice validiranih farmakofornih modelov, s katerimi predstavimo terapevtske tarče, bodisi do vseh tridimenzionalnih struktur preiskovanih tarč in programske opreme, ki omogoča tak tip reševanja (25).

Paralelno virtualno načrtovanje omogoča, da standardno paradigmo načrtovanja učinkovin pogledamo tudi z druge strani in uporabimo knjižnice spojin (ali pa posamezne molekule) skupaj z dostopno knjižnico farmakofornih modelov in/ali zbirki tridimenzionalnih struktur

makromolekulskih tarč z namenom identifikacije tarče, s katero bo preiskovana spojina najverjetneje interagirala. Temu pristopu pravimo lovljenje tarč (angl. »target fishing«) in je pri spojinah naravnega izvora, za katere želimo najti primerne tarče, še posebej zanimiva (25, 26).

5 Primeri uspešne identifikacije spojin vodnic med spojinami naravnega izvora z uporabo integriranih metod

Integrirane metode iskanja spojin, kjer skupaj uporabljamo računalniško podprte in eksperimentalne metode, so v raziskavah prisotne šele v zadnjih letih in večina spojin vodnic, ki so bile odkrite s tem pristopom, še ni vstopila v klinično uporabo (20). V nadaljevanju predstavljamo izbrane

primeri uspešne identifikacije spojin vodnic naravnega izvora iz različnih terapevtskih področij, ki so bile odkrite z opisanim integriranim pristopom. Strukture izbranih molekul so predstavljene na sliki 4.

Encimi, vpleteni v biosintezo prostaglandinov, prostaciklinov, levkotrienov ter tromboksanov kot metabolitov arahidonske kisline, so že tradicionalno privlačne tarče farmacevtskih raziskav. Med njimi so ciklooksigenaze (npr. encima COX-1, COX-2) ključni encimi v kompleksnem procesu vnetja. Nove spojine vodnice, ki bi delovale na te tarče, iščejo tudi med spojinami naravnega izvora. Za odkritje spojine **1** so izhajali iz strukture kompleksa zdravilne učinkovine (S)-flurbiprofena z encimom COX-1 ter njegovo aktivno mesto uporabili pri virtualnem reševanju knjižnice naravnih spojin DIOS. Spojina **1** spada v skupino spojin, izoliranih iz bele murve (*Morus alba*), ki se je v bioloških testih izkazala kot dober zaviralec COX encimov. Bela murva se pojavlja že v tradicionalni kitajski medicini v različnih protivnetnih zdravilnih pripravkih (27).

Podobno kot ciklooksigenaza tudi encim 5-lipooksigenaza (5-LOX) sodeluje v kaskadi arahidonske kisline. Katalizira prvi korak pretvorbe arahidonske kisline do levkotrienov, ki so tudi mediatorji pri vnetnih in alergijskih reakcijah. S pomočjo metode virtualnega reševanja, ki temelji na strukturi ligandov (za izgradnjo farmakofornega modela so uporabili 43 v literaturi že prisotnih zaviralcev encima 5-LOX), so preiskali knjižnico spojin naravnega izvora in po biološkem ovrednotenju zadetkov odkrili obetavne zaviralce encima 5-LOX (npr. spojina **2**), ki so jih z optimizacijo začetnega farmakofornega modela lahko še izboljšali (28).

Med zaviralci encima acetilholin esteraze (AChE) naravnega izvora se galantamin iz zvončka *Galanthus nivalis* L. uporablja v terapiji Alzheimerjeve bolezni. Pri iskanju novih AChE zaviralcev so zgradili na strukturi temelječ farmakoforni model, zasnovan osnovi določenega kompleksa galantamina z AChE, in preiskali dostopno knjižnico spojin naravnega izvora. Identificirali so najprej zaviralec skopoletin **3**, izoliran iz kranjske bunike (*Scopolia carnioolica*). Pri nadaljnjem virtualnem reševanju usmerjene knjižnice spojin navadnega potrošnika (*Cichorium intybus* L.) so odkrili še drug uspešen zaviralec encima AChE - spojino **4**. Separacija ekstraktov navadnega potrošnika je nadalje potrdila, da je za aktivnost ekstraktov odgovorna prav izbrana učinkovina (29).

Spojine z afiniteto do sigma receptorjev se nahajajo v začetnih stopnjah razvoja kot potencialne učinkovine za terapijo shizofrenije, depresije in kognitivnih motenj. S pomočjo načrtovanja na osnovi strukture znanih ligandov, ki se vežejo na sigma-1 receptor, so preiskali knjižnico spojin naravnega izvora ter ugotovili visoko afiniteto nekaterih alkaloidov solasodina (spojina **5**), solanidina in tomatidina do preiskovanega receptorja (30).

Veliko raziskovalnih programov uporablja integrirane metode tudi na področju iskanja protivirusnih spojin vodnic. Raziskave obravnavajo večino najpogostejših patogenih virusov, kot so: HIV-1, virusa influence A, B, SARS-koronavirusi, herpes virusi, rinovirusi in virus hepatitisa C (31). Predstavili bomo dva primera uporabe integriranega pristopa na aktualnem področju zaviralcev neuraminidaze za zdravljenje okužb z virusom gripe in pri iskanju učinkovin proti rinovirusom, ki povzročajo okužbe zgornjih dihal.

Na področju načrtovanja zaviralcev neuroaminidaze so preiskali spojine, izolirane iz ekstrakta semen rastline *Alpinia katsumadai*. Z uporabo integriranih metod molekulskega sidranja ter kompleksno načrtovanih

separacij ekstraktov so identificirali spojino katsumadain A (spojina **6**), ki deluje kot učinkovit inhibitor neuroaminidaze podtipa A/PR/8/34 virusa gripe H1N1. Aktivna spojina naravnega izvora izkazuje podoben način vezave kot v terapiji prisotni inhibitorji (npr. zanamavir, oseltamivir) (31).

Rinovirusi so RNA virusi in sodijo v družino *Picornaviridae*. Poznamo več kot 100 tipov, ki so pogosto odgovorni za okužbe zgornjih dihal (npr. prehladi, nahodi). Proteini plaščka virusa so ena izmed tarč za protivirusne učinkovine s potencialno uporabo pri zdravljenju prehlada. S pomočjo v literaturi objavljenih struktur kompleksov inhibitorjev plaščnega proteina človeškega rinovirusa HRV so zgradili farmakoforni model ter z njim preiskali DIOS knjižnico naravnih spojin. Dobljene zadetke v knjižnici so primerjali z zapisi tradicionalne medicine o aktivnosti spojin. Zadetke so izolirali iz ekstraktov začimbnice *Ferula assafoetida* ter ovrednotili aktivnost z biološkim testiranjem. Raziskave so identificirale seskviterpenske spojine (npr. spojina **7**) kot potencialne protivirusne učinkovine (33).

Receptorji PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) so transkripcijski faktorji, pomembni pri lipidnem signaliziranju in modulaciji imunskega odziva. Sodelujejo tudi z drugimi receptorji, ki regulirajo metabolizem lipidov. Agonisti podtipov PPAR- α in PPAR- γ receptorjev so uporabni v terapijah ateroskleroze, lipidemičnih motenj in kot peroralni antidiabetiki (tiazolidindioni npr. rosiglitazon). Veliko spojin z aktivnostjo na PPAR receptorjih najdemo tudi med naravnimi spojinami. Ti so na primer Δ -9-tetrahidrokanabinol, izoliran iz rodu *Cannabis*, carnosol iz *Rosmarinus officinalis*, resveratrol, izoliran iz roda *Veratrum*, in drugi. Na osnovi v literaturi opisanih agonistov PPAR γ so zgradili farmakoforni model ter z njim preiskali knjižnico spojin naravnega izvora. Med dobljenimi virtualnimi zadetki so identificirali aktivne spojine na osnovi skeleta α -santonina (spojina **8**) (34).

Za konec predstavljamo še uporabo metod paralelnega virtualnega reševanja in lovljenja tarč. Z namenom iskanja potencialnih terapevtskih tarč 16 sekundarnim metabolitom, izoliranih iz vinske rutice (*Ruta graveolens*), so izvedli paralelno virtualno reševanje knjižnice, ki je vsebovala 2208 farmakofornih modelov, ki predstavljajo skupaj 280 različnih terapevtskih tarč. Na podlagi *in-silico* interakcij metabolitov s tarčami je raziskovalna skupina identificirala tri tarče: acetilholin esterazo, plaščni protein človeškega rinovirusa HRV ter kanabinoidni receptor tipa 2, na katerih so sekundarni metaboliti izkazovali največjo aktivnost. Eksperimentalno ovrednotenje je potrdilo rezultate računalniško podprtih eksperimentov. Spojina **9** je dober zaviralec encima AChE, spojina **10** interagira s plaščnim proteinom HRV in spojina **11** se veže na kanabinoidni receptor tipa 2 (26).

6 Zaključek

Računalniško podprte metode načrtovanja in virtualnega reševanja skupaj z dostopnimi knjižnicami spojin naravnega izvora postajajo vse močnejša podpora uveljavljenim eksperimentalnim metodam ekstrakcije, separacije in identifikacije spojin vodnic med spojinami naravnega izvora. Z uporabo računalniško podprtih metod lahko sistematično obdelujemo velike količine strukturnih in bioloških podatkov in pridobimo pomembne podatke za uspešno identifikacijo novih zadetkov, ki predstavljajo prvi korak do novih zdravilnih učinkovin na različnih terapevtskih področjih. Za uspeh iskanja morajo biti metode računalniško podprtega načrtovanja tesno sklopljene z eksperimentalnimi tehnikami in dostopnimi

eksperimentalnimi podatki, ki tvorijo nov integriran pristop pri identifikaciji spojin vodnic naravnega izvora. S pomočjo tehnik paralelnega reševanja lahko identificiramo tudi nove makromolekulske tarče za izolirane spojine naravnega izvora. Integriran pristop omogoča boljše, racionalnejšo in učinkovitejšo uporabo spojin naravnega izvora, ki predstavljajo dragocen in pomemben vir novih zdravilnih učinkovin.

7 Literatura

1. Farnsworth NR, Akerele RO, Bingel AS et al. Medicinal plants in therapy. *Bull World Health Org* 1985; 63: 965-981.
2. Newman DJ, Cragg GM. Natural Products as Sources of New Drugs over the Last 25 Years. *J Nat Prod* 2007; 70: 461-477.
3. Wilson RM, Danishefsky S J. Small Molecule Natural Products in the Discovery of Therapeutic Agents: The Synthesis Connection. *J Org Chem* 2006; 71: 8329-8351.
4. Butler MS. The Role of Natural Product Chemistry in Drug Discovery. *J Nat Prod* 2004; 67: 2141-2153.
5. Neuman DJ. Natural Products as Leads to Potential Drugs: An Old Process or the New Hope for Drug Discovery. *J Med Chem* 2008; 51: 2589-2599.
6. Vuorela P, Leinonen M, Saikkuc P et al. Natural Products in the Process of Finding New Drug Candidates. *Curr Med Chem* 2004; 11: 1375-1389.
7. Rouhi AM. Rediscovering natural products. *Chem Eng News* 2003; 81: 77-91.
8. Saklani A, Kutty SK. Plant-derived compounds in clinical trials. *Drug Discov Today* 2008; 13: 161-171.
9. Newman DJ, Cragg GM. Marine Natural Products and Related Compounds in Clinical and Advanced Preclinical Trials. *J Nat Prod* 2004; 67: 1216-1238.
10. Li JWH, Vederas JC. Drug Discovery and Natural Products: End of an Era or an Endless Frontier? *Science* 2009; 325: 161-165.
11. Harvey AL. Natural products in drug discovery. *Drug Discov Today* 2008; 13: 894-901.
12. Kingston DGI. Modern Natural Products Drug Discovery and Its Relevance to Biodiversity Conservation. *J Nat Prod* 2011; 74: 496-511.
13. Convention on Biological Diversity. <http://www.cbd.int/>. Dostop: 1. 5. 2011
14. Butler MS. The Role of Natural Product Chemistry in Drug Discovery. *J Nat Prod* 2004; 67: 2141-2153.
15. Littleton J, Rogers T, Falcone D et al. Novel approaches to plant drug discovery based on high throughput pharmacological screening and genetic manipulation. *Life Sci* 2005; 78: 467-475.
16. Perdih A, Kotnik M, Oblak M et al. Uporaba računalniške kemije pri načrtovanju in iskanju novih spojin vodnic. *Farm vestn* 2010; 61: 195-202.
17. Rollinger JM, Langer T, Stuppner H. Strategies for Efficient Lead Structure Discovery from Natural Products. *Curr Med Chem* 2006; 13: 1491-1507.
18. Rollinger JM, Langer T, Stuppner H. Integrated *in Silico* Tools for Exploiting the Natural Products' Bioactivity. *Planta Med* 2006; 72: 671-678.
19. Füllbeck M, Michalsky E, Dunkel M et al. Natural products: sources and databases. *Nat Prod Rep* 2006; 23: 347-356.
20. Schuster D, Wolber G. Identification of Bioactive Natural Products by Pharmacophore-Based Virtual Screening. *Curr Pharm Des* 2010; 16: 1666-1681.
21. Shoichet BK. Virtual screening of chemical libraries. *Nature* 2004; 432 (7019): 862-865.
22. Langer T, Hoffmann RD. Virtual Screening: An Effective Tool for Lead Structure Discovery? *Curr Pharm Des* 2001; 7: 509-527.
23. Warren GL, Andrews CW, Capelli A et al. A Critical Assessment of Docking Programs and Scoring Functions. *J Med Chem* 2006; 49: 5912-5931.
24. Steindl TM, Schuster D, Laggner C et al. Parallel Screening: A Novel Concept in Pharmacophore Modeling and Virtual Screening. *J Chem Inf Model* 2006; 46: 2146-2157.
25. Kirchmair J, Distinto S, Schuster D, et al. Enhancing Drug Discovery Through *In Silico* Screening: Strategies to Increase True Positives Retrieval Rates. *Curr Med Chem* 2008; 15: 2040-2053.
26. Rollinger JM, Schuster D, Danzl B et al. *In silico* Target Fishing for Rationalized Ligand Discovery Exemplified on Constituents of *Ruta graveolens*. *Planta Med* 2009; 75: 195-204.
27. Rollinger JM, Bodensieck A, Seger C et al. Discovering COX-inhibiting constituents of *Morus* root bark: activity-guided versus computer-aided methods. *Planta Med* 2005; 71: 399-405.
28. Franke L, Schwarz O, Müller-Kuhr L et al. Identification of Natural-Product-Derived Inhibitors of 5-Lipoxygenase Activity by Ligand-Based Virtual Screening. *J Med Chem* 2007; 50: 2640-2646.
29. Rollinger JM, Hornick A, Langer T. Acetylcholinesterase Inhibitory Activity of Scopolin and Scopoletin Discovered by Virtual Screening of Natural Products. *J Med Chem* 2004; 47: 6248-6254.
30. Laggner C, Schieferer C, Fiechtner B et al. Discovery of High-Affinity Ligands of σ_1 Receptor, ERG2, and Emopamil Binding Protein by Pharmacophore Modelling and Virtual Screening. *J Med Chem* 2005; 48: 4754-4764.
31. Kirchmair J, Distinto S, Liedl, R et al. Development of Anti-Viral Agents Using Molecular Modeling and Virtual Screening Techniques. *Infectious Disorders – Drug Targets* 2011; 11: 64-93.
32. Grienke U, Schmidtke M, Kirchmair J et al. Antiviral Potential and Molecular Insight into Neuraminidase Inhibiting Diarylheptanoids from *Alpinia katsu-mandai*. *J Med Chem* 2010; 53: 778-786.
33. Rollinger JM, Steindl TM, Schuster D et al. Structure-Based Virtual Screening for the Discovery of Natural Inhibitors for Human Rhinovirus Coat Protein. *J Med Chem* 2008; 51: 842-851.
34. Tanrikulu Y, Rau O, Schwarz O et al. Structure-Based Pharmacophore Screening for Natural-Product-Derived PPAR γ Agonists. *ChemBioChem* 2009; 10: 75-78.

Ob izidu tretje izdaje Formulariuma Slovenicuma - FS3.0

V letu 2011, ko je od 1. januarja veljavna sedma izdaja Evropske farmakopeje Ph. Eur. 7th Ed., je izšla nova, popravljena in dopolnjena **TRETTJA IZDAJA FORMULARIUMA SLOVENICUMA - FS 3.0**. Kot vsako leto v preteklih štirinajstih letih ga je pripravila Komisija za pripravo nacionalnega dodatka k Evropski farmakopeji, izdala pa Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke.

Po vzoru Evropske farmakopeje, ki jo vsako leto dopolnijo trije Suplementi, dobi FS svoje vsakoletno Dopolnilo, ki povzame novice v tekočem letu. Enako kot Ph.Eur., se je tudi FS ustalil in uveljavil v farmacevtski stroki, pa tudi v širšem krogu sorodnih strok na Slovenskem. V vseh teh letih je Komisija za pripravo nacionalnega dodatka k Evropski farmakopeji, neprekinjeno skrbela za vsestransko kakovost strokovno zelo zahtevnih prevodov novosti iz Ph.Eur. ter glede na naše potrebe skrbno in premišljeno, s sodelovanjem farmacevtske stroke načrtovala specifične vsebine za vsakokratno objavo v FS. Pri tem je uspešno sodelovala s strokovnjaki na določenih ožjih področjih svoje stroke, a tudi zunaj nje. Širši krog sodelujočih izvedencev je nedvomno pomembno prispeval h kakovosti Slovenskega dodatka k Evropski farmakopeji in hkrati obe publikaciji populariziral v širši družbeni skupnosti. Sočasno je Komisija za pripravo nacionalnega dodatka k Evropski farmakopeji v skrbi za terminološko usklajenost strokovno visoko zahtevnih besedil tudi na novo uvajala in razvijala slovensko farmacevtsko terminologijo, ki je z leti postajala solidna osnova za prvi Slovenski farmacevtski terminološki slovar, ki je ravnokar izšel.

Tretja izdaja **FORMULARIUMA SLOVENICUMA (FS 3.0)** vsebuje izbrane vsebine **7. IZDAJE EVROPSKE FARMAKOPEJE** in njenih prvih dveh dodatkov (**Suplementa 7.1 in 7.2**) ter posebne nacionalne vsebine.

Nekatere novice v tretji izdaji želimo posebej naglasiti:

- V celoti je prevedeno splošno poglavje **2.9.1 Sterilnost**. Ob prevajanju in strokovni obdelavi revidiranega poglavja je Komisija

skupaj z zunanjimi sodelavci razrešila vrsto terminoloških in pomenskih težav.

- Po strokovno poglobljeni razpravi z izvedenci na Fakulteti za farmacijo in v farmacevtski industriji se je Komisija dogovorila za preimenovanje farmacevtsko tehnološkega postopka **2.9.3 Dissolution test for solid dosage forms** iz Preskusa raztapljanja za trdne farmacevtske oblike v **Preskus sproščanja učinkovin iz trdnih farmacevtskih oblik**.
- Monografija **Homeopatski izdelki (1038)** je dopolnjena s preglednico v poglavju Postopki izdelave. Homeopatske izdelke izdelujemo z vrsto postopkov izdelave, kot je opisano pri različnih farmacevtskih oblikah, zajetih v splošnih monografijah za farmacevtske oblike.
- Obsežno in v zadnjih letih zelo dopolnjevano poglavje **Standardnih izrazov** prinaša pregledne zbirne sezname veljavnih izrazov. Dodano je obvestilo o opredelitvi statusa standardnih izrazov in preglednica o neveljavnih standardnih izrazih.
- **Reagenti** so revidirani in dopolnjeni, obnovljeno in izpopolnjeno pa je tudi **Spremno besedilo k poglavju reagenti**, ki prinaša usklajena pravila za njihovo slovenjenje.
- V dvanajstem, posebnem delu FS 3.0, je objavljena zbirna različica dopoljenega **Angleško - slovenskega slovarčka farmacevtskih izrazov**.

Komisija za pripravo nacionalnega dodatka k Evropski farmakopeji načrtuje, da bi vsako naslednjo kumulativno izdajo Slovenskega dodatka k Evropski farmakopeji pripravila sočasno z novo izdajo Evropske farmakopeje.

Tanja Tekavčič Glover, mag. farm.

Obvestilo o izidu četrte izdaje prevoda anatomsko-terapevtsko-kemične (ATC) klasifikacije zdravil 2012

Februarja 2012 je pri Javni agenciji Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke izšla četrta izdaja prevoda **Anatomsko-terapevtsko-kemične (ATC) klasifikacije zdravil 2012**, ki je bila po veliko letih zaradi številnih preoblikovanj in dopolnjevanj z novimi kemijskimi entitetami nujno potrebna. Njen osrednji del obsega popravljena in dopolnjena angleška, slovenska in latinska poimenovanja po klasifikacijskem sistemu ATC, vključno z novimi za letošnje leto.

Publikacija je koristen pripomoček pri pripravi dokumentacije o zdravilih ter pri farmakoekonomskih in farmakovigilancijskih raziskavah.

Knjiga ima pet delov:

- prvi del opisuje razvoj, sestavo in **pravila klasifikacijskega sistema ATC**,

- drugi zajema revidirana in dopolnjena pravila o **enotnem poimenovanju učinkovin**,
- v tretjem, najzajetnejšem delu, so razvrščene **učinkovine na vseh petih ravneh** v treh jezikih,
- četrti del vsebuje zbirni **pregled sprememb oznak ATC** v obdobju od leta 1982 do leta 2012,
- v zadnjem poglavju pa navajamo **abecedni seznam slovenskih imen učinkovin** z ustrežno oznako ATC.

Klasifikacija ATC je živ sistem, ki se stalno dopolnjuje in tudi spreminja. Želimo si in upamo, da bo knjiga znova izpolnila svoje poslanstvo.

Tanja Tekavčič Glover, mag. farm.

"Iz Creda Johnson & Johnson, 1943:

Menimo, da smo najprej odgovorni zdravnikom, sestram in bolnikom, materam in očetom ter vsem drugim, ki uporabljajo naše izdelke in storitve.

Ko poskušamo zadostiti njihovim potrebam, mora biti zelo kakovostno vse, kar naredimo ..."

Sledimo poslanstvu Creda in z inovativnimi zdravili ustvarjamo boljšo prihodnost.

Psihiatrija

Nevrologija

Onkologija

Bolečina

Dermatologija

Ginekologija

Virologija

Nefrologija

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES

OF **Johnson & Johnson**

Janssen, farmacevtski del Johnson & Johnson d.o.o., Smartinska 53, 1000 Ljubljana, tel: 01 401 18 00



Pot do zdravja

Naš cilj so zdravi in srečni ljudje. Smo veletrgovnica 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 prihodnjem!

01 470 98 00 | www.kemofarmacija.si

