



**URGENTNA MEDICINA
MODUL 1:**

ANALGEZIJA V URGENTNI MEDICINI

UČBENIK; 1. IZDAJA

KOLOFON

Urgentna medicina

Modul 1: Analgezija v urgentni medicini; Učbenik, 1. izdaja; Maribor, februar 2024.

Avtorji: dr. Branka Stražisar, dr. med., Gorazd Požlep, dr. med., doc. dr. Iztok Potočnik, dr. med., doc. dr. Andreja Möller Petrun, dr. med., DESAIC, Darjan Kos, dr. med., dr. Vesna Borovnik Lesjak, dr. med., Vesna Sok, dr. med., Marija Krstić Kodrič, dr. med., Miha Košir, dr. med., Jasna Selinšek, dr. med.

Recenzenta: red. prof. dr. **Mirt Kamenik**, dr. med., spec. anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine; izr. Prof. dr. **Dušan Mekiš**, dr. med., spec. anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine

Urednica: doc. dr. Andreja Möller Petrun, dr. med., DESAIC

Tehnična urednica: doc. dr. Andreja Möller Petrun, dr. med., DESAIC

Učbenik je izdal: UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor in Medicinska fakulteta UM, Taborska 8, 2000 Maribor

Maribor, februar 2024

Katalogni zapis o publikaciji (CIP)
Univerzitetna knjižnica Maribor

616-083.98(075.8)(0.034.2)

URGENTNA medicina [Elektronski vir]. Modul 1, Analgezija v urgentni medicini : učbenik [Elektronski vir] / [avtorji Branka Stražisar ... et al.]. - 1. izd. - Maribor : Univerzitetni klinični center : Medicinska fakulteta, 2024

Način dostopa (URL): <https://www.ukc-mb.si/strokovna-srecanja/zborniki>

ISBN 978-961-7196-27-6 (pdf)
COBISS.SI-ID 183479811



Zdravniška zbornica Slovenije



Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin



Univerza v Mariboru

**Katedra za anesteziologijo,
Medicinska fakulteta**



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



Univerza v Ljubljani

**Katedra za anesteziologijo,
Medicinska fakulteta**

AVTORJI

dr. **Branka Stražišar**, dr. med., spec. anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine

Oddelek za anestezijo in intenzivno terapijo operativnih strok Onkološki inštitut Ljubljana

bstrazisar@onko-i.si

Gorazd Požlep, dr. med., spec. anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine

Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok Univerzitetni klinični center Ljubljana

gorazd.pozlep@kclj.si

doc. dr. **Iztok Potočnik**, dr. med., spec. anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine

Oddelek za anestezijo in intenzivno terapijo operativnih strok Onkološki inštitut Ljubljana

Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

ipotocnik@onko-i.si

doc. dr. **Andreja Möller Petrun**, dr. med., spec. anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine, DESAIC

Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin Univerzitetni klinični center Maribor

Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

andreja.moeller@um.si

Darjan Kos, dr. med., spec. anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine

Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin Univerzitetni klinični center Maribor

darjan.kos@ukc-mb.si

dr. **Vesna Borovnik Lesjak**, dr. med., spec. urgentne medicine

Dispečerska služba zdravstva, Univerzitetni klinični center Ljubljana

vesnick@gmail.com

Vesna Sok, dr. med., spec. anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine

Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin Univerzitetni klinični center Maribor

vesna.sok@ukc-mb.si

Marija Krstić Kodrič, dr. med., spec. urgentne medicine

Splošna nujna medicinska pomoč, Zdravstveni dom Ljubljana

Nujna medicinska pomoč, Zdravstveni dom Krško

mailto:marija.krstic-kodric@zd-lj.si

Miha Košir, dr. med., spec. urgentne medicine

Splošna nujna medicinska pomoč, Zdravstveni dom Ljubljana

miha.kosir@zd-lj.si

Jasna Selinšek, dr. med., spec. anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine

Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin Univerzitetni klinični center Maribor

jasna.selinsek@ukc-mb.si

BESEDA UREDNICE	9
RECENZIJA.....	10
OSNOVE ANATOMIJE IN FIZIOLOGIJE BOLEČINE	12
Uvod	13
Zaznavanje in občutenje bolečine	13
Razlika med zaznavanjem bolečine in med občutenjem bolečine	13
Transdukcija in transformacija	14
Transmisija – prenos dražljaja bolečine	16
Modulacija – spreminjanje bolečinskega dražljaja	18
Razvoj zaznavanja bolečine	20
Mehanizem občutenja bolečine in modulacija bolečine	20
Vrste bolečine.....	21
Visceralna bolečina	22
Prenesena bolečina	22
Lokalizacija bolečine iz visceralnih organov	22
Lokalizacija prenesene bolečine po visceralni poti	22
Nevropatska bolečina	22
Kavzalgija.....	22
Zaključek	23
Literatura	23
PSIHOLOŠKI VIDIKI BOLEČINE TER OCENJEVANJE BOLEČINE	25
Uvod	25
Psihološki vidiki bolečine	25
Pozornost.....	25
Učenje.....	26
Prepričanja in miselni procesi	26
Depresivnost in tesnoba	26
Ocenjevanje bolečine	26
Zaključek	26
Literatura	27
OPIOIDNI ANALGETIKI.....	28
Uvod	28
Šibki opioidi	29
Tramadol	29
Kodein	30
Močni opioidi	30
Morfin.....	30
Metadon.....	33

Oksikodon	33
Hidromorfon.....	33
Tapentadol.....	33
Fentanil.....	33
Buprenorfin	34
Uvajanje močnih opioidov	35
Uporaba opioidov v urgentni medicini.....	35
Zaključek.....	35
Literatura	36
PARACETAMOL, METAMIZOL IN METOKSIFLURAN	37
Uvod.....	37
Paracetamol	37
Farmakologija.....	38
Neželeni učinki.....	38
Formulacije, ki so na voljo v Sloveniji	39
Odmerjanje	39
Uporaba intravenske formulacije paracetamola.....	39
Metamizol.....	39
Farmakologija.....	40
Neželeni učinki.....	40
Formulacije, ki so na voljo v Sloveniji	41
Odmerjanje	41
Metoksifluran	41
Farmakologija.....	41
Neželeni učinki.....	41
Odmerjanje	42
Zaključek.....	42
Literatura	42
NESTEROIDNI ANTIREVMATIKI IN KETAMIN	45
Uvod.....	45
Nesteroidni antirevmatiki - NSAR.....	45
Formulacije.....	46
Neželeni učinki.....	46
Ketamin	46
Zaključek.....	48
Literatura	48
OBRAVNVA BOLEČINE PRI STAROSTNIKI V URGENTNI MEDICINI	50
Uvod.....	50

Fiziološke spremembe pri starostnikih.....	51
Funkcionalne in klinične spremembe pri starostnikih.....	51
Ocena bolečine	51
Vrste analgezije	52
Zaključek	54
Literatura	54
AKUTNA BOLEČINA PRI OTROCIH.....	55
Uvod.....	55
Ocena in vrednotenje bolečine	55
Vrsta bolečine:.....	55
Izvor in lokalizacija bolečine	56
Ocena resnosti bolečine.....	56
Obvladovanje bolečine pri otroku	57
Nefarmakološki ukrepi.....	58
Farmakološki ukrepi.....	58
Neopiodni analgetiki:	58
Opioidni analgetiki	59
Manjši invazivni in proceduralni posegi pri otrocih	61
Zaključek.....	61
Literatura	62
OBRAVNAVA AKUTNE BOLEČINE V GINEKOLOGIJI IN UROLOGIJI	63
Uvod.....	63
Anamneza bolečine	63
Akutna bolečina v urologiji.....	64
Ledvični kamni.....	64
Akutni skrotum.....	64
Akutna bolečina v ginekologiji	66
Akutna bolečina v nosečnosti.....	67
Nujna stanja v nosečnosti.....	67
Fiziološke spremembe v nosečnosti in med dojenjem ter možni vpliv zdravil na plod... 68	
Uporaba analgetikov med nosečnostjo in dojenjem.....	70
Protibolečinska zdravila med porodom na terenu	72
Zaključek.....	73
Literatura	73
OBRAVNAVA AKUTNE BOLEČINE PRI INTERNISTIČNIH BOLNIKI.....	75
Uvod.....	75
Patofiziologija bolečine.....	76
Ocena bolečine	76

Zdravljenje akutne bolečine	77
Paracetamol	78
Nesteroidni antirevmatiki (NSAR).....	79
COX-2 inhibitorji (koksibi).....	79
Metamizol.....	79
Opioidni analgetiki.....	79
Drugi analgetiki.....	81
Zaključek	81
Literatura	81
OBRAVNAVA AKUTNE BOLEČINE PRI POŠKODOVANCIH IN OPEČENCIH.....	83
Obravnavanje bolečine pri poškodovancih	83
Obravnavanje bolečine pri hipovolemičnih poškodovancih	83
Obravnavanje bolečine pri bolnikih s poškodbo glave	84
Obravnavanje bolečine pri opečencih	86
Patofiziologija opeklin in vpliv na farmakodinamiko zdravil.....	86
Uporaba zdravil pri opečencih	86
Izzivi obravnave bolečine pri opečencih	87
Zaključek	88
Literatura	88

BESEDA UREDNICE

Bolečina je bržkone eden od najpogostejših simptomov pri najrazličnejših bolezenskih procesih. Pogosto gre za nespecifičen simptom, ki nakazuje neko potencialno nevarno dogajanje. Pri nekaterih, predvsem akutnih bolezenskih stanjih, je prav tip bolečine lahko glavna značilnost, na podlagi katere posumimo ali celo postavimo diagnozo (npr. vnetje srednjega ušesa ali akutno vnetje slepiča). Vsekakor pa je bolečina simptom, ki tako trenutno kot tudi dolgoročno zelo vpliva na kvaliteto življenja. Neustrezno zdravljena bolečina pa poleg telesnih težav vodi v strah, tesnobo, depresijo ter nenazadnje tudi v bolnikovo nezaupanje v delo zdravnikov in medicinskih sester.

Učbenik, ki je pred vami, je nastal v sklopu programa specializacije iz Urgentne medicine. Glavno vodilo je tako obravnava bolečine, ki je povezana z akutnimi stanji. Avtorji so anesteziologi in urgentni zdravniki z bogatimi kliničnimi izkušnjami obvladovanja akutne bolečine.

V prvem poglavju so opisane bolečinske poti ter fiziološki in patofiziološki procesi prevajanja ter zaznavanja bolečine. Poznavanje patofiziologije pomembno tako za diagnostiko kot za zdravljenje bolečine. Sledi kratko poglavje o psiholoških vidikih bolečine, ki jih na prenatrpanih deloviščih pogosto nekoliko potisnemo v ozadje. V naslednjih treh poglavjih so precej natančno opisane farmakološke značilnosti posameznih skupin analgetikov, ki se uporabljajo za lajšanje akutne bolečine, z nasveti za uporabo v praksi. Natančno poznavanje analgetikov je ključnega pomena tako za ustrezno lajšanje bolečine kot za izogibanje neželenim učinkom posameznih zdravil. Sledita dve poglavji o obravnavi bolečine v starostnih ekstremih: pri otrocih in pri starostnikih. Obe skupini imata namreč precej fizioloških posebnosti, ki jih je potrebno upoštevati pri obravnavi bolečine. Učbenik se zaključi s tremi izbranimi poglavji: obravnavo akutne bolečine v ginekologiji in urologiji, pri internističnih bolnikih ter pri poškodovancih in opeklinah.

Z učbenikom poskušamo poleg osnovnih anatomskih, patofizioloških in farmakoloških dejstev podati tudi nekaj praktičnih nasvetov za klinični vsakdan. Hkrati pa lahko služi tudi kot osnova učenju za izpite iz kliničnih predmetov v sklopu dodiplomskega študija splošne in dentalne medicine ter specialistični ali evropski izpit. Prav tako bodo tudi drugi zdravstveni delavci v njem našli nekaj koristnih informacij za svoje vsakdanje delo.

doc. dr. Andreja Möller Petrun, DESAIC

RECENZIJA

Modul 1 z naslovom »Analgezija v urgentni medicini« je del izobraževalnega programa v sklopu specializacije »Urgentna medicina«.

Učbenik modula z naslovom »Analgezija v urgentni medicini« sestavlja 10 poglavij, ki omogočajo specializantu »Urgentne medicine« celovit strokovni pregled zdravljenja in lajšanja bolečine pri nenadno obolelih bolnikih in poškodovancih, tako odraslih, kakor tudi otrocih.

Poglavja so smiselno razdeljena tako, da je bralcu v začetnih poglavjih predstavljena anatomija, fiziologija zaznavanja in občutenja ter doživljanja in ocenjevanja jakosti bolečine. Sledi predstavitev učinkovin za lajšanje bolečine; opioidnih analgetikov, nesteroidnih antirevmatikov ter ketamina, paracetamola, metamizola in metoksiflurana. V nadaljevanju je predstavljeno analgetično zdravljenje pri starostnikih in otrocih ter v izbranih akutnih kliničnih stanjih.

Poglavja učbenika so napisana jasno in pregledno. V učbeniku je uporabljeno bogato slikovno gradivo in preglednice, ki omogočajo boljše in hitreje razumevanje vsebine.

Učbenik bo nepogrešljivo študijsko gradivo za specializante »Urgentne medicine«, kakor tudi za specializante drugih medicinskih strok in študente Medicinskih fakultet in Fakultet za Zdravstvene vede.

izr. prof. dr. Dušan Mekiš, dr. med.

Učbenik predstavlja študijsko gradivo za specializante urgentne medicine, ki opravljajo izobraževanje v okviru specializacije. Učbenik je posvečen temi zdravljenja bolečine v urgentni medicini. Vsebinsko učbenika lahko razdelimo na tri sklope: teoretični del, ki obravnava področje anatomije in fiziologije bolečine in psihološki vidik in ocenjevanje bolečine, sklop, ki obravnava farmakologijo analgetikov, tretji sklop obravnava posebnosti zdravljenja bolečine pri starostnikih, otrocih in pri nekaterih specifičnih kliničnih stanjih. Tematika je zagotovo pomembna za vsakodnevno delo zdravnika na področju urgentne medicine, saj je bolečina eden najpogostejših simptomov bolnikov, ki obiščejo zdravnika zaradi nujnih stanj.

Prvi sklop prispevkov obdeluje področje anatomije in fiziologije bolečine in psihološke vidike ter ocenjevanje bolečine. Sklop je predstavljen v dveh prispevkih. V prvem prispevku je predstavljena fiziologija prevajanja bolečine proti osrednjemu živčevju, opisane so tudi vrste bolečine. Sledi prispevek o psiholoških vidikih in ocenjevanju bolečine. Prispevki so napisani kvalitetno in omogočajo zdravniku urgentne medicine vpogled v to pomembno tematiko.

Sledi skupina prispevkov o farmakologiji analgetikov, ki se uporabljajo v sklopu multimodalnega pristopa k zdravljenju bolečine. Predstavljena je farmakologija v klinični praksi uporabljanih opioidnih analgetikov, farmakologija paracetamola, metamizola in metoksiflurana ter farmakološke značilnosti nesteroidnih antirevmatikov in ketamina. V prispevku so poleg farmakoloških značilnosti predstavljeni tudi nasveti za uporabo v klinični praksi. Gre za pomembna zdravila, s katerimi se zdravniki srečujejo vsakodnevno, zato je podrobna in kakovostna predstavitev tega področja, kot je predstavljena v učbeniku, v veliko pomoč specializantom kot tudi specialistom urgentne medicine, pa tudi številnim zdravnikom drugih specialnosti.

Za tem sledi sklop prispevkov, ki obravnavajo posebnosti zdravljenja bolečine pri nekaterih posebnih skupinah bolnikov. V dveh prispevkih so predstavljene posebnosti zdravljenja bolečine pri starostnikih in otrocih. Predstavljene so fiziološke posebnosti kot tudi posebnosti ocenjevanja in zdravljenja bolečine pri teh skupinah bolnikov. Zatem so predstavljeni problemi zdravljenja akutne bolečine pri treh specifičnih skupinah bolnikov in sicer bolnikih s področja ginekologije in urologije, bolnikih s področja interne medicine ter poškodovancih in opečencih. Tudi ti prispevki so napisani kvalitetno s koristnimi nasveti za klinično prakso. Kot celota predstavlja učbenik kvaliteten strokovni prispevek in kvalitetno učno gradivo, ki omogoča specializantom urgentne medicine vpogled v teoretične osnove opisane problematike, vsebuje pa tudi številne konkretne napotke za klinično prakso. Gotovo je učbenik tudi kvaliteten material za specialiste urgentne medicine kot tudi za zdravnike drugih specialnosti za obnovitev in poglobitev znanja na področju zdravljenja bolečine.

red. prof. dr. Mirt Kamenik, dr. med.

OSNOVE ANATOMIJE IN FIZIOLOGIJE BOLEČINE

Branka Stražičar

Izvleček

Bolečinska pot se začne z draženjem nociceptorjev, ki so prosti živčni končiči. Občutljivi so na škodljive mehanske, termične in kemične dražljaje, denimo mediatorje vnetja. Na nociceptorjih pride do nastanka receptorskega potenciala (transdukcija), ki se po aksonu bolečinskega nevrona prevede v akcijski potencial (transformacija). Obstajata dva tipa aksonov, po katerih se v hrbtenjačo prevajajo akcijski potenciali: debelejša A-delta in tanka C vlakna. Primarni bolečinski nevroni vstopajo v zadnji rog hrbtenjače, komunicirajo z interneuroni in prestopijo na drugo stran hrbtenjače. V sinaptičnem stiku z interneuroni je možna inhibicija ali aktivacija bolečinskega signala. Inhibicija je možna z istočasnim draženjem A-beta vlaken ('teorija vrat') in z descendento modulacijo z endogenim analgetičnim sistemom. V zadnjem rogu hrbtenjače se primarni nevron preklopi na sekundarni nevron. Sekundarni nevron potuje navzgor po kontralateralni strani hrbtenjače kot spinothalamični trakt. Starejša pot je paleospinothalamični trakt, ki prevaja slabo locirano, mučno bolečino iz vlaken C. Po mlajši, neospinothalamični poti se prevaja hitra, akutna bolečina. Praviloma se sekundarni nevron konča v talamusu. Mnogo nitja iz sekundarnega nevrona, predvsem paleospinothalamični snop, ima številne povezave in oddaja kolaterale v retikularno formacijo, v možgansko deblo, v hipotalamus in v limbični sistem. Iz talamusa gre terciarni bolečinski nevron v širše področje možganske skorje, tudi v limbični sistem, ki je odgovoren za čustveno obarvanost bolečine. Vlakna, ki prenašajo zbadajočo akutno bolečino, se preko ventroposterolateralnega (VPL) jedra talamusa prenašajo v somatosenzorni korteks in v sosednje predele. Endogeni analgetični sistem predstavljajo endogeni opiodi, serotonin in noradrenalin. Občutenje bolečine je širši pojem od zaznavanja in pomeni doživljanje bolečine, percepcijo z vsemi čustvenimi, spoznavnimi in motivacijskimi dejavniki.

Abstract

Pain receptors are free nerve endings called nociceptors. They are sensitive to harmful mechanical, thermal, and chemical stimuli. The pain stimuli are transduced into receptor potential, which is then transformed into action potential. Action potentials are further transmitted along the axons of two types: thicker A-delta and thin C fibers. Primary neurons enter the posterior horn of the spinal cord, communicate with interneurons, and cross to the other side of the spinal cord. Interneurons mediate either an inhibition or an activation of the pain signal. Inhibition is possible by simultaneous stimulation of A-beta fibers (the gate theory) and by descending modulation by an endogenous analgesic system. In the posterior horn of the spinal cord, the primary neuron synapses to the secondary neuron. The secondary neuron travels upward along the contralateral side of the spinal cord as the spinothalamic tract. The older pathway is the paleospinothalamic tract, which conveys poorly located, excruciating pain from the C fibers, while the neospinothalamic pathway translates rapid, acute pain. Most of the secondary neurons end in the thalamus. Yet, many filaments from the secondary neuron, particularly the paleospinothalamic bundle, transmit collaterals to the reticular formation, to the brainstem, to the hypothalamus, and to the limbic system. From the thalamus, the tertiary pain neuron ascends into the wider area of the cerebral cortex, and into the limbic system, which is responsible for emotional coloration of pain. Fibers that transmit stabbing acute pain are transmitted through the (ventroposterolateral) VPL nucleus of the thalamus to the somatosensory cortex and to adjacent areas. The endogenous analgesic system includes the endogenous opioids, serotonin, and norepinephrine. Feeling the pain means experiencing pain, perceiving it with all the emotional, cognitive, and motivational factors.

Uvod

Bolečina je verjetno najpogostejši simptom, ki ga navajajo bolniki. Bolečina nas ščiti pred škodljivimi vplivi. Kongenitalna analgezija je redka prirojena motnja, pri kateri bolnik ne zaznava bolečine. Posledica so številne poškodbe, ki običajno vodijo v zgodnjo smrt (1). Fiziološki mehanizem bolečine služi zaščiti telesa, zmanjšuje obseg poškodbe. Ob boleči zaznavi se normalno sproži spinalni umaknitveni refleks. Z bolečinskimi potmi so povezana tudi bolj zahtevna vedenja, npr. zaščita oči z rokami pred nevarnostjo poškodbe oči (2,3). Razumevanje patofiziologije bolečine je ključnega pomena za odkrivanje vzroka bolečine in za njeno zdravljenje (4,5).

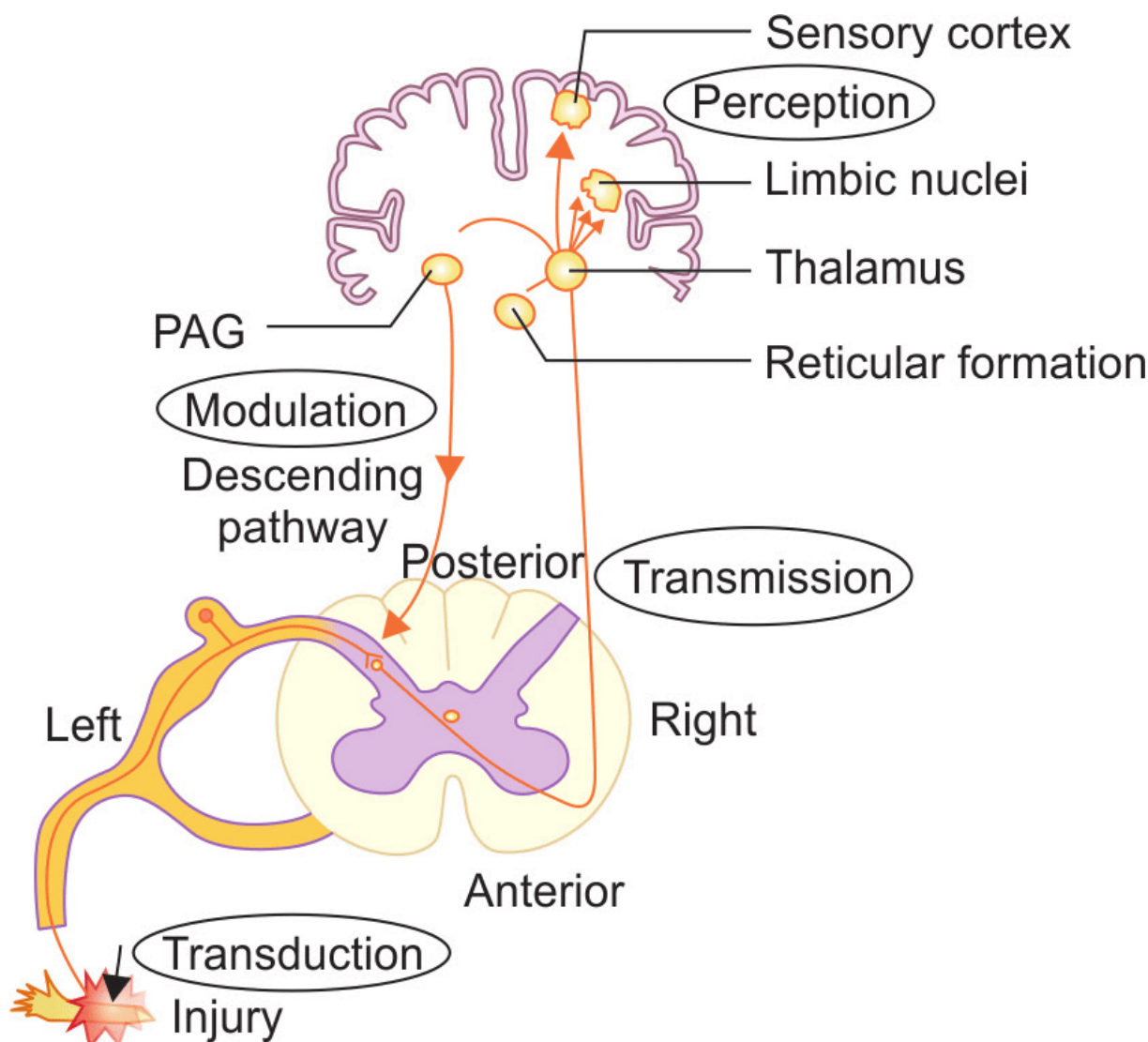
Zaznavanje in občutenje bolečine

Razlika med zaznavanjem bolečine in med občutenjem bolečine

Zaznavanje bolečine in občutje bolečine sta različna pojma. Receptorji za bolečino so prosti živčni končiči. Zaznavanje bolečine pomeni proces zbiranja in prenosa informacije oz. dražljaja iz čutil do centralnega živčevja, medtem ko je občutenje pogojeno s čustvenim dojemanjem in je zato zelo subjektivno. Zaznavanje bolečine obsega: (6)

- **transdukcijo** - pretvarjanje fizikalne energije dražljaja v živčno aktivnost, v receptorski potencial. Amplituda receptorskega potenciala je odvisna od intenzivnosti dražljaja.
- **transformacijo** - pretvarjanje receptorskega potenciala v akcijski potencial in prevajanje do prve sinapse. Akcijski potencial nastane le, če je presežen vzdražnostni prag. Akcijski potencial nastane zaradi aktiviranja napetostno odvisnih membranskih kanalov. Intenzivnost dražljaja se prevede v frekvenco akcijskih potencialov – gre za nekakšno analogno-digitalno pretvorbo dražljaja.
- **transmisijo** - prenos dražljaja po centralnem živčevju.
- **modulacijo** - spreminjanje dražljaja. Modulacija prevajanja bolečinskega dražljaja nastopi v zadajšnjem rogu hrbtenjače po dveh poteh/mehanizmih: med descendntnimi inhibitornimi vlakni in med internevrone ali po mehanizmu vrat.

Občutenje bolečine - percepcija - pa pomeni doživetje bolečine, percepcijo z vsemi čustvenimi, spoznavnimi in motivacijskimi dejavniki. Odgovor na bolečino zato pogosto vsebuje integracijo številnih zaznav, je dejansko prikaz dejavnosti mreže nevronov (5).



Slika 1: Aferentne bolečinske poti

Povzeto po: Afferent pain pathway https://www.researchgate.net/figure/Afferent-pain-pathway-Courtesy-basics-of-pain-management-by-Gautam-Das-reprinted-with_fig1_324776320

Transdukcija in transformacija

Aksoni, ki prevajajo bolečinske dražljaje, so vlakna A-delta in C. Živčne dražljaje prevajajo relativno počasi. Vsa vlakna A-delta ne prevajajo samo bolečine, ampak tudi temperaturo in blag dotik. Za razliko od nizkopražnih, precej visoko specializiranih mehanoreceptorjev, imajo vlakna A-delta in C proste živčne končiče. Ti prosti končiči se odzovejo na škodljive mehanske, termične in kemične dražljaje. Sposobnost zaznave škodljivih dražljajev je **nocicepcija**. Nociceptorji se za razliko od mehanoreceptorjev ne adaptirajo. Obstaja celo posebna podvrsta tihih C vlaken, ki se ne odzivajo, dokler niso prvič senzibilizirani. Vlakna A-delta prevajajo zaznavo prve, hitre bolečine, ki jo lahko dobro lokaliziramo in opredelimo njen značaj. Vlakna C prevajajo sekundarno, zakasnjeno bolečino, ki jo slabo lokaliziramo in opredelimo.

Nociceptorji so posebna subpopulacija perifernih živčnih vlaken, ki se odzivajo na številne fizikalno-kemične dražljaje in jih najdemo v koži, sklepih, v določenih notranjih organih in njihovih ovojnicah, kot je periost, peritonej, plevra, v arterijski steni, v mišicah. V nevronih in podpornih celicah CZS pa nociceptorjev ni; to je tudi razlog, zakaj je kraniotomija možna pri budnem pacientu in zanj ni boleča. V večini notranjih organov je malo bolečinskih končičev.

Nociceptorji iz različnih lokacij prevajajo različne škodljive dražljaje. V koži so škodljivi dražljaji običajno toplotni, mehanski (npr. rez) in kemični (npr. eksogeni alergeni ali snovi, sproščene iz poškodovanega tkiva, denimo ob vnetju ali poškodbi tkiva). V sklepih so škodljivi dražljaji običajno posledica mehanskega stresa (npr. prevelik navor sklepov) in vnetja. V visceralnih organih so dražljaji mehansko raztezanje, vlečenje in kemični dražilni dejavniki. V mišicah so najpogostejši dražljaji močne mehanske sile (npr. topa sila, pretirano raztezanje) in kemično draženje.

Hitro bolečino večinoma sprožijo mehanski in termični dražljaji, počasno pa mehanski, termični in kemični. Počasno bolečino prevajajo vlakna C, ki imajo v veliki večini polimodalne nociceptorje. Polimodalni receptorji reagirajo na različne fizikalno-kemične dražljaje.

Bolečino sproži temperatura nad 45 stopinj in pod 15 stopinj.

Kemični dražljaji so številni dejavniki vnetja - algogeni, ki se sprostijo ob poškodbi tkiva iz celic in dražijo nociceptorje. Te snovi so razne proteinske kinaze, arahidonska kislina, prostaglandini, histamin, bradikinin, kalijevi ioni, živčni rastni faktor (NGF), substanca P (SP), z genom za kalcitonin povezani peptid (CGRP), nizek pH in še drugi. Najbolj boleč občutek povzroča bradikinin (7). Prostaglandini ne vzburijo nociceptorjev neposredno, pač pa jih senzitivirajo in tako facilitirajo za učinke drugih algogenov ali fizikalnih in kemičnih dražljajev iz okolja (1,8). Aktivirani nociceptorji sami sintetizirajo peptid - substanco P (1).

Kemične substance so pomemben vzrok počasne bolečine po poškodbi tkiva, ki povzroča trpljenje bolnika. Bolečinski receptorji so neprilagodljive narave. Ves čas opozarjajo na poškodbo tkiva. Včasih postanejo preobčutljivi na bolečinske dražljaje, kar imenujemo hiperalgezija. Poškodbo tkivo lahko povzroča bakterijska okužba, ishemija, zmečkanina, kemično draženje.

Ishemija tkiva povzroča močnejšo bolečino, kadar je pretok skozi organ manjši. Zaradi anaerobne presnove nastaja laktat, ki je povezan z nizkim pH, kar z ostalimi presnovki stimulira bolečinske končice. Mišični spazem draži mehanoreceptorje, hkrati se iz poškodovanega tkiva sproščajo bolečinske substance (9).

Na podlagi elektrofizioloških študij se nociceptorji A-delta razdelijo v razred A-delta tipa I in tipa II. Nociceptorji A-delta tipa I se odzovejo na mehanske in kemične dražljaje, toploto pa zaznajo le pri višjih temperaturnih pragih (nad 50 stopinj C). Nasprotno pa imajo nociceptorji A-delta tipa II veliko večjo občutljivost za toploto, vendar imajo zelo visok mehanski prag. Tako se pri mehanskih dražljajih (npr. vbod igle) najprej sprožijo A-delta nociceptorji tipa I, medtem ko se v primerih akutne škodljive vročine najprej sproži aktivnost A-delta nociceptorjev tipa II (7,10,11). Blokiranje vlaken A-delta prepreči občutenje zbadanja (9). Blokiranje vlaken C prepreči občutenje mučne tope bolečine in občutek žarenja - pekoče bolečine (9).

Tabela1: Glavna tipa nociceptorjev

	A-delta vlakna tip I	A-delta tip II	C vlakna
debelina	2 - 5 μm		0,2 - 1,5 μm
hitrost prevajanja	6 - 30 m/s		0,5 - 2 m/s
pomen	hitra bolečina – mehanski, kemični dražljaji	temperaturni dražljaji	zakasnjena bolečina
lokalizacija bolečine	dobra		slaba

Ker vsa bolečinska vlakna začenjajo kot prosti živčni končiči, mora biti njihova izrazita občutljivost posledica posebnih membranskih receptorjev. Odkrit je bil receptor, ki veže kapsaicin. Izražen je v dorzalnih ganglijah. Vsebuje beljakovino TRP- transient receptor potential, ta skupina beljakovin je najverjetneje pretvornik za temperaturne zaznave. Za mehanske škodljive zaznave je bila pri živalih odkrita beljakovina, ki pripada posebni skupini natrijevih kanalov. Ob mehanskem draženju najverjetneje pride do sprememb citoskeletnih beljakovin, ki so povezane s kanali in ob tem do konformacijske spremembe in s tem spremembe prevodnosti kanalov, kar privede do spremembe membranske napetosti – nastanka receptorskega potenciala (transdukcija). Kot pri mehanoreceptorjih naj bi aktivacija transdukcijskih proteinov povzročila receptorski potencial, ki v primeru, da je nadprazen, povzroči nastanek akcijskega potenciala (transformacija) in njegovo skokovito prevajanje po aferentnem živcu proti CZS (7).

Transmisija – prenos dražljaja bolečine

Sekundarni nevron

Vlakna A-delta in C imajo celična telesa v segmentnih hrbtenjačnih ganglijah zadnjih korenin. Vstopajo v zadnji rog hrbtenjače. Zadnji rog hrbtenjače je zgrajen iz desetih plasti, ki jih po avtorju imenujemo Rexedove plasti. Po vstopu v hrbtenjačo se primarni bolečinski nevroni razvejijo in potujejo kratko razdaljo, 1-3 segmente navzgor ali navzdol po hrbtenjači, v t. i. Lissauerjevi coni. Nato se v t. i. substantii gelatinosi preklapijo na sekundarni nevron. Nevrotransmiterji v tej sinapsi so najpogostejše glutamat, substanca P in aspartat. Glutamat in substanca P se izločata iz končnih aksonov nociceptorjev (12). Glutamat in aspartat vzdružita t. i. receptorje NMDA (N-metil-D-aspartat) in AMPA (α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionat) na sekundarnem nevronu. Aktivacija receptorja NMDA lahko povzroči preobčutljivost – hiperalgezijo na spinalnem nivoju (7,13).

A-delta končujejo v lamini I, V in X, C vlakna pa v lamini I in II. To omogoča ločeno prevajanje signala navzgor v CZS, kar nam omogoča občutenje dveh vrst bolečine. V hrbtenjači potekajo možne interakcije z vlakni drugih senzornih vlaken in z descendentskimi vlakni. Sekundarni nevroni večinoma takoj križajo stran hrbtenjače – prehajajo na nasprotno stran. Potujejo po hrbtenjači po sprednji površini navzgor kot spinotalamični trakt do talamusa. Spinotalamično progo sestavljata dve progi:

1. lateralna spinotalamična proga (LSTP), ki je obsežnejša, delimo jo na:
 - neospinotalamično (NSTP)
 - paleospinotalamično (PSTP)
2. anteriorna spinotalamična proga (ASTP).

Po anteriorni progi potekajo informacije o grobem dotiku in pritisku, informacije po lateralni progi pa so bolj somatotopično organizirane. Vlakna iz križničnih (sakralnih) segmentov hrbtenjače potekajo najbolj dorzolateralno, v ventromedialni smeri pa se jim pridružijo vlakna iz ledvenih, prsnih in vratnih segmentov. To je v določenih okoliščinah klinično pomembno zaradi možnosti natančne lokalizacije kirurškega posega na hrbtenjači za odpravo kronične patološke bolečine.

NSTP sestavljajo predvsem vlakna sekundarnih nevronov iz I. in V. Rexedove plasti v hrbtenjači, ki imajo razmeroma majhna receptivna polja, kar prispeva k natančnejši lokalizaciji in razlikovanju hkratnih dražljajev. NSTP sestavlja neospinotalamični snop, spinocervikalni snop in polisinaptični snop dorzalnega roga hrbtenjače (14). Lokalizacija hitre bolečine je dobra, zlasti če so draženi tudi taktilni receptorji, ki se prevajajo po medialnem lemnisku (9). Nevroni, katerih vlakna sestavljajo PSTP, imajo večja receptivna polja. PSTP, ki je del lateralne spinotalamične proge, je precej zapletena, saj se preklaplja in oddaja kolaterale v retikularni formaciji, v podaljšani hrbtenjači, v ponsu, v periaqueduktalni sivini (periaqueductal grey – PAG) mezencefalona, v hipotalamusu, v intralaminarnih jedrih talamusa in v limbičnem sistemu (8).

Starejšo pot PSTP tvorijo paleospinotalamični, spinoretikularni, spinomezencefalični, spinoparabrahio-amigdaloidni, spinoparabrahio-hipotalamični in spinohipotalamični snop (14). Po starejši poti se prenaša počasna bolečina, v največji meri gre vzburjenje iz vlaken C. C vlakna verjetno izločajo tako glutamat kot substanco P. Glutamat je kratko delujoči nevrottransmitter, zato deluje samo nekaj milisekund. Substanca P se izloča mnogo počasneje, koncentracija narašča v sekundah, celo minutah. Bolečina po vbodu je najprej hitra, povzroči jo glutamat, substanca P pa daje bolj dolgotrajno občutje bolečine (9).

Lokalizacija počasne bolečine ni natančna (9).

Spinotalamična pot večinoma potuje navzgor po nasprotni strani hrbtenjače glede na vstopno mesto, ker drugi nevron takoj prehaja na drugo stran. Pot za zaznavanje dotika in vibracije - pot medialnega lemniska poteka po isti strani, po kateri vstopa dražljaj v hrbtenjačo. Pri poškodbi hrbtenjače od strani bolnik ne čuti bolečine na nasprotni strani, na isti strani pa ne čuti dotika, motorika je prizadeta na isti strani. Spinotalamična pot, zlasti neospinotalamični del lateralne proge, se končuje v ventropostrolateralnem jedru talamusa (VPL). Del vlaken paleospinotalamične proge se končuje v intralaminarnih jedrih talamusa.

Trigeminalna bolečinska pot

Zaznavanje bolečine in temperature iz obraza in glave poteka po 5. možganskem živcu - n. trigeminusu. Nekaj nitja vstopa tudi skupaj z n. facialisom, n. glosfaringikusom in n. vagusom. Po trigeminusu se prenaša tako zobobol kot glavobol. Ta vlakna nato descendirajo skozi možgansko deblo po spinalnem trigeminalnem traktusu. Spinalnemu trigeminalnemu traktusu se pridružijo tudi nekatera mehanoreceptivna vlakna. Preklop (sinapsa) primarnega na sekundarni nevron je v spinalnem jedru trigeminusa v možganskem deblu (analogno zadnjemu rogu hrbtenjače, kjer se preklapljajo nociceptorji iz telesa) (15).

Drugi nevron križa hrbtenjačo in poteka kot trigeminalni lemnisk proti talamusu. Vlakna iz spinalnega trigeminalnega jedra se deloma končujejo v ventralnem posteromedialnem (VPM) jedru talamusa.

Trigeminalni lemnisk in del spinotalamične poti se končujeta v retikularni formaciji in v PAG mezencefalona. Povezave z retikularno formacijo prenašajo aktivacijske signale v vse dele možganov in so pomembne za usmerjeno pozornost. Prav tako so pomembne povezave s hipotalamusom in limbičnim sistemom, kar pogojuje čustveno obarvanost bolečine. Nekatere od teh povezav so vzrok za počasno, pekočo, mučno bolečino.

Terciarni nevron - talamus in možganska skorja

Glavna struktura, ki sprejema, integrira in prenaša senzorične informacije, je talamus s številnimi jedri (16). Kot v hrbtenjači, so tudi v talamusu številne interakcije med nevroni z možno inhibicijo (12).

V talamusu so številne sinapse spinotalamičnega trakta in trigeminalnega lemniska. Nekateri aksoni končajo v VPL jedru, drugi v majhnih intralaminarnih jedrih talamusa. Iz talamusa gre terciarni bolečinski nevron v širše področje možganske skorje, mnogo širše kot gre terciarni nevron za mehanske zaznave iz medialnega lemniska.

Iz talamusa potekajo terciarni nevroni do možganske skorje v tri regije: v primarni somatosenzorični korteks, v sekundarni somatosenzorični korteks in v sprednji cingularni korteks (17).

Sekundarni nevroni, ki se končajo v PAG, v velikem obsegu pošiljajo nitje v limbični sistem. Limbični sistem je pomemben za čustveni odziv na bolečino. Zanimivo je, da odstranitev možganske skorje ne prepreči zaznavanja bolečine, onemogoči pa njeno lokalizacijo (8). Draženje somatosenzoričnega predela možganov, kamor se prenaša akutna bolečina, povzroči blago bolečino. Nasprotno pa prekinitev anterolateralnega kvadranta hrbtenjače na nasprotni strani kot je bolečina, bolečino odpravi. Poseg je hordotomija, zaradi novjših možnosti zdravljenja se skoraj ne uporablja več (9).

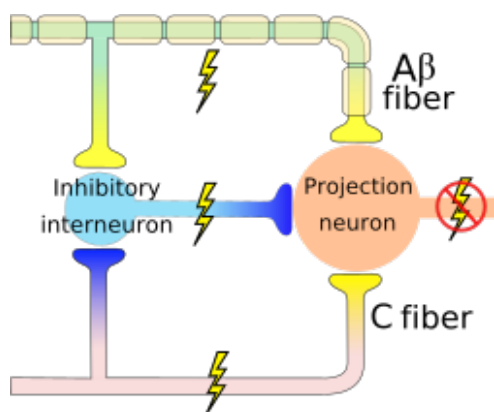
PSTP se večinoma končuje v možganskem deblu. Le 1/10 do 1/4 nitja nadaljuje pot do talamusa. Večina nitja konča v možganskem deblu v retikularnih jedrih podaljšane hrbtenjače, v ponsu in v mezencefalonu ter v PAG ob Sylvijevem akveduktu. Ta področja možganov so odgovorna za občutenje trpljenja ob bolečini. Živali, ki so jim odstranili višje predele možganov, so še vedno trpele ob bolečini. Lokacija počasne kronične bolečine je nenatančna. Nenatančna lokalizacija je posledica številnih sinaps in povezav na poti (9).

Modulacija – spreminjanje bolečinskega dražljaja

V zadnjem rogu hrbtenjače se nahajajo tudi internevroni, ki so vmesni člen med primarnim in sekundarnim nevronom in spremenijo signal primarnih nociceptorskih nevronov. Del primarnih nociceptivnih vlaken se končuje s sinapso z ekscitacijskimi internevroni. Ti so predvsem pomembni za takojšnji umaknitveni refleks ob škodljivem bolečinskem dražljaju. Bolečinski dražljaji so razen umaknitvenega refleksa povezani tudi z eferentnimi potmi vegetativnega živčevja. Akutno bolečino največkrat spremljajo znaki aktivacije simpatika. Predvsem visceralna bolečina pa pogosto aktivira parasimpatične eferentne poti in včasih lahko sproži vazovagalno sinkopo (8).

Aferentna modulacija bolečine – 'teorija vrat'

1960 sta Ronald Melzack in Patrick Wall postavila teorijo vrat. Predpostavila sta, da so določeni nevroni v zadnjem rogu hrbtenjače, ki prevajajo bolečinski dražljaj navzgor po spinotalamični poti, lahko vzburjeni tako z bolečinskimi aksoni kot tudi z debelejšimi senzoričnimi nebolečinskimi aksoni, ki sicer posredujejo informacijo o taktilnih zaznavah. Ti nebolečinski aksoni aktivirajo internevrone, ki zavrejo oziroma omilijo bolečinske signale, ki se prevajajo po anterolateralnem sistemu navzgor. Gre za inhibicijske internevrone, ki izločajo predvsem nevrottransmitterja GABA (gama-amino-maslena kislina) in glicin. GABA deluje tako presinaptično kot postsinaptično, tako da povzroči hiperpolarizacijo postsinaptične membrane (7,18). To je primarni mehanizem modulacije bolečinske poti, ki omogoča ublažitev ostre bolečine (19). Če torej na koži dražimo področje bolečine z nebolečinskimi dražljaji, lahko preprečimo prenos bolečinskih dražljajev iz hrbtenjače proti višjim centrom.



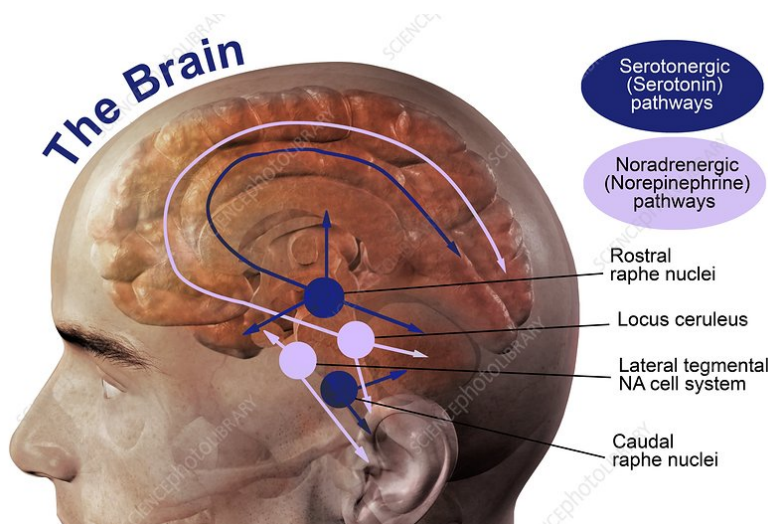
Slika 2: Ponazoritev teorije vrat, pri čemer nebolečinski dražljaji, ki se prevajajo po vlaknih Aβ z delovanjem na internevrone zavirajo prenos bolečinskih dražljajev
https://sl.wikipedia.org/wiki/Slika:Gate_control_A_firing.svg

Descendentna modulacija bolečine

Znano je, da lahko stres ali močna čustva povzročijo, da kljub veliki poškodbi bolečine ne občutimo. V zaviranje zaznavanja bolečine so vpleteni številni predeli CZS. V srednjih možganih je to PAG. Električna stimulacija tega dela sproži globoko analgezijo. PAG prejema impulze največ iz limbičnih predelov možganov (predeli, odgovorni za čustvovanje), kot so

periventrikularna jedra v hipotalamusu ob tretjem ventriklu in v manjši meri tudi medialni predel v hipotalamusu.

PAG pošilja največ descendentnih aksonov v jedra raphe (skupina jeter v možganskem deblu, sredi retikularne formacije), kjer je nevrottransmitter serotonin. Serotonin povzroči sproščanje enkefalinov iz nevronov v zadnjem rogu hrbtenjače. Enkefalin povzroči presinaptično in postsinaptično inhibicijo vstopnih vlaken C in A-delta, s čimer se zmanjša ali zavre prevajanje po bolečinski spinotalamični poti. Analgetični sistem lahko prepreči prenos številnih bolečinskih dražljajev ob vstopu v hrbtenjačo, vendar pa prepreči tudi umaknitvene reflekse. Sinje jedro (locus ceruleus) v ponsu izloča noradrenalin, ki tudi deluje analgetično (20).

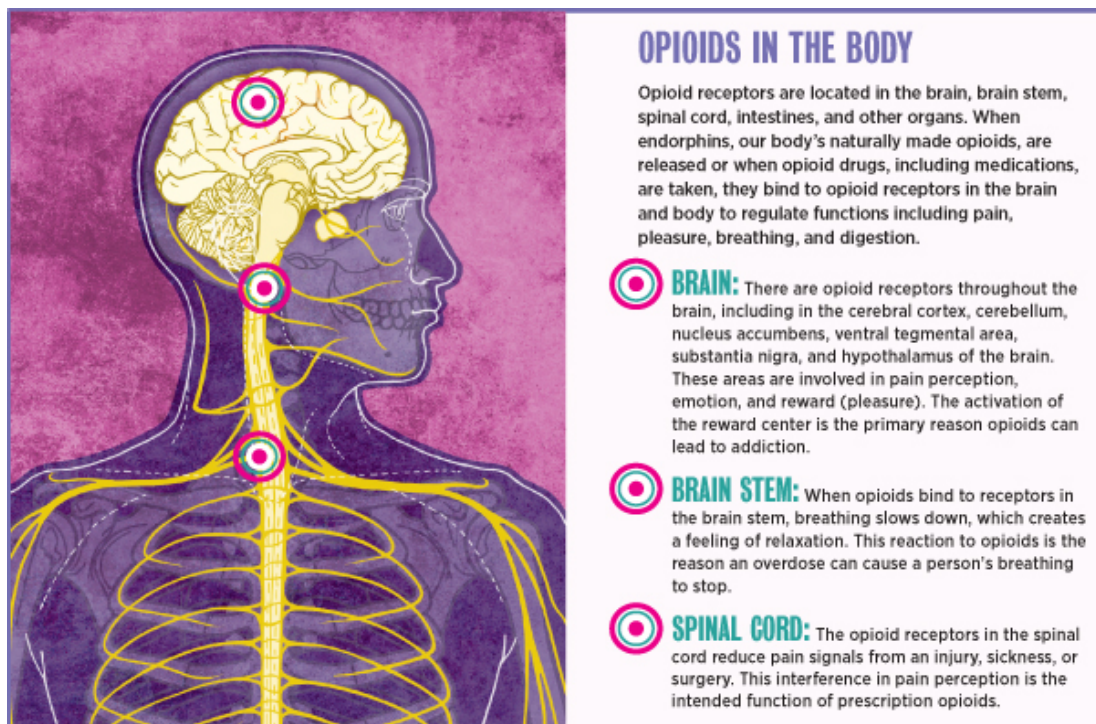


Slika 3: Serotoninergična in noradrenergična analgetična pot
<https://www.sciencephoto.com/keyword/caudal-raphe-nuclei>

Endogeni opianti - možganski opiatni sistem – endorfini in enkefalini

Na tem principu temelji eksogena analgezija z opiaty. Znanih je okrog 12 opiatom podobnih substanc v različnih delih živčnega sistema. Vsi so produkti razgradnje velikih molekul beljakovin. Bolj pomembni so: beta-endorfin, metenkefalin, leu-enkefalin in dinorfin. Dva enkefalina sta prisotna v možganskem deblu in v hrbtenjači. Beta-endorfin je prisoten v hipotalamusu in žlezi česariki. Dinorfin je prisoten skoraj v enakih področjih kot enkefalini, le v manjši meri (9).

Endogeni opianti so majhni proteini ali peptidi. Vežejo se na opioidne receptorje v možganih. Endorfini delujejo v različnih predelih možganov, najmočneje pa v PAG, nuclei raphe in v zadnjem rogu hrbtenjače. Sproščanje endogenih endorfinov lahko sproži placebo, akupunktura, hipnoza, pri otrocih materin poljub. Endogene opiate zavira nalokson (1).



Slika 4: Opioidi v telesu

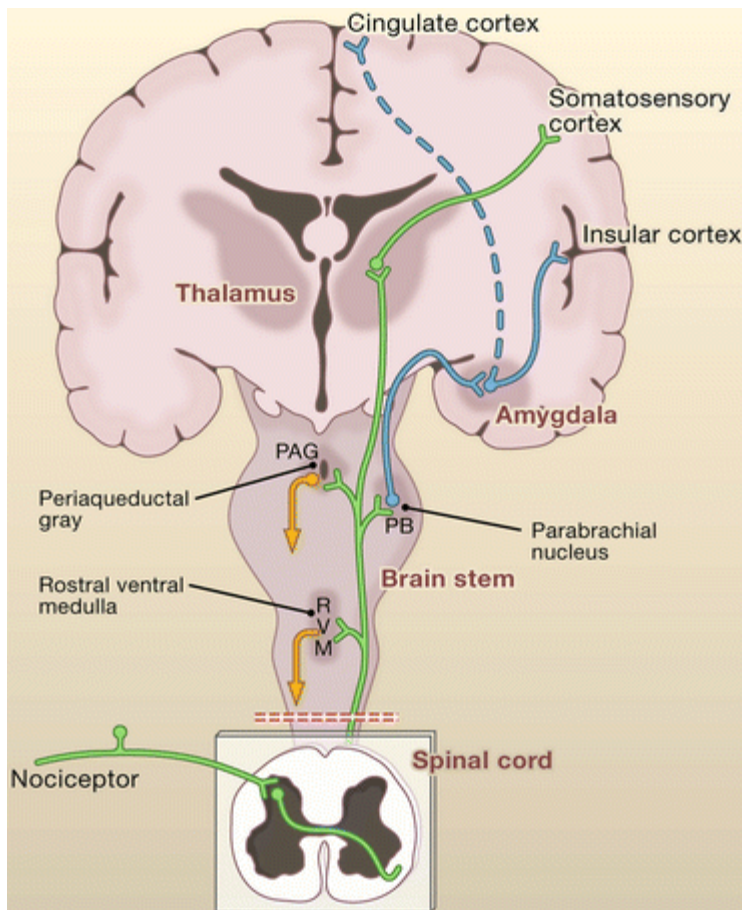
<https://headsup.scholastic.com/students/prescription-pain-medications-what-you-need-to-know/>

Razvoj zaznavanja bolečine

Pri plodu se nociceptorji in spinalni refleksi razvijejo prej kot talamokortikalne poti. Novorojenčki z anencefalijo in hidrocefalijo zaznavajo bolečino enako kot zdravi novorojenčki. Možgansko deblo in diencefalon omogočata reakcije na bolečino, za zaznavanje bolečine je v veliki meri odgovorna retikularna formacija. Prosti živčni končiči, ki so prvi člen pri zaznavanju bolečine, se začno razvijati v 7. tednu nosečnosti. Povezave med talamusom in skorjo se razvijajo med 23. in 30. tednom. Predpostavljajo, da je doživljanje bolečine možno okoli 26. tedna nosečnosti. Inhibitorni modulatorski mehanizmi se razvijejo kasneje. Zato je fetus zelo občutljiv na bolečinske impulze (21,22).

Mehanizem občutenja bolečine in modulacija bolečine

Enaka aktivnost nociceptorjev ne povzroči vedno in pri vseh enake zaznave bolečine. V limbični korteks in v sprednji cingularni korteks prihajajo čustvene informacije in spomin na boleče izkušnje, kar se preplete z bolečinsko informacijo (14). Občutenje bolečine je različno od same zaznave bolečine, ker so v proces vključeni projekcijski nevroni, ki prenašajo dražljaj skozi parabrahialno jedro možganskega debla še v predele limbičnega sistema (cingularni korteks, inzula, amigdal, hipokampus), ki je odgovoren za čustvovanje (7,10,11).



Slika 5: Bolečinske poti (zeleno), poti za descendentno modulacijo bolečine (rumeno) ter povezave z limbičnim sistemom (modro).

https://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-3474-4_32

Običajno nocicepciji sledi zaznava bolečine. Obstajajo pa izjeme, ko zaznave bolečine ni kljub obsežni poškodbi (vojak na fronti). Obratno lahko zaznava bolečine obstaja brez fizične poškodbe, kot je to pri funkcionalnih bolečinskih sindromih (23).

V ozadju zaznavanja bolečine so številni psihološki procesi. Pozorno osredotočanje na boleč občutek in njegov vir lahko poveča bolečo izkušnjo. Na primer pri bolnikih s somatsko preobremenjenostjo in hipohondrijo je ugotovljeno, da se preveč ukvarjajo s telesnimi občutki, kar jim poveča občutenje bolečine. Podobno lahko drugi dejavniki, kot so kognitivna ocena pomena občutka, čustvene in psihofiziološke reakcije, avtogeni trening, hipnoza, pričakovanja in sposobnosti obvladovanja, vplivajo na zmanjšanje občutenja bolečine (24).

Vrste bolečine

Značilnosti bolečine lahko kažejo na patološki proces, ga opredelijo in nam pomagajo pri diagnozi.

Akutna bolečina: na mestu lokalne poškodbe tkiva se vzdražijo nociceptorji, poškodovano tkivo izloča snovi, ki dodatno dražijo nociceptorje (4,5,7,10).

Kronična bolečina: dolgotrajna bolečina je pogosto povezana s stanji (npr. sladkorna bolezen, artritis in rast tumorja), ki potencirajo kronično vnetje tkiva ali spremembo lastnosti perifernih živcev (nevropatska bolečina). Zunanji dejavniki, kot so stres, čustva in okolje, povečajo intenzivnost in obstojnost bolečine (4,5,7,10).

Somatska bolečina: je lahko akutna ali kronična, aktivirajo jo nociceptorji v kožnih ali globokih tkivih. V primeru kožne somatske bolečine, na primer pri rezu kože, je opisana kot ostra ali pekoča in je dobro lokalizirana. V primeru somatske bolečine, ki izhaja iz globokih

tkiv, kot so sklepi, kite in kosti, je opisana kot bolj utripajoča in je manj lokalizirana (4,5,7,10,25).

Visceralna bolečina

Obsežna poškodba visceralnih organov redko povzroča bolečino. Kirurg lahko prereže črevo, ne da bi bolnik občutil bolečino. Obratno pa vsak dražljaj, ki povzroči difuzno stimulacijo živčnih končičev, lahko povzroči močno bolečino. Tak dražljaj je lahko ishemija, kemični dražljaji, spazem gladkih mišic, pretirano raztezanje votlih organov. Bolečina se prenaša po tankih C vlaknih, zato je slabo locirana in povzroča kronično trpečo bolečino.

Ishemija povzroči bolečino zaradi nastanka razgradnih produktov tkivne poškodbe, kot so bradikinin, proteolitični encimi. Kemični dražljaji so lahko vdor želodčnega soka v trebušno votlino. Bolečina je lahko spastična, možno zaradi mehanske stimulacije živčnih končičev ali zaradi zmanjšane oskrbe mišic s krvjo in posledične ishemije. Pogosto so bolečine v obliki krčev zaradi peristaltičnih valov. Nekateri organi, kot so jetra in pljučno tkivo, so povsem neoživčeni z bolečinskimi vlakni. Parietalne ovojnice pa so oživčene, draženje bolečinskih vlaken povzroča dobro locirano bolečino, ker gre za prevajanje po vlaknih A-delta.

Prenesena bolečina

Bolniki pogosto navajajo bolečino daleč od tkiva, ki je vzrok bolečine. Bolečina iz visceralnih organov se projicira na kožo. Nastane zaradi vstopa visceralnih bolečinskih vlaken v isti segment hrbtenjače kot vstopa nitje iz kože (dermatom). V zadnjem rogu hrbtenjače ima bolečinsko in taktilno nitje iz kože isto sinapso na sekundarni nevron. Nekaj nitja se prenese skupaj proti možganom, bolnik zazna bolečino na koži.

Lokalizacija bolečine iz visceralnih organov

Je težko določljiva, ker naši možgani ne poznajo lokacije notranjih organov in zato, ker se impulzi prenašajo po dveh različnih poteh v CZS, po pravi visceralni poti in po parietalni poti. Prava visceralna bolečina se prenaša preko bolečinskih visceralnih živčnih snopov. Gre za preneseno bolečino na telesno površino, ki je lahko daleč od obolelega organa. Obratno pa se občutja iz parietalnih ovojnic prenašajo direktno po spinalnih živcih v hrbtenjačo, občutja te bolečine precej ustrezajo obolelemu področju.

Lokalizacija prenesene bolečine po visceralni poti

Kadar je visceralna bolečina prenesena na površino telesa, jo bolnik običajno lokalizira v dermatom, iz katerega se je organ embrionalno razvil, ne pa nujno tja, kjer se organ sedaj nahaja. Primer je ishemična srčna bolečina, ki seva v roko in ramo. Srce se je namreč embrionalno razvilo iz C3 do Th 5 segmenta.

Zanimiva je bolečina pri vnetju slepiča. Bolečinska vlakna potekajo najprej iz slepiča po visceralnih bolečinskih vlaknih v simpatičnih živčnih snopih in vstopajo v hrbtenjačo na nivoju prsnih vretenc Th 10 in Th 11. Občutje bolečine je okoli popka, kot boleči krči. Ko pride do draženja parietalnega peritoneja, bolnik čuti ostro bolečino nad prizadetim peritonejem, v spodnjem desnem kvadrantu trebuha.

Nevropatska bolečina

Bolečina se včasih pojavi brez draženja nociceptorjev. Najpogosteje nastane po poškodbi perifernega ali CZS, ki je vpleteno v prenos bolečinskih informacij. Bolečini, ki nastane zaradi poškodbe živčnih struktur, rečemo nevropatska bolečina. Lahko je periferna ali centralna.

Kavzalgija se lahko razvije po poškodbi perifernega živca. Čeprav je poškodba že zaceljena, je področje, ki ga oživčuje prizadeti živec, še boleče. Deloma je kavzalgija povzročena s spontano aktivnostjo nevronov v dorzalnih ganglijih, kar je najverjetneje povezano s povečanim številom

("up-regulacijo") natrijevih kanalčkov. Včasih je bolečina povezana s simpatično aktivnostjo, zlasti v ganglijih zadnje korenine spinalnega živca. Spremlja jo lahko "up-regulacija" adrenoreceptorjev v primarnem aferentnem nevronu. Fantomska bolečina lahko sledi travmatski amputaciji uda, kjer uda ni več, bolnik pa vseeno občuti močne bolečine v predelu, kjer je ud nekoč bil. Najverjetneje je pri tej bolečini vpleten t.i. bolečinski spomin. Lezija talamusa ali lezija spino-talamo-kortikalne poti lahko povzroči centralno bolečino. To je močna, spontana bolečina.

Zaključek

Bolečina je fiziološka senzorična funkcija, ki je potrebna za preživetje. Namenjena je zaščititi posameznika pred poškodbo. Kadar občutenje postane nenormalno in se razvije v kronično naravo, pa ogroža bolnika in močno vpliva na kakovost življenja. Za optimizacijo zdravljenja bolečine je potrebno razumeti anatomijo in fiziologijo bolečine, da lahko razvijamo in uporabljamo ciljne terapije. Poznavanje mehanizmov in bolečinskih poti pomaga pri iskanju terapij, ki preprečujejo razvoj kronične bolečine in njene posledice.

Literatura

1. Bear M, Connors B, Paradiso M. *Neuroscience: Exploring the Brain*. 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
2. Morrison I, Perini I, Dunham J. Facets and mechanisms of adaptive pain behavior: predictive regulation and action. *Frontiers in human neuroscience*. 2013;(7): p. 755.
3. Cooke DF, Graziano MS. Defensive movements evoked by air puff in monkeys. *Journal of Neurophysiology*. 2003; 90(5): p. 3317-3329.
4. Raffaelli W, Arnaudo E. Pain as a disease: an overview. *Journal of pain research*. 2007;(10): p. 2003.
5. Loeser JD, Melzack R. Pain: an overview. *The lancet*. 1999; 353(9164): p. 1607-1609.
6. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, editors. *Handbook of Clinical Anesthesia*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001.
7. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell*. 2009; 139(2): p. 267-284.
8. Ribarič S. *Temelji patološke fiziologije*. 2nd ed. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo; 2011.
9. Hall JE. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 12th ed.: Saunders/Elsevier; 2011.
10. Venkatachalam K, Montell C. TRP channels. *Annu. Rev. Biochem.* 2007;(76): p. 387-417.
11. Besson JM. The neurobiology of pain. *The Lancet*. 1999; 353(9164): p. 1610-1615.
12. Robinson K, Lang E. The nervous system. In Koeppen BM, Stanton A. *Berne & Levy Physiology*. 6th ed.: Elsevier; 2010. p. 53-230.
13. Hewitt DJ. The use of NMDA-receptor antagonists in the treatment of chronic pain. *Clin J Pain*. 2000; 16(2 Suppl): p. S73-9.
14. Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Res*. 2004; 1000(1-2): p. 40-56.
15. Koeppen BM. *Berne & Levy Physiology*. 6th ed.: Elsevier (A Division of Reed Elsevier India Pvt. Limited); 2008.
16. Campbell WW. *DeJong's the Neurologic Examination*. 7th ed.: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
17. Jones RH, Burns T, Aminhoff M, Pomeroy S. *The Netter Collection of Medical Illustrations: Nervous System, Volume 7, Part II - Spinal Cord and Peripheral Motor and Sensory Systems*. 2nd ed.: Elsevier; 2013.
18. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience: Exploring the Brain*. 3rd ed.: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

19. Braz J, Solorzano C, Wang X, Basbaum A. Transmitting Pain and Itch Messages: A Contemporary View of the Spinal Cord Circuits that Generate Gate Control. *Neuron*. 2014; 82(3): p. 522-536.
20. Lee SJ, Ralston HJP, Drey EA, Partridge JC, Rosen MA. Fetal pain: a systematic multidisciplinary review of the evidence. *Jama*. 2005; 294(8): p. 947-954.
21. Glover V, Fisk NM. Fetal pain: implications for research and practice. *An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1999; 106(9): p. 881-886.
22. Anand KJ, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med*. 1987; 317(21): p. 1321-1329.
23. Garland EL. Pain processing in the human nervous system: a selective review of nociceptive and biobehavioral pathways. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2012; 39(3): p. 561-571.
24. Hansen G, Streltzer J. The psychology of pain. *Emerg Med Clin North Am*. 2005; 23(2): p. 339-348.
25. Sikandar S, Dickenson AH. Visceral pain—the ins and outs, the ups and downs. *Current opinion in supportive and palliative care*. 2012; 6(1): p. 17.

PSIHOLOŠKI VIDIKI BOLEČINE TER OCENJEVANJE BOLEČINE

Gorazd Požlep

Izvelek

Bolečina je zelo kompleksna čutna in čustvena izkušnja, na katero zraven bioloških vplivajo tudi psihološki in socialni dejavniki. Bolečina je sicer res posledica poškodbe tkiva, vendar pa na njeno zaznavo vplivajo tudi psihološki dejavniki, ki se odražajo v ocenjevanju in dojemanju notranjih fizioloških pojavov.

Abstract

Pain is a very complex sensory and emotional experience that is influenced by biological and psychological as well as social factors. Although pain is indeed the result of tissue damage, its perception is also influenced by psychological factors, which are reflected in the evaluation and perception of internal physiological phenomena.

Uvod

Bolečina je čutna in čustvena izkušnja, na njen nastanek in doživljanje zraven bioloških vplivajo tudi psihični in socialni dejavniki.

Bolečina je lahko pokazatelj poškodbe tkiva, lahko pa se pojavi tudi v odsotnosti poškodbe, oziroma je nesorazmerna z dejansko poškodbo tkiva. Stopnja bolečine in onesposobljenosti, ki se pojavi v povezavi s podobno poškodbo tkiva, se med posamezniki razlikuje, obstajajo tudi individualne razlike v odzivu na lajšanje bolečine. Bolečine ne smemo enačiti z nocicepcijo. Preden začnemo bolečino lajšati, jo izmerimo. Za merjenje akutne bolečine so primerne enodimenzionalne lestvice.

Psihološki vidiki bolečine

Eden prvih, ki je postavil okvir za obravnavo bolečine po biopsihosocialnem modelu bolezni, je bil Engel (1).

Biopsihosocialni modeli bolečine temeljijo na predpostavki, da so vedenjski procesi posredovani preko nevrobioloških procesov in da eni na druge lahko vplivajo.

Biološki dejavniki se kažejo kot fiziološke in nevrofiziološke spremembe v telesu, psihološki dejavniki pa se odražajo v ocenjevanju in dojemanju notranjih fizioloških pojavov (2).

Na to ocenjevanje in dojemanje vplivajo tudi socialni dejavniki in okolje, kar se lahko manifestira kot nepredvidene ojačitve bolečine (3). Model tudi predvideva, da psihološki in socialni dejavniki vplivajo na biološke procese in možganske strukture, ki lahko vzdržujejo ali poslabšajo doživljanje bolečine (4).

Psihološki dejavniki, ki vplivajo na doživljanje bolečine, vključujejo procese pozornosti in druge kognitivne procese (npr. učenje, način razmišljanja, prepričanja, razpoloženje), vedenjske odzive in interakcije posameznika z okoljem. Pomembno je, da je psihološke dejavnike, ki prispevajo k bolečinski izkušnji (akutne ali kronične), mogoče spremeniti in tako vplivati na posameznikovo doživljanje bolečine (5).

Pozornost

V zvezi z bolečino je pozornost obravnavana kot aktiven proces in primarni mehanizem, s katerim nocicepcija dostopa do zavedanja in moti trenutno aktivnost (6). Stopnja, do katere lahko bolečina prekine pozornost, je odvisna od dejavnikov, kot so intenzivnost bolečine,

hitrost njenega nastanka, nepredvidljivost, stopnja zavedanja informacij, ki prihajajo iz telesa, potencialne nevarnosti, katastrofično razmišljanje, prisotnosti čustvenega vzburjenja, trenutnih zahtev okolja (kot je opravljanje določenih nalog) in čustvenega pomena, ki ga ima bolečina (5).

Učenje

Številne raziskave na zdravih prostovoljcih so pokazale, da je ocena jakosti bolečine lahko pogojena s potencialnimi posledicami, kar se lahko odraža v nekaterih objektivno merljivih parametrih, kot so prevodnost kože, izraz obraza (grimasiranje) in tudi kortikalnimi odzivi. Skupaj te raziskave podpirajo tezo, da doživljanje bolečine ni samo posledica nocicepcije temveč lahko na bolečinsko izkušnjo vplivajo tudi dogodki iz okolja (7,8).

Prepričanja in miselni procesi

Empirični dokazi podpirajo tudi vlogo strahu pred bolečino pri njenem zaznavanju. Zaradi bolečine se pojavi tudi strah pred gibanjem, kar lahko v končni fazi privede do onespособljenosti bolnika in posledično še močnejše bolečine (9). Raziskave narejene na različnih bolnikih so potrdile le, da so načini razmišljanja zelo pomembni pri doživljanju bolečine. Katastrofično razmišljanje je pogostejše povezano z močnejšo bolečino, zato imajo bolniki s katastrofičnim razmišljanjem po operacijah močnejšo bolečino (10).

Depresivnost in tesnoba

Večkrat je bilo ugotovljeno, da tudi tesnoba in depresija prispevata k bolečinski izkušnji. Vplivata tako na akutno kot kronično bolečino. Tesnoba je eden najpomembnejših napovednih dejavnikov za pojavnost močne pooperativne bolečine (11). Dokazana je tudi povezanost med perzistentno bolečino v kolenu in depresijo (12).

Ocenjevanje bolečine

Bolečino težko merimo objektivno, meritve temeljijo na samooceni. Opravljati je potrebno redne in ponavljajoče se meritve bolečine in njenega vpliva, saj lahko samo tako ocenimo ustreznost analgetičnega zdravljenja. Pogostost ocenjevanja je odvisna od trajanja in jakosti bolečine, bolnikovih potreb, vrste analgezije in operacije. Dobro je, če bolečino ocenimo v mirovanju in med gibanjem (13).

Poznamo enodimenzionalne in večdimenzionalne bolečinske lestvice. Od enodimenzionalnih ki so enostavne, najpogostejše uporabljamo vizualno analogno lestvico (VAL) ali pa številčno kategorično lestvico (ŠKL). Redkeje uporabljamo opisne lestvice. Največkrat so štiri ali petstopenjske, bolnik bolečino opiše z besedami kot blaga, srednje močna, zelo močna in neznosna. Pri ocenjevanju akutne bolečine so enodimenzionalne lestvice dovolj zanesljive, pri kronični bolečini pa raje uporabljamo večdimenzionalne lestvice.

Zaključek

Danes obstaja soglasje, da je bolečina individualna večdimenzionalna izkušnja, na njen nastanek pa zraven bioloških vplivajo tudi psihološki in socialni dejavniki. Kako bomo doživljali bolečino ni odvisno samo od poškodbe tkiva, temveč tudi od naših prejšnjih bolečinskih izkušenj, naših prepričanj in pričakovanj, razpoloženja in tudi sposobnosti kako se znamo spopasti z bolečino. Pri zdravljenju, oziroma lajšanju moramo imeti v mislih vse našete dejavnike. Za kvalitetno lajšanje je bolečino potrebno tudi ocenjevati.

Literatura

1. Engel CL. *The need for a new medical model: a challenge for biomedical science*. *Science* 1997;196: 129–36.
2. Turk DC et al. *Chronic Pain and Depression*. *Pain* 1995;vol 61:93-101.
3. Flor H. *Psychological pain interventions and neurophysiology: implications for a mechanism-based approach*. *Am Psychol* 2014; 69(2): 188–96.
4. Turk DC & Monarch ES. *Biopsychosocial perspective on chronic pain*. In: *Psychological approaches to pain management: A practitioner's handbook* edn.2008; Turk DC and Gatchel RJ (eds). The Guilford Press. 3-24
5. Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W et al. *The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain*. *Pain* 2019; 160(1): 28-37.
6. Eccleston C & Crombez G. *Pain demands attention: a cognitive-affective model of the interruptive function of pain*. *Psychol Bull* 1999; 125(3): 356–66.
7. Jolliffe CD & Nicholas MK. *Verbally reinforcing pain reports: an experimental test of the operant model of chronic pain*. *Pain* 2004; 107(1-2): 167–75.
8. Flor H, Knost B & Birbaumer N. *The role of operant conditioning in chronic pain: an experimental investigation*. *Pain* 2002; 95(1–2): 111–18.
9. Leeuw M, Goossens ME, Linton SJ et al. *The fear-avoidance model of musculoskeletal pain: current state of scientific evidence*. *J Behav Med* 2007; 30(1): 77–94.
10. Pavlin DJ, Sullivan MJ, Freund PR et al. *Catastrophizing: a risk factor for postsurgical pain*. *Clin J Pain* 2005; 21(1): 83– 90
11. Ip HY, Abrishami A, Peng PW et al. *Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review*. *Anesthesiology* 2009; 111(3): 657–77
12. Phyomaung PP, Dubowitz J, Cicuttini FM et al. *Are depression, anxiety and poor mental health risk factors for knee pain? A systematic review*. *BMC Musculoskelet Disord* 2014; 15: 10.
13. Brevik H et al. *Assessment of Pain*, *Br. J Anesth* 2008; jul;101(1):17-24

OPIOIDNI ANALGETIKI

Iztok Potočnik

Izvleček

Opioidi so snovi, ki v centralnem živčnem sistemu (CŽS) in drugje v organizmu delujejo na opioidne receptorje (μ , κ in δ) in s tem povzročajo učinke podobne morfiju.

V klinični praksi se uporabljajo predvsem za lajšanje bolečin, vključno z anestezijo. Druge medicinske uporabe vključujejo zdravljenje driske, nadomestno zdravljenje za odvajanje od opioidov in zaviranje kašlja. Pogosto se tudi zlorablja za doseganje evforičnega učinka in pri odtegnitvah od posameznih podvrst opioidov.

Opioide delimo na šibke in močne, na antagoniste, delne antagoniste-agoniste in antagoniste.

Najbolj uporabljena šibka opioida sta tramadol in kodein, močni opioidi pa morfin, oksikodon, hidromorfon, tapentadol in fentanil. Močni opioidi se največ uporabljajo za zdravljenje rakave bolečine, saj povzročajo toleranco ter fizično in psihično odvisnost.

Pri uvajanju moramo opioid vedno titrirati, kar je najlažje s pomočjo morfinskih kapljic.

Vedno zdravimo osnovno bolečino in prebijajočo bolečino.

Tudi na urgenci uporabljamo multimodalni pristop za zmanjšanje potrebe po opioidih.

Abstract

Opioids are substances that act on opioid receptors (μ , κ and δ) in the central nervous system (CNS) and elsewhere in the organism, causing effects similar to morphine.

In clinical practice they are primarily used for pain relief, including anesthesia. Other medical uses include treatment for diarrhea, opioid replacement therapy and cough suppression. They are also often abused to achieve an euphoric effect and to prevent withdrawal.

Opioids are divided into weak and strong, antagonists, partial antagonists and agonists.

The most commonly used weak opioids are tramadol and codeine, while powerful opioids are morphine, oxycodone, hydromorphone, tapentadol and fentanyl. Powerful opioids are most commonly used to treat cancer pain, causing tolerance, because they can cause physical and psychological dependence.

When introducing, an opioid should always be titrated, which is easiest with the help of morphine drops.

Always should be treated basic pain and breakthrough pain.

Multimodal approach is also used in the emergency medicine to lower the need of using opioids.

Uvod

Opioidi so snovi, ki v centralnem živčnem sistemu (CŽS) in drugje v organizmu delujejo na opioidne receptorje (μ , κ in δ) in s tem povzročajo učinke podobne morfiju (1).

Obstajajo tri glavne skupine opioidnih receptorjev: μ , κ , δ (μ , κ in δ), čeprav so jih doslej našli do sedemnajst in vključujejo receptorje ϵ , ι , λ in ζ (Epsilon, Iota, Lambda in Zeta). Sigma receptorji se več ne štejejo med opioidne receptorje, saj nalokson ne prepreči delovanja opioida na njih. Obstajajo podtipi posameznih skupin receptorjev (2,3).

Opioidi delujejo še preko opioid-receptor-like receptorjev (ORL). Ti receptorji imajo vlogo pri bolečini in razvoju tolerance na μ receptorjih. Delujejo preko G proteina in GABA sistema (1,2,3).

Farmakodinamični učinek je odvisen od tega, na kateri receptor se učinkovina veže in ali deluje agonistično ali antagonistično. Supraspinalne analgetične lastnosti opioidnega agonista morfina

so posredovane z aktivacijo receptorja μ 1; dihalna depresija in fizične odvisnosti z receptorjem μ 2; sedacija in spinalna analgezija preko receptorja κ (2,3).

V klinični praksi se uporabljajo predvsem za lajšanje bolečin, vključno za anestezijo. Druge medicinske uporabe vključujejo zdravljenje driske, nadomestno zdravljenje za motnje uporabe opioidov in zaviranje kašlja. Pogosto se tudi zlorabljajo za doseganje evforičnega učinka in pri odtegnitvah od posameznih podvrst opioidov (1,4).

Opioide delimo na šibke in močne. Izjemno močni opioidi, kot je karfentanil, so odobreni samo za uporabo v veterinarski medicini. Opioidna zdravila vključujejo delne agoniste, kot so antidiaroički (loperamid), in antagonisti, kot je nalokson za zdravljenje zaprtja z opioidi. Ti ne prehajajo krvno-možganske pregrade, vendar lahko izrinejo druge opioide iz vezavnih mest na istih receptorjih (1,5).

Glavni neželeni učinki opioidov so sedacija, depresija dihanja, slabost, bruhanje, zaprtje, potenje, zmedenost, vrtoglavica, akutna retenca urina, srbenje kože, hiperalgezija in alodinija (5).

Opioidi delujejo tako, da se vežejo na opioidne receptorje, ki jih najdemo predvsem v CŽS ter v prebavnem traktu (1,2).

Šibki opioidi

Pri šibkih opioidih moramo upoštevati predpisane najvišje dnevne odmerke, ker lahko povzročijo nezaželenе učinke kot so vrtoglavica, slabost, bruhanje, zaspanost in zaprtje (5). Pri zdravljenju karcinomske bolečine jih zelo redko uporabljamo, ker imajo glede na pogostnost stranskih učinkov prešibko delovanje.

Med šibke opioide prištevamo tramadol in kodein. Obstajajo pripravki tramadola kombiniranega s paracetamolom. Obe obliki obstajata v kratkodelujoči in dolgodelujoči obliki (5).

Tramadol

Tramadol se uporablja za zdravljenje srednje hudih do hudih bolečin (Tabela 1) (5). Poleg tega ima tudi antitusični učinek.

Tramadol deluje kot neselektivni čisti μ , δ in κ agonist opioidnih receptorjev (ima večjo afiniteto za μ receptorje), zaviralec ponovnega prevzema noradrenalina in zveča sproščanje serotonina v centralnem živčnem sistemu.(6)

Njegove kontraindikacije so sledeče: preobčutljivost, akutna zastrupitev s psihotropnimi snovmi, zdravljenje z monaminoooksidaznimi (MAO) zaviralci, epilepsija zdravljena z antiepileptiki in nadomestno zdravljenje odvisnosti od narkotikov. Izogibamo se ga tudi v visokih odmerkih pri nosečnicah. V materino mleko se izloči zelo malo tramadola (0,1 %). (6) V nasprotju z morfinom ima široko terapevtsko območje, v katerem ne povzroča depresije dihanja in manj vpliva na peristaltiko. Njegovi učinki na obtočila so zelo blagi. V primerjavi z morfinom ima 6-10x manjšo učinkovitost. (5,6)

Pri otrocih ga dajemo v odmerku 2 mg/kg do 8 mg/kg. Varnostni profil tramadola pri odraslih in pediatrični populaciji starejši od 1 leta je bil podoben.(6)

Tabela 1. Zdravljenje srednje močne bolečine s tramadolom

ZDRAVILO	Peroralni odmerek	Maks. dnevni odmerek	Uporaba
Tramadol- Kratkodelujoča oblika	50 mg/6-8 ur	400 mg	titracija dolgodelujočega tramadola, zdravljenje prebijajoče nekarinomske bolečine
Tramadol- Dolgodelujoča oblika	100 mg/12 ur	400 mg	Zdravljenje stabilne srednjemočne bolečine Npr. pooperativno zdravljenje
Tramadol+Paracetamol- Kratkodelujoča oblika	37,5/325 mg /8 ur	300/2600 mg	Titracija prebijajoče nekarinomske bolečine
Tramadol+Paracetamol- Dolgodelujoča oblika	75/650 mg/12 ur	300/2600 mg	Zdravljenje stabilne srednje močne nekarinomske bolečine Npr. pooperativno zdravljenje

Učinek prvega prehoda skozi jetra je majhna, zato je njegova biorazpoložljivost po peroralnem vnosu 70%. Najvišjo koncentracijo (C_{max}) v plazmi doseže približno 5 ur po zaužitju. Presnavlja se s pomočjo NO demetilacije, 90% se ga izloči skozi ledvice. Njegov razpolovni čas (t_{1/2}) je 6 ur (6).

Njegova presnova in izločanje se upočasni pri ledvičnih in jetrnih bolnikih.

Kodein

Kodein se redko uporablja za zdravljenje bolečine, uporabljamo ga predvsem za umirjanje suhega, dražečega in neproduktivnega kašlja.

Močni opiodi

Močne opioide uporabljamo predvsem pri bolnikih z rakavo bolečino, saj imajo le-ti največkrat hudo bolečino, katere mehanizem je zelo kompleksen (Tabela 2) (5).

Morfin

Morfin je fenantrenski alkaloid. Pridobivajo ga iz opijskega maka. Ima opioidne agonistične lastnosti z izrazito afiniteto na μ receptore (6).

Ima veliko stranskih učinkov.

Njegovi centralni učinki so analgezija, antitusični učinek, sedacija, anksioliza, respiratorna depresija, mioza, antidiuretični učinek, slabost in bruhanje ter blagi hipotenzivni in bradikardni učinek (6).

Njegovi periferni učinki so zaprtje, konstrikcija vseh sfinktrov, povečan tonus mehurja, zapoznelo praznjenje želodca, rdečica kože, urtikarija, pruritus (zaradi sproščanja histamina), bronhospazem (pri astmatikih), učinek na os hipofiza-hipotalamus in posledično zmanjšano hormonsko delovanje (5,6).

Posebna pozornost je potrebna pri zmanjšanju delovanju ledvic, takrat uporabimo manjše odmerke kratkodelujočega morfina (5).

Ima tudi učinke na imunski sistem (6).

Tabela 2. Zdravljenje hude bolečine z močnimi opioidi

ZDRAVILO	Odmerek	Maks. dnevni odmerek	Uporaba
MORFIN	10-20 mg/4 ure	/	Titracija, zdravljenje prebijajoče bolečine.
MORFIN dolgodelujoč	60-90 mg/12 ur	/	Zdravljenje hude bolečine
METADON	10-30 mg/6-8 ur	/	Zdravljenje hude bolečine, odvajanje od opioidov
OKSIKODON dolgodelujoč	10-40 mg/12 ur	/	Zdravljenje hude bolečine
OKSIKODON+ NALOKSON	10/5-40/20 mg/12 ur	/	Zdravljenje hude bolečine pri bolniku z zaprtjem
HIDROMORFON dolgodelujoč	8 mg/12 ur	/	Zdravljenje hude bolečine
HIDROMORFON OROS dolgodelujoč	16 mg/24 ur	/	Zdravljenje hude bolečine
TAPENTADOL dolgodelujoč	100-200 mg/12 ur	250 mg/12 ur	Zdravljenje hude bolečine, pri bolnikih z blagim zaprtjem, nevropatska bolečina
FENTANIL kratkodelujoč	100-200 mcg do 4x/dan	800 mcg 4X/dan	Zdravljenje hude prebijajoče bolečine
FENTANIL transdermalni	50 mcg/72 ur	/	Zdravljenje hude bolečine
BUPRENORFIN transdermalni	70 mcg/96 ur	2x 70 mcg/96 ur	Zdravljenje hude bolečine

Morfin predstavlja zlati standard za zdravljenje močne bolečine. Z njim primerjamo analgetične in neželene učinke drugih opioidov. Kratkodelujočega uporabljamo za titracijo dnevnega odmerka dolgodelujočega opioida in za zdravljenje prebijajoče bolečine. Optimalna pot vnosa je per os, lahko ga dajemo tudi pod jezik, ampak moramo upoštevati manjšo absorpcijo. Dajemo ga tudi v analgetične mešanice za podkožno aplikacijo (5).

Dolgodelujočega praktično ne uporabljamo več, ker imamo učinkovitejše pripravke z manj stranskimi učinki.

Kratkodelujočega uporabljamo v obliki tablet ali kapljic in je indiciran za lajšanje prebijajočih hudih bolečin.

Začetek njegovega delovanja je po 30-90 min, trajanje 4-6 ur. Pri subkutanem in intramuskularnem dajanju je začetek delovanja hitrejši - 15 do 30 min, trajanje delovanja pa enako dolgo. Pri epiduralni uporabi je trajanje delovanja 12 ur, pri intratekalni pa še daljše - zaradi hidrofilnosti namreč dolgo ostane v spinalnem likvorju (5,6).

Kontraindikacije so sledeče: preobčutljivost, ileus, akutni abdomen in zdravljenje z MAO inhibitorji - najmanj 2 tedna po zadnjem zaužitju MAO (6).

Ima pogoste psihiatrične stranske učinke kot so zmedenost in nespečnost. Povzroča lahko glavobol, omotico, somnolenco. Pri dolgotrajni uporabi lahko povzroči hiperalgezijo in

alodinijo, na kar moramo pomisliti pri pojavljanju hujše bolečine pri višanju odmerka. Povzroča tudi navzeo, lahko bruhanje, hiperhidrozo in kožni izpuščaj, astenijo in pruritus.

Sčasoma se razvija nanj toleranca in fiziološka ter psihična odvisnost. Simptomi odtegnitve zdravila so disforija, anksioznost in delirij (5).

Fiziološki odtegnitveni simptomi so sledeči: bolečine po celem telesu, tremor, sindrom nemirnih nog, diareja, abdominalne kolike, slabost, bruhanje, gripi podobne simptome, tahikardija in midriaza (7).

Psihološki odtegnitveni simptomi vključujejo disforijo, anksioznost, razdražljivost ter hlepenje po zdravilu (6).

Pri prevelikem odmerjanju titrirano uporabimo njegov antagonist nalokson. Začnemo z 0,4 mg intravensko (6).

Pri nezavestnem bolniku se držimo smernic Evropskega sveta za reanimacijo (ERC).

Številna zmotna prepričanja o zdravljenju z morfinom so še vedno vzrok za izogibanje morfinskim preparatom pri bolnikih z rakom. Študije so pokazale, da so bojazni pri bolniku z rakom neutemeljene (5).

Za titracijo odmerka dolgodelujočega opioida uporabimo magistralno pripravljene morfinske kapljice (Slika 1), ki jih bolnik 5-10 kapljic (5-10 mg) jemlje nekaj dni vsakič, ko je bolečina hujša kot po vizualni analogni skali (VAS) kot 4. Pri tem ni zgornjega odmerka. Nato izračunamo potrebni dnevni odmerek in ga prevedemo (obstajajo enostavne tabele in aplikacije za pametne telefone) v enega od dolgodelujočih oblik (Slika 2) (5). Dolgodelujočih tablet ne smemo drobiti, kratkodelujoče lahko.

Slika 1. Primer recepture za morfinske kapljice

MO HCl pulvis 0,4 g

Syrupus simplex 2.0 g

Aqua ad inject. 17.6 g

M.D.S. Pri sobni temp. do 7 dni, v hladilniku do 14 dni.

OPIOID (doses in mg/day except where noted)	CONVERSION FACTOR
Codeine	0.15
Fentanyl transdermal (in mcg/hr)	2.4
Hydrocodone	1
Hydromorphone	4
Methadone	
1-20 mg/day	4
21-40 mg/day	8
41-60 mg/day	10
≥ 61-80 mg/day	12
Morphine	1
Oxycodone	1.5
Oxymorphone	3

Slika 2. Primer tabele za rotacijo opioidov

Metadon

Metadon je peroralni sintetični opioid. Po zaužitju se hitro absorbira. C max doseže po 4 urah. Ima različno dolg $t_{1/2}$ pri posameznih bolnikih in bifazične eliminacije je odmerjanje bolj zapleteno. Deluje tudi na NMDA receptorje, kar je ugodno pri zdravljenju nevropatske bolečine (6).

Zdravljenje z metadonom se uvaja v ambulantah za zdravljenje bolečine, nadaljuje ga lahko po navodilu algologa družinski zdravnik. Ima dolgo razpolovno dobo in podaljšano toksičnost. Zaradi dolge razpolovne dobe se lahko uporablja za odvajanje od opioidov, saj se njegova koncentracija v telesu počasi zmanjšuje in ne pride do tako izrazitih odtegnitvenih simptomov (5). Poleg tega se uporablja tudi za substitucijsko zdravljenje odvisnosti od heroina in drugih opioidnih drog (6).

Oksikodon

Oksikodon je približno dvakrat potentnejši od morfina, kar moramo upoštevati pri rotaciji iz morfinskih preparatov (Slika 2) (5).

V Sloveniji imamo samo dolgodelujočo obliko, zato je bojazen zlorabe majhna. Njegova posebnost je hitrejši začetek delovanja zaradi dvofaznega sproščanja. Njegovo zagotovljeno delovanje je 12 ur (5).

Obstaja tudi v obliki ampul in ga dajemo v mešanice za subkutano aplikacijo (5).

Otrok do 12 leta starosti s to učinkovino ne zdravimo (6).

Peroralno obliko z dodanim naloksonom dajemo bolnikom s hudim zaprtjem zaradi zdravljenja z opiodi. Nalokson se namreč ne absorbira skozi črevo in ima zato le lokalni učinek (6).

Oksikodon ima manj in bolj blage stranske učinke od morfina, zato se ga veliko predpisuje za zdravljenje osnovne bolečine (7).

Hidromorfon

Hidromorfon je namenjen lajšanju hude bolečine pri odraslih in mladostnikih starejših od 12 let (6).

Je čisti opioidni agonist, ki je 8x močnejši od morfina. V primerjavi z morfinom nima aktivnih metabolitov in ima manj neželenih učinkov. Vsebine kapsule lahko stremo po hladni redki hrani in jo zaužijemo. Tableto, ki ima 24 urno delovanje mora bolnik pogoltniti celo (5).

Njegovi pogosti neželeni učinki so anksioznost, zmedenost, insomnija, omotica, somnolenca, glavobol, zaprtje in slabost, vendar v manjši meri kot pri morfinu (6,7).

Njegova biološka uporabnost je 36%. C max je dosežena po 3 urah. Ima velik volumen porazdelitve. Metabolizira se v jetrih, izloča preko ledvic(6).

Tapentadol

Tapentadol se uporablja pri odraslih s hudo kronično bolečino z nevropatsko komponento. Ima dva mehanizma delovanja. Je agonist opioidnih receptorjev v CŽS in zaviralec ponovnega privzema noradrenalina v hrbtenjači. Povzroča manj z opiodi povzročenega zaprtja, ker ima manjšo afiniteto za receptorje. Ker deluje tudi preko noradrenalinskega sistema, ima ugoden učinek tudi na nevropatsko bolečino (5).

Obstaja v kratkodelujoči in dolgodelujoči obliki.

Njegovi pogosti neželeni učinki so: navzea, zaprtje, omotica, zaspanost in glavobol.

Predpisani maksimalni odmerek je 500 mg tapentadola dnevno (5).

Absolutna biološka uporabnost je 32%. Pri tabletah s hitrim sproščanjem je C max 1,25 ure, pri tabletah s počasnim sproščanjem pa 3-6 ur. T $\frac{1}{2}$ znaša 4-6 ur (6).

Fentanil

Fentanil je učinkovina, ki se s pridom uporablja že več desetletij pri splošni anesteziji.

V zadnjih letih obstaja tudi v oblikah, ki so primerne za zdravljenje hude osnovne in prebijajoče bolečine pri odraslih bolnikih z rakom, pri katerih se kronična bolečina zdravi z opioidi. Spada med sintetične fenilpiperidinske opioide. V isto skupino spadajo še alfentanil, sufentanil in remifentanil.

Ostali sintetični opioidi so sintetizirani s pomočjo modifikacije morfina, piperidinski opioidi pa so razviti iz meperidina, ki je tudi sam popolnoma sintetični opioid.

Kot agonist μ receptorjev se na receptor veže 50 do 100-krat bolj kot morfin. Lahko se veže tudi na delta in kappa opioidne receptorje, vendar z manjšo afiniteto. Kot večina sintetičnih opioidov je tudi fentanil rahlo bazičen in zato lipofilen in hitro prehaja preko lipidnih membran in ima hiter učinek na CZS. Je zelo topen v lipidih, kar mu omogoča lažje prodiranje v osrednji živčni sistem (6).

Fentanil ima zaradi močne vezave na μ receptorjev sledeče agonistične učinke: supraspinalna analgezija (mi 1), respiratorna depresija (mi 2), možna je fizična odvisnost in kot redek zaplet togost mišic. Zaradi agonizma na kappa receptorje povzroča sedacijo in spinalno analgezijo.

Obstaja v dolgodelujoči transdermalni obliki in kratkoddelujoči sublingvalni obliki. Obe obliki se uporabljata samo pri bolnikih, ki so že razvili toleranco na opioide in niso opioidno naivni. Dnevno morajo zauživati vsaj 60 mg morfina ali ekvivalentni odmerek drugega opioida. Obe obliki sta primerni za bolnike, ki ne morejo zaužiti zdravil per os. Povzročata manj zaprtja od ostalih opioidov (6,7).

Transdermalna oblika omogoča počasno sproščanje in absorpcijo skozi kožo. Obliž se menja na 2-3 dni (5).

Sublingvalna oblika je še posebej primerna za zdravljenje karcinomske prebijajoče bolečine, saj začne hitro delovati, ima močan učinek in hitro prenehanje delovanja. Zato bolnikom bolečina hitro odleže, nima pa dolgega delovanja, zato ne povzroča zapoznelih neželenih učinkov kot je sedacija, zaspanost, somnolenca (6).

Kratkoddelujoči fentanil je potrebno pred uporabo titrirati (Tabela 3) (5).

Izrazito je podvržen predsistemski presnovi v jetrih, zato se daje preko kože in preko sluznic. Podjezična tableta se hitro raztopi, do hitre absorpcije pride v roku 30 min. Absolutna biološka uporabnost podjezičnega fentanila znaša 54%. C max se doseže hitro- 22 do 240 min. Presnavlja se hitro v jetrih in ima farmakološko neaktivne presnovke. T_{1/2} znaša 7 ur. Pri zaužitju več tablet ni razlike v farmakokinetiki zdravila (6).

Tabela 3. Shema titracije podjezičnega fentanila

Jakost prve podjezične tablete na epizodo prebijajoče bolečine (mcg)	Jakost dodatne podjezične tablete, ki se jo po potrebi uporabi 15-30 min po prvi (mcg)
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	

Buprenorfin

Buprenorfin je derivat oripavina. Je močan opioid z agonističnim delovanjem na μ opioidne receptorje in antagonističnim delovanjem na kappa opioidne receptorje (5,6).

Čeprav je po osnovnih lastnostih podoben morfinu, ima svoje specifične. Je močnejši od morfina, povzroča manj zaprtja (6). Pri bolnikih z okvaro ledvične funkcije njegovega odmerka ni treba prilagajati (5). Neaktiven metabolit se izloča skozi jetra (6).

Obstaja v transdermalni obliki kot obliž, ki se menjava na 96 ur. Uporablja se za zdravljenje srednje hude in hude karcinomske bolečine, pa tudi kot pomoč pri odvajanju od opioidov. Ni primeren za zdravljenje akutne bolečine (5).

Najpogostejša neželena učinka sta slabost in bruhanje, lokalno lahko povzroča pruritus in eritem (6,7).

Uvajanje močnih opioidov

Močne opioide vedno titriramo. Namen titracije je najti dnevni odmerek opioida, ki bo imel za bolnika dober analgetični učinek (5).

Titracijo največkrat izvedemo s pomočjo morfinskih kapljic, ki jih bolnik v odmerku 5-10 mg vzame vsakič, ko oceni, da je njegova bolečina hujša kot VAS 4. Izračunamo dnevno porabo morfina in ga pretvorimo v ustrezno drugo dolgodelujočo obliko opioida (5,7).

Za prebijajočo bolečino, ki je pogosta, kljub dobro zdravljeni bazalni bolečini, uporabljamo kratkodelujoči morfin, ali pa podjezični fentanil. Morfin uporabimo pri prebijajoči bolečini, ki se počasi začne in dolgo traja, podjezični fentanil pa pri prebijajoči bolečini, ki se hitro začne in kratko traja (kar je v klinični praksi bolj pogosto) (5).

Odmerek kratkodelujočega morfina enostavno izračunamo iz dnevne porabe morfina, ali ekvivalentnega opioida preračunanega v odmerek morfina. Za rešilni odmerek damo 1/6 do 1/10 dnevnega morfina (5).

Podjezični fentanil moramo posebej titrirati, kar pa ni zelo zahtevno (7).

Uporaba opioidov v urgentni medicini

Bolečina je pogost vzrok za hiter obisk oddelka za nujno pomoč. Bolečina je prisotna pri več kot polovici urgentnih bolnikov

Opioidi so pogosto uporabljene učinkovine za obvladovanje akutne bolečine na urgentnem oddelku (8). Pogosto so povezani z neželeni učinki, vključno z depresijo dihal in osrednjega živčnega sistema, slabostjo, bruhanjem in zaprtjem ter fizičnimi manifestacijami uporabe, vključno s toleranco, odvisnostjo in zlorabo, ki vodijo do prevelikega odmerjanja in smrti (8). Tudi na urgentnem oddelku se je pomembno posluževati prednosti multimodalne obravnave bolečine (8). Vedno moramo pretehtati, ali je opioid res potreben, in posegati po neopioidnih alternativah in/ali multimodalnem nadzoru bolečine.

Zaključek

Opioidi so učinkovine, ki v centralnem živčnem sistemu (CŽS) in drugje v organizmu delujejo na opioidne receptorje (μ , κ in δ), in s tem povzročajo učinke podobne morfiju.

V klinični praksi se uporabljajo predvsem za lajšanje bolečin, vključno z anestezijo.

Opioide delimo na šibke in močne. Druga je delitev na antagoniste, delne antagoniste agoniste in antagoniste. Razlikujejo se delno po farmakodinamiki, predvsem pa po farmakokinetiki.

Najbolj uporabljena šibka opioida sta tramadol in kodein, močni opioidi pa morfin, oksikodon, hidromorfon, tapentadol in fentanil. Močni opioidi se največ uporabljajo za zdravljenje rakave bolečine, saj povzročajo toleranco ter fizično in psihično odvisnost. Pri bolnikih z rakom so zlati standard zdravljenja bolečine. Pri le-teh največkrat šibke opioide preskočimo.

Pri nekarcinomski bolečini se močnim opioidom izogibamo in jih bolniku predpišemo šele, ko so vse druge možnosti izčrpane.

Pri uvajanju moramo opioid vedno titrirati, kar je najlažje s pomočjo morfinskih kapljic.

Vedno zdravimo osnovno bolečino in prebijajočo bolečino. Imamo dve možnosti odvisno, od tipa prebijajoče bolečine.

S pridom v zadnjem času uporabljamo tudi razne parenteralne oblike fentanila, ki so zelo učinkoviti, imajo pa manj neželenih učinkov. Ne dajemo ga opioidno naivnim bolnikom.

Bolečina je pogost pojav pri bolnikih z življenje ogrožujočim stanjem. Obstaja veliko farmakoloških in nefarmakoloških možnosti, ki so na voljo za zdravljenje bolečine pri takem

bolniku. Uporaba multimodalnega pristopa za nadzor bolečine pomaga zmanjšati škodljive učinke opioidov, učinkovito nadzorovati bolečino in ustrezno usmerjati uporabo opioidov.

Literatura

1. Stromgaard K, Krosgaard-Larsen P, Madsen U. *Textbook of Drug Design and Discovery*. CRC Press Taylor and Francis Group 2009. <https://doi.org/10.1201/9781439882405>
2. Stein C, Schäfer M, Machelska H. "Attacking pain at its source: new perspectives on opioids". *Nature Medicine* 2003. **9**(8): 1003–8.
3. Fine PG, Portenoy RK. "Chapter 2: The Endogenous Opioid System" (PDF). *A Clinical Guide to Opioid Analgesia*. McGraw Hill. Archived from the original (PDF) 2004:2011-19.
4. Stein C, Schäfer M, Machelska H. "Attacking pain at its source: new perspectives on opioids". *Nature Medicine* 2003. **9** (8): 1003–8.
5. Lahajner Čavlovič S, Krčevski Škvarč N, Stepanovič A, Tavčar P. Priporočila za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom. *SZZB* 2015: 16-33.
6. Centralna baza zdravil 2 - Iskanje (cbz.si): www.cbz.si
7. Buckeridge D, Huang A, Hanley J, Kelome A, Reidel K, Verma A, et al. (September 2010). "Risk of injury associated with opioid use in older adults". *Journal of the American Geriatrics*
8. Rech MA, Griggs C, Lovett S, Motov S. Acute pain management in the Emergency Department: Use of multimodal and non-opioid analgesic treatment strategies. *Am J Emerg Med*. 2022 Aug;58:57-65.

PARACETAMOL, METAMIZOL IN METOKSIFLURAN

Andreja Möller Petrun

Izvleček

Paracetamol in metamizol sta analgetika, ki se pogosto uporabljata za lajšanje blagih in srednje močnih bolečin različne etiologije. Sta tudi nepogrešljiva analgetika multimodalne analgezije. Ob upoštevanju kontraindikacij in previdnostnih ukrepov imata ugoden varnostni profil. Metoksifluran je inhalacijski anestetik, ki je doživel renesanso v Avstraliji. Zaradi hepatotoksičnosti in nefrotoksičnosti tako pri bolnikih kot pri osebju ima zelo omejene indikacije. Primeren je za uporabo v okolju z omejenimi možnostmi (vojne razmere, težek dostop do zdravstvenih ustanov), medtem ko imamo v Sloveniji na voljo različne bolj varne in učinkovite analgetike.

Abstract

Paracetamol and metamizol are analgesics which are often used for treating mild to moderate pain of different etiologies. They are indispensable in multimodal analgesia. Considering contraindications and unwanted side effects both have favorable safety profile. Metoxiflurane is an inhalational anaesthetic which is experiencing a renaissance especially in Australia. Due to its hepatotoxicity and nephrotoxicity in patients and personnel its indications are very limited. Its use is suitable in limited resource conditions (eg war, limited access to medical institutions). In Slovenia there is a plenty of safer and more effective analgesics.

Uvod

Bolečina je eden najpogostejših simptomov bolnikov, ki jih obravnava urgentni zdravnik. Pri določenih bolnikih je vzrok bolečine jasen, kot je to pri poškodovancih in opečenih. Pogosto pa je poleg anamneze in kliničnega pregleda potrebna ustrezna diagnostika za razjasnitev in razrešitev vzroka bolečine. Za ustrezno lajšanje bolečine je ključnega pomena poznavanje analgetikov. Slabo obvladana bolečina preko aktivacije simpatičnega živčevja, predvsem pri bolnikih z aterosklerozo in srčnim popuščanjem, lahko dodatno poslabša osnovno bolezen ter vodi do zapletov, prav tako lahko negativno vpliva na vse druge organske sisteme v telesu (1). Slabo obvladana akutna bolečina je pomemben dejavnik tveganja za nastanek kronične bolečine. Po drugi strani neustrezna uporaba analgetikov vodi do pojava neželenih učinkov kot so depresija dihanja, zaprtje, motnje zavesti, odvisnost, krvavitve, poslabšanje ledvične funkcije ali celo pripelje do akutne jetrne odpovedi (2,3).

Sodoben pristop k zdravljenju bolečine je multimodalna analgezija, katere cilj je zmanjšana uporaba posameznih analgetikov ter posledično manj neželenih učinkov posameznega zdravila (3,4). Multimodalna analgezija v širšem pomenu poleg klasičnih sistemskih analgetikov obsega dopolnilna (komplementarna) zdravila, tehnike regionalne anestezije/analgezije (kjer je to mogoče in varno) ter nefarmakološke metode (npr. akupunktura, metode sproščanja itd.) (4). Prispevek se osredotoča na uporabo neopidnih analgetikov paracetamola in metamizola ter inhalacijskega anestetika metoksiflurana.

Paracetamol

Paracetamol, v Severni Ameriki znan tudi kot acetaminofen, je učinkovit analgetik in antipiretik, nima pa protivnetnega delovanja. V primerjavi z nesteroidnimi antirevmatikami nima neugodnih učinkov na prebavila, čeprav zavira sintezo prostaglandinov (5). Kot samostojen

analgetik je učinkovit pri blagi do zmerni bolečini, pomembno mesto ima tudi v sklopu multimodalne analgezije za lajšanje hude bolečine.

Farmakologija

Kemično gre za N-acetil-p-aminofenol, ki je derivat acetanilida in fenacetina. Oba sta zelo toksična, acetanilid med drugim povzroča methemoglobinemijo. Fenacetin je kancerogen, nefrotoksičen in hepatotoksičen. Paracetamol je bil sintetiziran že 1878. Šele od 1948 je znano, da je paracetamol aktivni metabolit z analgetičnim in antipiretičnim učinkom, za neželene učinke acetanilida in fenacetina pa je odgovoren drugi metabolit (6).

Natančen mehanizem delovanja paracetamola ni čisto pojasnjen. Najverjetneje vpliva na nastanek in prenos bolečinskega dražljaja na vseh nivojih prevajanja: od bolečinskih receptorjev, hrbtenjače, talamusa do možganske skorje (7). Njegov aktivni metabolit AM404 naj bi zaviral periferno in centralno ciklooksigenazo (COX) (8). Preko CB1 kanabinoidnih receptorjev v rostralni ventromedialni meduli naj bi dodatno zaviral bolečino, ki je posledica vnetja (9). Eden od mehanizmov centralnega antinociceptivnega delovanja naj bi bil posredovan tudi preko 5-HT₃ receptorjev, ki so del descendnega serotonininskega inhibitornega sistema (10). Paracetamol verjetno prispeva k inhibiciji sinteze dušikovega oksida (NO), ki je pomemben živčni prenašalec bolečinskih vlaken v hrbtenjači, njegovo sintezo pa vzpodbujata substanca P in NMDA (11).

Paracetamol je možno odmerjati peroralno, intravenozno ter rektalno.

Po peroralnem zaužitju se učinek pojavi po približno 30 minutah, absorpcija v krvni obtok poteka v tankem črevesju. Po zaužitju ima paracetamol dobro biorazpoložljivost ter relativno kratek razpolovni čas (2h). Po intravenski aplikaciji doseže maksimalno plazemsko koncentracijo po 15 minutah. 90% paracetamola se metabolizira v jetrih v različnih metabolnih poteh (konjugacija z glukuronsko, žveplovo kislino ali cistinom) v neaktivne metabolite. Od metabolnih poti so nekatere razvite že ob rojstvu, določene pa se vzpostavijo tekom otroštva. Temu je prilagojeno tudi odmerjanje paracetamola glede na starost otroka. 5% paracetamola se izloči v prvotni obliki skozi ledvice, 5% pa se ga v jetrih preko CYP2E1 metabolizira v N-acetil-p-benzokvinon-imin, ki je hepatotoksičen. N-acetil-p-benzokvinon-imin telo v normalnih razmerah takoj inaktivira s pomočjo glutationa, nastane merkapturična kislina, ki se izloči skozi ledvice (12). Pri prekomernem odmerjanju paracetamola se zaloge glutationa hitro izčrpajo, N-acetil-p-benzokvinon-imin pa povzroči strukturno in metabolno škodo na hepatocitih. V kasnejši fazi zastrupitve s paracetamolom pride tudi do tubulne nekroze v ledvicah ter hipoglikemične kome (7).

Intravensko odmerjanje je zaradi dobre biorazpoložljivosti po peroralnem zaužitju rezervirano predvsem za uporabo pri bolnikih, ki zdravila ne morejo zaužiti.

Rektalna aplikacija ni priporočena, saj sta terapevtska koncentracija v krvi in s tem tudi učinek dosežena šele po 2-3 urah. Tudi biorazpoložljivost in hitrost učinka sta odvisni od več lastnosti svečk, ki se med sabo lahko zelo razlikujejo (npr. velikost, jakost, tip nosilca...) (7).

Neželeni učinki

Ob striktnem upoštevanju največjih dovoljenih dnevnih odmerkov ter kontraindikacij so neželeni učinki zelo redki in blagi. Med njimi je najpogostejši kožna alergijska reakcija (7).

Glavni in potencialno smrtno nevarni neželeni učinek paracetamola je hepatotoksičnost, ki je odvisna od odmerka. Če maksimalni odmerek presežemo, pride hitro do okvare jeter, ki lahko vodi celo v akutno jetrno odpoved in v smrt. Prekomerno odmerjanje paracetamola je v svetovnem merilu glavni razlog akutne odpovedi jeter, ki zahteva transplantacijo. Ker je zdravilo dostopno brez recepta, se lahko bolniki z njim predozirajo tudi v domačem okolju. Preden bolniku v urgentnem centru apliciramo paracetamol, je pomembno ugotoviti, koliko tega zdravila je bolnik že prejel, preden je prišel v urgentni center. Novejše raziskave poročajo tudi o hepatotoksičnosti pri odmerkih manjših od 4 g dnevno (7). Dodatni dejavniki tveganja,

pri katerih se okvara jeter lahko pojavi že pri nižjih odmerkih, so: predhodna jetrna (npr. hepatitis) ali ledvična okvara, alkoholizem, podhranjenost, jemanje določenih zdravil, ki inducirajo encim CYP2E1 ter CYP3A4 (npr. izoniazid, fenitoin, rifampicin, karbamazepin, barbiturati), HIV. Pri omenjenih dejavnikih tveganja ne smemo preseči dnevnega odmerka večjega od 3 g. Pri alkoholikih je največji dovoljeni odmerek le 1 g dnevno. Pri ledvični bolezni je potrebna previdnost, najkrajši presledek med posameznimi odmerki je pri hudi ledvični insuficienci treba podaljšati iz 4 ur na vsaj 6 ur (15).

Uporaba paracetamola pri nosečnicah ni kontraindicirana, se pa priporoča uporaba le, če je nujno potrebno in za čim krajši čas. Obstajajo zelo šibki dokazi o tem, da bi redno jemanje paracetamola zaradi posledične porabe glutaciona v plodovih pljučih lahko kasneje prispevalo k večji možnosti za razvoj astme pri otroku (13). V majhnih količinah se zdravilo izloča v mleko, vendar ni dokazov o škodljivosti zdravila za doječka. Tudi pri doječih materah se priporoča jemanje najmanjših učinkovitih odmerkov čim krajši čas.

Formulacije, ki so na voljo v Sloveniji

V Sloveniji je paracetamol na voljo v peroralni suspenziji dveh jakosti: 120 mg/ml ter 250 mg/ml, ki sta namenjeni za uporabo pri otrocih. V obliki tablet sta na voljo dve jakosti: 500 mg in 1000 mg tablete. Obstajajo tudi tri jakosti svečk: 60 mg, 120 mg in 500 mg. Prav tako je na voljo v kombinaciji s tramadolom v jakostih tramadol/paracetamol 37, mg/356 mg in 75mg/650 mg ter v kombinaciji z ibuprofenom v jakostih paracetamol/ibuprofen 500 mg/150mg ali 500 mg/200 mg tbl. Na voljo so še različne kombinacije s kofeinom in/ali fenilefrinom. Za intravensko uporabo so na voljo 100 ml stekleničke, 10 ml viala in 50 ml viala s koncentracijo 10mg/ml za intravensko uporabo (14). Ker je paracetamol na voljo v različnih kombinaturnih preparatih, ki jih možno kupiti v lekarnah brez recepta, mora vsak zdravnik poznati omenjene preparate.

Odmerjanje

Največji dovoljeni dnevni odmerek pri odraslih brez zgoraj omenjenih pridruženih bolezni ali kontraindikacij je 4 g (4 x 1000 mg) ne glede na pot vnosa in se ga ne sme preseči. Pri otrocih, ki imajo manj od 10 kg, je največji dnevni odmerek 30 mg/kg, pri tistih 10-33 kg telesne teže je 60 mg/kg in ne več kot 2 g dnevno. Pri otrocih, težkih 33-50 kg pa je največji dovoljeni odmerek 60 mg/kg in ne več kot 3 g dnevno. Pri nedonošenih novorojenčkih se zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba paracetamola ne priporoča (14).

Uporaba intravenske formulacije paracetamola

Paracetamol se pri bolnikih, ki ne morejo zaužiti tablet ali imajo odpoved gastrointestinalnega trakta, aplicira intravenozno. Pri odraslih je običajno odmerjanje 1g/6-8h. Hitrost infuzije naj bo počasna (vsaj 20 min), saj se ob hitri infuziji pogosto pojavi hipotenzija. Pogost neželen učinek pri budnih bolnikih je bolečina in pekoč občutek na mestu infuzije. Ko je bolnik sposoben, je priporočljivo preiti na peroralni vnos (tablete ali suspenzija).

Uporaba v obliki svečk je za bolnika manj prijetna, pa tudi trajanje do analgetičnega učinka je lahko zelo različno kot je opisano zgoraj, zato tako odmerjanje ni priporočljivo.

Metamizol

Metamizol spada med neopioidne analgetike. Ima antipiretični in spazmolitični učinek zaradi česar je posebej učinkovit pri visceralni bolečini. Pogosto se uporablja pri glavobolu ter v sklopu multimodalne analgezije kronične bolečine in v perioperativnem obdobju (3). V številnih državah je njegova uporaba zaradi možnosti povzročitve agranulocitoze prepovedana ali pa zelo omejena. Ima podobno učinkovitost kot NSAR, vendar boljši profil neželenih učinkov (4).

Farmakologija

Metamizol, znan tudi kot dipiron, je bil v klinično prakso vpeljan že leta 1922. Kemično gre za natrijev N-(2,3- dimetil-5-oxo-1-fenil-3-pirazolin-4-il)-N-metil- aminometansulfonat. Je prekurzor, ki po aplikaciji v vodnem okolju s hidrolizo spontano razpade na več aktivnih učinkovin. Po peroralnem zaužitju v gastrointestinalnem traktu s hidrolizo nastane 4-metilaminoantipirin, ki se nato resorbira v kri, njegova biorazpoložljivost je 85% (15). Po intramuskularni aplikaciji je absolutna biorazpoložljivost metamizola 87%, po rektalni pa le 54% (15). Po intravenski aplikaciji metamizol v krvi zaznamo še največ 15 minut. Poleg 4-metilaminoantipirina je aktiven tudi eden od njegovih metabolitov, to je 4-aminoantipirn, medtem ko ostali metaboliti niso farmakološko aktivni (16). Vsi metaboliti z lahkoto prehajajo krvno-možgansko pregrado, kjer najverjetneje delno povzročijo terapevtski učinek (15,16). Mehanizem delovanja kljub uporabi zadnjih 100 let ni dobro znan. Sprva je prevladovalo prepričanje, da neselektivno zavira COX1 in COX2, zaradi česar so ga dolgo uvrščali med nesteroidne antirevmatike (15). Z odkritjem izoform ciklooksigenaze v zadnjih 20 letih prevladuje mnenje, da najverjetneje zavira COX3 v centralnem živčevju (in le blago COX1 in COX2 na periferiji), s čimer je zavirta sinteza prostaglandinov in s tem zmanjša senзитivnost perifernih nociceptorjev (17). Aktivni metaboliti metamizola naj bi delovali tudi preko CB1 kanabinoidnih receptorjev (podobno kot paracetamol), ki so del descendntnih antinociceptivnih poti (18). Tretji možni mehanizem je vpliv na endogeni opioidni sistem, saj aplikacija naloksona zmanjšuje analgetični učinek metamizola (19). Aktivni metaboliti metamizola naj bi vplivali tudi na NMDA receptorje (20).

Antipiretični učinek metamizola je najverjetneje posredovan tako preko poti, kjer sodelujejo prostaglandini, kot tudi preko poti, v katerih prostaglandini niso udeleženi (21).

Spazmolitični učinek metamizola je posredovan preko zmanjšane sinteze inozitol fosfata ter posledične zavore znotrajceličnega sproščanja kalcija v gladkem mišičju (22).

Metaboliti metamizola prehajajo posteljico in v materino mleko. V prvem prvem trimesečju je uporaba metamizola kontraindicirana zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti, v tretjem trimesečju pa zaradi vpliva na sintezo prostaglandinov. V drugem trimesečju se metamizol lahko uporablja le ob močni indikaciji pod strogim zdravniškim nadzorom čim krajši čas. Zaradi poročil o cianotičnih krizah novorojenčkov se uporaba metamizola med dojenjem odsvetuje (27).

Neželeni učinki

Kljub temu, da je uporaba metamizola v številnih državah po svetu prepovedana, ima metamizol relativno ugoden varnostni profil. Najpogostejši neželeni učinki so slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu in driska (23).

Alergija in anafilaktoidne reakcije se pojavljajo relativno redko (1 od 5000 primerov), bolj verjetne so pri bolnikih z anamnezo medikamentozne astme ali z analgetiki povzročene urtikarije/angioedema, astme, kronične urtikarije in neprenašanjem alkohola, konzervansov in barvil (2). Leta 2020 je Evropska agencija za zdravila (EMA) izdala opozorilo o možnem pojavu hepatotoksičnosti v zvezi z jemanjem metamizola. Podatkov o incidenci zaenkrat ni, hepatotoksičnost pa naj bi bila redek pojav. Mehanizem jetrne okvare ni čisto jasen, najverjetneje gre za imunološko-alergijski mehanizem (24). Agranulocitoza je najresnejši neželeni učinek uporabe metamizola, zaradi katerega je bilo zdravilo v številnih državah umaknjeno s tržišča. Incidenca ni točno znana, zaplet pa se v nasprotju s splošno razširjenim mnenjem pojavlja izjemno redko, običajno pri kroničnem jemanju (20). Nemško združenje za anesteziologijo in intenzivno medicino (DGAI) je 2019 izdalo ekspertno mnenje, da ima metamizol v primerjavi z drugimi neopioidnimi analgetiki pozitivno razmerje med koristjo in tveganjem. Avtorji ekspertnega mnenja priporočajo, da se o možnih resnih neželenih učinkih obvesti tako bolnik, kot osebje, ki bo bolnika obravnavalo, ter da se v primeru suma na pojav agranulocitoze takoj ustrezno ukrepa (25). Izjemno redko se ob dolgotrajnem jemanju (več kot

1 teden) lahko pojavijo smrtno nevarne kožne reakcije kot sta Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza. V vseh omenjenih primerih je jemanje zdravila potrebno nemudoma prekiniti in se ga tudi ne sme več ponovno uvajati (26). Pri dolgotrajni uporabi je priporočljivo spremljanje krvne slike.

Formulacije, ki so na voljo v Sloveniji

V Sloveniji je metamizol na voljo v obliki 500 mg tablet, kapljic (1 kapljica vsebuje 25 mg metamizola) ter raztopine za intravensko injiciranje jakosti 500 mg/ml (20).

Odmerjanje

Največji dovoljeni dnevni odmerek je 4 x 1000 mg (4 x 2 tbl ali 4x 40 gtt), ne glede na pot vnosa. Učinek po zaužitju se pričakuje po 30-60 minutah, po intravenozni aplikaciji pa nekoliko prej. Če je možno, se priporoča odmerjanje per os. Intravenska infuzija je rezervirana za bolnike, ki niso sposobni prejeti zdravila per os oziroma imajo za peroralni vnos kontraindikacijo. Pri bolnikih z jetrno ali ledvično boleznijo je potrebna posebna previdnost pri uporabi metamizola.

Hitri intravenski bolusni odmerek lahko podobno kot paracetamol povzroči hipotenzijo, ki pa ni posledica alergične reakcije. K hipotenziji so bolj nagnjeni bolniki, ki so predhodno hemodinamsko nestabilni ali imajo močno povišano telesno temperaturo. V izogib hipotenziji se priporoča počasna, 20-30 minutna infuzija. Ker neredčena učinkovina pogosto povzroči flebitis, se priporoča redčenje s 100 ml fiziološke raztopine. Ko je bolnik sposoben, lahko prejme tudi tablete ali kapljice.

Pred odmerjanjem metamizola je potrebno bolnika vprašati, ali je zdravilo morda vzel že sam in kakšno količino. Pri predhodni kronični uporabi ali ob sumu na levkopenijo, trombocitopenijo ter agranulocitozo se priporoča kontrola krvne slike.

Metoksifluran

Je inhalacijski anestetik, ki se je uporabljal v 60. letih 20. stoletja v anesteziji, nato pa se je njegova uporaba zaradi nefrotoksičnosti pri bolnikih in osebju v 70.letih popolnoma opustila. v 21. stoletju je spet na voljo predvsem v Avstraliji in na Novi Zelandiji kot analgetik pri poškodbah in za zobozdravstvene posege (27).

Farmakologija

Kemično gre za 2,2-dikloro-1,1-difluoro-etil-metil-eter. Gre za inhalacijski anestetik tipičnega vonja, ki je v priporočeni koncentraciji nevnetljiv. V nizkih koncentracijah imajo hlapi analgetični učinek. V telesu se v nasprotju z ostalimi modernimi hlapnimi anestetiki v veliki meri metabolizira (50-70%). Nastane prosti fluor, oksalna kislina, difluorometoksiocetna kislina ter dikloroocetna kislina. Visok topnostni koeficient povzroča dolgotrajnejši učinek. Prav tako se anestetik kopiči v maščevju in lahko po koncu odmerjanja sprošča še dneve iz maščevja.

Neželeni učinki

Neželeni učinki so depresija dihanja zaradi predoziranja ter podaljšan učinek zaradi kopičenja v maščevju. Metoksifluran je nefrotoksičen, mehanizem ni čisto pojasnjen. Najverjetne sta za nefrotoksičnost odgovorna fluor ter dikloroocetna kislina, ki nastaneta pri O-demetilaciji (27, 28). Pride lahko do blage ali celo hude ledvične okvare, opisani so smrtni primeri. Nefrotoksičnost je bila glavni razlog, da je bilo zdravilo umaknjeno iz klinične uporabe ob dejstvu, da so na voljo bistveno manj toksični inhalacijski anestetiki, ki se v telesu le minimalno presnavljajo. Verjetnost za nefrotoksičnost povečajo ponavljajoče se odmerjanje

metoksiflurana, hkratna uporaba drugih nefrotoksičnih zdravil, akutna (dehidracija, krvavitev, sepsa, itd) ali predhodna kronična ledvična bolezen ter hkratno odmerjanje zdravil, ki inducirajo encime presnove.

Zdravilo je tudi hepatotoksično, najverjetneje povzroča idiosinkratski hepatitis, predvsem če mu je bolnik večkrat izpostavljen.

Nefrotoksičnost in hepatotoksičnost sta opisana tudi pri osebju, saj se zdravilo odmerja preko posebnega inhalerja, ki ne tesni, in se brez ustreznega odsesavanja kopiči v okolju.

V državah, kjer je zdravilo registrirano, poročajo tudi o zlorabi metoksiflurana ter njenih posledicah: nefrotoksičnost, hepatotoksičnost, psihiatrične motnje, motnje vida in multisistemska prizadetost.

Po navodilih proizvajalca je metoksifluran kontraindiciran pri ledvični bolezni, preobčutljivosti na halogenirane anestetike, poškodbi glave, motnjah zavesti, hemodinamski nestabilnosti, depresiji dihanja. Posebna previdnost je potrebna pri diabetikih, jetrni okvari, starostnikih, debelih bolnikih ter jemanju zdravil, ki inducirajo jetrne encime (30).

Nenazadnje inhalacijski anestetiki prispevajo k ogrevanju planeta. Posledično moderna anesteziologija teži k zmanjševanju uporabe vseh inhalacijskih anestetikov.

Odmerjanje

Glede na široko paleto učinkovitih intravenskih analgetikov ter neugoden varnostni profil metoksiflurana tako za bolnike kot za osebje, uporaba metoksiflurana ni priporočljiva. Morda je njegova uporaba upravičena v izrednih razmerah ter okolju z zelo omejenim dostopom do zdravstvene oskrbe.

Zaključek

Paracetamol in metamizol sta učinkovita neopioidna analgetika v sklopu multimodalne analgezije. Ob upoštevanju kontraindikacij ter priporočenih odmerkov imata ugoden varnostni profil. Uporabna sta tako pri otrocih kot pri odraslih, z njuno uporabo pa lahko zmanjšamo porabo opioidov.

Uporaba metoksiflurana zaradi neugodnega varnostnega profila ter negativnega vpliva na okolje ni priporočena.

Literatura

1. Cata JP, Corrales G, Speer B, Owusu-Agyemang P. Postoperative acute pain challenges in patients with cancer. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2019;33(3):361-371.
2. Stamer UM, Erlenwein J, Freys SM, Stammschulte T, Stichtenoth D, Wirz S. Perioperative Schmerztherapie mit Nichtopioidanalgetika : Gemeinsame interdisziplinäre Empfehlung der Deutschen Schmerzgesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. *Anaesthesist*. 2021;70(8):689-705
3. Hyland SJ, Brockhaus KK, Vincent WR, et al. Perioperative Pain Management and Opioid Stewardship: A Practical Guide. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(3):333.
4. Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22:588–593.
5. Smith HS. Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. *Pain Physician*. 2009 Jan-Feb;12(1):269-80. PMID: 19165309.
6. Brodie BB, Axelrod J. The fate of acetanilide in man. *J Pharmacol Exp Ther*. 1948;94(1):29
7. Józwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm*. 2014;71(1):11-23.
8. Högestätt ED et al. Conversion of Acetaminophen to the Bioactive N-Acylphenolamine AM404 via Fatty Acid Amide Hydrolase-dependent Arachidonic Acid Conjugation in the Nervous System. *The Journal of Biological Chemistry* 2005;280:31405-31412.

9. Klinger-Gratz PP, Ralvenius WT, Neumann E, et al. Acetaminophen relieves inflammatory pain through CB1 cannabinoid receptors in the rostral ventromedial medulla. *J Neurosci*. 2018;38:322–334.
10. Pickering G, Estève V, Lorient MA, Eschalié A, Dubray C. Acetaminophen reinforces descending inhibitory pain pathways. *Clin Pharmacol Ther*. 2008 Jul;84(1):47-51.
11. Bujalska M. Effect of nitric oxide synthase inhibition on antinociceptive action of different doses of acetaminophen. *Polish Journal of Pharmacology*. 2004 Sep-Oct;56(5):605-610.
12. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev*. 2006 Fall-Winter;1 Bujalska M.: *Pol. J. Pharmacol*. 56, 605 (2004). 2(3-4):250-75.
13. Scialli A.R., Ang R., Breitmeyer J. et al.: *Reprod. Toxicol*. 30, 508 (2010b).
14. Centralna baza zdravil 2 - Iskanje (cbz.si): www.cbz.si -paracetamol
15. Levy M, Zylber-Katz E, Rosenkranz B (1995) Clinical pharmacokinetics of dipyrrone and its metabolites. *Clin Pharmacokinet* 28: 216-234.
16. Rogosch T, Sinning C, Podlewski A, Watzer B, Schlosburg J, Lichtman AH, Cascio MG, Bisogno T, Di Marzo V, Nušić R, Imming P (2012) Novel bioactive metabolites of dipyrrone (metamizol). *Bioorg Med Chem* 20: 101-107.
17. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tom-sik J, Elton TS, Simmons DL (2002) COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99: 13926-13931.
18. Escobar W, Ramirez K, Avila C, Limongi R, Vanegas H, Vazquez E (2012) Metamizol, a non-opioid analgesic, acts via endocannabinoids in the PAG-RVM axis during inflammation in rats. *Eur J Pain* 16: 676-689.
19. Vazquez E, Hernandez N, Escobar W, Vanegas H (2005) Antinociception induced by intravenous dipyrrone (metamizol) upon dorsal horn neurons: involvement of endogenous opioids at the periaqueductal gray matter, the nucleus raphe magnus, and the spinal cord in rats. *Brain Res* 1048: 211-217.
20. Centralna baza zdravil 2 - Iskanje (cbz.si): www.cbz.si -natrijev metamizolat
21. Malvar Ddo C, Soares DM, Fabricio AS, Kanashiro A, Machado RR, Figueiredo MJ, Rae GA, de Souza GE (2011) The antipyretic effect of dipyrrone is unrelated to inhibition of PGE(2) synthesis in the hypothalamus. *Br J Pharmacol* 162: 1401-1409.
22. Gulmez SE, Gurdal H, Tulunay FC (2006) Airway smooth muscle relaxations induced by dipyrrone. *Pharmacology* 78: 202-208.
23. Kötter T, da Costa BR, Fässler M, et al. Metamizole-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122918. Published 2015 Apr 13.
24. European Medicines Agency (2020) Direct healthcare professional communication (DHPC): Metamizole: risk of drug-induced liver injury. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/metamizole-risk-drug-induced-liver-injury>.
25. Stamer UM, Stammschulte T, Erlenwein J, et al. Empfehlungen zur perioperativen Anwendung von Metamizol : Expertenempfehlung des Arbeitskreises Akutschmerz der Deutschen Schmerzgesellschaft, des Wissenschaftlichen Arbeitskreises Schmerzmedizin der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin und der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Akutschmerz der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie unter Beteiligung von Vertretern der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. *Chirurg*. 2019;90(8):652-659.
26. <https://staging.mediatel.co/si/drugs/NUf5ZopU2klRAvalvdhRGqch5Hg/metamizol-stada-500-mg-tablete#warnings>
27. Kingon A, Yap T, Bonanno C, Sambrook P, McCullough M. Methoxyflurane: a review with emphasis on its role in dental practice. *Aust Dent J*. 2016 Jun;61(2):157-62. doi: 10.1111/adj.12346. PMID: 26101794.
28. Han J, Kiss L, Mei H, Remete AM, Ponikvar-Svet M, Sedgwick DM, Roman R, Fustero S, Moriwaki H, Soloshonok VA. Chemical Aspects of Human and Environmental Overload with Fluorine. *Chem Rev*. 2021 Apr 28;121(8):4678-4742.
29. Mazze RI. Methoxyflurane revisited: tale of an anesthetic from cradle to grave. *Anesthesiology*. 2006 Oct;105(4):843-6. doi: 10.1097/00000542-200610000-00031. PMID: 17006084.

30. <https://www.medicaldev.com/register/>

NESTEROIDNI ANTIREVMATIKI IN KETAMIN

Darjan Kos
Peter Poredoš

Izvleček

Bolečina je med pogostejšimi simptomi na urgentnih oddelkih, njeno lajšanje pa ena izmed pomembnejših nalog zdravnika. Opioidi so učinkoviti analgetiki, vendar se je zaradi trenda zniževanja odmerka in s tem neželenih učinkov opioidov uveljavil princip multimodalne analgezije. Nesteroidni antirevmatiki (NSAR) in ketamin so učinkoviti analgetiki, ki ob sočasni uporabi omogočajo znižanje porabe opioidov, učinkoviti so pa tudi kot samostojni analgetiki. Z upoštevanjem priporočenih odmerkov in ob kratkotrajni uporabi so NSAR in ketamin varna zdravila z nizko stopnjo pojavljanja neželenih učinkov.

Abstract

Pain is the most frequent patient complaint in emergency departments. Alleviation of pain is one of the core tasks of medical personnel and important quality indicator. Although opioids are effective analgesics, their side effects limit their use. With combination of multiple analgesics, the principle of multimodal analgesia aims to reduce the opioid dose and consequently side effects. Ketamine and Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) are group of drugs with diverse clinical effects, however both have as well analgesic effect. They enable reduction of opioid dose and are also effective as sole analgesics. Adherence to dosing recommendations and short term use enable good safety profile of both drugs and low incidence of side effects.

Uvod

Obvladovanje bolečine je ena temeljnih nalog zdravnika in tudi prevladujoča simptomatika bolnikov na urgentnem oddelku. Je pomemben kazalnik kakovosti oskrbe in ključni dejavnik zadovoljstva bolnikov z oskrbo. Lajšanje bolečine se mora začeti čim prej in z njim ne smemo odlašati zaradi morebitnega čakanja na izsledke preiskav oziroma zaradi dodatnih intervencij. Analgetike različnih skupin uporabljamo glede na stopnjo bolečine. Opioidi, ki so sicer eni izmed ključnih analgetikov, imajo namreč vrsto akutnih in kroničnih neželenih učinkov: toleranco na učinek, slabost in bruhanje, depresijo dihanja, redki bolniki pa lahko razvijejo opioidno hiperalgezijo. Z namenom zmanjševanja porabe opioidov se je začel uveljavljati pristop multimodalne analgezije. Namen je kombinacija analgetikov z različnim mehanizmom delovanja oziroma različnimi prijemališči, kar omogoča seštevanje oziroma v nekaterih primerih tudi pomnoževanje učinka. Na ta način se zmanjša odmerek vsakega posameznega analgetika in posledično zniža verjetnost pojava neželenih učinkov posameznega analgetika.

Nesteroidni antirevmatiki - NSAR

Nesteroidni antirevmatiki (NSAR) so raznolika skupina zdravil, ki se delijo glede na kemijsko strukturo in selektivnost učinka na različne zvrsti encimov ciklooksigenaz. Imajo dolgo zgodovino uporabe in zanesljivo dokazan analgetičen, antipiretičen in protivneten učinek (1). Mehanizem delovanja je zaviranje encimov ciklooksigenaz 1 in 2 (COX1 in COX 2) v različnih razmerjih. COX 1 je konstantno izražen encim v večini celic oziroma tkiv in pripomore k sintezi tromboksana (TXA₂), prostaglandina F (PGF) in prostaglandina E₂ (PGE₂). COX 2 je inducibilen, kar pomeni, da se izraža v določenih, večinoma patoloških okoliščinah (okužba, vnetje, karcinomi) in pripomore k sintezi PGE₂, PGD₂ in PGI₂ ali prostaciklina. Novejše študije nakazujejo, da je COX 2 v nekaterih tkivih tudi konstantno izražen, kar morda pojasni

nekaterne neželene učinke povezane z zaviranjem njegovega delovanja (2). NSAR se v veliki večini presnavljajo preko jeter v neaktivne metabolite. Značilen je visok delež vezave na albumine. V skupino spada veliko različnih preparatov, ki majo širok razpon razpolovnega časa. Poglobljena obravnava farmakoloških lastnosti vsakega posameznega preparata presega namen tega prispevka.

NSAR imajo zaradi raznolikih učinkov širok spekter klinične uporabe. Dokazi v literaturi kažejo, da souporaba NSAR značilno zniža porabo opioidov, prav tako se analgetični učinek obeh učinkovin sešteva (3-7). V primerjavi učinkovitosti NSAR in opioidov posamično pri mišično-kostni poškodbi tudi ni bilo dokazano, da bi opiodi značilno bolj znižali stopnjo bolečine kot NSAR (8).

Formulacije

NSAR obstajajo v različnih oblikah, ki omogočajo različne načine aplikacije. V tem prispevku se bomo ozko omejili na uporabo parenteralnih oblik zdravil s poudarkom na najpogostejše uporabljanih preparatih kot so ibuprofen, ketorolak in diklofenak. Ibuprofen se za odrasle priporoča v odmerku 400 – 800 mg in za otroke starejše od 6 mesecev 10 mg/kg, največji dnevni odmerek pri odraslih naj ne bi presegal 3200 mg, pri otrocih pa 40 mg/kg oziroma 2400 mg (kar je doseženo prej) (9). Ketorolak se daje v enkratnem odmerku 10 – 90 mg pri odraslih in 0,5 mg/kg pri otrocih starejših od 2 let ter 0,25 mg pri manj kot 2 letih, oziroma v ponavljajočih odmerkih 10 – 30 mg do največ 120 mg dnevno pri odraslih in v ponavljajočih odmerkih 0,1 mg/kg do največ 30 mg dnevno pri otrocih. Priporočeno je, da se ne uporablja več kot pet dni (10,11). Diklofenak se daje v odmerku 37,5 – 75 mg, ne več kot 150 mg dnevno (12), za otroke starejše od enega leta je učinkovit enkratni odmerek 0,3 mg/kg (13).

Neželeni učinki

Neželeni učinki NSAR izhajajo iz razmerja med zaviranjem COX 1 in COX 2. Bolj kot je NSAR COX 1 selektiven, večje je tveganje za gastrointestinalne zaplete (krvavitev, razjeda, perforacija, slabost, bruhanje...) in bolj kot je COX 2 selektiven, večje je tveganje za kardiovaskularne zaplete (tromboze, infarkt, srčna odpoved, hipertenzija...). Ketorolak je izrazito COX 1 selektiven, ibuprofen je neselektiven oziroma ima uravnotežen učinek na oba encima, diklofenak je pa nekoliko bolj COX 2 selektiven. Pri bolj COX 2 selektivnih NSAR obstaja možnost tromboz, ki je pa majhna tudi pri dolgotrajnejši uporabi (1). Opisujejo tudi slabše celjenje kosti po zlomih (14), puščanje črevesnih anastomoz (15). Znan zaplet so akutne ali kronične okvare ledvic (16) in zadrževanje natrija in vode ter elektrolitske motnje. Povišano tveganje za zaplete se pojavlja pri bolnikih z ledvično okvaro, pri bolnikih srčnim popuščanjem, bolnikih z jetrno cirozo in hipovolemičnih bolnikih, starejših od 75 let ter bolnikih na antikoagulantni terapiji (17). Kontraindikacije so alergije, stanje po revaskularizacijskih posegih in tretje trimesečje nosečnosti. Toksičnost se večinoma kaže z blagimi simptomi kot so slabost, bruhanje, driska. Pri zelo visokih odmerkih lahko pride do acidoze s povišano anionsko vrzeljo, krvavitev iz prebavil, akutne okvare ledvic in nevroloških simptomov in znakov (tinitus, motnje vida, upočasnenost, zmedenost, krči) (18).

Ketamin

Ketamin deluje kot nekompetitivni antagonist NMDA receptorja. Kot alosterični antagonist zmanjša pretok Ca^{2+} skozi kanal, s čimer zmanjša aktivacijo in čas odprtja kanala ob vezavi ekscitatornega živčnega prenašalca glutamata. Posledično zmanjša sprejemanje in procesiranje senzorične informacije v določenih možganskih centrih. Deluje tudi preko mehanizmov, ki niso povezani z NMDA receptorjem, in sicer se veže na μ , κ , and δ opioidne receptorje, vendar je analgetično delovanje preko teh receptorjev manj verjetno oziroma klinično pomembno, saj

aplikacija naloksona ne zmanjša analgetičnega učinka ketamina (19). Spodbuja endogene antinociceptivne sisteme z aktivacijo noradrenergične in serotoninergične poti in z zaviranjem ponovnega prevzema noradrenalina (20). Deluje na α - in β -adrenergične receptorje, s posledičnim povečanjem srčne frekvenca, minutnega volumna srca in krvnega tlaka. Zaviranje ponovnega privzema serotonina je povezano s povzročanjem slabosti in bruhanja, dopaminergični učinki so povezani z evforijo in odvisnostjo. Deluje tudi na holinergične receptorje, in sicer poveča izločanje bronhialnih sekretov in sline (21). Zaviranje Na^+ kanalov v živcih mu daje zmerno lokalno-anestetično aktivnost. Ketamin zavira rekrutiranje vnetnih celic, nastajanje citokinov (predvsem IL-6) in zmanjšuje količino vnetnih mediatorjev (22).

Ketamin ima dve optični izomeri: S(+) ketamin in R(-) ketamin in ga poznamo v dveh oblikah: racemična mešanica obeh izomer v razmerju 1:1 (Ketalar) in S(+) enantiomera (esketamin - Ketanest). Esketamin ima večjo afiniteto za NMDA receptor in je posledično 2-4x bolj potenten, poleg tega ima manjši kognitivni vpliv. Daje se ga lahko intravensko, intramuskularno, subkutano, oralno, sublingvalno, rektalno, topično, inhalacijsko, intranazalno, epiduralno, intratekalno in intraosalno. Ketamin ima velik volumen distribucije (1,5-3,2 L/g), visoko lipidotopnost in nizko vezavo na proteine v plazmi (12%), zato hitro prehaja krvno-možgansko pregrado. Eliminacijski razpolovni čas je 2-3h, ki je pri S(+) izomeri še krajši. Visoka stopnja izločanja v jetrih ga dela občutljivega na motnje pretoka krvi skozi jetra. V jetrih se razgradi v norketamin (aktivni metabolit z 1/3 aktivnosti ketamina) in hidrosiketamin. Sledi pretvorba v sekundarne metabolite, ki se izločijo preko urina in žolča. Preko urina se izloči tudi majhen delež ketamina in norketamina. Zaradi obsežnega metabolizma v jetrih (citokrom P450) je razgradnja odvisna od medsebojnega vpliva zdravil in okvare jeter.

Uporaba ketamina kot anestetika in antidepresiva presega namen tega prispevka, tako da se bomo večinoma omejili le na analgetični vidik uporabe ketamina. Vloga ketamina za zdravljenje akutne bolečine je opisana v smernicah Ameriškega združenja anesteziologov (23). Prav tako se je tudi na urgentnih oddelkih izkazal kot učinkovit analgetik pri srednje močni do močni bolečini ter pri obvladovanju hude agitacije (24,25). Omogoča zmanjšanje porabe opioidov, dodatno zmanjšanje jakosti bolečine in podaljšanje časa do prvega odmerka analgetika (26). Nasprotno pri blagi bolečini nima pomembnega vpliva na znižanje jakosti bolečin. Subanestetični odmerki ketamina so učinkoviti pri zmerni do močni bolečini in pri opioidno-odvisnih oz. tolerantnih bolnikih, pri katerih so tudi ugotovili pomembno zmanjšanje porabe opioidov do 6 tednov po posegu, manjšo stopnjo bolečine takoj po posegu in manj sedacije ter boljšo funkcijo (27). Zaradi zmanjšanja porabe opioidov se priporoča uporaba ketamina tudi pri bolnikih z obstruktivno apnejo v spanju (23). Antagonisti NMDA receptorjev imajo pomembno vlogo pri zaviranju razvoja akutne tolerance na opioide in opioidno inducirane hiperalgije. Pri bolečini povezani z rakavimi obolenji ketamin ni pokazal pomembnega kliničnega učinka (28).

V kolikor pacient prejema ketamin v obliki infuzije, je le-to potrebno izvajati ob monitoriranju vitalnih parametrov, ki jih spremlja zdravnik ali medicinska sestra, ki imata izkušnje oziroma sta opravila izobraževanja s področja zmerno globoke sedacije in postopkov oživljanja.

Pri določanju odmerka ketamina je v ospredju izrazita heterogenost raziskav. Subanestetični intravenski odmerki so se gibal med 0,1 in 0,5 mg/kg za bolus in 0,1 - 0,6 mg/kg/h za sledečo infuzijo. Pri budnemu bolniku se v izogib psihotomimetičnim učinkom priporočajo odmerki bolusov nižji od 0,3 mg/kg. Razpon IM odmerkov je prav tako širok. V študiji so dokazali, da je za obvladovanje hude agitacije IM odmerki 3-5 mg/kg razmeroma varen, vendar moramo biti pozorni na možne respiratorne neželene učinke (25). Ob heterogenosti vseh doslej opravljenih raziskav in nizki stopnji dokazov ni mogoče določiti optimalnega odmerka ketamina, načina oz. režima dajanja.

Ketamin ima poleg analgetičnih še amnestične in psihotomimetične učinke. Le-ti se kažejo kot motnje vidnega in slušnega zaznavanja, razpoloženja, zavedanja telesa in časa, depersonalizacija in halucinacije. Ob dolgotrajnem uživanju ketamina lahko pride do motenj

spomina, koncentracije, razjed sečnega mehurja in hepatotoksičnosti. Med neželenimi učinki zdravljenja so tudi slabost, bruhanje ter sedacija. Jakost neželenih učinkov ob akutni uporabi ketamina lahko zmanjšamo z nižjim odmerkom, počasnejšo aplikacijo ali s sočasnim dajanjem benzodiazepinov. Pri starostnikih trenutno ni podatkov o drugačnih indikacijah ali odmerkih ketamina kot veljajo sicer. Podatkov glede prilagoditve odmerkov pri debelih bolnikih je malo, v eni od raziskav so za uvod v anestezijo pri odmerjanju priporočali uporabo idealne telesne mase (29). Pri bolnikih z okvaro ledvične funkcije prilagoditev odmerka ni potrebna. Tudi pri bolnikih z okvaro jetrne funkcije prilagoditev odmerka ni potrebna, priporoča se pa pogostejša kontrola jetrnih testov, če bolnik prejema dolgotrajnejšo infuzijo ketamina. Podatkov o prenosu ketamina v materino mleko ni. Kljub temu se zaradi možnega vpliva ketamina na razvoj živčevja pri dojenčkih njegova uporaba pri doječih materah odsvetuje (30). Pri otrocih je raziskav glede uporabe ketamina malo, kvaliteta in stopnja dokazov o ugodnem učinku ketamina pa nizka.

Zaključek

NSAR so klub opisovanim neželenim učinkom ob enkratnem odmerku oziroma kratkotrajni uporabi razmeroma varna zdravila s širokim spektrom uporabe. Ketamin ima kot staro in preverjeno zdravilo prav tako pomembno mesto v zdravljenju in preprečevanju bolečine, še posebej pri bolečini povezani s centralno senzitivizacijo, nevropatski bolečini in bolečini odporni na opioide.

Literatura

1. Creighton, D.W., Kumar, A.H. & Grant, S.A. *Perioperative Multimodal Pain Management: an Evidence-Based Update*. *Curr Anesthesiol Rep* 2019;9:295–307.
2. Nicholas S, Kirkby MV, Chan AK. Zaiss et al. *Understanding constitutive COX-2 expression*. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2016; 113(2):434-9.
3. Baratloo A, Amiri M, Forouzanfar MM, Hasani S, Fouda S, Negida A. *Efficacy measurement of ketorolac in reducing the severity of headache*. *J Emerg Practice Trauma*. 2016;2(1):21–4.
4. Elia N, Lysakowski C, Tramer MR. *Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials*. *Anesthesiology*. 2005;103(6):1296–304.
5. Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F. *Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials*. *Anesthesiology*. 2005;102(6):1249–60.
6. Moore RA, Derry S, Aldington D, Wiffen PJ. *Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults—an overview of Cochrane reviews*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;9:CD008659.
7. Martinez L, Ekman E, Nakhla N. *Perioperative Opioid-sparing Strategies: Utility of Conventional NSARs in Adults*. *Clin Ther*. 2019;41(12):2612-2628.
8. Wiel, Luisa Cortellazzo, et al. *"Is opioid analgesia superior to NSAR analgesia in children with musculoskeletal trauma?" Archives of Disease in Childhood* 105.12 (2020): 1229-1232.
9. Southworth SR, Woodward EJ, Peng A, Rock AD. *An integrated safety analysis of intravenous ibuprofen (Caldolor®) in adults*. *J Pain Res*. 2015 Oct 23;8:753-65.
10. Vadivelu N, Gowda AM, Urman RD, Jolly S, Kodumudi V, Maria M, Taylor R Jr, Pergolizzi JV Jr. *Ketorolac tromethamine - routes and clinical implications*. *Pain Pract*. 2015;15(2):175-93.
11. White P, Raeder J, Kehlet H. *Ketorolac*. *Anesthesia & Analgesia: February* 2012;114(2):250-4.
12. McNicol ED, Ferguson MC, Schumann R. *Single-dose intravenous diclofenac for acute postoperative pain in adults*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;28(8):CD012498.

13. 18 Standing JF, Tibboel D, Korpela R, Olkkola KT. Diclofenac pharmacokinetic meta-analysis and dose recommendations for surgical pain in children aged 1-12 years. *Paediatr Anaesth*. 2011 Mar;21(3):316-24.
14. Wheatley BM, Nappo KE, Christensen DL, Holman AM, Brooks DI, Potter BK. Effect of NSARs on bone healing rates: a meta-analysis. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019;27(7):330-6.
15. Bhangu A, Singh P, Fitzgerald JE, Slessor A, Tekkis P. Postoperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of anastomotic leak: meta-analysis of clinical and experimental studies. *World J Surg*. 2014;38(9):2247-57.
16. Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson CS, Matteson EL. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Intern Med* 2015;26(4):285-91.
17. Hair Foroosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(5):821-47.
18. Hunter LJ, Wood DM, Dargan PI. The patterns of toxicity and management of acute nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAR) overdose. *Open Access Emerg Med*. 2011;3:39-48.
19. Mikkelsen S, Ilkjaer S, Brennum J, et al. The effect of naloxone on ketamine-induced effects on hyperalgesia and ketamine-induced side effects in humans. *Anesthesiology* 1999;90(6):1539-45.
20. Koizuka S, Obata H, Sasaki M, et al. Systemic ketamine inhibits hypersensitivity after surgery via descending inhibitory pathways in rats. *Can J Anaesth* 2005;52(5):498-505.
21. Sinner B, Graf BM. Ketamine. *Handb Exp Pharmacol* 2008;182:313-33.
22. Loix S, De Kock M, Henin P. The anti-inflammatory effects of ketamine: state of the art. *Acta Anaesthesiol Belg* 2011;62(1):47-58.
23. Schwenk ES, Viscusi ER, Buvanendran A, et al. Consensus guidelines on the use of intravenous ketamine infusions for acute pain management from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med* 2018;43(5):456-66.
24. Mo H, Campbell MJ, Fertel BS, Lam SW, Wells EJ, Casserly E, Meldon SW. Ketamine Safety and Use in the Emergency Department for Pain and Agitation/Delirium: A Health System Experience. *West J Emerg Med*. 2020 Jan 27;21(2):272-281.
25. Abdolrazaghnejad A, Banaie M, Tavakoli N, Safdari M, Rajabpour-Sanati A. Pain Management in the Emergency Department: a Review Article on Options and Methods. *Adv J Emerg Med*. 2018 Jun 24;2(4):e45.
26. Brinck EC, Tiippana E, Heesen M, et al. Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;12:CD012033.
27. Nielsen RV, Fomsgaard JS, Siegel H, et al. Intraoperative ketamine reduces immediate postoperative opioid consumption after spinal fusion surgery in chronic pain patients with opioid dependency: a randomized, blinded trial. *Pain* 2017;158(3):463-70.
28. Mion G, Villevieille T. Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). *CNS Neurosci Ther* 2013;19(6):370-80.
29. Sollazzi L, Modesti C, Vitale F, et al. Preinductive use of clonidine and ketamine improves recovery and reduces postoperative pain after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2009;5(1):67-71.
30. Martin E, Vickers B, Landau R, et al. ABM Clinical Protocol #28, Peripartum Analgesia and Anesthesia for the Breastfeeding Mother. *Breastfeeding Medicine* 2018;13(3):164-7

OBRAVNAVA BOLEČINE PRI STAROSTNIKI V URGENTNI MEDICINI

Vesna Borovnik Lesjak

Izvelek

Bolečina je pogosta in klinično pomembna težava pri starejših. Zdravljenje akutne bolečine pri starejših zahteva posebno pozornost, saj se s starostjo pojavijo različne fiziološke spremembe, ki vplivajo na način diagnosticiranja in obvladovanja bolečine. S starostjo pride do sprememb v delovanju praktično vseh organskih sistemov, kar vpliva na zmanjšano in upočasnjeno presnovo zdravil, manjši volumen porazdelitve in zmanjšano izločanje iz ledvic, spremenjeno pa je tudi zaznavanje bolečine. Ocenjevanje bolečine otežijo tudi komorbidnost in polifarmacija. Za pravilno oceno bolečine pri kognitivno spremenjenih starejših bolnikih ne zadostujejo običajne lestvice za oceno bolečine. Nezadostno zdravljenje bolečine spodbuja delirij, preveč agresivno pa tudi povzroči kognitivne motnje, delirij in sedacijo. Poleg tega imajo lahko številna zdravila neugodne stranske učinke, ki povzročajo motnje v delovanju organov. Poznavanje farmakokinetkega in farmakodinamskega profila analgetikov je nujno potrebno za doseganje pravega ravnovesja med dobrim obvladovanjem bolečine in preprečevanjem neželenih učinkov, kar pa lahko predstavlja precejšen izziv.

Abstract

Pain is a common and clinically important problem in the elderly. The treatment of acute pain in the elderly requires special attention, as different physiological changes occur with age, affecting the way pain is diagnosed and managed. With age, there are changes in the functioning of virtually all organ systems, resulting in reduced and slowed drug metabolism, reduced volume of distribution and renal excretion, and altered pain perception. Comorbidity and polypharmacy also complicate pain assessment. Conventional pain rating scales are inadequate for correct assessment of pain in cognitively impaired elderly patients. Inadequate pain management as well as over-aggressive pain management promotes delirium and cause cognitive impairment. In addition, many drugs can have adverse side-effects causing organ dysfunction. Knowledge of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the drugs used is essential to achieve a beneficial balance between adequate pain control and avoiding side effects, which can be quite challenging.

Uvod

Bolečina je zelo pogosta in klinično pomembna težava pri starejših [1]. S starostjo se pojavijo različne fiziološke spremembe, pogoste so pridružene bolezni in sočasno jemanje večih zdravil, kar vse vpliva na način diagnosticiranja in obvladovanja bolečine [2]. Za varno in učinkovito zdravljenje je zato potrebno dobro poznavanje fizioloških sprememb, povezanih s staranjem, poznavanje različnih načinov ocenjevanja bolečine, specifičnih učinkov običajnih terapevtskih sredstev pri starejših ter pomena dodatnih terapij [1].

Cilj zdravljenja bolečine pri starejših odraslih je tako kot pri ostalih zagotoviti analgetične ukrepe, s katerimi lahko dosežemo lajšanje bolečine z minimalnimi stranskimi učinki. Znano je, da nezadostno zdravljenje bolečine spodbuja delirij, vendar lahko tudi preveč agresivno zdravljenje bolečine povzroči kognitivne motnje, delirij, sedacijo ali padce. Poleg tega imajo lahko številna zdravila neugodne stranske učinke, ki povzročajo motnje v delovanju organov. Doseganje pravega ravnovesja med dobrim obvladovanjem bolečine in preprečevanjem neželenih učinkov je tako precejšen izziv [2].

Fiziološke spremembe pri starostnikih

Zaznavanje bolečine se s starostjo spreminja. Slabša se propriocepcija, spreminja se prenos bolečine po različnih vlaknih, a te spremembe ne vplivajo na zmanjšanje centralnega občutenja bolečine [2].

Pojavijo se tudi številne presnovne spremembe, ki vplivajo na farmakokinetiko različnih analgetikov. Na to vplivajo pomembne spremembe telesne sestave, kot je povečanje telesne maščobe ob hkratnem zmanjšanju mišične mase. Poleg tega se volumen plazme in znotrajcelične vode do 75. leta starosti zmanjšata za 20 do 30 % [3]. Te spremembe v telesni sestavi imajo pomembne posledice; lipidotopna zdravila, kot je fentanil, imajo lahko daljše trajanje delovanja zaradi velikega volumna porazdelitve maščob, medtem ko imajo lahko manj lipidotopna zdravila, kot je morfin, zaradi manjšega volumna porazdelitve in manjšega volumna plazme veliko močnejše učinke. Poleg tega lahko bolusi nekaterih zdravil povzročijo višje koncentracije in s tem večje tveganje za neželene stranske učinke [2].

Velikost jeter in pretok krvi se začneta zmanjševati po 50. letu starosti, zmanjša se tudi velikost ledvic (s tem tudi število nefronov), zaradi česar se zmanjšata hitrost glomerulne filtracije in funkcionalna ledvična rezerva. To zmanjšanje presnovne funkcije pomembno spremeni trajanje učinka, učinkovitost in očistek različnih zdravil, zaradi česar je treba skrbno prilagajati odmerke in klinično spremljati starejše bolnike [2]. Fiziološke spremembe zaradi staranja so povzete v Tabeli 1.

Funkcionalne in klinične spremembe pri starostnikih

Pri predpisovanju zdravil za zdravljenje bolečine je treba upoštevati pridružene bolezni in z njimi povezana zdravila. Zaradi polimorbidnosti se bolniki zdravijo s številnimi zdravili, polifarmacija pa je močno povezana s povečanim tveganjem za delirij [4]. Z naraščajočo starostjo je pri zdravljenju bolečine treba upoštevati tudi težave s kognitivnimi funkcijami. Številna zdravila proti bolečinam imajo neželene učinke na osrednji živčni sistem. Lahko medsebojno delujejo z drugimi zdravili in povzročajo neželene učinke na osrednji živčni sistem, kar prispeva k deliriju, ali nadaljnjemu poslabšanju kognitivnih funkcij. Obenem delirij in demenca otežujeta ocenjevanje bolečine, saj bolniki s spremenjenim duševnim stanjem težje poročajo o svoji bolečini.

Ocena bolečine

Natančna ocena bolečine je temelj za ustrezno in učinkovito zdravljenje bolečine. Metode oziroma orodja za oceno bolečine, ki so najpogostejše v uporabi (vizualna analogna lestvica, numerična lestvica in kategorična besedna lestvica) zahtevajo bolj ali manj ohranjene kognitivne funkcije, da lahko bolniki učinkovito verbalizirajo svojo bolečino. Zaradi pogostih sočasnih kognitivnih motenj in perifernih nevroloških sprememb, ki spreminjajo občutenje bolečine, pa ocenjevanje bolečine pri starejših bolnikih s temi metodami ni najustrežnejše. Povečini se zdravstveno osebje zanaša na lastno intuicijo in spremljanje fizioloških vitalnih parametrov, kar pa ni optimalno, saj na podlagi fizioloških parametrov ne moremo ločiti med vzroki za odstopanja od normale. Starejši so zaradi tega bolj podvrženi oligoanalgeziji v urgentnih situacijah [5].

Za težje kognitivno prizadete ali neverbalne bolnike so bolj primerne orodja za oceno bolečine, ki temeljijo na opazovanja bolnika in njegovega obnašanja; npr. lestvica PAINAD, orodje za opazovanje bolečine v intenzivni negi (CPOT) in ter lestvica za oceno bolečine na podlagi vedenja [6–8]. Koristi tudi heteroanamneza s strani bližnjih ali skrbnikov, ki dopolnijo avtoanamnezo, v kolikor je ta sploh mogoča.

Tabela 1. Fiziološke spremembe v starosti in njihov klinični pomen pri zdravljenju bolečine (prirejeno po Rajan, 2019).

Organski sistem	Starostne spremembe	Vpliv na zdravljenje bolečine
Kardiovaskularni	Zmanjšan minutni volumen, ateroskleroza	Počasnejša distribucija zdravil Povečano tveganje za neželene koronarne ali žilne dogodke ob nekontrolirani bolečini
Živčni	Pogoste kognitivne motnje in kortikalna atrofija; zmanjšana propiocepcija, spremembe periferne živčne prevodnosti, zmanjšan avtonomni odziv, večje tveganje za cerebrovaskularne bolezni, visoko tveganje za delirij	Spremenjeno zaznavanje bolečine (ne zmanjšano!) Večje tveganje za poškodbe Slab simpatični odziv na bolečino Raznolika prezentacija bolečine (posebej pri deliriju!)
Respiratorni	Zmanjšana respiratorna rezerva	Večje tveganje za respiratorno dekompenzacijo zaradi bolečine
Ledvice	Glomeruloskleroza, ledvična kortikalna atrofija, zmanjšana glomerulna filtracija	Zmanjšan očistek zdravil Zmanjšana ledvična rezerva za okrevanje po nefrotoksičnih zdravilih
Gastrointestinalni, jetrni	Manj hepatocitov	Zmanjšan metabolizem zdravil Tveganje za neželene interakcije med zdravili
Mišičnoskeletni	Mišična atrofija	Manjši volumen distribucije Večje tveganje za toksičnost in neželene učinke zdravil

Vrste analgezije

Med nefarmakološke ukrepe za blaženje bolečine spadajo preusmerjanje pozornosti, prilagajanje osvetlitve prostora, zmanjšanje hrupa, hladni ali topli obkladki na obbolele predele, imobilizacija itd.

Pri farmakoloških ukrepih pa glede na jakost bolečine uporabljamo različne vrste zdravil. Za lajšanje blage bolečine EUSEM smernice za farmakološko zdravljenje akutne bolečine pri odraslih priporočajo uporabo paracetamola ali nesteroidnih antirevmatikov (NSAR). Pri zmerni bolečini pridejo v poštev še inhalatorna terapija, metamizol in šibki opioidi. Pri hudi bolečini pa so zdravila izbora močni opioidi; druga izbira je kombinacija paracetamola in opioidov; tretja pa ketamin [5]. Priporočila za zdravljenje bolečine zaradi raka so zajeta v tristopenjski lestvici Svetovne zdravstvene organizacije [9]. Za zdravljenje bolečine pri starostnikih ni posebnih smernic, potrebno pa je upoštevati fiziološke in funkcionalne spremembe pri tej populaciji ter lastnosti posameznih zdravil.

Paracetamol je centralno delujoč zaviralec ciklooksigenaze s preizkušenim varnostnim profilom. Monoterapija s paracetamolom je indicirana pri blagi bolečini, v kombinaciji z drugimi analgetiki pa lahko zmanjša potrebo po opioidih ter pojavnost delirija pri starejših [10]. Redke kontraindikacije so jetrne bolezni, pri katerih je potrebno dnevne odmerke prilagoditi. Sicer pa ob normalni jetrni funkciji odmerkov za starejše ni potrebno posebej prilagajati.

NSAR so potentni analgetiki in antirevmatiki. Inhibirajo različne izooblike encima ciklooksigenaze, ki je odgovoren za nastanek provnetnih prostaglandinov. Analgetični učinki so dobro raziskani, prav tako so poznani stranski učinki, na katere moramo biti posebej pozorni pri starejših. Med temi so predvsem učinki na srčnožilni, ledvični in gastrointenstinalni sistem, katerih funkcija je pri starejših že okrnjena. Pri starejših je večja verjetnost, da NSAR povzročijo odpoved ledvic. NSAR namreč inhibirajo prostaglandine, ki so potrebni za vzdrževanje glomerulne filtracije in pretok skozi ledvice [1]. Pogostost krvavitev iz prebavil zaradi NSAR je pri starejših od 65 let skoraj dvakrat večja kot pri mlajših bolnikih [11].

Dolgotrajno zdravljenje z NSAR se odsvetuje, potrebna pa je previdnost tudi pri kratkotrajni uporabi pri zdravljenju akutne bolečine pri starejših. Priporoča se zmanjšanje odmerka za 25-50 % ali podaljšanje časa med posameznimi odmerki. Lokalni topični NSAR so podobno učinkoviti kot peroralni, pogostost neželenih učinkov pa je bistveno manjša, in se zato priporočajo za zdravljenje pri bolnikih z lokalizirano bolečino [12].

Metamizol je analgetik, spazmolitik in antipiretik, ki se pri nas pogosto uporablja, zaradi redkih potencialno ogrožujočih stranskih učinkov (agranulocitoza) pa v nekaterih državah sploh ni registriran. Pri starejših bolnikih je treba odmerek zmanjšati, saj je lahko zaradi okvare jeter in ledvic izločanje presnovnih produktov metamizola pri njih podaljšano. Pri kratkotrajni uporabi odmerka ni treba zmanjšati, izogibati pa se je potrebno večkratnim velikim odmerkom.

Opioidi imajo zaradi fizioloških sprememb pri starejših običajno močnejši učinek in daljše trajanje delovanja, zato je tveganje za neželene učinke večje. Uporabiti je potrebno najmanjši še učinkovit odmerek in za najkrajše možno trajanje [2]. Sicer pa zdravljenje poteka po enakih načelih kot pri mlajših. Uporaba opioidov s podaljšanim sproščanjem pri zdravljenju akutne bolečine se odsvetuje pri opioidno naivnih bolnikih. Uporaba opioidov z dvojnimi analgetičnim mehanizmom, kot sta tramadol in tapentadol, potencialno zmanjša pojavnost stranskih učinkov, povezanih z opioidi. Običajne odmerke za odrasle je potrebno zmanjšati za 25 do 50 % [2].

Ketamin ima več mehanizmov delovanja, najpomembnejši pa je blokada receptorja N-metil-D-aspartata. Čeprav so odlične analgetične lastnosti ketamina pri starejših bolnikih dobro poznane, je njegova uporaba omejena zaradi potencialnih psihogenih neželenih učinkov pri tej populaciji, ki je že tako nagnjena k razvoju delirija. Čeprav ni kliničnih dokazov, da so starejši bolniki bolj občutljivi na psihogene stranske učinke ketamina, vzbujajo skrb rezultati živalskih študij, ki bi lahko nakazovali na to, da je treba odmerke zmanjšati. Priporoča se previdna uporaba infuzij nizkih odmerkov ketamina in izogibanje bolusnemu dajanju ketamina, saj je pogostost neželenih psihogenih dogodkov pri tem nesprejemljiva [2]. V primeru jetrne okvare je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka.

Metoksifluran je inhalacijski analgetik za lajšanje zmerne do hude bolečine zaradi poškodb. Pri bolnikih z znano okvaro jeter in ledvic je potrebna previdnost. Nefro- in hepatotoksičnost se pojavita ob večjih (anestetičnih) odmerkih. Prav tako ob upoštevanju priporočenih analgetičnih odmerkov naj ne bi prišlo do pomembnejših hemodinamskih učinkov, razen pri starejših bolnikih s hipotenzijo in bradikardijo.

Tabela 2: Priporočene modifikacije odmerkov zdravil pri starejših bolnikih (prirejeno po Rajan, 2019).

Zdravilo	Priporočene spremembe odmerkov
Paracetamol	- Ni potrebno prilagajati glede na starost, če ni okvare jeter - Največja dnevna doza = 4 g
Nesteroidni antirevmatiki	- Zmanjšati odmerek za 25-50% - Kontraindicirani, če očistek kreatinina < 50 ml/min - Izogibati se neselektivnim COX inhibitorjem pri ulkusni bolezni - Izogibati se selektivnim COX-2 inhibitorjem pri kardiovaskularni bolezni
Sistemiški opiodi	Zmanjšati odmerek za 25-50%
Ketamin	- Ni znano, če so starejši bolj občutljivi na psihogene učinke ketamina - Čeprav ne povzroča delirija pri starejših, se priporoča ukinitve ob pojavu kakršnekoli kognitivne disfunkcije
Metoksifluran	- Previdnost pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic, - Povečano tveganje za hipotenzijo pri starejših s hipotenzijo in bradikardijo

Za izboljšanje nadzora bolečine ali zmanjšanje potreb po posameznih zdravilih ob hkratnem zmanjšanju neželenih učinkov, ki se pojavljajo pri večjih odmerkih posameznih zdravil

uporabimo kombinacijo večih analgetikov z različnimi mehanizmi delovanja. Tako lahko povečamo učinkovitost zdravil, ki imajo lahko sama po sebi le omejene analgetične učinke.

Zaključek

Ocenjevanje in zdravljenje bolečine pri starejših bolnikih zaradi različnih fizioloških in duševnih sprememb zahteva posebno pozornost. Upoštevati je potrebno pridružene bolezni, polifarmacijo in socialni kontekst vsakega bolnika, kar nam pomaga določiti, katera zdravila bodo najprimernejša za posameznika. Paracetamol pri starejših bolnikih v odsotnosti okvare jeter ne zahteva prilagoditve odmerjanja, pri večini drugih zdravil in posegov proti bolečinam pa je odmerke potrebno prilagoditi.

Literatura

1. Borsheski R, Johnson QL. Pain management in the geriatric population. *Mo Med*. 2014;111(6):508–11.
2. Rajan J, Behrends M. Acute Pain in Older Adults: Recommendations for Assessment and Treatment. *Anesthesiology Clinics*. 2019 Sep 1;37(3):507–20.
3. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Geront*. 2003;38(8):843–53.
4. Hein C, Forgues A, Piau A, et al. Impact of polypharmacy on occurrence of delirium in elderly emergency patients. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(11):850.e11–5.9.
5. Hachimi-Idrissi S. Chapter 7: Pharmacological management of acute pain symptoms - recommendations. *Guidelines for the management of acute pain in emergency situations. EUSEM*; 2020. p. 67–79.
6. Lane P, Kuntupis M, MacDonald S, McCarthy P, Panke J, Warden V. A pain assessment tool for people with advanced Alzheimer's and other progressive dementias. *Home Healthcare Nurse*. 2003;21(1):23–7.
7. Gélinas C, Fillion L, Puntillo K, et al. Validation of the critical-care pain observation tool in adult patients. *Am J Crit Care*. 2006;15:420–7.
8. Payen J, Bru O, Bosson J, Lagrasta A, Novel E, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med*. 2001;29:2258–63.
9. WHO Guidelines. *Cancer Pain Relief*. 2nd Edition. Geneva: World Health Organisation; 1996.
10. Subramaniam B, Shankar P, Shaefi S, et al. Effect of intravenous paracetamol vs placebo combined with propofol or dexmedetomidine on postoperative delirium among older patients following cardiac surgery: the DEXACET randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(7):686–96.
11. Sostres C, Gargallo C, Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosa damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(Suppl 3):S3.
12. Rannou F, Pelletier J, Martel-Pelletier J. Efficacy and safety of topical SAIDs in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4 Suppl):S18–21.

AKUTNA BOLEČINA PRI OTROCIH

Vesna Sok

Izvleček

Akutna bolečina je eden najpogostejših neželenih dražljajev pri otrocih, ki se pojavi kot posledica poškodb, bolezni ali nujnih zdravstvenih posegov. Kljub razsežnosti učinkov, ki jih lahko ima akutna bolečina na otroka, je pogosto neustrezno ocenjena in zdravljena. Pediatrična izkušnja akutne bolečine vključuje prepletanje fizioloških, psiholoških, vedenjskih, razvojnih in situacijskih dejavnikov. Bolečina je sama po sebi subjektivna izkušnja posameznega otroka in jo je treba kot tako oceniti in obravnavati. Za ustrezno obravnavo bolečine pri otroku je potrebno široko znanje, uporaba ustreznih pripomočkov in tehnik ocenjevanja, sposobnost predvidevanja boleče izkušnje in ustrezno posredovanje. Zaželen je multimodalni in multidisciplinarni pristop k obvladovanju bolečine, kadar je to mogoče ter ustrezno vključevanje družine.

Abstract

Acute pain is one of the most common adverse stimuli experienced by children, occurring as a result of injury, illness, and necessary medical procedures. Despite the magnitude of effects that acute pain can have on a child, it is often inadequately assessed and treated. The pediatric acute pain experience involves the interaction of physiologic, psychologic, behavioral, developmental, and situational factors. Pain is an inherently subjective multifactorial experience and should be assessed and treated as such. The appropriate treatment of pain in a child requires extensive knowledge, the use of appropriate assessment tools and techniques, the ability to anticipate a painful experience, and appropriate intervention. A multimodal and multidisciplinary approach to pain management is desirable when possible and appropriate family involvement.

Uvod

Bolečino lahko opredelimo kot neprijetno čutno in čustveno izkušnjo, povezano z dejansko ali potencialno poškodbo tkiva. Ocenjevanje in obvladovanje bolečine sta bistveni sestavini oskrbe otroka kot bolnika. Pri otrocih, zlasti majhnih, je težje ugotoviti prisotnost in resnost bolečine ter jo nato ustrezno in uspešno zdraviti. Uporaba pripomočkov za oceno bolečine, ki temeljijo na kognitivni sposobnosti, je pomembna za ustrezno oskrbo bolečine pri vseh starostih otrok (1-3). Ocena bolečine pri otroku vključuje določitev osnovne vrste, vira in lokacije ter resnosti bolečine.

Ocena in vrednotenje bolečine

Vrsta bolečine:

Bolečino lahko razvrstimo kot nociceptivno, nevropatsko ali nociplastično. Določitev vrste bolečine pomaga pri prepoznavanju vzroka bolečine, ki nas lahko vodi pri izbiri zdravljenja (1):

- **Nociceptivno bolečino** povzroča stimulacija nociceptorjev kot posledica poškodbe in vnetja tkiva. Delimo jo na somatsko bolečino z receptorji v koži, mehkih tkivih, skeletnih mišicah in kosteh ter visceralno bolečino z receptorji v notranjih organih, kot so ledvice in prebavila. Somatska bolečina je dobro lokalizirana in opisana kot ostra, boleča, stiskajoča, zbadajoča ali utripajoča. Visceralna bolečina je običajno slabo lokalizirana in je pogosto opisana kot topa, krčevita.

- **Nevropatska bolečina** je posledica poškodbe živca (npr. posledica pritiska, prerezanja, infiltracije, ishemije ali presnovne poškodbe živcev). Pogosto jo opisujejo kot pekoč občutek, zbadanje ali mravljinčenje.
- **Nociplastična bolečina** je bolečina, ki se pojavi brez znakov poškodb tkiva ali živcev. Mehanizmi, ki so osnova te vrste bolečine, niso dobro razumljeni. Domneva se, da imajo spremenjena senzorična obdelava ter modulacija bolečine (npr. povečana centralna razdražljivost in/ali zmanjšana centralna inhibicija) pomembno vlogo (4).

Izvor in lokalizacija bolečine

Podatki o primarni bolezni in določitev mesta bolečine so nam lahko v pomoč pri določanju vira in vrste bolečine, kar vodi v lažje odločitve pri obvladovanju le-te.

- **Rak** – otroci z rakom imajo lahko nociceptivno somatsko bolečino zaradi kostnih metastaz ali tumorja, nociceptivno visceralno bolečino (npr. zaradi distenzije jeter in edema črevesne stene) in nevropatsko bolečino zaradi tumorske infiltracije perifernih živcev.
- **Motnje v razvoju** – otroci s hudo motnjo v razvoju imajo lahko pogosto akutno nociceptivno bolečino, kot posledico zlomov, okužbe sečil ali pankreatitisa ali kronično zaradi gastroezofagealnega refleksa, zaprtja ali spastičnosti. Takšni otroci so tudi ogroženi zaradi nevropatske bolečine zaradi visceralne hiperalgezije, centralne nevropatske bolečine in razvoja periferne nevropatske bolečine po operacijah (5).
- **Pooperativna somatska bolečina**
- **Bolezen srpastih celic** – ti otroci imajo pogosto akutno nociceptivno bolečino (tj. bolečinsko krizo) zaradi vazookluzivnih epizod.
- **Kronična bolečina** – kronični glavoboli, bolečine v trebuhu in mišično-skeletne bolečine zahtevajo celovito oceno, vendar pogosto ne izvirajo iz prizadetosti organskega sistema.

Ocena resnosti bolečine

Cilj ocene bolečine je prepoznati bolečino, oceniti resnost in slediti odzivu na zdravljenje. Pri otrocih se za oceno resnosti bolečine uporabljata predvsem dve metodi: samoporočanje in uporaba vedenjskih opazovalnih lestvic pri bolnikih, ki ne morejo izvajati samoporočanja. Starše in otroke lahko prosimo, da ocenijo resnost tipične epizode bolečine s splošnimi kategorijami (blaga, zmerna, huda) in kako bolečina vpliva na vsakodnevno delovanje (udeležba v šoli, igra s prijatelji) (6).

Samoporočanje o bolečini se opira na kognitivno sposobnost otroka, da razume, da je moč njegove bolečine mogoče meriti (6) :

- **mlajši otroci (3-8 let)** – nekateri so sposobni kvantificirati svojo bolečino in jo prevesti v vizualno predstavo. V tej starostni skupini je bolečina kvantificirana z uporabo vizualnih analognih lestvic za bolečino, ki temeljijo na vrsti obrazov, ki kažejo povečanje stiske ali bolečine (slika 1). Zanesljivost ocene bolečine se povečuje s starostjo in kognitivnimi sposobnostmi otroka (7).
- **starejši otroci (8 do 11 let)** – ocena bolečine v tej starostni skupini se običajno izvaja z vizualnimi analognimi orodji, ki ocenjujejo intenzivnost bolečine na horizontalni ali številčni lestvici (npr. lestvici od 0 do 10).
- **mladostniki** – le-ti lahko ocenijo svojo bolečino s številčno ocenjevalno lestvico brez uporabe dodatnega orodja za oceno bolečine. V tej starostni skupini je običajno mogoče dobiti opis naslednjih komponent bolečine iz anamneze: opis bolečine (ostra, zbadajoča, topa, pekoča ali mravljinčenje), lokacija in širjenje, intenzivnost (lestvice), trajanje in konstantnost, pogostost, dejavniki, ki poslabšajo ali olajšajo bolečino.

lestvica smejočih obrazov											
vizualna analogna lestvica	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
besedna ocenjevalna lestvica	brez bolečine		malo bolečine		srednje močna bolečina		močna bolečina		neznosna bolečina		

Slika 1: Primeri ocenjevalnih lestvic za oceno bolečine pri otroku

Pripomočki za lociranje bolečine - za določanje mesta bolečine pri otrocih in mladostnikih lahko uporabimo več grafičnih orodij za lociranje bolečine. Le-ta običajno uporabljajo grafični prikaz telesa, kjer otroka prosimo, da "pobarva" področja, kjer čuti bolečino in so zanesljivejša pri starejših otrocih (> 10 let) (8).

Bolečinske lestvice na podlagi opazovanja otroka - se uporabljajo za ocenjevanje bolečine pri dojenčkih in otrocih, ki ne morejo sami poročati o svoji bolečini. Te lestvice temeljijo na opazovanju obrazne mimike, sposobnosti tolažbe, stopnje interakcije, motoričnih odzivov okončin in trupa ter besednih odzivov. Ocena z opazovanjem lahko podceni resnost bolečine v primerjavi s samoporočanjem. Vedenjski odziv na bolečino je treba oceniti tudi v kontekstu drugih virov otrokove stiske, kot sta lakota ali tesnoba. Poleg tega lahko odziv staršev na otrokovo bolečino vpliva na otrokovo vedenje (9, 10).

Otroci z nevrolško okvaro (neverbalni) - predstavljajo posebne izzive pri ocenjevanju prisotnosti in resnosti bolečine, saj ne morejo sami poročati o svoji bolečini (10,11). Pri mnogih takšnih otrocih lahko bolečina ostane ponavljajoča se in neustrezno zdravljena težava. Vsak tak otrok bo pokazal edinstven niz odzivov in vedenj na bolečino:

- vokalizacija (jok, stokanje)
- izraz obraza (grimasa)
- nezmožnost tolažbe
- povečano gibanje, tonus in drža (upogibanje, otrdelost) in fiziološki odzivi
- netipično vedenje, kot so smeh, zaprtje, povečana agresija ali pomanjkanje obrazne mimike

Vpliv bolečine na vsakdanje življenje - bolečina lahko vpliva na sodelovanje v šoli, dejavnostih, športu in odnosih. Pri kroničnih bolečinskih stanjih je izboljšanje na teh področjih pomembnejši pokazatelj od rutinskega merjenja jakosti bolečine.

Obvladovanje bolečine pri otroku

Glavni cilji obvladovanja bolečine pri otroku so preprečevanje, zmanjšanje ter nadzor bolečine. Zdravljenje se razlikuje glede na vrsto, vir, resnost in trajanje bolečine. V nekaterih primerih lahko zdravljenje osnovnega vira bolečine ali drugih povezanih simptomov, kot sta stiska ali tesnoba, že precej olajša simptome (12-14).

Osnovni principi obvladovanja bolečine pri otroku vključujejo:

- ves čas zdravljenja je potrebno redno ocenjevanje bolečine, pomembno je, da odločitve o vodenju temeljijo na natančni oceni otrokove bolečine
- zdravljenje bolečine vključuje nefarmakološke in farmakološke ukrepe

- če je mogoče, uporabljamo peroralne analgetike, da se izognemo bolečim načinom dajanja zdravil
- neželene učinke analgetikov je treba predvideti in jih ustrezno zdraviti (npr. srbečica in/ali zaprtje pri opioidih)

Nefarmakološki ukrepi

Nefarmakološki ukrepi so še posebej koristni pri zmanjševanju stresa in tesnobe pri otrocih, ki so podvrženi invazivnim posegom ali pregledom. Številne študije, ki so ocenjevala različne psihološke odzive na bolečino pri otrocih, so dokazale, da sta odvrčanje pozornosti in hipnoza znatno zmanjšala bolečino in stres (15):

- fizični ukrepi, kot so masaža, toplotna in hladna stimulacija ter akupunktura
- vedenjski ukrepi, kot so vadba, sprostitve, desenzibilizacija ter terapija z ustvarjanjem in igro
- kognitivni ukrepi, kot so odvrčanje pozornosti, podobe, hipnoza in psihoterapija

Farmakološki ukrepi

Izbira analgetika pri otroku je odvisna od intenzivnosti bolečine in otrokovega odziva na predhodno uporabljena zdravila:

- **blaga bolečina** – lahko ustrezno zdravimo s paracetamolom, metamizolom in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAR)
- **zmerna do huda bolečina** – običajno jo zdravimo z opioidnimi analgetiki, pogosto v kombinaciji z neopiodnimi analgetiki
- **huda bolečina** – zdravimo z močnejšimi opioidnimi analgetiki, najpogosteje v kombinaciji z neopiodnim analgetikom ter adjuvantno terapijo

Neopiodni analgetiki:

Najpogosteje uporabljeni so paracetamol, metamizol ter NSAR. Omogočajo lajšanje bolečin predvsem z blokiranjem periferne in centralne produkcije prostaglandinov z zaviranjem ciklooksigenaze tipa I in II. Ti analgetiki se primarno dajejo enteralno po oralni ali rektalni poti in so še posebej uporabni pri vnetnih, kostnih in revmatičnih bolečinah. Parenteralna oblika teh zdravil je na voljo za uporabo pri otrocih, pri katerih peroralni ali rektalni načini dajanja niso mogoči. Na žalost neopiodni analgetiki ne glede na odmere dosežejo »učinek zgornje meje«, nad katerim bolečine ni mogoče ublažiti samo s temi zdravili, zaradi tega se pogosto dajejo v kombiniranih oblikah z opiodi (2,3,19) (tabela 1).

- **Paracetamol** - za razliko od NSAR deluje predvsem centralno in ima minimalno, če sploh, protivnetno delovanje. Če ga dajemo v običajnih odmerkih, je paracetamol izjemno varen in ima zelo malo resnih stranskih učinkov.
- **Metamizol** - ima analgetični, spazmolitični in antipiretični učinek, vendar je zaradi možnega tveganja agranulocitoze pri uporabi prepovedan v številnih državah. Podatki v zvezi z uporabo metamizola pri otrocih so redki. Glede na ugoden analgetični učinek pri zdravljenju bolečine so bile opravljene številne študije glede njegove varnosti pri otrocih v smislu neželenih učinkov. Glede na razpoložljive podatke je analgetična učinkovitost metamizola podobna učinkovitosti paracetamola. Manjkajo dokazi, ki bi podprli trditev, da je enakovreden ali celo boljši od NSAR pri zdravljenju pediatričnih bolečin. Čeprav absolutnega tveganja za agranulocitozo z metamizolom pri otrocih na podlagi dostopne literature ni mogoče določiti, poročila o primerih kažejo, da to tveganje ni zanemarljivo.
- **Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR)** - Ibuprofen je najpogosteje uporabljen NSAR pri otrocih, drugi pogosto uporabljeni NSAR vključujejo naproksen, diklofenak in ketorolak. Selektivni zaviralci ciklooksigenaze-2 (COX-2) se redkeje uporabljajo pri otrocih. Zaradi svojih protivnetnih lastnosti so NSAR učinkovitejši od paracetamola za

zmanjšanje bolečine, še posebej pri vključenih vnetnih stanjih. Neželeni učinki, povezani z uporabo NSAR, zlasti kronično uporabo, vključujejo krvavitev iz prebavil in toksičnost za ledvice, neželene hematološke učinke in učinke na srčno-žilni sistem.

Tabela 1: Priporočeni odmerki in časovni intervali odmerjanja neopiodnih analgetikov pri otrocih.

	nedonošenčki	novorojenčki	dojenčki, otroci <14 let ali <50 kg	otroci >14 let ali >50 kg
PARACETAMOL PO/PR	15 mg/kg /8h (max 60 mg/kg/dan)	5 mg/kg/6 h (max 60 mg/kg/dan)	15–20 mg/kg/4–6 h (max 90 mg/kg/dan)	1 g /4–6 h (max 4 g/dan)
PARACETAMOL IV	7.5 mg/kg /8h (max 25 mg/kg/dan)	7.5 mg/kg/6 h (max 30 mg/kg/dan)	15 mg/kg/6 h (max 60mg/kg/dan)	15 mg/kg (max 1 g) /6 h
IBUPROFEN PO	ni priporočeno	ni priporočeno	< 3 meseci: 5 mg/kg /8h > 3 meseci: 10 mg/kg/8 h (max 30 mg/kg/dan)	400 mg/8 h
DIKLOFENAK PO/PR	ni priporočeno	ni priporočeno	> 6 mesecev: 1 mg/kg/ 8h	50 mg /8 h (max 150mg/dan)
DIKLOFENAK IV	ni priporočeno	ni priporočeno	ni priporočeno	1 mg/kg (max 150 mg dan)
NAPROKSEN PO/PR	ni priporočeno	ni priporočeno	5 mg/kg/ 12 h	5mg/kg/ 12 h (max 1 g/dan)
KETOROLAK PO	ni priporočeno	ni priporočeno	ni priporočeno	10 mg/4-6h (max 40 mg/dan)
KETOROLAC IV	ni priporočeno	ni priporočeno	>2 leti: 0,5 mg/kg/6 h (max skupno 5 dni)	< 50kg: 15 mg/6h (max 60 mg/dan) > 50kg: 30 mg/6h (max 120 mg/dan)

Opiodni analgetiki

Opiodi se običajno uporabljajo pri otrocih z zmerno ali hudo bolečino ali bolečino, ki je neodzivna na neopiodne analgetike. Najpogosteje se uporabljajo za lajšanje bolečin po operaciji ali v povezavi s posebnimi stanji, kot sta anemija srpastih celic ali rak. Opiodi imajo podobne učinke kot endogeni opiodni peptidi, ki delujejo na specifične opiodne receptorje. Ti opiodni receptorji se nahajajo na presinaptičnih in postsinaptičnih mestih v možganih, hrbtenjači in perifernih živčnih celicah. Aktivacija teh receptorjev (mu, kapa, delta in sigma) v centralnem živčnem sistemu (CŽS) povzroči inhibicijo nevronov z zmanjšanjem sproščanja ekscitatornih nevrottransmitterjev iz presinaptičnih koncev (2,3,16).

Pri izbiri ustreznega opiodnega analgetika pri pediatričnih bolnikih, je treba upoštevati številne dejavnike. Ti vključujejo intenzivnost bolečine, starost bolnika, sočasne bolezni, možne interakcije med zdravili, zgodovino zdravljenja ter način dajanja. Vsi opiodni analgetiki lahko olajšajo bolečino ne glede na intenzivnost, če je odmerek ustrezno prilagojen. Pri ekvipotentnih odmerkih ima večina opiodov podobne učinke in stranske učinke. Pri otrocih z akutno bolečino, ki še niso jemali opiodov, imajo prednost kratko delujoči opiodni analgetiki pred dolgo delujočimi ali opiodnimi analgetiki s podaljšanim sproščanjem. Peroralna aplikacija se uporabljajo za zmerno hudo bolečino, če bolnik prenaša peroralna zdravila. Pri hudi akutni bolečini so lahko odločimo za intravenski način aplikacije opioda. Odmerek opioda in interval odmerjanja optimalno prilagodimo tako, da hkrati lajšamo bolečino in preprečimo neželene

stranske učinke. Potreben odmerek je odvisen od intenzivnosti bolečine, vrste bolečine in obstoječe tolerance za opioidne analgetike. Glede na otrokov odziv se lahko odmerek opioida poveča za 25 do 50 odstotkov na dan, dokler ni dosežena ustrezna analgezija ali se ne pojavijo neželeni učinki. Za večino opioidov ni določene zgornje meje učinkovitega dnevnega odmerka (2,3,16,17,19).

Pri otrocih s spremenjenim duševnim stanjem ali oslabiljeno dihalno funkcijo začnemo z najnižjim začetnim odmerkom opioida, ki ga ustrezno postopno titriramo.

Najpogosteje uporabljeni opioidni analgetiki pri otrocih (tabela 2):

- **Morfij** je zaradi dokazane učinkovitosti in relativne varnosti pogosto uporabljen opioid pri otrocih z zmerno do hudo bolečino. Na voljo je v peroralnih, sublingvalnih, subkutanih, intravenskih, rektalnih in intratekalnih pripravkih.
- **Hidromorfon** ima podobne lastnosti kot morfij, vendar je bolj lipidotopen, kar lahko poveča njegovo moč. Ima tudi nekoliko hitrejši začetek delovanja.
- **Oksikodon** ima podobne lastnosti kot morfij, vendar je močnejši in ima nekoliko daljšo razpolovno dobo.
- **Hidroksikodon** ima podobno moč kot morfin. Pogosto se predpisuje v kombinaciji s paracetamolom vendar moramo paziti na preveliko odmerjanje paracetamola in hepatotoksičnost.
- **Fentanil** ima nekaj edinstvenih lastnosti, zaradi katerih je uporaben opioid pri obvladovanju pediatrične bolečine. Intravensko apliciran fentanil ima krajši začetek in trajanje delovanja kot morfij, zaradi česar je še posebej uporaben pri otrocih, ki zahtevajo potrebujejo sočasno sedacijo in analgezijo. Poleg tega je fentanil edini opioid, ki je na voljo v transdermalni obliki (obliž). Obliž s fentanilom ima dolgotrajno delovanje, kar zagotavlja dosledno in dolgotrajno analgezijo pri otrocih s kronično hudo bolečino, ki ne morejo jemati peroralnih zdravil. Obližev pa ni mogoče uporabiti kot začetni opioid za akutno bolečino zaradi njegovega dolgega začetka delovanja in ker je zaradi njegove dolge razpolovne dobe težko titrirati odmerek zdravila.

Tabela 2: Priporočeni odmerki in časovni intervali odmerjanja opioidnih analgetikov pri otrocih.

	PERORALNI ODMEREK	INTRAVENSKI ODMEREK
MORFIJ	0.3 mg/kg vsake 3 do 4 h	0.05 do 0.1 mg/kg vsake 2 do 4 h
HIDROMORFON	0.03 do 0.06 mg/kg vsake 3 do 4 h	0.015 mg/kg vsaki 2 do 4 h
OKSIKODON	0.1 do 0.2 mg/kg vsake 4 do 6 h	ni dostopen
HIDROKODON	0.1 do 0.2 mg/kg vsake 4 do 6 h	ni dostopen
FENTANIL	ni dostopen	0.5 do 1 mcg/kg vsako 1 do 2 h
METADON	0.1 mg/kg vsake 4 do 8 h	0.05 do 0.1 mg/kg vsake 4 do 8 h

Neželeni učinki opioidnih analgetikov:

Pri zdravljenju bolečine z opiodi je tudi pri otrocih pomembno predvideti in obvladati njihove neželene učinke, da zagotovimo njihovo nadaljnjo varno uporabo (2,3,16). Pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro se neželeni učinki lahko hitreje pojavijo zaradi kopičenja metabolitov (18).

Pri novorojenčkih in majhnih dojenčkih je zelo pomembna previdna uporaba opiodov, ker imajo povečano dovzetnost za apnejo zaradi relativnega neravnovesja receptorjev $\mu 1$ (analgezija) in $\mu 2$ (depresija dihanja). Prav tako imajo povečano dovzetnost za hipoventilacijo zaradi zmanjšane odziva na hipoksijo in hiperkapnejo. Zaradi njihove nezrele jetrne funkcije in nezrele ledvične filtracije sta presnova in izločanje opiodov in njihovih metabolitov izrazito zmanjšana. Poleg tega obstaja višja koncentracija teh zdravil v možganih zaradi nezrele krvno-možganske pregrade. Novorojenčki in majhni dojenčki (mlajši od 4–6 mesecev) imajo prav tako povečan prosti delež zdravila v krvi zaradi zmanjšane vezave na beljakovine v plazmi.

Najpogostejši neželeni učinki opiodov so:

- slabost in bruhanje
- zaprtje
- sedacija in kognitivna motnja zavesti
- depresija dihanja
- mioklonus in hiperalgezija
- srbenje
- odtegnitveni simptomi

Manjši invazivni in proceduralni posegi pri otrocih

Bolečina ob manjših invazivnih/proceduralnih posegih je pogosto pozabljen in prezrt vidik obvladovanja bolečine pri otrocih, sprejetih v bolnišnico. Različni posegi in postopki, od katerih se nekateri izvajajo večkrat, lahko povzročijo bolečino ali pa jih vznemirjen otrok dojema kot boleče (npr. kanilacija žil, flebotomija, lumbalna punkcija ter preveza in čiščenje ran). Ustrezno obvladovanje te bolečine je ključnega pomena za uspeh postopka. Bistveno je tudi, da otroku ustrezno razložimo postopke ter ga s tem pripravimo in pomirimo otroka in tudi starše/skrbnike. Obvladovanje bolečine v teh primerih lahko vključuje nefarmakološke ukrepe (npr. odvrčanje pozornosti/igra), lokalno anestetično terapijo in/ali sistemske analgetike. Nekateri bolniki morda potrebujejo tudi psihološko posredovanje in podporo ali farmakološke pripomočke, kot sta sedacija ali dušikov oksid (N_2O), kar vse zahteva čas in načrtovanje (19).

Zaključek

Cilj obvladovanja pediatrične bolečine je prepoznati, zmanjšati, nadzorovati ali preprečiti bolečino pri otrocih. Obvladovanje bolečine se razlikuje glede na vrsto, vir, resnost in trajanje bolečine. Zaradi različnih razlogov je bolečina pri otrocih v sodobni medicini še vedno pogosto neustrezno prepoznana in zdravljena. Pripomočki za ocenjevanje bolečine, ki ustrezajo starosti, predstavljajo zato eno najbolj kritičnih komponent v procesu prepoznavanja, ocene in obvladovanja bolečine. K učinkovitejši in ustrezni obravnavi bolečine pri otrocih so precej pripomogle inovativne metode zdravljenja z uporabo novejših zdravil ali starejših zdravil, uvedenih po novih poteh. Multimodalni pristop k preprečevanju in zdravljenju bolečine se vse pogosteje uporablja za zmanjšanje neželenih učinkov posameznih zdravil ali tehnik.

Literatura

1. International Association for the Study of Pain. IASP Terminology. 2017. Available at: <https://www.iasp-pain.org/terminology?navItemNumber=576#Pain>
2. Verghese ST, Hannallah RS. Acute pain management in children. *J Pain Res.* 2010 Jul 15;3:105-23.
3. Gai, N., Naser, B., Hanley, J. A practical guide to acute pain management in children. *J Anesth* 34,421–433.
4. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet* 2021; 397:2098.
5. Hauer J. Identifying and managing sources of pain and distress in children with neurological impairment. *Pediatr Ann* 2010; 39:198.
6. Berde CB, Sethna NF. Analgesics for the treatment of pain in children. *N Engl J Med* 2002; 347:1094.
7. Beyer JE, Denyes MJ, Villarruel AM. The creation, validation, and continuing development of the Oucher: a measure of pain intensity in children. *J Pediatr Nurs* 1992; 7:335.
8. Hamill JK, Lyndon M, Liley A, Hill AG. Where it hurts: a systematic review of pain-location tools for children. *Pain* 2014; 155:851.
9. Breau LM, Camfield C, McGrath PJ. Measuring pain accurately in children with cognitive impairments: refinement of a caregiver scale. *J Pediatr* 2001; 138:721.
10. Breau LM, Camfield C, McGrath PJ. Measuring pain accurately in children with cognitive impairments: refinement of a caregiver scale. *J Pediatr* 2001; 138:721.
11. Solodiuk J, Curley MA. Pain assessment in nonverbal children with severe cognitive impairments: the Individualized Numeric Rating Scale (INRS). *J Pediatr Nurs* 2003; 18:295.
12. Fein JA, Zemsky WT, Cravero JP. Relief of pain and anxiety in pediatric patients in emergency medical systems. *Pediatrics* 2012; 130:e1391.
13. Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Good practice in postoperative and procedural pain management, 2nd edition. *Paediatr Anaesth* 2012; 22 Suppl 1:1.
14. Stapelkamp C, Carter B, Gordon J, Watts C. Assessment of acute pain in children: development of evidence-based guidelines. *Int J Evid Based Healthc* 2011; 9:39.
15. Uman LS, Birnie KA, Noel M, et al. Psychological interventions for needle-related procedural pain and distress in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2013.
16. Berde CB, Sethna NF. Analgesics for the treatment of pain in children. *N Engl J Med* 2002; 347:1094.
17. Greco C, Berde C. Pain management for the hospitalized pediatric patient. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52:995.
18. Murphy EJ. Acute pain management pharmacology for the patient with concurrent renal or hepatic disease. *Anaesth Intensive Care* 2005; 33:311.
19. Diwan RM. Acute and Chronic Pain Management in Children. Dosegljivo na: <https://www.nysora.com/topics/sub-specialties/pediatric-anesthesia/acute-chronic-pain-management-children>

OBRAVNAVA AKUTNE BOLEČINE V GINEKOLOGIJI IN UROLOGIJI

Marija Krstić Kodrič

Izvelek

Akutna bolečina je eden najpogostejših razlogov za pregled v urgentnih službah. Naslednji prispevek obravnava kratek pregled analgetikov in zdravljenje akutne bolečine pri najbolj pogostih nujnih stanjih v urologiji in ginekologiji, s posebnim poudarkom obravnave akutne bolečine pri nosečnicah in doječih materah.

Abstract

The acute pain is the most common symptom among patients visiting the emergency departments. This topic will discuss the consequences of acute pain and options for pharmacological management in the most common emergencies in urology and gynecology, with an emphasis on pain relief in pregnant women and breastfeeding mothers.

Uvod

V urgentnih ambulantah in na terenu se pogosto srečujemo z akutnimi ginekološkimi in urološkimi stanji. Prvi korak v obravnavi je ugotoviti, ali je bolnik prizadet in hemodinamsko nestabilen. Potreben je sistematski pristop do pacienta, s poudarkom na hitrem prepoznavanju življenjsko ogrožajočih stanj. Nadaljnji koraki so odvisni od splošnega stanja bolnika. Pristopimo po ABCDE algoritmu (dihalna pot, dihanje, krvni obtok, nevrolški status, zunanji pregled). Pri obravnavi akutnih nujnih stanj v ginekologiji in urologiji smo urgentni zdravniki zelo pogosto prvi, ki smo v stiku s pacientom na terenu ali v ambulantah splošne nujne medicinske pomoči. Poleg vzdrževanja osnovnih življenjskih funkcij je zelo pomembna tudi analgetična terapija do napotitve k ustreznemu specialistu, pogosto že pred potrditvijo diagnoze. V prispevku so predstavljena najbolj pogosta urološka in ginekološka nujna stanja ter obravnava akutne bolečine pri omenjenih stanjih. Poleg najbolj pogostih nujnih stanj v nosečnosti, je posebno predstavljeno varno predpisovanje in uporaba analgetikov pri nosečnicah, ob porodu na terenu in pri doječih materah. Nosečnost je fiziološko stanje, v katerem pride do pomembnih fizioloških sprememb in posledičnih sprememb v farmakokinetiki in farmakodinamiki zdravil, kar moramo upoštevati pri obravnavi nosečnic ter vplivu zdravil na plod. Pri doječih materah moramo biti pozorni na prehajanje in izločanje različnih učinkovin v materino mleko, kar lahko vpliva na otroka.

Anamneza bolečine

V anamnezi nas zanima natančen opis bolečine. Pomagamo si lahko z okrajšavo SOCRATES:

- S (angl. site) – mesto: Kje se je bolečina začela? Kam izzareva? Mesto najhujše bolečine?
- O (angl. onset) – začetek: Kdaj se je bolečina začela? Je bila najhujša na začetku ali se je jakost stopnjevala? Se bolečina zmanjšuje ali povečuje?
- C (angl. character) – lastnost: Kakšna je narava bolečine? Je bolečina ostra, topa, zbadajoča, količna?
- R (angl. radiation) – širjenje: Se bolečina kam širi?
- A (angl. associations) – pridruženi simptomi in/ali znaki?
- T (angl. time course) – časovni potek: Ali bolečina sledi kakšnemu časovnemu vzorcu?
- E (angl. exacerbating/relieving factors) – Kaj bolečino poslabša ali omili?
- S (angl. severity) – Kako huda je bolečina? (1).

Na podlagi ugotovljenega in morebitnih kontraindikacij, se odločamo za najbolj ustrezno analgetično terapijo.

Akutna bolečina v urologiji

Najbolj pogosta stanja v urologiji povezana z akutno bolečino so: bolezen ledvičnih kamnov, akutni skrotum (torzija testisa, epididimitis, torzija testisovih priveskov, Fournirjeva gangrena), retenca urina, poškodbe. Drugi vzroki bolečine so ingvinalna hernija, orhitis, priapizem, Henoch-Schönlein purpura, okužbe sečil, rak testisov ali prenesena bolečina (retrocekalni appendicitis, abdominalna anevrizma, ledvični kamni, bolezni hrbtenice, retroperitonealni tumorji). V določenih primerih zdravljenje bolečine v urgentnih ambulantah dosežemo že z odstranitvijo njenega vzroka, ki ne vključuje analgetične terapije – na primer vstavev urinskega katetra pri retenci urina.

Ledvični kamni

Bolezen **ledvičnih kamnov** je po svetu različno razširjena. V svetu se ledvični kamni pojavljajo v 2-5%, v Sloveniji v 4%, v državah z visokim standardom življenja je prevalenca tudi več kot 10%. Akutna bolečina je najpogostejši simptom, zaradi kamnov se pojavlja v obliki ledvičnih kolik ali topih bolečin v ledvenem predelu, ki se širijo navzdol v spodnji del trebuha proti mehurju in spolovilu. Tipična količna bolečina se spreminja po intenziteti in traja približno 20 do 60 min. Med trajanjem količne bolečine so bolniki nemirni, nikakor ne najdejo položaja, ki bi jim bolečino olajšal. Mesto zapore pogojuje lokalizacijo bolečine. Zapora ledvičnega pelvisa ali zgornjega dela sečevoda je običajno povezana z ledveno bolečino. Pri zapori spodnjega dela sečevoda (kjer je diagnosticiranih 75% kamnov) pa bolečina izzžareva v spolovilo. Lokacija bolečine se lahko spreminja, ko kamen potuje. Bolečine neredko spremljajo slabost, bruhanje, dizurične težave ter hematurija, ki se lahko kažejo tudi kot vodilni simptomi (1–6). Ugotovimo lahko tahikardijo in povišan krvni tlak, kar sta običajno sekundarni posledici hude bolečine. Kadar je pri bolnikih pridružena okužba sečil, imajo lahko povišano telesno temperaturo. V urgenti ambulant ali na terenu je še pred potrditvijo diagnoze potrebno zagotoviti ustrezno analgezijo. Analgetiki prvega izbora so ob odsotnosti kontraindikacij nesteroidni antirevmatiki (diklofenak, indometacin, ibuprofen) in metamizol, ki imajo pri ledvičnih kolikah boljši analgetični učinek od opioidov, ki so analgetiki drugega izbora (hidromorfon, tramadol) (1). V primeru slabosti ali bruhanja dodamo antiemetik. Edini dosedaj raziskovan antiemetik pri ledvičnih kolikah je bil metoklopramid, ki se je izkazal za učinkovitega pri lajšanju slabosti in bolečine (1). Jakost količne bolečine in potrebo po analgetični terapiji zmanjšajo tudi alfa antagonisti, hkrati pa povečujejo verjetnost in hitrost spontane izločitve kamna (2). Predpišemo lahko na primer tamsulozin za do 4 tedne (1). V primeru sočasne okužbe sečil je potrebno uvesti tudi antibiotično terapijo. Obstruirana ledvica z znaki vnetja urinarnega trakta je urološka urgenca, ki pogosto zahteva dekompresijo (vstavitev ureternega stenta ali perkutane nefrostome) in antibiotično zdravljenje, da bi preprečili nastanek urosepse (2).

Akutni skrotum

Akutni skrotum predstavlja urološki ekvivalent kirurškega akutnega abdomna (3). Zato je tudi pri akutnem skrotumu bistvena hitra diagnoza stanj, ki zahtevajo takojšnje kirurško ukrepanje. Najpogostejši vzroki so torzija testisa, torzija testisovih priveskov ter epididimitis (4).

Torzija testisa je urološko nujno stanje. Čas je namreč bistvenega pomena za ohranitev funkcije testisa, saj je v primeru pravočasne diagnoze in operacije (do 6 ur) možno ohraniti vitalni testis v 100% (4, 5). Za torzijo testisa je značilna nenadno nastala huda bolečina. Bolečina je stalna, razen, če prihaja izmenično do torzije in detorzije testisa. Pogosto se pojavi po daljši telesni aktivnosti ali manjši poškodbi testisov (4). Pri otrocih se bolečina pogosto

začne ponoči, ko med spanjem v REM fazi pride do krčenja kremasterja in posledične torzije. Včasih je v anamnezi prisotna tudi predhodna bolečina, ki je spontano ponehala (intermitentna torzija). Občasno se torzija testisa kaže le z bolečino v spodnjem delu trebuha ali v dimljah. V 90% je bolnikom s torzijo slabo in bruhaajo. Najbolj senzitivni znak (99%) je odsoten kremasterjev refleks. Ohranitev funkcionalnega testisa je prvih 4-7 ur 100%, po 12 urah 20%, po 24 urah pa 0%. Kadar pričakujemo, da bosta do urološke obravnave minili več kot 2 uri, lahko poizkusimo z detorzijo testisa ob ustrezni analgeziji. Največkrat naj bi se testis ob torziji zavrtel medialno, zato se priporoča zasuk v smeri proti stegnu (open book metoda). Testis je potrebno zavrteti različno – od 180 do 720 stopinj. Če smo pri tem uspešni, se bolečina takoj zmanjša, testis se premakne iz prečne v vzdolžno lego, zniža se lega testisa v skrotumu, zaznamo vrnitev pretoka krvi na doplaskem UZ. Kadar se klinična slika ob poizkusu detorzije poslabša, poskusimo testis zavrteti v nasprotno smer. Tudi kadar smo pri detorziji uspešni, bolnika kljub temu napotimo k urologu, saj še vedno potrebuje operacijo za fiksacijo testisa (6).

Epididimitis je najpogostejše intraskrotalno vnetje. Bolečina pri epididimitisu ponavadi nastane postopoma in bolniki pridejo k zdravniku pozneje kot tisti s torzijo testisa. Lahko je prisoten izcedek iz sečnice ter dizurične težave. Približno 75% bolnikov ima povišano telesno temperaturo. Pri epididimitisu je kremasterjev refleks prisoten. Pri nebakterijskih vnetjih je zdravljenje podporno s počitkom s podloženo mošnjo in nesteroidnimi analgetiki. Pri bakterijskih okužbah uvedemo ustrezno antibiotično terapijo ter analgetik. Neprizadeti bolniki so lahko zdravljeni v domačem okolju, potrebujejo pa kontrolni pregled čez 1 teden. Možni so tudi zapleti kot so absces, infarkt testisa, atrofija testisa (1).

Pri **torziji testisovih priveskov** gre v 90% za torzijo testisovega priveska, v 8% pa za torzijo epididimisovega priveska (7). Bolečina je navadno bolj blaga ter nastane bolj postopoma kot pri torziji testisa, zato bolniki pozneje poiščejo pomoč. Bolniki nimajo sistemskih simptomov. Klinično najdemo palpatorno neobčutljiv testis, na zgornjem polu pa zatipljemo bolečo zatrdlino (4). Zdravljenje je simptomatsko z analgetiki, hlajenjem ter podporo skrotuma. Bolečina ponavadi mine v 7-10 dnevih. V primeru neobladljive bolečine pride v poštev tudi kirurški poseg (8).

Pri **Fournirjevi gangreni** gre za polimikroben, sinergističen infektivni nekrotizirajoči fascitis. Bolezen se večinoma začne kot na videz nedolžna rdečina kože ali absces, ki se nato hitro razširi. Klinična slika je dramatična. Tipična je huda bolečina, ki se ponavadi začne na trebušni steni in se nato razširi navzdol v glutealno regijo ter skrotum in penis (4). Lokalno vidimo oteklino, ekhimozo in tipne krepitacije. Zaradi tromboze žil pride do gangrene kože. Potreben je čimprejšnji kirurški poseg s široko ekscizijo obolelega tkiva in antibiotična terapija. Samo z antibiotično terapijo je smrtnost 100% (6).

Retenca urina je stanje nezmožnosti popolnega izpraznjenja mehurja, najpogostejše pri moških kot posledica povečane prostate. Akutna retenca je pomemben zastoj v mehurju (>500ml), ki nastane v kratkem času in se kaže z bolečino v spodnjem delu trebuha ob nezmožnosti odvajanja urina. Nekateri bolniki lahko kljub retenci odvajajo manjše količine urina, vendar imajo zaradi precejšnje zaostale količine urina v mehurju stalen občutek nelagodja in bolečine. Kronična retenca urina nastaja postopoma in je ponavadi neboleča. Bolnik z akutno retenco je lahko zelo prizadet, potrebna je čimprejšnja razbremenitev mehurja transuretralno ali suprapubično kateterizacijo. Po razbremenitvi mehurja je potrebna nadaljnja obravnava pri osebnem zdravniku in urologu (9).

Akutna bolečina v ginekologiji

Po izključitvi možnosti nosečnosti in neginekoloških vzrokov, je naš cilj prepoznati ginekološka stanja, ki zahtevajo urgentno obravnavo: ruptura izvenmaternične nosečnosti, torzija jajčnika, ruptura ciste jajčnika, pelvična vnetna bolezen in tuboovarijski absces (1). Ostali bolj pogosti vzroki za akutno nastalo bolečino v medenici, ki so ginekološkega izvora, ne zahtevajo pa urgentne ginekološke obravnave so: ciste jajčnikov, ovulatorna bolečina (Mittelschmerz), boleča menstruacija (dismenoreja), miomi, endometrioza, ki ne povzroča hemodinamsko pomembnih krvavitev, vaginoza različnih etiologij, vnetje materničnega vratu. Vedno moramo imeti v mislih tudi ne-ginekološke vzroke pelvične bolečine: razpok anevrizme abdominalne aorte (AAA), apendicitis, gastroenteritis, zaporo črevesja (ileus), ishemijo črevesja, divertikulitis, vnetje in obstrukcijo sečil ter vkleščenje ingvinalne kile (10).

Torzija jajčnika predstavlja približno 3% vseh ginekoloških urgenc (8). Vedno pomislimo na torzijo pri ženskah pri nenadno nastali (59 %), hudi, ostri ali količni bolečini v spodnjem delu trebuha, ponavadi enostransko, z izžarevanjem ledveno, v hrbet ali dimlje. V večini primerov bolečina ne popusti po analgetični terapiji. Jajčnik je še lahko rešljiv tudi dan ali dva po prisotni anamnezi zaradi dvojne prekrvavitve (maternične in ovarijske arterije). Bolečino pogosto spremljata slabost ali bruhanje. Prva izbira je lahko analgetik iz skupine NSAR in metamizol. Če bolečina po tem ne popusti, se odločimo za opioidne analgetike, ki jim dodamo še antiemetik (11). V primeru suma na torzijo jajčnika se posvetujemo z ginekologom, ki opravi ultrazvočno preiskavo. V primeru potrditve diagnoze je potrebna laparoskopska ali laparotomijska razrešitev torzije, saj sta to edina ukrepa, ki lahko rešita jajčnik in preprečita nadaljnje zaplete (11).

Izvenmaternična nosečnost (IMN) je vgnezdjenje oplojenega jajčeca izven maternične votline (10). Pojavlja se v 1 % vseh nosečnosti in je najpogostejši vzrok maternalne smrtnosti v prvem trimesečju. Ob pozitivnem izvidu β -HCG pri bolečini v trebuhu pri ženski v rodni dobi je nadaljnji korak izključitev znotrajmaternične nosečnosti. Najpogosteje se zarodek napačno vgnezdi v jajcevodih, kar imenujemo tubarna IMN (96%). V približno 20 % IMN je prisoten razpok jajcevoda (1), ki posledično vodi v hemoragično šokovno stanje ter smrt. Simptomi in znaki so odvisni od tega, ali je že prišlo do razpoka ali ne. Bolnice z IMN brez razpoka imajo lahko nespecifične simptome: blage bolečine v trebuhu ali v medenici, blago krvavitev iz nožnice. Veliko pa jih celo ne ve, da so noseče. Bolnice so večinoma hemodinamsko stabilne, občutljive na globoko palpacijo trebuha in z občutljivostjo v področju adneksov. Pri razpoku IMN je lahko klinična slika drugačna: od hudih bolečin v trebuhu, močnejše krvavitve iz nožnice, do znakov hemoragičnega šoka in znakov peritonealnega draženja. V primeru hematoperitoneja lahko bolnice navajajo bolečino v ramenu. Lahko je prisotna heterotropna nosečnost (sočasna izven- in znotrajmaternična nosečnost), ki je sicer izredno redka (1:30 000), kar pa ne drži ob umetni oploditvi, kjer je pogostnost mnogo višja (1:100). Dokončno diagnozo IMN s spremljanjem vrednosti β HCG in ultrazvočne preiskave postavi ginekolog, ki bolnico tudi dokončno oskrbi. V primeru IMN brez razpoka, če je bolečina blaga ali zmerna, pomaga paracetamol, metamizol ali NSAR. Pri razpoku so bolečine zelo močne, zato je ustrezna terapija predvsem z opioidnimi analgetiki. Pri sumu na razpok IMN s hemodinamsko nestabilnostjo je potreben takojšen transport v operacijsko dvorano ob hkratni agresivni hemodinamski stabilizaciji (11).

Pelvična vnetna bolezen je okužba zgornjega dela genitalnega trakta, ki zajema endometritis in adneksitis. Bolezen se lahko pojavlja v blagi ali težki obliki. Če ni ustrezno zdravljena, se lahko razvije pelvični peritonitis, tuboovarijski abscess ali perihepatitis (Fitz-Hugh-Curtisov

sindrom) (11). Lahko se pojavi v prvem trimesečju in ima lahko usodne posledice za plod (1). Najpogostejša težava, ki jo ženske navajajo, je pelvična bolečina, ki je obojestranska, krčevita ali topa (prisotna v 90 % primerov) (12). Lahko se poslabša ob fizični aktivnosti ali s spolnimi odnosi. Okoli 75 % bolnic navaja izcedek iz nožnice, tretjina bolnic pa krvavitev iz nožnice po spolnih odnosih. Lahko so v ospredju sistemski znaki okužbe, kot sta povišana telesna temperatura in utrujenost. Slabost in bruhanje oponašata druga patološka stanja v trebuhu. Pogosto se pojavijo simptomi draženja sečil, kar nas lahko zavede v diagnostični obravnavi (13).

Ruptura večjih cist jajčnika lahko povzroči krvavitev v trebušno votlino, draženje peritoneja ter hemodinamsko nestabilnost bolnice zaradi šoka. Ciste jajčnika so najbolj pogoste v rodni dobi. Večina razpokov fizioloških cist je asimptomatskih ali pa se kažejo z blago do zmerno bolečino v spodnjem delu trebuha med ovulacijo (Mittelschmerz). Posebno nevaren je razpok dermoidne ciste, ki vodi v kemični peritonitis (8). Bolečina je nenadno nastala, ostra, pogosteje na desni strani, pogosto se pojavi ob fizični aktivnosti ali spolnem odnosu. V primeru večjega hemaperitoneja so možne bolečine v rami. Nadaljnjo diagnostiko izpelje ginekolog.

Akutna bolečina v nosečnosti

Tudi tekom normalne nosečnosti so pogosta stanja, povezana z bolečinami. Tako so zelo pogoste bolečine v križu in medenici, tendinitis, artralgijske, glavobol, zobobol, bolečine v epigastriju. Hormonske spremembe vplivajo tudi na biliarni sistem, kar lahko povzroči biliarne kolike. Več kot 60% nosečnic v študijah navaja bolečine v križu, ki v 80-95% izginejo 4-12 tednov po porodu. Prvi ukrep je nefarmakološki pristop, ki je lahko zelo učinkovit – počitek, hladni ali topli obkladki, masaža, akupunktura, psihoterapija, relaksacija, fizioterapija, vadba itn. (14). Vsa zdravila, ki jih nosečnica jemlje tekom nosečnosti, lahko vplivajo na plod. Če obstaja možnost olajšati težave na drugi način, jo je treba izkoristiti. Če z nefarmakološkimi ukrepi ni izboljšanja, je naslednji korak izbira ustrezne analgetične terapije. Kot analgetik prvega izbora za blage do zmerne bolečine je paracetamol za čim krajši čas, za bolečine v epigastriju pa antacidi

Nujna stanja v nosečnosti

Nujna stanja v nosečnosti lahko razdelimo na tista do 20. tedna in tista po 20. tednu nosečnosti. Pri krvavitvi iz nožnice v prvi polovici nosečnosti (do 20. tedna) gre v približno polovici primerov za različne **oblike spontanih splavov**. Diferencialno diagnostično gre lahko za krvavitev zaradi izvenmaternične nosečnosti (opisana zgoraj), gestacijsko trofoblastno bolezen, krvavitev iz sprememb na rodilih, poškodbo ob spolnem odnosu ali zaradi nasilja, vgnezditevno krvavitev. Pomisliti je potrebno tudi na vzroke izven genitalnega trakta (hemoroidi, vnetje sečil). Lahko gre zgolj za občasen krvavkast izcedek iz nožnice, lahko pa gre tudi za zelo močno krvavitev. Krvavitvi je pogosto pridružena tudi bolečina v spodnjem delu trebuha. Z ginekološkim bimanualnim pregledom opredelimo točno lokacijo bolečine, v kolikor je prisotna (11).

V drugi polovici nosečnosti (po 20. tednu nosečnosti) in v poporodnem obdobju (do 6. tedna po porodu) so najbolj pogosta nujna stanja povezana s povišanim krvnim tlakom (gestacijska hipertenzija, preeklampsija/eklampsija in HELLP sindrom) in nujna stanja povezana z vaginalno krvavitvijo (placenta previa, abrupcija placente). Vsa opisana stanja potrebujejo čimprejšnjo oskrbo v porodnišnici. Pri stanjih povezanih s povišanim krvnim tlakom je zelo pogosto prisoten glavobol. Pri težjih oblikah **preeklampsije in eklampsije** je poleg glavobola lahko prisotna bolečina v epigastriju in pod desnim rebrnim lokom (15). Krvavitev pri **placentalni previi** se lahko pojavi kadarkoli v nosečnosti, je neboleča, zaradi česar analgetična terapija ni potrebna (1). **Abrupcija placente** je prezgodnja ločitev pravilno ležeče posteljice. To je nujno

stanje, ki se kaže z močno bolečino v trebuhu. Trebuh je trd, krvi je malo in je temne barve. Lahko jo spremljajo krči maternice, slabost, bruhanje, nosečnica je bolečinsko in hemodinamsko prizadeta, ogrožena pa sta tako nosečnica kot plod (1). Pri **izpadu popkovnice** mimo vodilnega plodovega dela po spontanem razpoku plodovih membran lahko pride do prekinitve krvnega obtoka in smrti ploda (1).

Fiziološke spremembe v nosečnosti in med dojenjem ter možni vpliv zdravil na plod

Cilj varnega zdravljenja farmakoterapije v nosečnosti in med dojenjem je, da vzročno ali simptomatsko zdravimo osnovno bolezen nosečnice oz. matere ter obenem ne škodujemo plodu. Sama nosečnost je stanje, ki vpliva na nastanek nove bolezni v nosečnosti in na izboljšanje ali poslabšanje obstoječe bolezni nosečnice. Osnovno načelo odločanja za uvedbo farmakoterapije v nosečnosti temelji na razmerju med tveganji in dobrobitom za nosečnico ter plod. V kritičnih situacijah je dobrobit nosečnice pred dobrobitom ploda, v okviru danih zmožnosti pa seveda poskušamo zdraviti tako nosečnico kot plod (16).

Analgetiki so najpogostejše predpisovana skupina zdravil v nosečnosti in med dojenjem (17). Osnovna načela farmakoterapije v nosečnosti in med dojenjem so da:

1. izbiramo zdravila, ki so na tržišču že dalj časa in so preverjeno varna za uporabo v nosečnosti in/ali med dojenjem,
2. se izogibamo zdravilom z znanimi škodljivimi učinki na zarodek oz. plod in zdravilom, ki s prehajanjem v materino mleko škodujejo otroku,
3. predpisujemo najnižje terapevtske odmerke zdravil (odmerke postopoma in s previdnostjo povečujemo do zadostnega terapevtskega odziva),
4. odmerke zdravil prilagajamo tako, da ohranjamo stabilno zdravje nosečnice oz. matere,
5. iz farmakoterapije izločimo vsa nenujna zdravila in nosečnico oz. doječo mater opozorimo na nepredvidljive učinke samozdravljenja (npr. z rastlinskimi pripravki, pripravki alternativne medicine) (18).

Nosečnost in z njo povezane fiziološke spremembe vplivajo na farmakokinetične procese – spremenijo se absorpcija, porazdelitev (distribucija) in izločanje (eliminacija) zdravil, v ženskem telesu pa je prisotna nova, fetoplacentarna enota.

Poznavanje **razvoja zarodka in ploda** je nujno, da vemo, kdaj in kako nastajajo normalni organi, in da lažje pričakujemo, zasledujemo in preprečujemo vpliv škodljivih dejavnikov, ki lahko motijo njegov normalni razvoj (17). Zarodek je prva dva tedna razvoja skoraj neobčutljiv za škodljive dejavnike iz okolja, prehranjevanje in stik s teratogeni sta odvisna predvsem od difuzije. Močni teratogeni zarodek v tem obdobju uničijo kot celoto, pri uničenju posameznih celic pa preživeli zarodki ne kažejo razvojnih nepravilnosti, saj so zarodkove celice v tem obdobju totipotentne, kar pomeni, da zdrave celice lahko nadomestijo propadle (17). V embrionalnem obdobju se vzpostavi izmenjava snovi med materino krvjo in zarodkom – ob začetku bitja srca v 4. tednu zarodkovega razvoja (6. teden po zadnji menstruaciji) je sistem obtoka pripravljen na prenos snovi in kisika. V tem obdobju se oblikujejo zasnove za vse pomembnejše organe in organske sisteme. Histogenezi sledi nevrulacija (tvorjenje nevralne plošče in nadaljnji razvoj v nevrnalno cev) in organogeneza.

Fetoplacentarna enota je sestavljena iz plodu s posteljico in iz plodovnice. Enota samostojno vpliva na vstopanje učinkovin, njihovo porazdelitev, presnovo in izločanje iz enote nazaj v materino telo (17). Izmenjava snovi, plinov in tudi zdravil poteka z različnimi mehanizmi. Večina zdravil prehaja skozi posteljico hitro – to so učinkovine z molekulsko maso pod 500 daltonov (Da). Učinkovine molekulske mase med 600 in 1000 Da prehajajo posteljico nekoliko počasneje. Prehajanje pa je počasno ali omejeno pri snoveh z molekulsko maso večjo od 1000 Da, zato slednje sploh ne prehajajo v posteljico ali pa le v neznatnih količinah. Lipofilne

učinkovine kot so opiat, prehajajo posteljico kot hidrofilne (17). Porazdelitev učinkovin v plodu je odvisna od stopnje vezave na plazemske beljakovine in se razlikuje od materinih, zato nekatere učinkovine, vezane na plazemske beljakovine, dosegajo večje koncentracije v plodu kot pri materi – zarodek ima v fazi organogeneze višji pH kot materina plazma, zato se lahko kisle učinkovine v njem kopičijo in škodljivo delujejo na razvijajoča se tkiva. Nižji pH fetalne krvi (v primerjavi s pH materine krvi) pomeni, da bo v fetalni krvi večja koncentracija bazičnih učinkovin (17, 19).

Materino mleko je suspenzija maščob in beljakovin v vodni raztopini ogljikovih hidratov in mineralnih snovi, vse sestavine pa izhajajo iz materinega telesa. Nekatere snovi, ki izhajajo iz materine plazme, se v alveolnih celicah spremenijo v nove snovi, druge pa se nespremenjene prenašajo iz plazme v materino mleko. Tako nastaja laktoza samo v alveolnih celicah mlečne žleze. Prehajanje ali izločanje različnih učinkovin v materino mleko lahko poteka na več načinov. Skoraj vse snovi, ki prehajajo v materino mleko, morajo skozi določeno število celičnih in drugih lipoproteinskih membran. Prehajanje učinkovin v materino mleko je odvisno tudi od trajanja laktacije – v zgodnjem obdobju lahko zdravila prehajajo v materino mleko med alveolnimi celicami (17,19). V prvih 4 dneh po rojstvu so med alveolnimi celicami veliki presledki, ki dovoljujejo prehajanje iz krvi v materino mleko mnogim zdravilom, velikim molekulam imunoglobulinov in tudi drugim materinim beljakovinam. Kmalu po koncu prvega tedna po rojstvu pa alveolne celice mlečnih žlez pod vplivom prolaktina nabreknejo in zaprejo medcelične vrzeli. Tako se zmanjša prehajanje snovi iz materine krvi v materino mleko (17). Zdravila praviloma lažje prodirajo iz krvi v materino mleko v neonatalnem obdobju kot kasneje, ko se izloča zrelo mleko. Ker je v mleku, ki ima nižji pH od plazme, učinkovina bolj ionizirana kot v plazmi, se ne more vračati nazaj v kri in se v materinem mleku koncentrira. Za nevtralne učinkovine je znano, da v mleko prehajajo skozi maščobne membranske dvojne plasti le v neionizirani obliki (17). V materinem mleku so učinkovine manj vezane na beljakovine kot v materini plazmi, kar je posledica manjše koncentracije beljakovin v materinem mleku v primerjavi s koncentracijami v plazmi. Pri majhni vezavi na beljakovine v materinem mleku sprememba koncentracije beljakovin tudi v daljšem časovnem obdobju nima pomembne vloge pri spremembi odmerka učinkovine, ki ga prejme dojeni otrok (17, 19). Vsebnost maščob v materinem mleku se spreminja med potekom posameznega dojenja in tudi v daljšem časovnem obdobju dojenja. V kolostrumu je malo maščob, njihova koncentracija pa v prvem mesecu postopoma narašča. Med enim dojenjem je sprva v mleku malo maščob (»prvo mleko« ali »predmleko«), 4- do 5-krat več pa jih je v »zadnjem« mleku na koncu dojenja. Raziskave na živalih in na ljudeh potrjujejo domnevo, da se v maščobi dobro topna zdravila lahko koncentrirajo v mlečnih maščobah, kar pomeni, da so koncentracije v materinem mleku lahko večje od tistih v materini krvi (17, 19).

Za vsa zdravila, ki so na voljo, ni podatkov o varnosti uporabe v nosečnosti. Za hitro orientacijo za zdravnike, je Ameriška agencija za hrano in zdravila (angl. Food and Drug Administration, FDA) izdelala klasifikacijo zdravil glede na njihove učinke na razvijajoči se zarodek oz. plod – predstavljena je v Tabeli 1 (prevzeto iz 18). Sama klasifikacija je zgolj orientacijski pripomoček in ne merilo za odločanje, ali je zdravilo primerno za določeno nosečnico oziroma doječo mater. Na področju predpisovanja zdravil med dojenjem ni enotne klasifikacije, prav tako pa podatki za mnogo zdravil niso na voljo. Zato je potrebno ažurno spremljanje novih informacij o zdravilih, s katerimi se srečujemo v vsakodnevni praksi.

Tabela 1: FDA klasifikacija zdravil za uporabo v nosečnosti (prevzeta iz 18).

FDA klasifikacija zdravil za uporabo v nosečnosti.		
Kategorija	Kratek opis	Podrobnejši opis
A	Nadzorovane raziskave niso pokazale tveganja za plod.	Kontrolirane raziskave pri nosečnicah niso dokazale, da bi snov škodovala plodu
B	Brez prepričljivih dokazov za škodljivost plodu.	Raziskave na živalih niso dokazale škodljivosti, vendar kontrolirane raziskave na ljudeh niso bile opravljene oziroma so raziskave na živalih pokazale škodljivosti, ki pa niso bile potrjene s kontroliranimi raziskavami na ljudeh
C	Tveganja za škodljivost plodu ni moč izključiti.	Raziskave so pokazale škodljivost pri živalih; kontroliranih raziskav pri ljudeh ni; niti za ljudi niti za živali ni raziskav. Zdravila iz te skupine naj se uporabljajo samo, če dobrobit odtehta tveganje.
D	Prepričljivi dokazi o škodljivem učinku za plod.	Obstaja pozitiven dokaz škodljivosti za plod, vendar dobrobit za mater lahko vseeno odtehta tveganje v določenih primerih.
X	Kontraindicirano v nosečnosti.	Raziskave pri živalih in ljudeh so dokazale škodljivost. Dobrobit ne odtehta tveganja, zato so zdravila iz te skupine prepovedana v nosečnosti.

Trenutno najpomembnejši ažurni viri informacij o zdravilih so:

- Centralna baza zdravil, spletna stran Evropske agencije za zdravila s poročili o zdravilih ali t.i. EPAR (angl. European public assessment report), [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView)
- Mediatly register zdravil, <https://mediatly.co/si>
- LactMed spletna podatkovna zbirka Ameriške nacionalne knjižnice, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>
- Lexicomp preko portala UpToDate
- Clical Pharmacology – Gold Standard Drug Database.

Uporaba analgetikov med nosečnostjo in dojenjem

Paracetamol je široko uporabljan analgetik in je prva izbira pri terapiji blage do zmerno bolečine. Mehanizem delovanja paracetamola ni popolnoma razjasnjen (20, 21). Njegov učinek temelji na zaviranju encima prostaglandin-sintetaze, čeprav naj bi po nekaterih raziskavah deloval tudi kot selektivni COX-2 inhibitor. Ima analgetični in antipiretični učinek, vendar nima protivnetnih lastnosti. Pri oralni uporabi začne delovati v 40 minutah, skoraj v celoti se absorbira. Po intravenski aplikaciji pa je možen učinek že v 5 minutah. (22). Na trgu obstajajo kombinacije s tramadolom, ibuprofenom, kodeinom, askorbinsko kislino itn. Veliko število podatkov o uporabi paracetamola pri nosečnicah ne kaže na pojav prirojenih napak niti na toksičnost za plod oziroma novorojenčka. Epidemiološke študije o razvoju živčevja pri otrocih, izpostavljenih paracetamolu in utero, kažejo nejasne rezultate. V nosečnosti je analgetik prvega izbora pri lajšanju blagih do zmernih bolečin. Paracetamol se v majhnih količinah izloča v materino mleko. V posameznih raziskavah je opisan pojav astme v otroštvu in vedenjske motnje, vendar dokazi za to niso prepričljivi (22). Paracetamol se lahko med dojenjem uporablja krajši čas, če pri tem niso preseženi priporočeni odmerki. Dostopen je tudi brez recepta.

Nesteroidni antirevmatiki (angl. non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAR) so inhibitorji ciklooksigenaze in sinteze prostaglandinov. Uporabljajo se za lajšanje blagih do zmernih bolečin. Delujejo protivnetno, analgetično in antipiretično. Protivnetno delovanje NSAR je primerljivo s protivnetnim delovanjem acetilsalicilne kisline in indometacina. Pri urgentnih uroloških in ginekoloških stanjih so NSAR zelo pogosto prva izbira, če ni kontraindikacij. Večina analgetikov iz skupine NSAR sodi v nosečnostno kategorijo C, FDA odsvetuje uporabo NSAR in aspirina v zadnjem trimesečju (18). Zavrtje sinteze prostaglandinov lahko neugodno vpliva na nosečnost in/ali razvoj zarodka oz. ploda. Podatki epidemioloških študij kažejo večje tveganje za spontane splave, malformacije srca in gastroshize po uporabi zaviralcev sinteze prostaglandinov v zgodnji nosečnosti. Absolutno

tveganje za srčnožilne malformacije se poveča z manj kot 1 % na približno 1,5 %. Tveganje se verjetno povečuje z odmerkom in trajanjem zdravljenja. Uporaba nesteroidnih antiinflamatornih analgetikov lahko zmanjša plodnost, zato ga ni priporočljivo uporabljati pri ženskah, ki skušajo zanositi ali imajo težave z zanositvijo (21). V drugem trimesečju je jemanje NSAR načeloma varno, opisani so redki primeri fetalnega kriptorhizma. NSAR (indometacin, sulindak), se uporabljajo za tokolizo pri prezgodnjem porodu, zaradi zavrtja krčenja maternice (22). V tretjem trimesečju so absolutno kontraindicirani, ker lahko vsi zaviralci sinteze prostaglandinov pri plodu povzročijo kardiopulmonalno toksičnost s prezgodnjim zaprtjem duktusa arteriozusa in pljučno hipertenzijo. Povzročajo moteno delovanje ledvic, ki lahko napreduje v ledvično odpoved z oligohidramnijem, nekrotizantni enterokolitis in znotrajlobanjsko krvavitev. Pri materi in novorojenčku na koncu nosečnosti lahko podaljšajo čas krvavitve in zavrtje krčenja maternice s posledičnim zapoznelim ali dolgotrajnim porodom. Izločajo se v materino mleko, vendar kratkotrajno zdravljenje s terapevtskimi odmerki naj ne bi omembno vplivalo na dojenčka. Če pa je predpisano dolgotrajnejše zdravljenje, je treba pretehtati zgodnje prenehanje dojenja (21).

Acetilsalicilna kislina inhibira aktivacijo trombocitov in sintezo tromboksana A₂. V nizkem odmerku ima pomembno vlogo pri preprečevanju ponavljajočih se splavov pri antifosfolipidnem sindromu in preprečevanju preeklampsije (23). Nizki odmerki za uporabo v nosečnosti spadajo po FDA klasifikaciji v kategorijo C, visoki odmerki aspirina (> 150 mg/dan) pa v kategorijo D, zato se v analgetičnih odmerkih ne uporablja. Pri doječih materah je uporaba odsvetovana, ker se izloča v mleko. V literaturi so opisani primeri metabolne acidoze in Reyevega sindroma pri otrocih mlajših od 12 let (22).

Metamizol se uporablja za zdravljenje zmernih do hudih bolečin različnega izvora. Natrijev metamizolat je pirazolonski derivat, ki spada v skupino nenarkotičnih analgetikov. Deluje antipiretično tako, da vpliva na center za termoregulacijo in poveča periferno oddajanje toplote iz telesa. Ima še protivnetno in spazmolitično delovanje. Zaradi spazmolitičnega delovanja je zelo učinkovit, npr. pri menstrualnih krčih, ledvičnih ali žolčnih kolikah. Je kontraindiciran v primeru preobčutljivosti na acetilsalicilno kislino, druga nesteroidna protivnetna zdravila ali druge analgetike (paracetamol). Na voljo je le malo podatkov o uporabi metamizola pri nosečnicah. Na podlagi objavljenih podatkov o nosečnicah, ki so bile metamizolu izpostavljene v prvem trimesečju nosečnosti, ni mogoče dokazati teratogenih ali embriotoksičnih učinkov. V določenih primerih so lahko posamezni odmerki metamizola v prvem in drugem trimesečju sprejemljivi, kadar ni nobene druge možnosti zdravljenja. Na splošno pa se uporaba ne priporoča. Uporaba v tretjem trimesečju je povezana s fetotoksičnostjo (okvara ledvic in konstrikcija arterioznega duktusa), zato je uporaba metamizola v tretjem trimesečju nosečnosti kontraindicirana. V primeru nenamerne uporabe metamizola v tretjem trimesečju je treba z ultrazvokom in ehokardiografijo spremljati amnijsko tekočino in arteriozni duktus (22). V poskusih na živalih je metamizol povzročil reproduktivno toksičnost, teratogenosti pa ne. Razgradni produkti metamizola v pomembnih količinah prehajajo v materino mleko, zato tveganja za dojenega dojenčka ni mogoče izključiti. Zaradi tega se je zlasti ponavljajoči uporabi metamizola med dojenjem treba izogibati. V primeru enkratnega odmerka metamizola materam se svetuje, da 48 ur po odmerku mleko zbirajo in ga zavržejo. (21)

Opioidnim analgetikom se v nosečnosti in pri doječih materah zaradi številnih neželenih učinkov praviloma izogibamo. V primerih, ko neopiodni analgetiki niso učinkoviti, jih uporabljamo v čim manjšem odmerku, ki je še učinkovit, čim krajši čas. Po podatkih določenih raziskav njihova uporaba v prvem trimesečju nosečnosti lahko poveča tveganje za malformacije nevralne cevi (22). V nosečnosti in tekom poroda lahko povzročijo depresijo dihanja pri plodu in odtegnitvene simptome pri novorojenčku. Drugi neželeni učinki so slabost, bruhanje in zaprtje.

Pri novorojenčkih, katerih matere so prejemale opiate dlje časa, je možna bradikardija, hipotenzija, depresija dihanja, letargija, cianoza in celo smrt (22). Najbolj pogosto uporabljan opioidni analgetik v urgentnih ambulantah je **tramadol**. Je najbolj šibek opioidni analgetik, ki zmanjšuje občutek za bolečino in poveča zaviranje prenosa bolečine v hrbtenjači. Jakost analgetičnega delovanja je primerljiva s petidinom in kodeinom in je desetkrat manjša od morfija. V terapevtskih odmerkih praktično ne deluje na srčnožilni sistem (nanj ne vpliva depresorno in ne zviša pritiska v pljučni arteriji), ne povzroča spazma gladkega mišičja in sproščanja histamina, zato so anafilaktične reakcije redke. Vpliv na dihanje je zelo majhen in pomemben le pri večjih odmerkih. Varnosti jemanja med nosečnostjo niso raziskovali. Veliki odmerki lahko škodljivo vplivajo na plod in novorojenčka. Približno 0,1 % materinega odmerka tramadola se izloči v mleko. Če mati prejema dnevni peroralni odmerek do 400 mg, je v obdobju takoj po porodu povprečna količina tramadola, ki jo zaužijejo dojeni otroci, 3 % materinega odmerka, prilagojenega na telesno maso. Zato se tramadol med dojenjem ne sme uporabljati oziroma je treba dojenje med zdravljenjem prekiniti (21). **Piritramid** je v veliko evropskih državah, predvsem v Nemčiji, prva izbira med opioidnimi analgetiki za obravnavo postoperativne in posttravmatske bolečine. Uporaben je pri močnih bolečinah ginekološkega ali urološkega izvora. Je močen opioid, ki se lahko aplicira samo intravenozno. Apliciramo ga razredčenega s fiziološko raztopino in titriramo dokler bolečina ni obvladljiva. Učinek nastane hitro, traja več kot 6 h. Prebavlja se v jetrih, aktivni metaboliti se lahko akumulirajo pri pacientih z ledvično okvaro. Je zelo lipofilen, neprimeren za kontinuirano aplikacijo. Raziskave so pokazale da so neželeni učinki primerljivi z morfijem. Sicer ni veliko podatkov o mehanizmu delovanja, farmakokinetiki in neželenih učinkih. Raziskave o uporabi pri nosečnicah in doječih materah niso bile opravljene (24). Še drugi opioidni analgetiki, ki so nam na voljo na terenu in v urgentnih ambulantah, so omenjeni pri porodu na terenu.

Pri lažšanju menstrualnih bolečin, krčev po spontanem splavu v zgodnji nosečnosti in ledvičnih kolikah je učinkovit tudi **tropsijev klorid**, spazmolitik, ki sprošča gladko mišičevje. Spada med antagonist muskarinskih receptorjev. Varnost in učinkovitost tropsijevega klorida pri nosečnicah nista bili preverjeni. Tropsijev klorid se nosečnicam lahko predpisuje le, kadar je morebitna korist zdravljenja večja od tveganj. Za tropsijev klorid poročajo, da se izloča v mleko pri podganah, ni pa znano, ali se tropsijev klorid izloča v mleko pri ljudeh (21).

Najpomembnejši ažurni viri informacij o zdravilih so: Centralna baza zdravil, spletna stran Evropske agencije za zdravila s poročili o zdravilih ali t.i. EPAR (angl. European public assessment report), Mediatly register zdravil, LactMed spletna podatkovna zbirka Ameriške nacionalne knjižnice, Lexicomp preko portala UpToDate, Clical Pharmacology – Gold Standard Drug Database.

Protibolečinska zdravila med porodom na terenu

Če pride do poroda na terenu, je ta načeloma nekomplikiran in hiter. Običajno analgetična terapija zato niti ni potrebna. Tako kot v porodnišnici je treba tudi na terenu upoštevati želje nosečnice, ali želijo analgezijo ali ne (25). Na terenu nimamo pogojev za epiduralno analgezijo, kar je najbolj učinkovita metoda v porodnišnici, če jo izvaja izkušen anesteziolog. Ob upoštevanju možnih zapletov in ustreznega ukrepanja ob njihovem pojavu, lahko uporabljamo sistemsko intravensko analgezijo.

Najpogosteje uporabljeni intravenozni analgetik je **meperidin**, katerega uporaba bi se po smernicah za porodno analgezijo v porodnišnici zaradi neželenih učinkov na novorojenčka naj opustila. Dajemo ga v kratki infuziji (cca 10 min) v odmerku 25 - 50 mg v 20 ml FR. Če je potrebno, lahko odmerek čez pol ure ponovimo. Največji skupni odmerek je 100 mg v 6 urah. Ima dolgo razpolovno dobo; 2 - 3 ure pri materi, do 23 ur pri novorojenčku. Pomemben neželeni

učinek je zavora dihanja pri novorojenčku in zaspanost. **Fentanil** ima hiter nastop delovanja in krajšo razpolovno dobo kot meperidin. Uporablja se v drugi porodni dobi v odmerku 15 - 50 mcg. Odmerek lahko ponovimo po pol ure. Apliciramo ga počasi. Največji skupni odmerek je 200 mcg. Pri visokih odmerkih moramo biti posebej pazljivi, saj lahko povzroči zavoro dihanja tako pri materi kot pri novorojenčku. **Tramadol** lahko dajemo v intravenski infuziji v odmerku 1 - 2 mg/kg ali ga apliciramo v obliki svečke. V zadnjem času je več raziskav, s katerimi so ugotovili, da **ketamin** zadostno zmanjša bolečino med porodom, hkrati pa nima resnih stranskih učinkov. Pričnemo z bolusom v odmerku 0,25 mg/kg v roku 30 minut, nato pa nadaljujemo z infuzijo v odmerku 0,2 - 0,5 mg/kg/h. Hitro deluje, v manj kot eni minuti od aplikacije intravenozno. Pomirjeval pri nas skoraj ne uporabljamo več. (26)

Ustrezna analgezija tekom in po porodu je zelo pomembna za zmanjševanje škodljivih posledic za mamo in otroka. Neustrezna analgezija lahko povzroči anksioznost in depresivne motnje mame, ki lahko vplivajo na psihično zdravje in sposobnost da skrbi za novorojenčka. Nepoznavanje neželenih učinkov opioidnih analgetikov pa lahko v skrajnem primeru privede do zastoja dihanja tako pri porodnici kot pri novorojenčku s posledično hipoksišno okvaro možganov in celo smrtjo (22).

Zaključek

Učinkovito obvladovanje akutne bolečine v urgentnih ambulantah in na terenu zahteva sistematičen pristop. Potrebna je najprej natančna ocena bolečine, po tem ustrezni analgetiki, dani v sprejemljivem časovnem okvirju, ki so bistvenega pomena pri diagnozi in zdravljenju. Bolečino je treba vedno znova ocenjevati in redno dokumentirati, da se ugotovi učinek zdravljenja ter zabeležijo eventuelni neželeni učinki zdravil.

Nezadostno obvladana bolečina v urgentnih ambulantah in na terenu ter občutek, da kot bolniki niso bili slišani glede jakosti bolečine, vodita tudi v nezadovoljstvo bolnikov. Smiselno je sistematično pristopiti k ocenjevanju in dokumentaciji jakosti bolečine, uporabi protokolov za začetno uporabo analgetikov, učenje o uporabi nefarmakoloških metod za lajšanje bolečine, kjer je to možno. Več različnih farmakoloških in nefarmakoloških načinov je dostopnih v obvladovanju bolečine tekom poroda. Slabo zdravljena bolečina lahko zaradi zvečanega stresnega odgovora močno poslabša stanje bolnika in povzroči nastajanje kronične nevropatske bolečine.

Literatura

1. Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, et al. *Tintinalli's Emergency medicine* 8th ed. United States of America: McGraw-Hill Education; 2016
2. European Association of Urology, *Guidelines 2021*. Dostopno na: <http://uroweb.org/guideline/urolithiasis/>
3. American urological association: *Acute scrotum*. Dostopno na: <https://www.auanet.org/education/acute-scrotum.cfm>
4. Brenner JS, Ojo A. *Causes of scrotal pain in children and adolescents*; 2015. Dostopno na: <http://www.uptodate.com/contents/causes-of-scrotal-pain-in-children-and-adolescents>
5. Blaivas M, Sierzenski P, Lambert M. *Emergency evaluation of patients presenting with acute scrotum using bedside ultrasonography*; 2001. Dostopno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11136159>
6. Eyre RC. *Evaluation of the acute scrotum in adults*; 2015. Dostopno na: <http://uptodate.com/contents/evaluation-of-the-acute-scrotum-in-adults>
7. Braen GR. *Manual of Emergency Medicine* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2011.

8. Marx JA, Hockberger RS, Walls RM Rosen's *Emergency Medicine Concepts and Clinical Practice*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2018.
9. Johnson C, Koyfman A, Long B. Doc I can't pee, what could it be? Evaluation and management of acute urinary retention in the emergency department; 2017. emDocs. Dostopno na: <http://www.emdocs.net/doc-cant-pee-evaluation-management-acute-urinary-retention-emergency-department>
10. Žakelj V, Gadžijev EM, Flis V et al. *Akutni abdomen*. Maribor: Založba Pivec v sodelovanju z Medicinskim mesečnikom; 2009.
11. Takač I, Geršak K in sodelavci, *Ginekologija in perinatologija*, Medicinska fakulteta Maribor; 2016.
12. Carol S. Female abdominal pain; 2011. Dostopno na: <http://embasic.org/female-abdominal-pain-2/>
13. Ross J, Chacko MR. Pelvic inflammatory disease: clinical manifestations and diagnosis. Dostopno na: <http://www.uptodate.com/contents/pelvic-inflammatory-disease-clinical-manifestations-and-diagnosis/>
14. Ross J, Chacko MR. Maternal adaptations to pregnancy musculoskeletal changes and pain. Dostopno na: <https://www.uptodate.com/contents/maternal-adaptations-to-pregnancy-musculoskeletal-changes-and-pain/>
15. Beljanski SR.: *Preeklampsija in eklampsija*. Nujna stanja v ginekologiji in porodništvu ter porod na terenu; 2003.
16. Schaefer C, Peters P, Miller KR. *Drugs during pregnancy and lactation: Treatment options and risk assessment*. London: Academic Press; 2007.
17. Geršak K, Bratanič B. *Zdravila v nosečnosti in med dojenjem*. Ljubljana: Pliva, maj
18. Drobež J, Bevc S. *Varno predpisovanje najpogostejše rabljenih zdravil v nosečnosti in med dojenjem*. Učbenik prispevkov 3. šole urgence, prvi cikel; 2015.
19. Little BB. *Drugs and Pregnancy: A Handbook*. London: Hodder Arnold; 2006.
20. Pandharipande P, McGrane S, Parsons PE, O'Connor MF. Pain control in the critically ill adult patients; 2022. Dostopen na: <https://www.uptodate.com/contents/pain-control-in-the-critically-ill-adult-patient>
21. Mediatelly register zdravil, Dostopen na: <https://www.mediatelly.co>
22. Bisson DL, Newell SD, Laxton C, on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal and postnatal analgesia. Scientific impact paper No. 59. BJOG; 2019
23. Bloor M, Paech M. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during pregnancy and the initiation of lactation. *Anesth Analg*; 2013
24. Hinrichs M, Weyland A, Bantel C. Piritramide : A critical review. *Schmerz* (Berlin, Germany); 2017. Dostopno na: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00482-017-0197-y.pdf>
25. Grant Gilbert J, Hepner LD, Berghella V, Crowley M, Pharmacological management of pain during labor and delivery. Dostopno na: <http://www.uptodate.com/pharmacological-managment-of-pain-during-labor-and-delivery>
26. Košir M, Tuta E. *Porod izven porodnišnice in poporodni zapleti*. Učbenik Šole urgentne medicine 3. letnik; 2021

OBRAVNAVA AKUTNE BOLEČINE PRI INTERNISTIČNIH BOLNIKI

Miha Košir

Izvelek

Akutna bolečina je pogost razlog za obisk bolnika v urgentnem centru. Bolečina je svojevrsten varnostni mehanizem, ki nas opozarja in ščiti pred poškodbo ali okvaro organa. Nezadostno zdravljena bolečina pomembno vpliva na kakovost in tudi zdravje bolnika. Oligoanalgezija je še posebej nevarna pri starejših, nepokretnih, duševno manj razvitih bolnikih ter bolnikih, ki imajo težave s komuniciranjem. Pri internističnih bolnikih je bolečina običajno odraz prizadetosti enega ali večih organov. Za postavitev diagnoze in pričetek zdravljenja se moramo zanašati na anamnestične podatke, tudi o bolečini, ki nam jih pove bolnik. Zdravljenje bolečine je najbolj učinkovito, če je vzročno, tako da odstranimo vzrok za bolečino. Vedno to ni mogoče, zato moramo vedno poskrbeti za zadostno analgezijo. Na voljo imamo številne analgetike iz več različnih skupin. Analgetik izberemo glede na stopnjo in opis bolečine, stanje bolnika in pričakovan učinek analgetika. Pri izbiri analgetika moramo upoštevati tudi morebitne stranske učinke.

Abstract

Acute pain is common presenting symptom for patients visiting emergency department. Pain is a sort of defense mechanism that warns and protects us against injury or organ damage. Pain undertreatment has a big influence on patients' health and quality of life. Oligoanalgesia is a major problem in elderly patients, disabled patients and patients with diminished cognitive function and problems with communication. Pain presented by internal medicine patient is most commonly consequence of impairment of one or more organs. Patients' history is important for recognizing the cause of pain and setting the correct diagnosis. The most effective way of reducing the pain is by removing its cause. However not always possible and, in these cases, we must manage the pain. There are several groups of analgesics. The choice of analgetic depends on severity of pain, patient condition and anticipated effect of analgetic. When choosing the analgetic, we must consider possible side effects.

Uvod

Bolečina je eden od najpogostejših vzrokov za obisk urgentnega centra. Po nekaterih podatkih je prisotna pri 60%-90% bolnikov, ki obiščejo urgentni center (1-4). Mednarodno združenje za proučevanje bolečine (IASP) je bolečino opredelilo kot neprijetno čustveno ali čutno izkušnjo, ki je povezana z dejansko ali pogojno poškodbo tkiva ali opisana z značilnostmi takšne okvare (5). Bolečina je lahko akutna in traja nekaj dni, do nekaj tednov in ne več kot 3 mesece. Če traja več kot tri, ali celo šest mesecev govorimo o kronični bolečini (1). Pri obravnavi bolnika z bolečino se verjetno premalo zavedamo problema nezadostne analgezije – oligoanalgezije (3). To zna biti še posebno težava pri internističnih bolnikih, saj zdravnik pogosto ne vidi nekega očitnega razloga za bolečino, kot je na primer pri poškodovanem bolniku. Tipične akutne bolečine pri internističnih bolnikih so: bolečina ob akutnem miokardnem infarktu, druge ishemične bolečine, bolezni gastrointestinalnega trakta, bolezni pljuč, mišično-skeletne in revmatske bolečine.

Patofiziologija bolečine

Bolečina nas v svojem bistvu varuje, opozarja, pred dejansko ali potencialno grožnjo, ki bi za posledico imela okvaro ali poškodbo tkiva zaradi bolezni ali poškodbe (2). Bolečino lahko opišemo kot nociceptivno in nevropatsko. Nociceptivna je posledica aktivacije senzoričnih nevronov za bolečino (nociceptorjev). Nevropatska bolečina je posledica sprememb pri obdelavi signala iz živčevja na ravni centralnega živčnega sistema. Običajno je taka bolečina opisana kot pekoča, žgoča, z mravljinici (4). Praviloma je (akutna) bolečina kratkega trajanja in izzveni, ko mine dražec oz. škodljiv dejavnik (1).

Na periferiji imamo specializirana živčna vlakna – (nociceptorji, A delta, C vlakna, prosti živčni končiči), ki jih vzdražijo različni dejavniki (mehanski, toplotni, kemični). Ob zadosti močnem dražljaju se aktivirajo in pošljejo signal po aferentnih vlaknih v zadnji rog hrbtenjače. Od tam pa po kontralateralnem spinotalamičnem traktu v centralni živčni sistem (CŽS) (talamus, hipotalamus, limbični sistem, retikularna formacija). V teh delih CŽS se zgodi tudi identifikacija, lokalizacija bolečine ter tudi kognitivna interpretacija in čustveni ter fiziološki odziv nanjo (1-4, 6).

Bolečino delimo tudi na **somatsko** in **visceralno**. Somatsko bolečino lahko dobro lokaliziramo, po naravi je običajno ostra, kasneje postane pekoča, utripajoča. Opisujejo jo bolniki s poškodbo kosti, sklepov, mišic, kožnimi in vezivnimi boleznimi. Visceralno bolečino lociramo težje, je topa. Z njo se najpogosteje srečujemo ravno pri obravnavi internističnega bolnika. Zaradi nejasne lokacije in težjega opisa bolečine predstavlja diagnostični problem. Nastane kot posledica draženja bolečinskih receptorjev notranjih organov; prebavni trakt, jetra, želodec, trebušna slinavka (2,4). Notranji organi so relativno malo občutljivi na mehanski in toplotni dražljaj. Votli organi pa so občutljivi na raztezanje. V primeru bolezenskega procesa z vnetjem pa postanejo notranji organi zelo občutljivi na mehanski dražljaj. To je posledica prisotnih vnetnih mediatorjev (6).

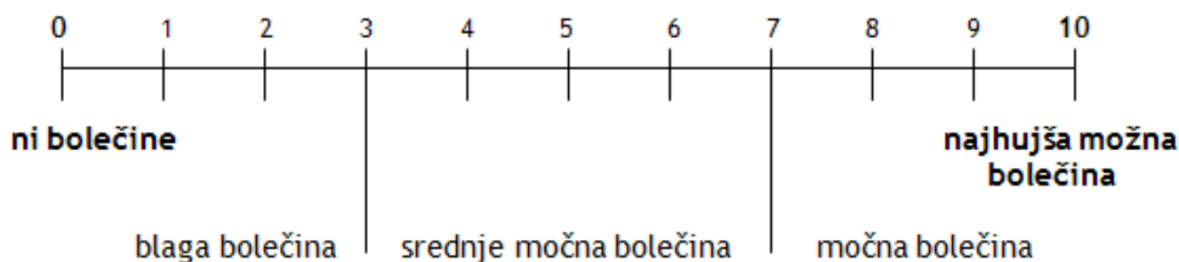
Nezdravljena oziroma slabo zdravljenja bolečina ima poleg negativnega učinka na počutje bolnika tudi številne druge posledice. Bolečina lahko postane kronična (se kronificira), okrevanje je podaljšano, slabša je kvaliteta spanja, pride do slabšega delovanja imunskega sistema, poveča se verjetnost za ponovni sprejem v bolnišnico. Pride lahko tudi do poslabšanja nekaterih, predhodno že prisotnih stanj; tahikardija, hipertenzija, povečana poraba kisika v miokardu, hiperglikemija, moten metabolizem maščob in beljakovin, koagulopatije (2).

Ocena bolečine

Bolečine ne moremo objektivno izmeriti, kot na primer krvni tlak ali srčno frekvenco. Določene meritve so sicer mogoče, vendar pa so rezultati vedno subjektivni in odvisni od sodelovanja bolnika (1). Bistveno pa je, da bolnika z bolečino zgodaj prepoznamo in jo čim prej pričnemo učinkovito zdraviti (3). Nekateri celo pravijo, da bi bolečino morali vrednotiti kot peti vitalni znak (1).

Že pri jemanju anamneze nas zanimajo številni podatki glede same bolečine. Koliko časa je prisotna? Kje je locirana in ali se kam širi? Kaj jo poslabša in kaj omili? Kakšna je po naravi (stalna, občasna, prihaja v valovih, ostra, pekoča, pojavi se ob gibanju, ...) (2, 4, 6)?

Pri ocenjevanju bolečine si najpogosteje pomagamo z vizualno analogno lestvico (VAL). Lestvica ima 11 stopenj (Slika 1). Pri tem bolnik jakosti bolečine ne ocenjuje s številko ampak pokaže točko na daljici, za katero meni, da predstavlja stopnjo trenutne bolečine. Poleg VAL obstajajo tudi druge lestvice za opis stopnje bolečine; številčna lestvica, opisna lestvica, vizualna lestvica (1,3).



Slika 1: Vizualno analogna lestvica (VAL)

Pogosto pozabljamo, da je dojemanje bolečine s strani posameznika zelo kompleksno. Odvisno je od dojemanja fizičnega stimulusa, ki bolečino povzroča in bolnikovega čustvenega in kognitivnega stanja. Tudi posameznik lahko enak dražljaj skozi čas doživlja različno. Stopnja bolečine ni nujno odvisna od velikosti poškodbe ali stopnje bolezni (3,4). Osnova za obravnavo bolnika z bolečino je bolnikov subjektivni opis bolečine in njene jakosti, ne pa ocena bolečine s strani zdravstvenega delavca. Obstaja blaga odvisnost med neverbalnimi in fizičnimi znaki (tahikardija, tahipneja, sprememba bolnikovega vedenja, gibanja), zato se pri oceni bolečine ne smemo zanašati izključno na te znake. Bolečina je dinamični proces in se skozi čas spreminja, zato zahteva periodične ocene stopnje bolečine (3).

Oligoanalgezija, pomanjkljivo zdravljena bolečina, predstavlja resen problem pri obravnavi bolnika z bolečino. Povečano tveganje za nezadostno zdravljenje bolečine je prisotno pri dojenčkih, otrocih, starejših, ljudeh, ki imajo težave s sporazumevanjem zaradi nerazumevanja jezika, duševno manj razvitih ljudeh (2,4). Starejši internistični bolniki tako predstavljajo poseben izziv, ko gre za ocenjevanje bolečine. Populacija se stara in vedno več starejših ljudi išče zdravniško pomoč tudi zaradi bolečine. Zgovoren je podatek, da je na Internistični prvi pomoči (IPP) v UKC Ljubljana kar 63% bolnikov starejših od 65 let, 30% pa starejših od 80 let (7). Zaradi kognitivnega upada je ocena bolečine pri starostnikih otežena. Ocenjuje se, da je bolečina neustrezno zdravljenja pri do polovici starejše populacije. Pri oceni stopnje bolečine si lahko pomagamo z že omenjenimi lestvicami za ocenjevanje. Pri starejših so zelo uporabne t.i. opisne lestvice ali lestvice, ki stopnjo bolečine prikazujejo z obrazno mimiko (Slika 2) (2). Poleg tega pa je klinična slika pri posameznih boleznih lahko zelo neznčilna, zato zahteva od klinika posebno pozornost.



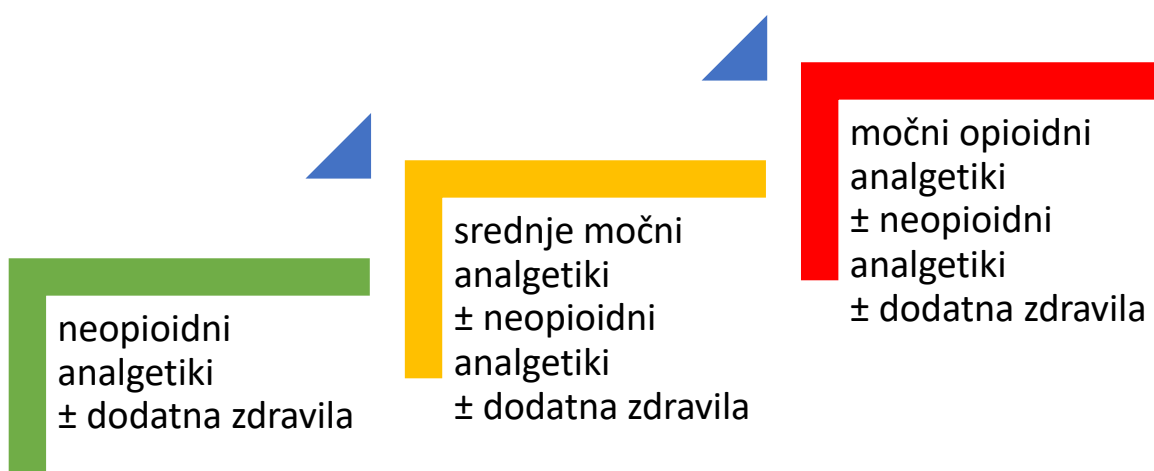
Slika 2: Wong-Bakerjeva FACES bolečinska lestvica (vir: <https://wongbakerfaces.org>)

Zdravljenje akutne bolečine

Idealno zdravljenje bolečine je z odstranitvijo njenega vzroka (npr.: stentiranje zaprte koronarne arterije, odprtje arterije ob akutni ishemiji okončine, ERCP ob zapori žolčevoda s kamnom). V drugih primerih bolečina vztraja tudi v primeru, ko se že prične s ciljanim zdravljenjem (npr.:

akutni pankreatitis, pljučnica z draženjem plevre, holangitis, tromboflebitis, gastritis, sklepna bolečina zaradi revmatološke bolezni). Ne glede na to pa je pomembno, da se urejanja bolečine lotimo hitro, saj ima to številne pozitivne učinke na pacienta in izid zdravljenja (6). Vrsta analgetika je odvisna od stopnje bolečine, časa, ki ga analgetik potrebuje za učinek, načina dajanja analgetika, ki je najbolj ustrezen glede na stanje bolnika, varnost in učinkovitost analgetika ter morebitnih alergij (3). Cilj analgetične terapije je, da se jakost bolečine po VAL zmanjša na 3 ali manj (1).

V Evropi trenutno ni enotnega protokola, ki bi določal, kako se lotiti bolečine ni. Izbira analgetika je odvisna od stopnje bolečine, narave poškodbe/bolezni in lokalnih protokolov (2). Svetovna zdravstvena organizacija je leta 1986 predstavila lestvico za lajšanje bolečin (Slika 3). Sprva je bila namenjena onkološkim bolnikom, sčasoma pa so jo pričeli uporabljati tudi za druge vrste bolečine. Tukaj gre za t.i. stopenjski pristop k bolečini glede na njeno jakost.



Slika 3: Lestvica za lajšanje bolečin SZO

Stopenjski pristop k akutni bolečini ni vedno najboljši. Pri bolniku z močno bolečino tako izberemo analgetik, ki bo najhitreje in najučinkoviteje zmanjšal jakost bolečine. Diagnostika in lajšanje bolečine potekata sočasno (3,4).

V nadaljevanju je predstavljenih nekaj skupin zdravil, njihova uporaba, odmerjanje in pri katerih bolnikih moramo biti pozorni, predvsem iz vidika pridruženih internističnih bolezni.

Paracetamol

Paracetamol se uporablja za zdravljenje blage do srednje močne bolečine. Lahko se ga daje per os, intravenozno ter rektalno. Najvišji dnevni odmerek je 4 g/dan. Ima analgetični in antipiretični učinek. Pozorni moramo biti pri bolnikih, ki imajo okvarjena jetra (jetrna ciroza ali druga okvara jeter), ledvično okvaro, pri alkoholikih. Kontraindiciran je pri ljudeh alergičnih na paracetamol, hudi jetrni in ledvični okvari. Glede analgetičnega učinka je učinkovit podobno kot nesteroidni antirevmatiki (NSAR) ali acetilsalicilna kislina. Zanimivo je, da je intravenozno dan paracetamol dal podoben analgetični učinek kot intravenozno dan morfij pri bolnikih z izolirano poškodbo okončin. Predvsem v tujini se ga pogosto uporablja skupaj z opioidi, posledica pa je do 20% manjša uporaba opioidov. Paracetamol nima protivnetnega učinka, kot ga imajo NSAR. Ni učinkovit pri kronični bolečini (2,3).

Nesteroidni antirevmatiki (NSAR)

Nesteroidni antirevmatiki (ibuprofen, naproksen, diklofenak, ketoprofen) so zelo učinkoviti pri blagi do srednje močni bolečini ter tudi pri zelo močni bolečini, ki nastane zaradi spazma gladkih mišičnih celic, kot so na primer biliarne ali renalne kolike. Za tovrstno bolečino so celo terapija izbora in imajo enak učinek na zmanjšanje bolečine po 30 minutah, kot opiat in paracetamol. Imajo tudi protivnetni in antipiretični učinek. Daje se jih večinoma per os in intravenozno, lahko pa tudi rektalno. Zaradi njihovega načina delovanja; zavirajo delovanje ciklooksigenaz 1 in 2 (COX-1 in COX-2); imajo tudi številne, lahko nevarne stranske učinke. Povečajo verjetnost za pojav gastritisa, krvavitve iz prebavil, okvare ledvic, disfunkcije trombocitov, bronhospazma, opisujejo tudi pojav težav s povišanim krvnim tlakom, povečajo tudi tveganje za srčno-žilne dogodke pri bolnikih z ishemično srčno boleznijo. Kontraindicirani so pri bolnikih s peptično razjedo, krvavitvijo iz želodca, nekontrolirano hipertenzijo, hudo ledvično boleznijo, kronično vnetno črevesno boleznijo, pri bolnikih po možganski kapi in TIA-i. Glede na napisano moramo biti pri predpisovanju posebej pozorni pri starejših bolnikih. Ob sočasnem dajanju z opiodi znižajo njihovo uporabo. Ni pa dokazov, da bi bila kombinacija NSAR in paracetamola bolj učinkovita pri akutni bolečini, kot pa vsaka učinkovina posebej. Priporočila za predpisovanje NSAR tudi svetujejo, da se jih ne uporablja prve tri dni po poškodbi mehkih tkiv (zvini) in zlomih, ker naj bi upočasnili zdravljenje tkiva (2,3,6).

COX-2 inhibitorji (koksibi)

So podvrsta NSAR. Zavirajo COX-1 in COX-2, toda bolj intenzivno zadnjega. Uporabljajo se predvsem pri bolečinah zaradi artritisa in ankilozirajočega spondilitisa. Zmanjšajo bolečino in vnetje. Trenutno so na trgu na voljo samo štiri vrste teh zdravil – etorikoksib, celekoksib, parekoksib, meloksikam. Selektivni COX-2 inhibitorji (rofekoksib) so bili umaknjeni iz trga zaradi hudih stranskih učinkov - trombemboličnih zapletov.(2)

Metamizol

Je analgetik za zdravljenje blage in srednje močne bolečine. Ima minimalni protivnetni učinek. Deluje tudi kot antipiretik. Lahko se ga daje per os, intravenozno ali subkutano. Maksimalni dnevni odmerek je 5000 mg. Ob hitrem dajanju lahko povzroči hipotenzijo; temu se izognemo s počasnejšo infuzijo zdravila, npr. v 15 minutah. Uporabljamo ga pri širokem spektru bolečin; mišične bolečine, različne vrste kolik, za bolečine v trebuhu ter tudi kot antipiretik. S študijami so ugotavljali dober učinek pri bolečini zaradi renalnih kolik in pri akutnem pankreatitisu. Primerjali so ga z morfijem in ugotavljali boljši analgetični učinek. Prav tako so ugotavljali dober analgetični učinek pri migrenskem glavobolu. Uporablja se ga v glavnem v državah Srednje Evrope, drugod je prepovedan zaradi opisanih primerov agranulocitoze (2,8).

Opioidni analgetiki

Opioidni analgetiki so velika skupina zdravil, ki imajo analgetični učinek preko delovanja na centralni živčni sistem. Sistemski opiodi so terapija izbora pri zelo močni nociceptivni bolečini. Delimo jih na šibke (tramadol, kodein) in močne opioide (morfij, fentanil). Pri akutni bolečini se jih daje intravenozno, intranazalno, preko ustne sluznice, subkutano in per os. Za kronično bolečino se uporabljajo tudi transdermalni obliži. Odmerek opioda moramo titrirati. Zaradi svojega potentnega delovanja na centralni živčni sistem imajo lahko, tudi nevarne, stranske učinke. Manj nevarni so slabost, bruhanje, pospanost, srbečica (sproščanje histamina), zaprtje, počasnejše praznjenje želodca. Del teh učinkov lahko omilimo s prilagoditvijo in hitrostjo dajanja odmerka, dodajanjem antiemetika. Učinki so bolj izraziti pri t.i. opiatno naivnih bolnikih. Resnejši učinki pa so motnja zavesti, depresija dihanja, bradikardija, hipotenzija, anafilaktična reakcija. Kontraindicirani so v primerih motnje zavesti, depresije dihanja, v akutnih psihozah. Pozorni pa moramo biti pri bolnikih, ki zlorabljajo prepovedane substance.

Odmerke opioidov lahko znižamo s sočasno uporabo paracetamola, metamizola, NSAR, ketonala.(2-4)

Tramadol

Tramadol je šibki opioid in se ga uporablja za zdravljenje srednje močne in močne bolečine. Na voljo je v per oralni in intravenozni obliki. Najvišji skupni dnevni odmerek je 400 mg, deljeno na 4-6 odmerkov. Pogosti stranski učinki so slabost, bruhanje, zaprtje, glavobol. Pogostost učinkov lahko zmanjšamo z dajanjem antiemetika in počasno infuzijo zdravila. Glede nato, da je že učinkovit v nižjih odmerkih se ga pogosto kombinira s paracetamolom. Lahko sproži serotoninški sindrom (2,3).

Piritramid

Piridramid spada med močne opioide (0.75x jakosti morfija). Lahko se ga daje intravenozno, intramuskularno ter subkutano. V visokih odmerkih lahko povzroča depresijo dihanja. Povzroča pa manj slabosti, bruhanja, zaprtja in depresije dihanja v primerjavi z morfinom. Primarno se ga daje za lajšanje pooperativne bolečine. V Sloveniji ga uporabljamo tudi za zdravljenje močne bolečine (močna mišična bolečina, kolike, bolečine v trebuhu). Odmerek titriramo 0,05-0,1 mg/kg (2,9).

Morfin

Spada med močne opioide, ki se ga pogosto uporablja za zdravljenje zelo močne bolečine v prehospitalem in hospitalnem okolju. Daje se ga lahko intravenozno, subkutano, intramuskularno ter per os. Morfin je opiat izbora za pričetek zdravljenja akutne, zelo močne bolečine po številnih mednarodnih smernicah. Odmerek zdravila titriramo do učinka. Običajno pričnemo z 2-6 mg IV, do 10 mg IM ali SC ter 10-30 mg PO (samo 20% PO zaužitega morfina ima nato analgetični učinek). Tako kot ostali opiat povzroča številne stranske učinke. Jakost učinkov se lahko zmanjša s počasnejšim dajanjem zdravila ali, če je možno, nižjim odmerkom. Pomembno je poudariti, da še vedno obstaja zmotno prepričanje, da morfin povzroča spazem gladke muskulature in kot tak ni primeren za zdravljenje količnih bolečin. S številnimi študijami so dokazali dober analgetični učinek pri tovrstnih bolečinah (2-4).

Morfin je terapija izbora za zdravljenje akutne, močne bolečine pri akutnem koronarnem sindromu (AKS) (10). S svojim učinkom deluje analgetično, sedativno, zmanjša strah in zniža prekomeren učinek simpatičnega živčevja (1). Nekatere študije sicer nakazujejo, da imajo bolniki, ki so prejeli morfin ob AKS, več zapletov in večje število tromboemboličnih zapletov (11). Zaradi enakega učinka ga uporabljamo tudi pri zdravljenju kardiogenega pljučnega edema (12,13). Tudi tu nekatere študije ugotavljajo, da so imeli bolniki, ki so v sklopu terapije prejeli morfin, večjo smrtnost (12).

Morfin uporabljamo tudi pri obravnavi bolnikov z močno bolečino, ki je posledica akutne ishemije okončine, bolečin v trebuhu, prsnem košu. Ponekod ga uporabljajo tudi pri sklepni bolečini (14,15).

Morfin je tudi nepogrešljiv pri obravnavi bolnikov z rakom ter v paliativnem zdravljenju (15,16).

Fentanil

Fentanil je močan sintetični opioid (50-100x jakosti morfija) in se ga uporablja za zdravljenje zelo močne bolečine. Daje se ga lahko intravenozno, intramuskularno ter per os ali preko sluznice. Njegov učinek se pojavi že po 1-2 minutah. Zaradi njegove potentnosti ga je potrebno titrirati. Povzroča enake stranske učinke kot drugi opiat. V primerjavi z morfinom je pri fentanilu bolj izražena depresija dihanja (2,6).

Drugi analgetiki

Ketamin

Ketamin je zdravilo, ki se ga v osnovi uporablja kot anestetik. V subdisociativnih odmerkih pa deluje tudi kot dober analgetik (0,125-0,25 mg/kg TT). Obstajajo različni načini dajanja; intravensko, intramuskularno, intranazalno. Intranazalno dana učinkovina je enako učinkovita kot v IV obliki. Je enako učinkovit kot morfin, toda učinkuje hitreje. Ne povzroča depresije dihanja, ne povzroča hipotenzije in bradikardije. Povzroči pa porast krvnega tlaka in srčne frekvence. Kontraindiciran je pri nekontrolirani hipertenziji, hudi bolezni srca, eklampsiji in preeklampsiji. Tretjina bolnikov po prejetju ketamina bruha, zato se svetuje, da se terapiji doda antiemetik. Svetuje se tudi, da se ga kombinira z opiodi, saj se na ta način zmanjša njihova uporaba (2,3,17).

Zaključek

Bolečina je neprijeten dražljaj in je pogost vzrok za iskanje zdravniške pomoči. Bistvena je njena prepoznavna in njeno učinkovito lajšanje. Pri internističnih bolnikih je bolečina lahko pomemben simptom, ki kliniku pomaga pri postavitvi diagnoze in ustreznem ter hitrem ukrepanju. Bolečino najučinkoviteje zdravimo vzročno, tako da odstranimo vzrok. Kadar je bolečina močna, jo moramo pričeti zdraviti takoj. To poteka skupaj z diagnostiko. Pri internističnih bolnikih se moramo pogosto zanašati na anamnestične podatke o bolečini, saj pogosto s prostim očesom ne vidimo vzroka za bolečino. Pri tem moramo biti posebej pozorni na ranljive skupine, ki težko opišejo ali pokažejo, da jih nekaj boli. Ob tem lahko pride do nezadostnega zdravljenja bolečine – oligoanalgezije. Enotnega recepta za pristop k internističnemu bolniku z akutno bolečino ni. Izbira analgetika je odvisna od opisane jakosti bolečine in tega kako hitro je treba to bolečino lajšati. Na voljo imamo več skupin analgetikov, ki jih lahko med sabo tudi kombiniramo. Pri tem pa moramo biti pozorni tudi na stranske učinke analgetikov, predvsem v luči, da se bolnikovo stanje zaradi neustreznega analgetika še dodatno ne poslabša.

Literatura

1. Požlep G. Akutna bolečina v klinični praksi. *Farmacevtski vestnik*. 2009;60(2):95-7.
2. HachimiIdrissi S, Coffey F, Dobias V. Guidelines for the management of acute pain in emergency situations. Belgium: The European Society for Emergency Medicine. 2020.
3. Ducharme J. Acute Pain Management. In: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Yealy DM, Meckler GD, Cline DM, editors. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*, 9e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2019. p. 229-36.
4. Miner JR, Burton JH. Pain Management. In: Walls RM, Hockberger RS, Gausche-Hill M, editors. *Rosen's emergency medicine : concepts and clinical practice* / [edited by] Ron M Walls, Robert S Hockberger, Marianne Gausche-Hill. Ninth edition. ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p. 34-51.
5. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-82.
6. Rathmell JP, Fields HL. Pain: Pathophysiology and Management. In: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles Of Internal Medicine* 21st. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2022. p. 91-9.
7. Možina H, Garašević Z. Dejavnosti Internistične prve pomoči Interne klinike UKC Ljubljana - koliko in kaj in zakaj delamo. In: Fras Z, editor. 27 sodobna interna medicina: strokovno srečanje: učbenik predavanj. Ljubljana: Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta; 2022.
8. Klose S, Pflock R, König IR, Linder R, Schwaninger M. Metamizole and the risk of drug-induced agranulocytosis and neutropenia in statutory health insurance data. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2020;393(4):681-90.

9. Hinrichs M, Weyland A, Bantel C. [Piritramide : A critical review]. *Schmerz*. 2017;31(4):345-52.
10. Duarte GS, Nunes-Ferreira A, Rodrigues FB, Pinto FJ, Ferreira JJ, Costa J, et al. Morphine in acute coronary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(3):e025232.
11. Simons M, Breall JA. Overview of the acute management of non-ST elevation acute coronary syndromes Waltham, MA: UpToDate; 2022 [30 junij 2022]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-acute-management-of-non-st-elevation-acute-coronary-syndromes?search=acute%20coronary%20syndrome%20management&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H10.
12. Ellingsrud C, Agewall S. Morphine in the treatment of acute pulmonary oedema--Why? *Int J Cardiol*. 2016;202:870-3.
13. Witharana TN, Baral R, Vassiliou VS. Impact of morphine use in acute cardiogenic pulmonary oedema on mortality outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2022;16:17539447221087587.
14. Woelk CJ. Management of critical limb ischemia. *Can Fam Physician*. 2012;58(9):960-3.
15. Murphy PB, Bechmann S, Barrett MJ. Morphine. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2022.
16. Fallon M, Hanks G, Cherny N. Principles of control of cancer pain. *BMJ*. 2006;332(7548):1022-4.
17. Schwenk ES, Viscusi ER, Buvanendran A, Hurley RW, Wasan AD, Narouze S, et al. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Acute Pain Management From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med*. 2018;43(5):456-66.

OBRAVNAVA AKUTNE BOLEČINE PRI POŠKODOVANCIH IN OPEČENCIH

Jasna Selinšek

Izvleček

Prispevek se osredotoča na obvladovanje akutno nastale bolečine pri hudih poškodbah, poškodbah glave in opeklinah. Pri vseh teh stanjih pride do patofizioloških sprememb, ki lahko ob neprevidni uporabi analgetikov vodijo do hemodinamskega poslabšanja. Pri hemodinamsko nestabilnih poškodovancih se opiat in ketamin uporabljajo v polovičnih odmerkih. Pri bolnikih s poškodbo glave se pred intubacijo priporoča uporaba opiatov, saj se lahko na ta račun zmanjša odmerek sedativov. Kot uporabno zdravilo se je pri poškodbah glave izkazal tudi ketamin, ki so mu nekoč pripisovali zvišanje znotrajmožganskega tlaka. Sedaj vemo, da temu ni tako, in da ima ketamin celo nevroprotektivne lastnosti. Zaradi obsežnih patofizioloških sprememb, ki nastanejo ob obsežnih opeklinah, predstavlja obvladovanje bolečine pri opečenih eden zmed največjih izzivov.

Abstract

This paper focuses on management of acute pain caused by severe injury, head injury and burns. All such conditions bring about pathophysiological changes that can – with inappropriate use of analgesics – lead to haemodynamic instability. Opiates and ketamine are used in half dose when treating haemodynamically unstable injured individuals. Opiate use is recommended when treating patients with a head trauma since it can reduce the dose of sedatives required. Moreover, ketamine – which was once thought to increase intracranial pressure – was found to be a useful medication for head trauma. Today we know that ketamine indeed does not increase intracranial pressure but can instead even have neuroprotective properties. Pain management of burn victims is one of the main challenges because of massive pathophysiological changes that occur due to extensive burns.

Obravnava bolečine pri poškodovancih

Obravnava akutne bolečine pri poškodovancih je lahko velik izziv. Tako lahko na primer govorimo o mladem zdravem poškodovancu s poškodbo ramena ob padcu s kolesa ali o politravmatizirani ostareli gospe, ki jo je zbil avtobus. Analgezijo prilagajamo obsežnosti poškodbe in se poslužimo stopenjske uporabe analgetikov. V tem prispevku se bomo zaradi obsežnosti teme omejili na obvladovanje akutne bolečine pri hudih poškodbah, pri katerih pride do velike izgube krvi, in na uporabo analgetikov pri poškodbi glave.

Obravnava bolečine pri hipovolemičnih poškodovancih

Krvavitev pri poškodovancih je najpogostejši vzrok travmatske hipotenzije in šoka. Anestetiki in analgetiki imajo neposreden vpliv na kardiocirkulatorni sistem, hkrati pa zavrejo tudi kompenzatorne mehanizme, kot so na primer sproščanje kateholaminov in baroreceptorski refleksi, ki bi sicer vzdrževali normalni sistemski tlak v primeru hipovolemije. Ob prevelikih odmerkih sedativov in analgetikov lahko pride do dramatičnega padca tlaka.

V primeru uporabe **opiatov** neposredni učinek na kardiocirkulatorni sistem in baroreceptorje ni tako izrazit. Vendar lahko opiat kljub temu povzroči hipotenzijo, predvsem po mehanizmu inhibicije simpatičnega sistema, ki bi sicer s svojo hiperaktivnostjo poskušal vzdrževati hemodinamsko stabilnost. Hipovolemija in krvavitev hkrati vodita tudi v višje koncentracije intravenskih zdravil in povečata občutljivost možganov na aplicirana zdravila. V primeru krvavitve pride do prerazporeditve minutnega volumna srca v možgane in srce, do možganske

hipoksije, razredčitvene hipoproteinemije in acidoze, vsi ti dogodki pa povečajo učinek zdravil na možgane in srce (1). Ob zmanjšanju cirkulirajočega volumna krvi in zmanjšanjem očistku zdravil poraste npr. plazemska koncentracija fentanila in remifentanila. Tako se npr. plazemska koncentracija remifentanila v primeru kompenziranega šoka poveča za dvakrat, v primeru šoka, ki ni kompenziran, pa za kar 27-krat (1). V eksperimentalni študiji, so izračunali, da je pri hemoragičnem šoku treba **opiate** odmerjati v **polovičnih odmerkih** (2).

Ketamin ima veliko veljavo pri sedaciji in analgeziji poškodovancev. Polni odmerek (1,5–2,0 mg/kg iv) se uporablja v namene anestezije, medtem ko se nižji odmerki (0,5 mg/kg iv) uporabljajo v analgetične namene, s čimer lahko zmanjšamo potrebo po opiatih (3). Za ketamin velja, da pri hemodinamsko stabilnih bolnikih ne zniža sistemskega tlaka. Številne spremenljivke pri hemodinamsko stabilnih bolnikih celo porastejo, večinoma zaradi povečane aktivnosti simpatikusa. Po drugi strani pa ketamin deluje depresorno na srce in lahko pri hipovolemičnih bolnikih prav tako privede do padca tlaka, zato je, tako kot pri opiatih, potrebno **odmerek razpoloviti** (4).

Pri nas se v praksi uporablja predvsem **esketamin** - S (+) ketamin. Če ga primerjamo s standardnim ketaminom, ima dvakrat večjo potentnost. Potrebni odmerki esketamina so zato manjši, učinek hitreje izzveni in nekateri stranski učinki so manj izraziti (manj agitiranosti in anksioznosti). Študije so pokazale, da do pomembnih razlik v hemodinamskem odzivu pri bolniku pri uporabi ene ali druge oblike ketamina ne pride (5). Odmerki za indukcijo splošne anestezije so 0,5 – 1,0 mg/kg ob intravenskem in 2-4 mg/kg ob intramuskularnem dajanju. Za vzdrževanje anestezije nato ponovimo polovičen odmerek na 10 do 15 min ali nadaljujemo s kontinuirano infuzijo 0,5 do 3 mg/kg/h iv. Tako odmerjanje velja zgolj za sedacijo pri hemodinamsko stabilnih bolnikih. Pri poškodovancih, ki so hipovolemični, moramo v izogib padca tlaka uporabljati polovične odmerke.

Za analgezijo v urgentni medicini se uporabi odmerek od 0,125 mg/kg do 0,25 mg/kg s počasnim in previdnim intravenskim injiciranjem ali 0,25 mg/kg do 0,5 mg/kg intramuskularno.

Pri poškodovancih se torej priporoča uporaba hitro delujočih intravenskih zdravil, ki jih dajemo v majhnih odmerkih in v kratkih časovnih intervalih, kar nam omogoča, da ugotovimo, kakšne so bolnikove bazalne potrebe po analgetikih. Hipotenzija kot odgovor na analgezijo je največkrat pokazatelj hipovolemije in nam mora biti povod za iskanje morebitne okultne krvavitve. Multimodalna analgezija, kjer se poslužimo uporabe dveh ali več zdravil z različnimi mehanizmoma delovanja, je lahko rešitev za doseganje primerne analgezije (6).

Obravnava bolečine pri bolnikih s poškodbo glave

V primeru poškodbe glave se uporaba **opiatov** (npr. 2–3 mcg fentanila pred intubacijo) izkaže kot koristna predvsem zato, ker lahko na njihov račun zmanjšamo odmerek anestetika in s tem izzovemo manjšo hemodinamsko nestabilnost in manjši padec možganskega perfuzijskega tlaka. Z uporabo opiatov se lahko izognemo tudi miokloničnim krčem, ki so v nekaterih primerih povezani z uporabo etomidata in celo propofola, in lahko vodijo k povišanju intrakranialnega tlaka (7).

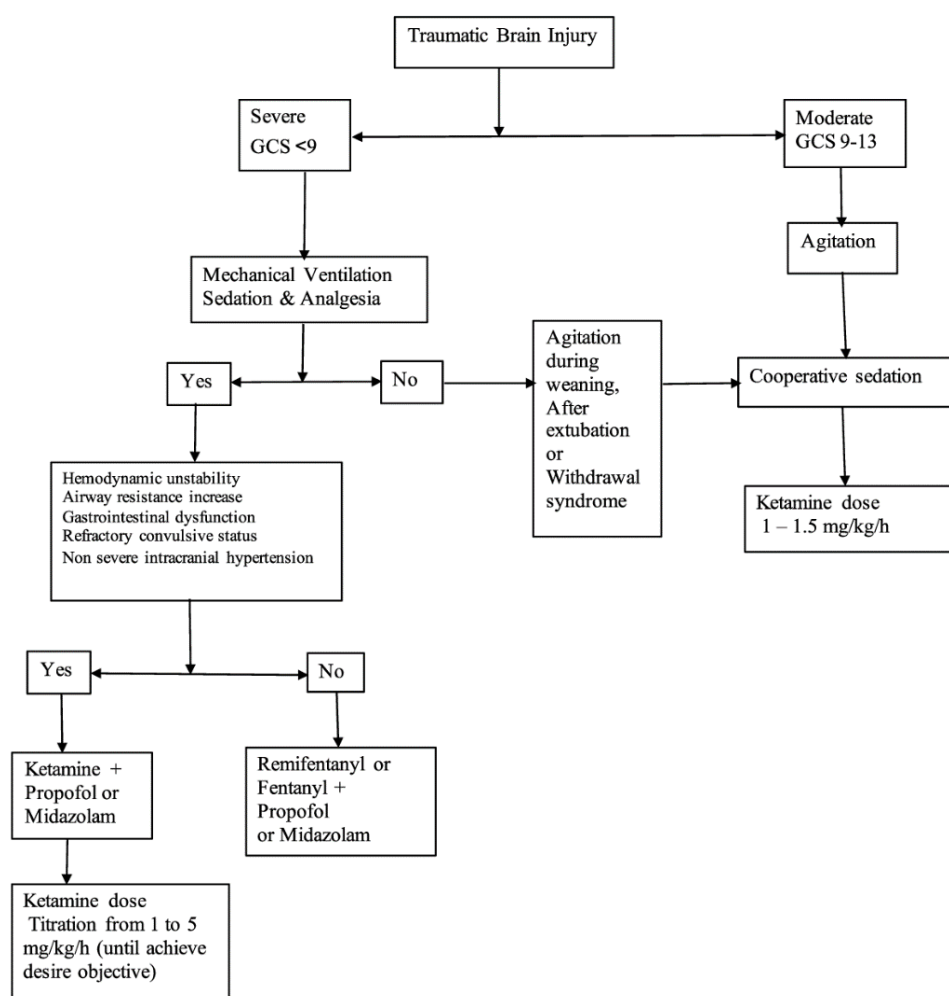
Posebna pozornost je potrebna pri spontano dihaločih bolnikih s poškodbo glave, saj lahko opiaty vodijo do hipoventilacije, kar je povezano s povišanim možganskim pretokom in povišanim intrakranialnim tlakom. Priporočeno je, da se torej pri poškodbi glave opiaty uporabljajo v majhnih odmerkih in da je bolnik ob tem mehansko ventiliran. (7)

Nekatere študije pa kontradiktorno namigujejo, da bi naj opiaty negativno vplivali na možganski perfuzijski tlak, po eni strani z dvigom intrakranialnega tlaka, po drugi strani pa z nižanjem srednjega arterijskega tlaka (7,8). V tem kontekstu se največkrat omenjata fentanil in sufentanil v primeru, ko pride do hude poškodbe glave. Klinična pomembnost teh izsledkov ni znana, je

pa ob normalnem ali rahlo povišanem arterijskem tlaku priporočeno počasno dajanje opiatov, sicer pa predhodna uporaba vazopresorjev za vzdrževanje primerne centralnega perfuzijskega tlaka. Dokazov, da bi uporaba določenega opiata pri poškodbi glave bila superiorna, ni.

Ketamin je zdravilo, ki se je v zadnjem času izkazalo za zelo uporabno v prehospitalnem prostoru tudi v primeru poškodbe glave. V preteklosti so njegovo uporabo povezovali s povišanjem intrakranialnega tlaka. Danes raziskave kažejo, da pri uporabi ketamina intrakranialni tlak ostane enak oz. se lahko celo zniža. (9) Ketamin ima nevroprotektivne učinke in lahko celo ugodno deluje pri preprečevanju epileptičnih napadov in nekonvulzivne epileptične aktivnosti (10). Lahko se uporablja v analgetične namene, za namene sedacije v bolusu ali v kontinuirani infuziji (10).

Figure 4.



Slika 1. Potencialne indikacije za uporabo ketamina v kontinuirani infuziji pri bolnikih s poškodbo glave.

Obravnava bolečine pri opečenjih

Od trenutka nastanka opekline, v času zdravljenja in rehabilitacije je obvladovanje bolečine pri opečenjih eden od glavnih izzivov zdravljenja opeklin. Brez agresivnega zdravljenja bolečine ti bolniki ne trpijo samo zaradi akutne izkušnje bolečine, ampak tudi zaradi posledic, ki slabo zdravljeni akutni bolečini sledijo. Te posledice se lahko kažejo z dolgotrajno anksioznostjo, s postravmatsko stresno motnjo in celo s podaljšanim časom celjenja opeklinskih ran (11-13).

Patofiziologija opeklin in vpliv na farmakodinamiko zdravil

Opekline povzročijo obsežno uničenje tkiva in tako aktivirajo citokinski vnetni odgovor, ki lahko vodi v dramatične fiziološke spremembe (14). Vnetni odziv se prične v minutah po opeklini poškodbi in sproži kaskado molekul, ki senzibilizirajo in stimulirajo bolečinska vlakna. Tako lahko opekline postanejo primarno hiperalgetične na mehanski in/ali vročinski stimulus (15). Akutno nastala bolečina ob opeklini je tako nociceptivna bolečina, ki je vnetne narave in se lahko v kasnejši fazi celjenja transformira v nevropatsko bolečino, ki se lahko izraža v obliki pulzirajočega ali konstantnega pekočega občutka.

Pri obsežnih opeklinah ločimo dve entiteti: najprej se pojavi **opeklinski šok**, ki mu sledi **hipermetabolna faza** (16). V akutni fazi pride sprva do obsežne izgube plazme skozi opeklinsko rano, ki se lahko nadaljuje še 48 ur ali celo dlje po dogodku (14). Prav tako pride do zmanjšane koncentracije albuminov v plazmi, saj se plazemski proteini izgubljajo skozi opečeno kožo, vzrok pa je tudi iatrogeno povzročena razredčitev, ki nastane z obilnim nadomeščanjem tekočin. Opekline, ki zajemajo več kot 20 % površine telesa, lahko vodijo tudi v edem tkiv, ki sicer niso opečena, kar povzroči dodatne izgube znotraj žilnega volumna (14). Tako se v akutni fazi (0–48 ur) minutni volumen srca zmanjša kljub npr. agresivnemu nadomeščanju tekočin. Vsem zgoraj naštetim spremembam sledi tudi slabše izločanje nekaterih zdravil skozi jetra in ledvice (14). Pri opečenjih smo zato priča zelo nepredvidljivemu delovanju zdravil, v tej fazi so potrebne izrazite prilagoditve odmerkov zdravil (14).

Opeklinškemu šoku sledi hiperdinamična faza, kjer pride do porasta minutnega volumna srca in povečanega pretoka krvi skozi ledvice in jetra, kar pomeni povečan očistek nekaterih zdravil (14). Volumen distribucije se v tej kasnejši fazi poveča in prisotna je potreba po večjih odmerkih analgetikov (17).

Opekline delimo glede na njihovo globino, površino opečenega območja in resnostjo pridruženih poškodb. Bolečina pri opeklinah pa ne korelira nujno s temi delitvami (18). Vse opekline sicer veljajo za boleče, čeprav bi naj bile globlje opekline, ki zajemajo celotno globino tkiva, manj boleče od npr. površinskih opeklin. Vzrok je v uničenju aferentnih živcev (19).

Uporaba zdravil pri opečenjih

Farmakološka sredstva, ki jih uporabljamo za nadzor bolečine pri opeklinah, vključujejo opioidne analgetike, neopiodne analgetike, anksiolitike in anestetike. Katero vrsto zdravila bomo uporabili, je odvisno od ravni bolečine, pričakovanega trajanja bolečine in od tega, ali imamo pri bolniku nastavljeno intravensko pot ali ne (20). V praksi se različna zdravila uporabljajo različno pogosto. V raziskavi, ki je bila narejena v ta namen, v sicer pediatrični populaciji, so opisovali uporabo opioidov (100 %), benzodiazepinov (91 %), ketamina (87 %), propofola (57 %) in acetaminofena (48 %) (21).

Zlati standard za obsežnejše opekline, ki zahtevajo hospitalizacijo, so zagotovo **opioidni analgetiki**. Razen potentnosti imajo pomembno vlogo tudi v od odmerka odvisni stopnji sedacije, ki jo izzovejo, kar pripomore pri spopadanju z bolečino (22). Opioidne analgetike lahko apliciramo intravensko ali per os, kar je odvisno od vzpostavljene IV poti in funkcije gastrointestinalnega trakta. Za hudo bolečino je optimalna pot intravenska, saj je delovanje zdravila tako hitrejša in titracija enostavnejša. Opiati per os ali preko NGS lahko predstavljajo dobro mero analgezije s hitrim nastopom in kratkim trajanjem in zato potrebujejo minimalni

nadzor vitalnih funkcij. Intramuskularna pot ni priporočena, injiciranje je boleče, absorpcija pa je nepredvidljiva zaradi tekočinskih premikov, ki se pojavijo pri opečenem bolniku. Kot rešilna analgezija v primeru hudih opeklin, kjer intravenske poti ne moremo takoj vzpostaviti, bi lahko bila tudi intranazalna uporaba fentanila. Stopnja dokazov je sicer zaenkrat še nizka (23).

Šok, hiperdinamična cirkulacija, znižanje koncentracije serumskih albuminov in spremenjena občutljivost receptorjev so vzrok za spremenjen odziv opečenca tudi na opiate (24). Po eni strani je treba intravenska zdravila pri teh bolnikih (sploh v akutni fazi) uporabiti bolj previdno in v nižjih odmerkih, saj se tako poskušamo izogniti hemodinamskem poslabšanju. Po drugi strani so opečenci izredno bolečinsko prizadeti in imajo ogromne potrebe po opiatih analgetikih (25). Te potrebe lahko celo presegajo priporočene vrednosti. Kasneje v zdravljenju opekline k povečani potrebi po opiatih doprinese še razvoj opioidne tolerance (14). Študije na živalih so dokazale nastale spremembe v hrbtenjači, kjer je prišlo do tako imenovane „down regulation« (zmanjšanja) opioidnih receptorjev (26).

Pogosto uporabljeni so tudi neopioidni analgetiki, kot sta npr. ketamin in deksmedetomidin, ki lahko povzročita kratko delujočo analgezijo in sedacijo. **Ketamin** se pri obravnavi opečencev uporablja že zelo dolgo, predvsem za potrebe kratkotrajne sedacije za invazivne posege. Potencialne prednosti ima tudi pri indukciji in vzdrževanju anestezije pri opečencih z obsežnimi opeklinami, saj je povezan z večjo hemodinamsko stabilnostjo in ohranja reflekse dihalne poti (bolniki dihaajo sami, se odzovejo na hiperkapnijo in hipoksemijo). Ketamin je tako zagotovo terapija izbora v primerih, ko se skušamo izogniti manipulaciji dihalne poti (14). Poleg ketamina lahko bolniku dodamo tudi benzodiazepin, kar zmanjša občutek disforije. Ob sočasni uporabi glikopirolata zmanjšamo slinjenje, ki je prav tako stranski učinek uporabe ketamina (14). Pri opečencih pride do tako imenovane „up-regulation« NMDA receptorjev, kar pomeni, da so v kasnejši fazi, tako kot pri opiatih, tudi potrebe po ketaminu večje (14).

Deksmedetomidin se je izkazal za uporabno zdravilo, ki lahko zagotavlja uspešno sedacijo, analgezijo in zmanjšanje anksioznosti ter s svojimi učinki zmanjša potrebo po opiatih. Prav tako povzroči manj respiratorne depresije, pri njegovi uporabi pa so beležili tudi manj pojavov delirija, kadar so ga uporabljali tudi v namene sedacije (v primerjavi z benzodiazepini) (15).

NSAR in paracetamol so blagi analgetiki, ki se uporabljajo za zdravljenje majhnih opeklin ali v kombinaciji z opiatnimi analgetiki pri večjih opeklinah. Njihov uporaba v kombinacijah tako zmanjša porabo opiatnih analgetikov in s tem opiatnih stranskih učinkov (15).

Anksiolitiki – anksioznost je zelo pogosti sopojav bolečini pri bolnikih z opeklinami. Bolečina lahko poveča občutek anksioznosti, ki nato poveča občutek bolečine. Zato so anksiolitiki velikokrat uporabljeni skupaj z opiatmi (27). Benzodiazepini delujejo na dožemanje bazalne bolečine pri opečencih, kot tudi na bolečino, ki je vezana na invazivne postopke. Raziskava, ki je bila narejena na 79 bolniki z opeklinami, ki so poleg standardizirane opiatne terapije dobivali lorazepam ali placebo, je pokazala pozitiven učinek tega zdravila. Pri bolnikih, ki so bili zelo bolečinsko prizadeti, so benzodiazepini učinkovito zmanjšali VAS (28). Ob uporabi benzodiazepinov ne smemo pozabiti na pogost stranski učinek – delirij.

Izzivi obravnave bolečine pri opečencih

- Variabilnost bolečine – stopnja bolečine je odvisna od posameznika. Obravnava bolečine pa mora biti prilagojena tudi situacijam in aktivnostim, ki se pri bolniku izvajajo (npr. mirovanje bolnika, premikanje, posegi itd.)
- Odmerjanje analgetikov – v teoriji odmerjamo analgetike glede na bolnikovo težo, ki pa se pri bolniku z obsežno opeklino zaradi tekočinskih premikov izrazito spreminja.

- Farmakokinetika – opekline vodijo v nepredvidljive spremembe v volumnu distribucije in očistkov analgetikov.
- Mesto aplikacije zdravila – mesta aplikacije so lahko različna. Če se le da, se izognemo intravenskemu dostopu skozi opečeno področje.
- Toleranca na opiate – običajno se razvije po dveh tednih uporabe opiatov, najverjetneje do tega pride zaradi farmakodinamičnih sprememb na opioidnih receptorjih (29). Zaradi teh sprememb so s časom potrebni višji odmerki analgetikov za doseg istega učinka.
- Hiperalgizija – pomeni povečano občutljivost na bolečino. Vzrok za to je akutni vnetni odgovor, do katerega pride po opeklini. Primarna hiperalgizija se pojavi v tkivih, ki so opečena, sekundarna pa v tkivih, ki so v neposredni bližini. Bolečinski stimulus, ki vztraja ali se ponavlja, lahko vodi v sprememb v CZS. Občutek bolečine se pomnoži in lahko se zgodi, da bolečina postane neodzivna na opiatne analgetike (15).

Zaključek

Obvladovanje bolečine pri poškodovancih in opečenih predstavlja velik medicinski izziv. Največje dileme, s katerimi se soočamo, so iskanje optimalnega odmerka analgetika, ki bo bolnika zadostno bolečinsko pokril, hkrati pa ne bo povzročil hemodinamskega poslabšanja. Priporočena je torej uporaba hitro delujočih intravenskih analgetikov, ki jih uporabljamo v zmanjšanih ponavljajočih se odmerkih. Multimodalna analgezija je lahko primerna rešitev za doseganje zadostne analgezije. V zaključku je treba še enkrat poudariti, da je lahko hipotenzija kot odgovor na analgezijo pokazatelj hipovolemije. Če krvavitev v takšnem primeru ni evidentna, nas mora to voditi k iskanju okultne krvavitve.

V primeru politravme in obsežnejše opekline je ob prihodu v bolnišnico potrebna prisotnost anesteziologa. Obravnava takšnih bolnikov mora biti od te točke naprej multidisciplinarna.

Literatura

1. Kurita T, Uraoka M, Morita K, et al. Influence of haemorrhage on the pseudo-steady-state remifentanyl concentration in a swine model: A comparison with propofol and the effect of haemorrhagic shock srage. *Br J Anaesth*. 2011; 107:719-725.
2. Shafer SL. Shock values. *Anesthesiology*. 2004;101:567-568
3. Thomas SH. Management of pain in the Emergency Department. *ISRN Emergency Medicine* 2013;Article ID 583132.
4. Traber DL, Wilson RD, Priano LL. Differentiation of the cardiovascular effects of CI-581. *Anesth Analg*. 1968;47:769-778
5. Kohrs R, Durieux ME (November 1998). "Ketamine: teaching an old drug new tricks". *Anesthesia and Analgesia*. 87 (5): 1186-1193. doi:10.1213/00000539-199811000-00039. PMID 9806706.
6. Reuben SS, Ekman EF. The effect of initiating a preventive multimodal analgesic regimen on long-term patient outcomes for outpatient anterior cruciate ligament reconstruction surgery. *Anesth Analg*. 2007 Jul;105(1):228-32.
7. de Nadal M, Munar F, Poca MA, et. al. Cerebral hemodynamic effect of morphine and fentanyl in patients with severe head injury. Absence of correlation to cerebral autoregulation. *Anesthesiology*. 2000;92:11-18.
8. Moss E. Alfentanil increases intracranial pressure when intracranial compliance is low. *Anaesthesia*. 1992;47:134-136.
9. Himmelseher S, Durieux ME. Revising a dogma: ketamine for patients with neurological injury? *Anesth Analg*. 2005;101:524-34.
10. Takeshita H, Okuda Y, Sari A. The effects of ketamine on cerebral circulation and metabolism in man. *Anesthesiology*. 1972;36:69-75.
11. Patterson DR, Carrigan K, Questad KA, Robinson R. Posttraumatic stress disorder in hospitalized patients with burn injuries. *J Burn Care Rehabil*. 1990; 11:181-4. [PubMed: 2373725]

12. Saxe GN, Stoddard F, Hall E, Chawla N, Lopez C, Sheridan R, King D, King L, Yehuda R. Pathways to PTSD, part 1: Children with burns. *Am J Psychiatry*. 2005; 162:1299–304. [PubMed: 15994712]
13. Brown NJ, Kimble RM, Gramotnev G, Rodger S, Cuttle L. Predictors of re-epithelialization in pediatric burn. *Burns*. 2014 Jun; 40(4):751–8. [PubMed: 24184285]
14. Edward A. Bittner, Erik Shank, Lee Woodson, J. A. Jeevendra Martyn. *Acute and Perioperative Care of the Burn-injured Patient*. *Anesthesiology*. 2015 Feb.; Vol. 122, 448–464.
15. P Richardson I, L Mustard. The management of pain in the burns unit. *Burns*. 2009 Nov;35(7):921-36
16. Cuthbertson DP. Postshock metabolic response. *Lancet*. 1942; 239:433–7.
17. Blancet B, Jullien V, Vinsonneau C, Tod M. Influence of burns on pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs used in the care of burn patients. *Clin Pharmacokinet*. 2008; 47:635–54. [PubMed: 18783295]
18. Faucher LD, Furukawa K. Practice guidelines for the management of pain. *J Burn Care Rehabil*. 2006; 27:659–68.
19. Meyer, WJ., III, Wiechman, SA., Woodson, L., Jaco, M., Thomas, CR. Chapter 64. Management of pain and other discomforts in burned patients. In: Herndon, DN., editor. *Total Burn Care*. 4. Saunders Elsevier; Philadelphia: 2012. p. 715
20. Retrouvey H, Shahrokhi S. Pain and the thermally injured patient-a review of current therapies. *J Burn Care Res* 2015; 36:315.
21. Hansen JK, Voss J, Ganatra H, et al. Sedation and Analgesia During Pediatric Burn Dressing Change: A Survey of American Burn Association Centers. *J Burn Care Res* 2019; 40:287.
22. Wiechman Askay S, Patterson DR, Sharar SR, et al. Pain management in patients with burn injuries. *Int Rev Psychiatry* 2009; 21:522.
23. Yang C, Xu XM, He GZ. Efficacy and feasibility of opioids for burn analgesia: An evidence-based qualitative review of randomized controlled trials. *Burns* 2018; 44:241.
24. MacLennan N, Heimbach DM, Cullen BF. Anesthesia for major thermal injury. *Anesthesiology*. 1998;89:749-770
25. Martyn JAJ, Fukushima Y, Chon Y, et. al. Muscle relaxants in burns, trauma and critical illness. *Int Anesthesiol Clin*. 2006;44:123
26. Wang S, Zhang L, Ma Y, Chen L, Tian Y, Mao J, Martyn JJ. Nociceptive behavior following hindpaw burn injury in young rats: Response to systemic morphine. *Pain Med*. 2011; 12:87–98. [PubMed: 21143761]
27. Patterson DR, et al. Pain Management. *Burns*. 2004; 30:A10–A15. [PubMed: 15555783]
28. Patterson DR, Ptacek JT, Carrougner GJ, Sharar SR. Lorazepam as an adjunct to opioid analgesics in the treatment of burn pain. *Pain* 1997; 72:367.
29. Furman WR, Munster AM, Cone EJ. Morphine pharmacokinetics during anesthesia and surgery in patients with burns. *J Burn Care Rehabil* 1990; 11:391.