Slovensko združenje za zdravljenje bolečine
•
Splošna bolnišnica Maribor

8.

SEMINAR O BOLEČINI

ZBORNIK PREDAVANJ

Velika predavalnica, 16. etaža, SB Maribor
18. in 19. junija 2004

Organizacijski odbor

Prim. mag. ***Nevenka Krčevski Škvarč****, dr. med.*
Prim. ***Marija Godec****, dr. med.*
Doc. dr. ***Mirt Kamenik****, dr. med.*
Prim. ***Gregor Pivec****, dr. med.*

Urednica zbornika

Prim. mag. ***Nevenka Krčevski Škvarč****, dr. med.*

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Univerzitetna knjižnica Maribor

616-009.7(082)

SEMINAR o bolečini (8 ; 2004 ; Maribor)
Zbornik predavanj / 8. Seminar o bolečini, Maribor, 18. in 19. junij 2004 ; [organizator] Slovensko združenje za zdravljenje bolečine; [urednica Nevenka Krčevski Škvarč]. - Maribor : Splošna bolnišnica, 2004

1. Krčevski-Škvarč, Nevenka
2. Slovensko združenje za zdravljenje bolečine (Maribor)

COBISS.SI-ID 53196545

SEZNAM AVTORJEV

*Prof. dr. **Fabrizio Benedetti**, MD, Department of Neuroscience, Clinical and Applied Physiology Program, University of Turin Medical School, Torino, Italija*

*Prim. **Mojca Kos-Golja**, dr. med., Klinični oddelek za revmatologijo, Klinični center, Ljubljana*

*Prim. mag. **Nevenka Krčevski Škvarč**, dr. med., Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor*

***Slavica Lahajnar**, dr. med., Oddelek za anesteziologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana*

*Asist. **Urška Lunder**, dr. med., Zavod za razvoj paliativne oskrbe Ljubljana, Ljubljana*

*Asist. mag. **Aleš Pražnikar**, dr. med., Inštitut Republike Slovenije za rehabilitacijo, Ljubljana*

***Mensur Salihovič**, dr. med., Oddelek za anesteziologijo, Splošna bolnišnica Rakičan, Murska Sobota*

*Prim. **Majda Šarman**, dr. med., Oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo, Splošna bolnišnica dr. Jožeta Potrča Ptuj, Ptuj*

*Prof. dr. **Jože Trontelj**, dr. med., Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko, Ljubljana*

*Prim. doc. dr. **Zmago Turk**, dr. med, Oddelek za fizikalno in rehabilitacijsko medicino, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor*

KAZALO

ETIČNA VPRAŠANJA MEDICINE V STAROSTI
Jože Trontelj 5

PAIN PROCESSING IN DEMENTIA AND NEURODEGENERATIVE DISORDERS
Fabrizio Benedetti 13

DOŽIVLJANJE BOLEČINE PRI STAROSTNIKU
Nevenka Krčevski Škvarč 15

PROBLEMI ZDRAVLJENJA BOLEČINE PRI STAREJŠIH NA RAZLIČNIH RAVNEH ZDRAVSTVENEGA SISTEMA
Urška Lunder 22

ZDRAVLJENJE BOLEČINE PRI STAROSTNIKIH
Slavica Lahajnar 29

REVMATSKA BOLEČINA PRI STAROSTNIKIH
Mojca Kos-Golja 36

UPORABA FIZIKALNIH METOD PRI STAROSTNIKIH
Zmago TURK 47

UPORABA OPIOIDNIH ANALGETIKOV PRI STAROSTNIKIH
Nevenka Krčevski Škvarč 56

POMOŽNI (ADJUVANTNI) ANALGETIKI
Mensur Salihović 65

KANABINOIDNI RECEPTORJI
Majda Šarman 85

PRVE IZKUŠNJE V LAJŠANJU SPASTIČNOSTI IN BOLEČINE S KANABINOIDI PRI OSEBAH Z MULTIPLO SKLEROZO
Aleš Pražnikar 97

ETIČNA VPRAŠANJA MEDICINE V STAROSTI

Jože Trontelj

UVOD

Napredek znanosti in tehnologije, prek tega pa gospodarski razvoj, boljši življenjski standard in bolj zdrav življenjski slog so v zadnjega pol stoletja povzročili velike demografske spremembe, strmo naraščanje deleža starih ljudi v prebivalstvu dežel razvitega sveta. Boljša zdravstvena oskrba je k temu pripomogla precej manj, kot si navadno mislimo.

Večini ljudi so dodatna leta življenja dobrodošla, če jih preživljajo pri razmeroma dobrem zdravju in v razmerah, ko obvladujejo stvari okrog sebe tako, kakor želijo in kot so navajeni. Prav bolezen, okrnjena avtonomija in morda še izguba življenjskega partnerja pa so pogosti udarci, ki hudo zagrenijo zadnje obdobje življenja. Obenem spravljajo ostarelega v položaj vse večje odvisnosti od svojcev, zdravstvene oskrbe in socialne pomoči družbe. Mnogim tedaj življenje postane breme. Ljudi v tem položaju je danes več, kot jih je bilo kadarkoli doslej. Nadležna starost ni nov pojav, postaja pa vse pomembnejši problem današnje človeške družbe, in predvsem vse številnejših posameznikov.

STAROST – PODLAGA ZA DISKRIMINACIJO

Moralna dolžnost in družbena obveza skrbi za ostarele sta med pomembnimi dosežki civilizacije. Breme, ki ga prevzema družba, pa narašča – ne samo zaradi naraščajočega števila starostnikov in vse daljšega zadnjega obdobja življenja v odvisnosti glede osebne nege in zdravstvene oskrbe. Z večjimi možnostmi, ki jih ponujata splošni standard in predvsem medicina, rastejo tudi izdatki na posameznika.

Vse to postaja vir rastočih družbenih napetosti. V zdravstveni politiki se zastavlja predvsem vprašanje, kako modro in pravično porazdeliti omejene javne vire (1). Gre za razporejanje zdravnikov in drugega osebja, razpoložljivost dragih medicinskih tehnologij in zdravil, pa tudi za mesta na dolgih čakalnih seznamih za posege pri boleznih, ki prizadevajo predvsem stare.

V ustave mnogih držav je zapisano, da starost ne sme biti podlaga za neupravičeno diskriminacijo. Pravilo je v skladu z zgoraj omenjeno civilizacijsko normo. *Vendar, kaj utegne biti upravičena diskriminacija?*

Pred nekaj leti je veliko zgražanja sprožila odločitev nekaterih britanskih bolnišnic, da ne bodo več sprejemale pacientov s svežim infarktom, ki so starejši od 65 let. Ukrep so morali umakniti. Te bolnišnice so bile zgrajene in opremljene prav s prispevki, ki so jih ti isti ljudje plačevali skozi desetletja svojega poklicnega aktivnega življenja.

Primer neupravičene diskriminacije je tudi ravnanje farmacevtskih družb, ki nova zdravila preizkušajo samo na mladih prostovoljcih, čeprav je znano, da je delovanje na ostarel organizem lahko drugačno, in da mora biti odmerjanje pogosto mnogo manjše (2).

OMEJENI VIRI – ZGLED IZ TRANSPLANTACIJSKE MEDICINE

Poučen je zgled iz transplantacijske medicine. Lahko napovemo, da bo organov tudi ob največji naklonjenosti posmrtnemu darovanju vedno premalo. Tako se zdravniki znajdejo pred hudimi dilemami, najtežjimi, ko gre za srce ali jetra: komu med čakajočimi bolniki vsaditi nov organ, koga pustiti umreti. Avtorji razprav o problemih omejenih virov, pa tudi Protokol o presajanju organov in tkiv človeškega izvora (3) h Konvenciji Sveta Evrope o človekovih pravicah v zvezi z biomedicino (1), priporočajo kot vodilno merilo medicinsko učinkovitost posega. Vendar opozarjajo tudi na dodatna ali korektivna merila, kot sta mesto na čakalni listi in teža humanitarnega problema. Pomembno je opozorilo, da je treba imeti *vnaprej sprejet* trden sistem meril, ki mora biti javnosti znan in katerega delovanje mora biti za

javnost odprto. Po načelih, ki jih je sprejel Usmerjevalni odbor za bioetiko Sveta Evrope (CDBI), mora transplantacijski sistem za dodeljevanje organov vzpostaviti pravila, ki so pregledna (transparentna) in pravična. Preglednost pomeni, da so merila za dodelitev splošno znana in razumljiva. Pravičnost pa pomeni, da temeljijo na poštenju, tankovestnosti in doslednosti in da so v soglasju z etičnimi načeli, ki so zapisana v Konvenciji o človekovih pravicah v zvezi z biomedicino. Tako je med najpomembnejšimi medicinskimi merili verjetnost za uspeh presaditve, med drugim na temelju stopnje tkivne skladnosti. Za pošteno odločitev pa bo morda treba upoštevati tudi druga merila, npr. čas na čakalnem seznamu, čas prevoza in priprav na operacijo, posebno težavnost pridobitve ustreznega organa v nekaterih primerih redkih tkivnih tipov. Transplantacijski sistem lahko uveljavi različna pravila za različne organe ali tkiva, glede na specifičnosti teh presadkov in glede na njihovo razpoložljivost (4). Posebno težavne odločitve je delovna skupina CDBI za transplantacije pričakovala pri kandidatih za presaditev, ki so priseljenci ali tujci. Izmenjava organov med državami naj bi upoštevala tudi solidarnostno načelo – tako znotraj vsake države, kot tudi za to, da bodo majhne države prišle do pravičnega deleža.

POSKUS KVANTITATIVNE OCENE KORISTNOSTI ZDRAVSTVENE POLITIKE

Načelo največje medicinske koristi se zdi pomembno merilo, kadar se dodeljuje omejen vir. Teoretični misleci so skušali zdravnikom in zdravstvenim politikom pomagati s tem, da so načelo največje zdravstvene koristi poskusili izraziti kvantitativno. Britanski etiki so ponosni na iznajdbo enote QALY, ki ji je sledila še enota DALY: *Quality oz. Dysability Adjusted Life Years,* leta življenja, preračunana na kakovost oz. invalidnost. V kratkem gre za to, da ocenimo, koliko let kakovostnega življenja pridobimo s kakim zdravstvenim ukrepom in za kakšno ceno. Na prvi pogled torej dragocen podatek, ki bi moral biti pri odločanju v zdravstveni politiki v veliko pomoč (5).

Vendar sta se enoti izkazali kot omejeno uporabni. Če bi primerjali seštevek pozitivnih učinkov boljšega zdravljenja nahoda s tistim, ki bi ga dosegli z boljšim zdravljenjem Hodgkinovega limfoma ali malignega melanoma, bi bilo takoj jasno, kam vložiti denar: v boljše zdravljenje nahoda. Ali pa, denimo, da smo pred odločitvijo, ali naj denar naložimo v otroško zobozdravstvo ali

v aparat za obsevalno terapijo ali aparat za pozitronsko emisijsko tomografijo? Račun se bo zagotovo slabo izšel za bolnike z rakom, žal tudi za tiste, katerih bolezen je ozdravljiva. Etični čut nam pravi, da je treba upoštevati tudi težo življenjske stiske in življenjsko ogroženost, ki jo prinaša bolezen. To pa je težko zajeti v matematični izraz.

V primeru dodelitve ali odklonitve organa za presaditev merilo privilegira mlajše in manj hudo bolne. Dodaten ugovor je, da je napoved števila QALY le verjetnostna (6). Poleg tega to merilo prikrajšuje invalidne. Zamislimo si primer sester dvojčic: ena je zdrava, druga paraplegična od rojstva, vendar sta obe odrasli in živita življenje, s katerim sta zadovoljni. V prometni nesreči sta obe hudo poškodovani in potrebujeta enako zdravljenje z omejenim virom. Po merilu QALY ni dvoma, da ima prednost ona, ki ni bila na vozičku. Ali je to etično prav, ali je po zdravem razumu pošteno?

DRUGA MERILA ZA VREDNOST ČLOVEŠKEGA ŽIVLJENJA

Ko izbiramo med kandidati za omejen vir, zavestno ali podzavestno upoštevamo tudi nekatera druga merila. *Vrednost človeškega življenja* v naših očeh ni vsakokrat enaka. Nekdo je za skupnost dragocenejši od koga drugega. Življenje mlade matere s tremi majhnimi otroki se zdi bolj varstva vredno kot življenje samskega moškega, ki živi odmaknjeno od drugih in skrbi samo zase. Življenje vitalnega in uspešnega umetnika ali znanstvenika ali gospodarstvenika se zdi vrednejše od življenja neizobraženega, pasivnega brezdelneža. Nekdo, ki zgledno skrbi za svoje zdravje, se zdi bolj upravičen do pomoči kot alkoholik, kadilec in uživalec nedovoljenih drog. Pijani voznik, ki je zagrešil nesrečo, se zdi manj upravičen do istega omejenega medicinskega vira kot njegova nedolžna žrtev. Nekdo, ki je s svojo ustvarjalnostjo družbi prispeval izredno veliko in od katerega se lahko še nadalje veliko pričakuje, naj bi imel prednost pred navadnim državljanom (6). *Mlad bolnik na začetku življenja ima tudi po tej subjektivni presoji praviloma prednost pred starejšim*.

Vsi ti razmisleki se zdijo preprosti in na prvi pogled nesporni. Vendar vsaj preprosti niso. Moralna ocena človeka, na primer, in ocena njegove vrednosti za ljudi okrog njega, utegneta biti predmet zelo subjektivne, hudo površne in krivične presoje. Zdravniki za take sodbe nikakor nismo niti

usposobljeni ne pooblaščeni. V tem smo tudi daleč od urejenosti, kakršno ima pravo: tam je že davno nedopustno imeti *v eni osebi tožnika, tožilca, sodnika in eksekutorja*. Kljub temu pa smo zavezani, da v skladu z načelom naravnega prava kot predstavniki javne službe ravnamo razsodno in pravično. Tako ravnanje javnost od zdravništva nedvomno pričakuje. Še posebno upravičeno pa ga pričakujejo bolniki, za katere bo izbira usodna.

NARAVNO PRAVO

Katero načelo naravnega prava je za to situacijo odločilno? To je zahteva po minimalnih standardih poštenega odločanja, ki zavezuje osebe ali telesa k dolžnosti, da ravnajo razsodno in pravično. To načelo je nekoč veljalo za sodišča. Danes pa velja za katerokoli osebo ali telo, ki odloča o zadevah, kjer so lahko prizadete pravice ali interesi posameznika. Ta sme namreč upravičeno pričakovati, da se bodo pri odločanju spoštovala pravila poštenega postopka in da bodo upoštevani legitimni interesi strank v postopku, ki morajo imeti pošteno priložnost, da predstavijo svoje argumente.

Moralna stiska zdravnikov pred odločitvijo je kljub vsem tem razmislekom včasih tolikšna, da se zdi še najbolj poštena izbira z žrebom.

Kadar lahko pridejo do drage pomoči iz omejenega vira vsi zares potrebni, je to redek uspeh. Kadar se kandidati po medicinski potrebnosti, verjetnosti uspeha in drugih merilih upravičenosti in pravičnosti zelo razlikujejo, je mogoče izbirati in izbrati z nepretežko vestjo. Sem – kljub ustavni pravici do nediskriminacije – sodi tudi velika razlika v starosti. Kadar pa je treba izbirati med kandidati, od katerih nihče nima izrazite prednosti, se brez hudega občutja krivde ne bo mogoče odločiti. Tedaj bo dobro in prav, da odgovorni zdravnik bremena odločitve ne nosi sam, ampak ga prenese na etično komisijo ali ustrezno strokovno-etično telo, ali ga vsaj deli z njim. Breme bo lažje. Bo pa ostalo.

STAROST IN EVTANAZIJA

Predvsem pri starih ljudeh se dandanes z novo ostrino postavlja tudi vprašanje evtanazije. Ali naj tudi Slovenija ponovno pretehta svoje doslej odklonilno stališče do legalnih usmrtitev iz usmiljenja? Ali naj uvede zakon po zgledu Nizozemske in Belgije? Tu ni pravi prostor za poglobljeno razpravo o tem vprašanju. Jasno pa je tole: če se bo država odločila za legalizacijo, bodo stari, kronično bolni in invalidni ljudje prvi, ki bodo začutili, da jim ugaša moralna pravica, da še živijo. V Sloveniji, ki je po svetovni statistiki prav na vrhu samomorilnosti, bi legalizacija evtanazije tak občutek povečala še bolj kot v drugih delih sveta. Zagotovo bi bili najbolj prizadeti stari (7,8).

NEKORISTNO ZDRAVLJENJE

Zastavlja se tudi vprašanje nekoristnega zdravljenja. Pri otroku ali bolniku srednjih let je predmet razmisleka samo to, ali je obremenitev, ki jo predstavlja predlagano ukrepanje, sorazmerna ali je nesorazmerna z realno pričakovano medicinsko koristjo. Pri starem bolniku pa je vsaj podzavestno tu še vprašanje: ali je vredno vložiti v zdravljenje izredne medicinske ukrepe in velika sredstva, ko pričakujemo, da ne bo več dolgo živel, četudi ozdravi? Ali bo rezultat vreden obremenitve bolnika, napora zdravnikov in drugega osebja, stroškov zdravstvene blagajne? Zdi se, da slovenski zdravniki v takih situacijah ne diskriminirajo starih. Ocena ravnanja na slovenskih oddelkih intenzivne terapije kaže, da morda velja celo nasprotno: tudi v primeru majhnega dvoma o prognozi se zdravniki odločajo za poskuse reševanja in podaljševanja življenja, ki se po pravilih stroke zdi že izgubljeno.

VNAPREJŠNJA VOLJA

S tem je povezano vprašanje tako imenovane vnaprejšnje volje: bolnikovega navodila, da se odstopi od oživljanja, če bi prišlo do zastoja srca ali dihanja, in od zdravljenja, ki podaljšuje življenje, če bo bolnik izgubil sposobnost odločanja o samem sebi (denimo zaradi nezavesti ali demence). Ta praksa je že razširjena v ZDA, čeprav se po neki oceni vnaprejšnja volja spoštuje v manj kot polovici primerov. Tudi pri nas se že pojavljajo primeri izrečene ali

zapisane vnaprejšnje volje, malo zdravnikov pa ve, kaj naj z njimi počno. Stališče KME je, da je vnaprejšnja volja legitimna, da jo je praviloma treba spoštovati. Vsakdo, ki je opravilno sposoben, ima namreč pravico, da zavrne medicinski poseg v svojo telesno ali duševno integriteto, ne glede na to, da mu lahko reši življenje. Treba pa se je prepričati, da je bila volja o tem izrečena in zapisana tedaj, ko se je bolnik popolnoma zavedal njenega pomena. Za pravnomočno veljavo je potrebna tudi priča. Odprto pa je vprašanje trajanja veljavnosti takega dokumenta. Znano je, da ga mnogi ljudje pozneje prekličejo. V medicinski situaciji, ki je bolnik ni bil predvidel, bi bilo njegovo stališče lahko drugačno. Če je tedaj nezavesten ali duševno oz. telesno nesposoben izraziti svoje želje, tega ni mogoče objektivno ugotoviti. Tako je vrednost vnaprej izražene volje omejena, spoštovanje tako izražene volje pa vsaj v nekaterih primerih lahko tudi etično vprašljivo.

Kaj lahko storimo za bolj human in etičen odnos do starostnikov v slovenskem zdravstvu?

Humanost in zdravniška etika nas najbolj očitno zavezujeta k prizadevanjem za razvoj blažilne (paliativne) medicine in oskrbe (9). Ne gre samo za čas neposredno pred smrtjo. Blažilne oskrbe so potrebni tudi mnogi bolniki s kroničnimi neozdravljivimi boleznimi.

Težišče zdravljenja, nege in oskrbe je treba v čim večji meri osredotočiti na dom in v družino. Seveda je družina potrebna veliko večje podpore, kot jo uživa danes. K temu sodijo tudi občasne, krajše hospitalizacije, ki omogočijo družini, da si nekoliko odpočije in se ustrezno organizira. Dobre nege in oskrbe v domačem okolju si ni mogoče zamisliti brez mobilnih večdisciplinarnih ekip za paliativno medicino. Poleg zdravnika je potrebna medicinska sestra, socialni delavec, včasih tudi psiholog. Vse bolnišnice bi morale dobiti enote za paliativno medicino, kjer bi se stroka razvijala naprej in kjer bi bilo mesto za omenjene hospitalizacije, po potrebi (vendar čim manj pogosto) tudi kraj za končno slovo.

Za vse to bi bilo treba polagoma spreminjati ozračje in vrednostni sistem v družbi. Gre za etični pogled na šibke in občutljive člane družbe, kar starostniki nedvomno so. Gre za medgeneracijsko solidarnost, ki lahko temelji na spoštovanju prispevka, ki ga je odhajajoča generacija dala sedanji

družbi, in na pričakovanju, da bo enake hvaležnosti, obzirnosti in pomoči deležna sedanja generacija od svojih naslednikov.

Za to je bolj kot kdaj prej potrebna vzgoja za osnovne civilizacijske vrednote. Vse pomembnejša postaja predvsem vzgoja za ohranjanje človeškega dostojanstva in samospoštovanja šibkih, starih, bolnih in invalidnih. Prav spoštovanje človeškega dostojanstva bo garancija vsakemu izmed nas, da nas družba ne bo pustila na cedilu, ko bomo sami nastopili pot proti svojemu, morda mučnemu in bolečemu slovesu.

Literatura

1. *Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being With Regard to the Application of Biology and Medicine. Council of Europe Treaty Series, No. 164. Oviedo: Council of Europe; 1997: 1-12.*
2. *Draft additional Protocol on Biomedical Research to the Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine. CDBI/INF (2003) 6. Steering Committee for Bioethics, Council of Europe (CDBI-CO-GT2). Strasbourg, 2003. str. 1-11. (Avtorji: R. Boothman, P. Dalla-Vorgia, E. Doppelfeld, D. Evered, P. Riis, E.M. Stormann, J. Trontelj).*
3. *Additional Protocol to the Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine, concerning transplantation of organs and tissues of human origin. ETS N°: 186, Strasbourg, 2001.*
4. *Roscam Abbing H.D.C. A Council of Europe Protocol on Transplantation of Organs and Tissues of Human Origin. European Journal of Health Law 2002; 9: 63-76.*
5. *Trontelj J. Etična vprašanja o dragem zdravljenju z novimi zdravili. Isis 2002; 11(11): 37-9.*
6. *Harris J. Micro-allocation: deciding between patients. V Kuhse H, Singer P. (ur.): A companion to medical ethics. Blackwell Companions to Philosophy. Blackwell Publishers, Oxford; UK 1998: 293-305.*
7. *Trontelj J. Stališče Državne komisije za medicinsko etiko o ravnanju z umirajočimi in o evtanaziji.. Zdrav Vestn 1997 a; 66: 269-70.*
8. *Trontelj J. Pojasnila k stališču Državne komisije za medicinsko etiko o ravnanju z umirajočimi in o evtanaziji. Zdrav Vestn 1997 b; 66: 270-1.*
9. *Parlamentarna skupščina Sveta Evrope: Varstvo človekovih pravic in dostojanstva bolnih na smrt in umirajočih. (Protection of the human rights and dignity of the terminally ill and the dying) Priporočilo 1418 (1999) (1), str. 1-4.*

PAIN PROCESSING IN DEMENTIA AND NEURODEGENERATIVE DISORDERS

Fabrizio Benedetti

Abstract

With the increase of age in the world population, there has been an increase of neurodegenerative diseases and of cognitive impairment in the elderly, as well as of painful conditions, such as arthritis and pathological fractures. Therefore, the understanding of pain processing in dementia is an important issue which needs to be addressed in order to improve the quality of life of people who can not communicate. Recent works suggest that pain in dementia can not be considered as a single entity, since different types of dementia produce different changes of pain perception. For example, the most common types of dementia, Alzheimer's disease (AD) and vascular dementia (VD) are characterized by different pathophysiological substrates that have differential effects on pain. In fact, the main characteristic of AD is dissociation between the sensory-discriminative and the affective-emotional components of pain. In other words, whereas AD patients show a normal sensory detection and pain threshold, they show an increase of pain tolerance along with reduced emotional responses. This sensory-emotional dissociation is well correlated to the neuropathological pattern of AD, in which neuronal degeneration is large in the limbic system and small in the primary somatosensory cortex. By contrast, VD patients do not show a constant pattern of pain perception. For example, whereas some VD patients are hyperalgesic to many procedures, some others show either sensory deficits or pain tolerance increase. This is due to the fact that VD is caused by multi-infarcts localized in cortical and/or subcortical regions with different and random patterns of spatial distribution. Consequently, the changes of pain perception depend on the localization of the vascular lesions. These findings have important clinical implications. In fact, different types of dementia require different therapeutic strategies in order to improve the quality of life of demented patients. In addition, we also begin to understand pain

processing in Parkinson's disease. Although Parkinsonian patients do not show any difference in pain perception compared to controls, the autonomic responses to pain are reduced. Normal autonomic responses can be restored by deep brain stimulation of the subthalamic region. An intraoperative micro stimulation analysis suggests that this restoration is due to the stimulation both of a region of cardiovascular control and of a limbic region involved in emotional behavior.

DOŽIVLJANJE BOLEČINE PRI STAROSTNIKU

Nevenka Krčevski Škvarč

Izvleček

Bolečina je zapletena neprijetna osebnostna izkušnja, ki jo starostniki doživljajo pogosteje kot druge starostne skupine. Zapletenost te neprijetne izkušnje izvira iz njenih različnih vsebin: čutilno-opredeljive, čustveno-motivacijske in spoznavno-vedenjske. Vse te vsebine se skozi staranje spreminjajo. Zato starostniki doživljajo bolečino svojstveno. Osnovne značilnosti doživljanja bolečine starostnikov so stoično prenašanje zmerne bolečine, težje prenašanje hude bolečine, težja opredelitev jakosti, kakovosti in razmestitve bolečine. Razlogi za to so v spremembah v strukturah za prevajanje bolečine ter psihološke, psihične in kognitivne značilnosti starostnikov.

EPIDEMIOLOGIJA BOLEČINE PRI STAROSTNIKIH

Skozi življenjsko dobo nas vse spremlja bolečina. Povprečna pojavnost akutne bolečine je okrog 5 %. Kronična bolečina prizadene večjo populacijo in njena pojavnost narašča s staranjem. Ocenjuje se, da je prevalenca bolečine v starosti več kot šestdeset let dvakrat večja kot pri mlajših od te starosti (1–5).

Nekateri raziskovalci so ugotovili, da prevalenca kronične bolečine v pozni starosti doseže plato ali celo malo upada. Razloge za to vidijo v večji umrljivosti v pozni starosti in verjetnosti, da so stari starostniki tisti, ki imajo zelo dobro zdravje.

V zgodnji odrasli dobi trpi kronično bolečino 10–40 % ljudi, v poznih srednjih letih 20–80 % in v visoki starosti 15–70 %. Prevalenca kronične

bolečine pri starostnikih, ki živijo v družini, se ocenjuje na 25–65 %, v ustanovah za oskrbo starejših pa je prevalenca kronične bolečine do 80 % (6–8).

Več kot v katerikoli drugi starostni skupini so pri starostnikih prisotne razlike v fizikalnem zdravstvenem statusu. Okrog 85 % starostnikov ima različne zdravstvene probleme, ki so povezani z bolečino. To so predvsem bolezni srca in ožilja, nevrološka degenerativna stanja, nevralgije, osteoartritis in revmatski artritis, osteoporoza in osteomalacija ter stanja po poškodbah.

Starostniki najpogosteje trpijo bolečine v križu (40 %), artralgije (24 %), bolečine v področju poškodbe in zloma (14 %) in nevropatije (11 %). V 59 % imajo starostniki več različnih bolečin (9).

Zaradi podatkov o prevalenci bolečine pri starostnikih se najpogosteje postavljajo vprašanja, ali je staranje dovzeten dejavnik za pojav kronične bolečine, kakšni bolečinski problemi so povezani s staranjem in koliko staranje vpliva na razpoznavanje in zdravljenje bolečine.

Vsekakor je potrebno vedeti, da bolečine ne sodijo v normalen proces staranja, temveč so posledica patologije fizičnega in psihičnega stanja starostnika (10).

SPREMEMBE, KI PRI STAROSTNIKU VPLIVAJO NA DOŽIVLJANJE BOLEČINE

Na doživljanje bolečine pri starostnikih vplivajo spremembe v živčnih poteh za zaznavanje bolečine, ki so posledica staranja, psihološki dejavniki, svojstveni populaciji starejših in učinki drugih vplivov zaradi starostnih sprememb in drugih bolezni (7,11).

S študijami na živalih in ljudeh so ugotovili, da se pri starejših dogajajo spremembe v perifernem in osrednjem živčnem sistemu, ki zajemajo tudi strukture za prevajanje in oblikovanje bolečinskega prenosa ter zaznavanje bolečine. Spremembe se dogajajo v sami strukturi živčevja ter v biokemičnih učinkovinah in v funkcionalnosti.

Gostota nemieliniziranih in mieliniziranih vlaken se v pozni starosti zmanjša do 50 % zaradi propadanja živčnih vlaken in živčnih celic (valerijanska degeneracija). V sistemu živčnih prenašalcev prihaja do upadanja produkcije in koncentracije snovi P (SP), kalcitoninskem genu sorodnega peptida (CGRP) in somatostatina. Spremembe najbolj prizadenejo vlakna A-delta in zaradi tega prihaja do upočasnitve perifernega prevajanja bolečinskega dražljaja.

Na spinalnem in supraspinalnem nivoju so ugotovili manjšo gostoto serotoninergičnih in noradreneričnih nevronov ter opioidnih receptorjev, kar verjetno vpliva na funkcijo descendentne zaviralne kontrole in povzroča slabo prenašanje hude bolečine. Supraspinalno so tudi opazili zmanjšane količine živčnih prenašalcev in izgubo nevronov in dendritskih povezav v možganski skorji, srednjih možganih in podaljšanem mozgu. Spremembe se dogajajo v področjih, pomembnih za obdelavo in zaznavanje bolečinske informacije.

Deficit v primarni aferentni funkciji in prenašanju bolečinskega dražljaja skozi periferni in osrednji živčni sistem je verjetno odgovoren za zvišan prag na bolečinske dražljaje.

Pri starostnikih je dokazano, da imajo večji prag za zaznavanje termičnega in električnega bolečinskega dražljaja. Pri mehaničnih dražljajih ta razlika še ni zanesljivo dokazana. Prag za termalni bolečinski dražljaj je zvišan za 10–20 %. Zvišanje praga za bolečinski dražljaj ne pomeni, da starostniki čutijo manj bolečine. Spremembe v fiziološkem sistemu za zaviranje bolečinskega prenosa celo povzročajo starostnikom manjšo toleranco na bolečine (11,12).

Psihofizične raziskave, nekatere fiziološke študije in klinične izkušnje skozi različna življenjska obdobja potrjujejo, da starostniki drugače doživljajo bolečino. Menijo, da so v ospredju spremembe v zaznavanju bolečine, ki so posledica motene integracije čutilne, čustvene in vrednotenjske vsebine bolečinske izkušnje (6,13,14).

Starostniki pogosto doživljajo bolečino kot normalen del staranja. Zato jo stoično prenašajo, ne sporočajo in ne lajšajo. Vendar to velja le za blago do zmerno bolečino, ki jim bistveno ne omejuje gibanje. Ko bolečina omejuje

gibanje, jo starostniki ocenjujejo za resni znak slabega zdravja in so pogosto hudo zaskrbljeni ter iščejo pomoč.

Starostniki imajo tudi druga prepričanja, zaradi katerih ne sporočajo o svoji bolečini: bojijo se, da jim ne bomo verjeli, ne želijo biti odvisni od drugih in v breme, menijo, da zdravljenje bolečine ni potrebno, če ni motena funkcija telesa. Pogosto so mentalne motnje razlog, da nam svoje težave sploh ne morejo sporočiti. Najpogostejša takšna motnja je demenca, ki prizadene 3 % starostnikov (15–18).

Visceralne motnje, ki so običajno združene z bolečino, kot so srčni infarkt, peritonitis, peptična razjeda, črevesna zapora in pljučnica, v 45 % lahko prizadenejo starejše brez večje bolečine. Po izkušnjah se zdi, da se bolečinska simptomatika zmanjšuje za 10–20 % na desetletje življenja po šestdesetem letu (7,8). Zato je pomembno, da pri starostnikih že manjše težave in zmerne bolečine obravnavamo zelo natančno.

Na doživljanje bolečine pri starostniku zelo vplivajo psihosocialne spremembe, kot so izguba partnerja, upokojitev, razmere v družini in preselitev v dom starejših. Na sploh več bolečine navajajo ekonomsko šibkejši in nacionalne manjšine (4,16).

Čustvene posledice kronične bolečine najpogosteje merimo z depresijo in tesnobo. Pri starostnikih so ugotovili maj tesnobe in strahu zaradi čutenja bolečine. Depresije se pri starostniku ne pojavljajo pogosteje kot pri drugih skupinah, ki trpijo kronično bolečino. Odnos med depresijo in bolečino je linearen (2).

Staranje je povezano z zmanjševanjem rezerve v večini fizioloških sistemov in z eksponencionalnim naraščanjem ranljivosti za bolezni in smrt. Samo staranje ne pomeni akumulacije bolezni, čeprav sta staranje in bolezen kompleksno povezani. Sočasna prisotnost več bolezenskih stanj bistveno vpliva na čutenje in doživljanje bolečine pri starostniku (7,9).

OCENJEVANJE BOLEČINE PRI STAROSTNIKIH

Pri ocenjevanju bolečine pri starostnikih uporabljamo psihometrične pripomočke, enodimenzionalne in multidimenzionalne lestvice. Ob tem moramo upoštevati čutilne in čustvene razlike v doživljanju bolečine starejših (2,19).

Na ocenjevanje bolečine pri starostnikih vplivajo motnje vida, sluha in motorične funkcije ter kognitivno pešanje, delirantna stanja in demenca. Trideset odstotkov starostnikov ni zmožno oceniti bolečine s pomočjo vizuelne analgetične lestvice (VAS).

Ugotovljeno je, da starostniki, ki nimajo kognitivne motnje, lahko uporabljajo multidimenzionalne vprašalnike tipa Mc Quill, vendar uporabijo manj deskriptivnih besed za ocenjevanje kakovosti bolečine. Zato priporočajo, da za ocenjevanje jakosti bolečine starejši uporabljajo enostavne številčne in besedne lestvice, za ocenjevanje kakovosti bolečine jim ponudimo večjo izbiro opisnih besed, oziroma si pridobimo njihovo opisovanje kakovosti bolečine s pomočjo intervjuja.

Starostniki z blagimi in osrednjimi kognitivnimi motnjami najlažje uporabljajo številčne lestvice, druge podatke o bolečini si pridobimo z intervjujem.

Starostnike, ki niso zmožni sodelovanja, opazujemo in poskušamo ugotoviti, koliko jih boli, iz njihovega obnašanja. Ugotovljeno je, da lajšanje bolečino pogosto zmanjša nemirnost močno dementnih bolnikov (20,21).

Na sploh si moramo za starostnike vzeti čas in jim bolečino meriti z njim primernimi pripomočki, potrpežljivim intervjujem in opazovanjem obnašanja.

ZAKLJUČEK

Starostniki predstavljajo raznovrstno skupino ljudi, ki se zelo razlikuje v svojih fizioloških, psiholoških in socioekonomskih karakteristikah. Spremembe, ki jih staranje povzroča v fiziološkem in psihološkem

funkcioniranju, povzročajo specifično doživljanje bolečine v starejši življenjski dobi. Starejši pogosto prenašajo bolečino zaradi prepričanja, da je redna spremljevalka starosti, bolečina jih skrbi le, če je premočna in jim ovira gibanje. Bolečina pri starostnikih izgublja biološko zaščito, ker imajo zvišan prag za zaznavanje bolečinskega dražljaja in jo manj čutijo tudi v življenjsko ogrožajočih situacijah. Močnejša, zlasti kronična bolečina, za njih predstavlja težko bolezen, ki jim ob drugih bolezenskih spremembah bistveno zmanjša kakovost življenja in ogroža samo življenje.

Literatura

1. *Helme RD, Gibson SJ. The epidemiology of pain in elderly people. Clin Geriatr Med 2001; 17: 417-31.*
2. *Gagliese L, Melzak R.Chronic pain in elderly people. Pain 1997; 70: 3-14.*
3. *Kendig H, Helme R,Teshuva K et al. Health status of older people project: data from a survey of the health and lifestyles of older Australians. Melbourne: Victorian Health Promotion Foundation, 1996.*
4. *Brochet B,Michel P, Barberger-Gateau Pdartigues JF. Population-based study of pain in elderly people: a descriptive survey. Age and Ageing, May 1998: www.findarticles.com/cf-dls/m2459/n3-v27/21132638/p7.*
5. *Brattberg G, Parker MG, Thorslund M. A longitudinal study of pain: reported pain from middle age to old age. Clin J Pain 1997; 13: 144-9.*
6. *Thomas M. Epidemiology and psychosocial aspects of chronic pain in older adults. Geriatric time 2003; 4: 1-15.*
7. *Gibson SJ. Pain and aging: the pain experience over the adult life span. Proceedings of the 10th World Congress on Pain, Progress in Pain Research and Management, vol 24. Eds: Dostrovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M. Seattle: IASP Press, 2003: 767-90.*
8. *Dworkin RH., Breitbart WS. Psychosocial aspects of pain: a handbook for healthcare providers. Seattle. IASP Press 2004: 495-520.*
9. *Ferrell BR, FerrellBA. Pain in the elderly. Seattle: IASP Press, 1996: 1-10, 91-130.*
10. *Bonica JJ. The management of pain.Malvern: Lea and Febiger, 1990: 552-9.*
11. *Gibson SJ, Helme RD.Age differences in pain perception and report: a review of physiological, psychological, laboratory and clinical studies. Pain Reviews 1995; 2: 111-37.*
12. *Chakour MC, Gibson SJ, Bradbeer M, Helme RD. The effect of age on A-delta and C-fibre thermal pain perception. Pain 1996; 64: 143-52.*
13. *Anderton BH. Agweing of the brain. Mech Ageing Dev 2002; 123: 811-7.*
14. *Herda CA, Siegeris K, Balser H. The pain beliefs and perception inventory: further evidence for a 4-factor structure. Pain 1994; 57: 85-90*
15. *Reyes-Gibby CC, Aday L, Cleeland C. Impact of pain on self-rated health in the community-dwelling older adults. Pain 2002; 95: 75-82.*
16. *Idler EL, Benyamini Y. Self-rated health and mortality: a review of twenty-seven comunity studies. J Health Soc Behav 1997; 38: 21-31.*

17. *Editorial: Improving pain management for older adults: an urgent agenda for the educator, investigator and practitioner. Pain 2002; 97: 1-4.*
18. *Weinner DK, Rudy T. Attitudinal barriers to effective pain management in the nursing home. Proceedings of the 9th World Congress on Pain, Proceeding in Pain Research and Management, vol 16. Eds: Devor M, Rowbotham MC, Wiesefeld-Hallin Z. Seattle: IASP Press, 2000: 1097-102.*
19. *Gagliese L, Melzak R. Age-related differences in the qualities but not the intensity of chronic pain. Pain 2003; 104: 597-608.*
20. *Chibnall JT, Tait RC. Pain assessment in cognitively impaired and unimpaired older adults: a comparison of four scales. Pain 2001; 92: 173-86.*
21. *Kovach CR, Weissman DE, Griffie J et al. Assessment and treatment of discomfort for people with late stage dementia. J Pain Symptom Manage 1999; 18: 412-9.*

PROBLEMI ZDRAVLJENJA BOLEČINE PRI STAREJŠIH NA RAZLIČNIH RAVNEH ZDRAVSTVENEGA SISTEMA

Urška Lunder

Izvleček

Izhodišča. Delež starejših v slovenski populaciji narašča in vzorec obolenj se s tem v družbi močno spreminja, saj je vedno več bolnikov, ki živijo s posledicami rakavih in še drugih pridruženih kroničnih obolenj, ki pogosteje povzročajo bolečino. Potrebe starejših bolnikov so bolj kompleksne, saj kumulativni učinek več obolenj hkrati močno vpliva tudi na njihovo psihofizično stanje in avtonomnost v vsakodnevni oskrbi. Komuniciranje v času kronične in neozdravljive bolezni postane s starejšimi bolniki še posebej zahtevno in je vir mnogih težav pri pravilni oceni bolečine in potreb bolnika, oziroma je vir težav za boljše sodelovanje pri skupnem odločanju glede oblike oskrbe. Najpogostejša obolenja v starosti (rak, odpoved srca ali dihal ter demenca) imajo nekatere skupne značilnosti in posebnosti v svojem poteku, ki jih lahko predvidimo v načrtovanju oskrbe. Med najpogostejšimi slabo obravnavanimi problemi so predvsem bolečina in drugi moteči klinični simptomi, slabo komuniciranje in informiranje bolnikov in njihovih svojcev ter pomanjkljiva mreža oskrbe in koordinacija v prehajanju med zdravstvenimi institucijami in domom.

Zaključki. *Potrebni so organizirani ukrepi za boljšo obravnavo bolečine pri starejših na nacionalni ravni v povezavi med institucijami na vseh ravneh zdravstvenega sistema. Ena od možnih rešitev je tudi vpeljava enotne klinične poti v obravnavi bolečine in predvsem bolj učinkovito izobraževanje, ki vpliva ne le na nova znanja o zdravljenju bolečine, temveč se usmerja v učinkovite metode ocenjevanja bolečine z izkustvenimi metodami učenja ob razreševanju konkretnih problemov bolnikov iz prakse.*

UVOD

V Sloveniji se tako kot v vsem razvitem svetu število starejših ljudi v celotni populaciji zelo povečuje. Pri starejših se vzorci obolevanja spreminjajo in vedno več je kroničnih in rakavih obolenj, predvsem pa kombinacij večjega števila obolenj hkrati. Ljudje vse pogosteje umirajo zaradi kroničnih obolenj in ne več zaradi večinoma akutnih obolenj, kot v preteklosti. Vedno več ljudi že danes in še posebej v prihodnosti potrebuje podporo različnih služb in sistemov v javnem zdravstvu za dosego boljše kakovosti življenja ob novo nastalih okoliščinah. S tem se v družbi pojavljajo nova javno-zdravstvena, etična in tudi ekonomska vprašanja (1).

Pogosto potrebe starejših v stiski – obravnava hude kronične bolečine, udeležba v odločanju o njihovi prihodnosti, avtonomija, ki bi glede zdravstvenih razmer bila možna - niso zadovoljene. Starejši vse prevečkrat trpijo nepotrebne hude kronične bolečine, trpijo osamo in občutek, da jih družba ne upošteva (2). Bolečina, simptomi fizičnega trpljenja, nemoč, slabo komuniciranje, osamljenost in potisnjenost na rob družbe so pogoste izkušnje starejših v zadnjih letih življenja. Zato je potrebno bolj učinkovito sodelovanje geriatrične veje medicine in paliativne oskrbe v bolnišnicah, skupaj z mrežo podpore oskrbe na domu in vodene kontinuitete ob premeščanjih.

Večina smrti v Sloveniji se dogodi po starosti 65 let. Zelo malo je na razpolago informacij in strategij, kako uspešno je zadovoljevanje potreb starejših v zadnjem obdobju življenja. Na razpolago so nam povečini posredni kazalci, ki z opisovanjem posledic oskrbe prikazujejo stanje oskrbe starejših v javno-zdravstvenem sistemu (3).

POTREBE STAREJŠIH

Starejši imajo drugačne potrebe kot mladi in njihove potrebe so bolj kompleksne:

- pogosto imajo več zdravstvenih problemov istočasno;
- kumulativni učinek več obolenj hkrati ima veliko večje posledice za posameznika, kot vsaka bolezen posebej, kar vodi v večjo prizadetost starejših bolnikov in večjo potrebo po oskrbi s podporo večjega števila ljudi: strokovnjakov in laičnih oskrbovalcev;

- starejši so bolj dovzetni za stranske učinke zdravil in za jatrogena obolenja;
- že manjši zdravstveni problemi povzročajo večje vplive na psihološko problematiko;
- zdravstveni problemi pri starejših hitreje vodijo do izolacije in mentalnega nazadovanja;
- pogosto ob nastopu posameznega obolenja druge neodvisne telesne funkcije lahko hitreje nazadujejo, kot npr.: kontrola vode in blata, sluh, vid, zmedenost, mobilnost;
- prognoza obolenj starejših je ravno zaradi kompleksnosti več obolenj hkrati in kumulativnega učinka le-teh težje predvidljiva.

Zato se morajo za dobro oskrbo starejših s kompleksnimi problemi povezati poleg družinske medicine tudi geriatrija, rehabilitacija in paliativna oskrba. Potrebna je usmeritev k bolnikovim potrebam in ne k prognozi, kot je običajna usmeritev v kurativni medicini.

DOKAZI O NEUREJENOSTI ZDRAVLJENJA BOLEČINE IN DRUGIH SIMPTOMOV

Zelo pomemben vzrok trpljenja ob napredovali kronični bolezni in ob zadnjem stadiju mnogih obolenj je bolečina. Raziskave v tujini prikazujejo, da kar ena tretjina starejših trpi hudo bolečino (4). Ena petina starejših občuti bolečino, ki jim omejuje dnevne aktivnosti (5). Velika ameriška študija, ki je zajemala preko 4000 onkoloških bolnikov v domovih za starejše občane, ki so poročali o vsakodnevni bolečini, dokazujejo, da četrtina bolnikov ni prejemala nikakršnih zdravil za blaženje bolečine. Še več, kot se je starost povečevala, večji je bil odstotek bolnikov, ki ni prejemal nikakršnih zdravil za lajšanje bolečine. Bolniki nad 85 let so dobili najmanj morfinov (6).

Sistematični pregledi literature navajajo, da npr. starejši bolniki z rakom potrebujejo več informacij in da imajo zdravniki ter medicinske sestre premalo sposobnosti zaznati bolnikove prave potrebe (8). Tudi v Sloveniji raziskave kažejo na pomanjkljivo znanje zdravnikov v sporazumevanju v paliativni oskrbi (9). Mnoge študije prikazujejo pomembnost sporazumevanja za

zadovoljstvo bolnikov tudi v soodločanju tako bolnika kot njegovih družinskih članov v paliativni oskrbi (10, 11).

Pereči problemi ostajajo: dobra komunikacija in izobraževanje bolnikov, koordinacija oskrbe, spoštovanje bolnikovih potreb in želja, ter kontinuirani prehodi med institucijami in domom (12).

ZAKAJ JE OBRAVNAVA BOLEČINE PRI STAREJŠIH SLABŠA IN BOLJ ZAPLETENA

Obravnava bolečine pri starejših je povezana z vrsto težav. Mnogokrat imajo starejši več obolenj hkrati in zato lahko imajo bolečine na več mestih, različnih etiologij in različne dinamike. Ob tem so starejši pogosteje depresivni in agitirani (13) ali imajo težave s komuniciranjem (14,15). Ti dejavniki otežene ocene in zdravljenja bolečine nas napeljujejo na obravnavo bolečine s še drugimi postopki ocene kot le z VAS.

»Minimum Data Set - pain report« (MDS) je ena od možnih opcij dodatnih orodij za oceno bolečine pri bolnikih s kognitivno zmanjšanimi sposobnostmi v starejšem obdobju. Gre za intervju po vprašalniku, ki oceni frekvenco pojavljanja bolečine in intenzivnost ter multiple lokacije (16), ki ga raziskovalci še izboljšujejo. Raziskave namreč kažejo, da pogosto poročanje o bolečini zdravstveni delavci pri kognitivno spremenjenih bolnikih ocenijo kot agitacijo ali zmedenost ter zato bolnikova bolečina ni raziskana glede intenzivnosti, frekvence pojavljanja in lokalizacije (17).

Gre torej za več dejavnikov pri pomanjkljivi obravnavi bolečine v starejšem obdobju: poročanje bolnikov o njihovi bolečini je oteženo, najpogosteje zaradi pridruženih obolenj, ki otežujejo sporazumevanje in pogostih kognitivnih sprememb v starejšem obdobju. Starejši od 65 let imajo poleg rakavih obolenj lahko še pridružena obolenja - visoko frekvenco obolenj, ki tudi pogosto povzročajo bolečine: artritis (78,6 %), kardiovaskularna obolenja (84,8 %, bolezni genito-urinarnega sistema (64,6 %) in ostale. Kljub temu dejstvu, so starejši ocenjeni v visokem odstotku (60-70 %) kot bolniki brez bolečine (16).

Dandanašnji ni več glavni problem dosegljivost različnih medikamentoznih pristopov pri zdravljenju bolečin, temveč v večji meri dobra ocena bolečine in obveščenost bolnikov o možnostih zdravljenja bolečine za spodbudo poročanja o bolečini (18). Avtorji tudi predlagajo rešitve, ki zajemajo tako izobraževanje kot klinično prakso: potrebno je bolj temeljito vključevanje tem o obravnavi bolečine v dodiplomskem študiju, ki naj poteka na učinkovit način - v majhnih skupinah, problemsko orientiran in sledi potrebam študentov v načinih izkustvenega učenja. Že dolgo je namreč znano, da samo poučevanje o zdravljenju bolečine ne spreminja klinične prakse. Potrebno je učenje, ki spreminja tudi stališča in poglede zdravstvenih delavcev, da so odprti za vse možnosti in individualne posebnosti pri svojih bolnikih. Za boljše povezovanje med domom in bolnišnicami isti avtorji predlagajo posebno ureditev, tako da so kliniki zadolženi za bolnike in njihove družine, ki naj jih spremljajo tudi po odpustitvi iz zdravstvene institucije, kadar gre za aktivno napredovalo neozdravljivo obolenje. Avtorji tudi predlagajo, da je zdravstvenih ustanovah uvedena metoda skupnega presejanja motečih simptomov pri vseh bolnikih na vizitah enkrat tedensko. Predlagajo tudi, da bolečina kot »peti vitalni znak« dobi primerno mesto v zdravstvenih dokumentacijah pri vseh hospitaliziranih bolnikih.

KAKO NAPREJ

Raznolikost potreb za organizirano paliativno oskrbo v populaciji z naraščajočim deležem starejših narekuje novo politiko v javno zdravstvenem načrtovanju. To pomeni dobro oceno potreb, predvidevanje trendov v prihodnosti in učinkovito interveniranje s strokovnim izobraževanjem, promocijo ozaveščenosti in izobraževanja javnosti, in najpomembnejše: uveljavitev novega sistema podpore v zdravstvenih institucijah in v skupnosti za dosego sprememb v vrednotah in obnašanjih.

Dokazov o učinkovitosti organizirane paliativne oskrbe je mnogo (19–21) in vključevanje starejših v oblikovanje politike v javnem zdravstvu za obravnavo problemov ob kroničnih in terminalnih obolenjih je nujno potrebno, da bo ta oblikovana po meri bolnikov (22,23).

Poznane so nam že številne uspešne strategije boljše oskrbe starejših v javnem zdravstvu v mnogih evropskih državah (24) in čas je, da to novo znanje vključimo v vsakodnevno prakso tudi v Sloveniji. Gre za oblikovanje paliativnih timov, kjer zdravnik, medicinska sestra, socialni delavec in psiholog ter drugi vključeni po potrebi, predstavljajo specializirano skupino strokovnjakov, ki oskrbuje bolnika in njegove bližnje v hitro speminjajočih bolnikovih potrebah. Timi naj oskrbujejo tako bolnike in njihove bližnje neposredno, oziroma nudijo svetovanje drugim zdravstvenim delavcem na svojem regionalnem področju. Z večjim razvojem paliativne oskrbe paliativni specializirani timi v bolnišnicah in domovih starejših občanov prerastejo v paliativne oddelke, v primarnem zdravstvu pa lahko v sodelovanju s hospici postanejo dnevni centri za podporo bolnikom in njihovim družinam pri premostitvi kratkotrajnih in manj zapletenih problemov v oskrbi bolnikov s kroničnimi napredovalimi oziroma terminalnimi boleznimi.

Vpeljava organizirane paliativne oskrbe je zapletena in vključuje počasen proces v spreminjanju ne le znanj in praks, ki sledijo znanstvenim dokazom učinkovitosti, temveč še posebej sprememb v stališčih in vrednotah tako zdravstvenih delavcev kot tudi vse javnosti (25). Zato je vpeljava paliativne oskrbe kot organiziran sistem v nacionalnem javnem zdravstvu proces, ki mora slediti tudi kulturi vrednot in obnašanj v celotni družbi.

Literatura

1. *Lunder U. Paliativna oskrba v Sloveniji in izzivi za prihodnost. Zdrav Vestn 2003; 72: 643-7.*
2. *Davies E, Higinson I, editors. Better Palliative Care for Older People. A WHOCollaboration Project, 2004.*
3. *Lunder U, Červ B. Status of Palliative Care and Pain Relief in Slovenia. J Pain Symptom Manage 2002; 24(2): 233-5.*
4. *AGS Panel on Persistant Pain in Older Persons. The management of persistant pain in older persons. Journal of American Geriatrics Society 2002; 50: S205-24.*
5. *Allard P et al. Educational interventions to improve cancer pain control: a systematic review. Journal of Palliative Medicine 2001; 4: 1991-203.*
6. *Bernabei R et al. Management of pain in elderly persons with cancer. JAMA 1998; 279: 1877-82.*
7. *NHS Center for Reviewa and Dissemination. Informing, communicating and sharing decisisons with people who have cancer. Effective Health Care Bulletin 2000; 6: 6.*

8. *Lunder U. Medicinsko-etične napake pri sporočanju slabe novice. In: Kersnik J, editor. Zdravstvene napake. 19. učne delavnice za zdravnike družinske medicine; 2002; Ljubljana. Ljubljana: Združenje zdravnikov družinske medicine SZD, 2002; 79-86.*
9. *Lynn J et al. Perceptions by family members of the dying experience of older and seriously ill patients. Annals of Internal Medicine 1997; 126: 97-106.*
10. *Baker R et al. Family satisfaction with end-of-life care in seriously ill hospitalized adults. Journal of the American Geriatric Society 2000; 48(5S): 61-9.*
11. *Coulter A, Cleary PD. Patients' experiences with hospital care in five countries. Health Affairs 2001; 20: 244-52.*
12. *Lynn J, Adamson DM. Living well at the end of life: adapting health care to serious chronic illness in old age. RAND Corporation. Rand Helath White Paper WP 137, 2003.*
13. *Dohen-Mansfield J, Marx MS. Pain and depression in nursing home: Corroborating results. J Gerontol 1993; 48(2): 96-7.*
14. *Ferrel BA. Pain evaluation and management in the nursing home. Ann Int Med 1995;123(9): 681-7.*
15. *Frrell BA, Ferrell BR, Rivera L. Pain in cognitively impaired nursing home patients. J Pain Symptom Manage 1995; 10(8): 591-8.*
16. *Cohen-Mansfield J. The adequacy of the Minimum Data Set Assessment of pain in cognitively imaired nursing home residents. J Pain Symptom Manage 2004; 4: 343-51.*
17. *Parmelee PA, Smidt B, Katz IR. Pain complaints and cognitive status among elderly institution residents. J Am Geriatr Soc 1993; 41(5): 517-22.*
18. *MacDonald N, Ayoub J, Farley J et al. A Quebec survey of issues in cancer pain management. J Pain Symptom Manage 2002; 1: 39-47.*
19. *Hearn J, Higginson IJ. Do specialist palliative care teams improve outcomes for cancer patients? A systematic literature review of evidence. Palliat Med 1998; 12: 317-32.*
20. *Lunder U. Nekateri uspešni modeli paliativne oskrbe v svetu. In: Krčevski-Skvarč N, editor. Zbornik predavanj 6. seminar o bolečini; 7.-8. junij 2002; Maribor. Maribor: Splošna bolnišnica Maribor, 2002; 185-93.*
21. *Salisbury C, Bosanquet N, Wilkinson EK, et al. The impact of different models of specialist palliative care on patients' quality of life: a systematic review. Palliat Med 1999; 13: 3-17.*
22. *Recommendation of the Committee of Ministers to member states on the organization of palliative care, Councle of Europe, article 15.b and article 11. Strasbourg 2002.*
23. *Sepulveda C, Marlin A, Yoshida T, Ullrich A. Palliative care: The World Health Organization's Global Perspective. J Pain Symptom Manage 2002; 24(2): 91-6.)*
24. *Lunder U. Paliativna oskrba – njena vloga v zdravstevnih sistemih. Zdrav Vestn 2003; 72: 639-42.*
25. *Lunder U, Sauter S, Furst CJ. Evidence based palliative care – beliefs and evidence for changing practice. Palliat Medicine, 2004; 18: 265-6.*

ZDRAVLJENJE BOLEČINE PRI STAROSTNIKIH

Slavica Lahajnar

BOLEČINA ZARADI RAKA PRI STAROSTNIKIH

Napredovali rak je pri starostnikih pogost vzrok za bolečino. Več kot polovico bolnikov, ki zbolijo za rakom in so stari od 70 do 91, let je pri svojih vsakdanjih aktivnostih odvisnih od pomoči drugih (1). 23 % teh bolnikov je depresivnih in 30 % je slabo prehranjenih. Populacija starejših, ki zbolijo za rakom, se od mlajših bolnikov razlikuje tudi zaradi večje pogostnosti demence (1). Kognitivno moteni starostniki bolj pogosto kot njihovi vrstniki, kljub srednje močni do močni bolečini, ne dobijo zdravil za zdravljenje bolečine (2). Veliko starejših jemlje različna zdravila, 57 % tri ali več, 35 % pet ali več in 7 % deset ali več zdravil. Srednje število sočasnih bolezni je 3,5. Najbolj pogosto so to srčno žilne bolezni, kronična obstruktivna pljučna bolezen, sladkorna bolezen, artritis, zvišan krvni tlak in osteoporoza (1). Veliko jih ima kronično bolečino nemalignega vzroka pred nastankom raka. Ko zbolijo za rakom, je pri napredovali obliki bolečina prisotna pri 80 % bolnikov. Največkrat so vzrok za bolečino kostne metastaze, pri 25–30 % je bolečina nevropatska.

ZDRAVLJENJE BOLEČINE PRI STAREJŠIH BOLNIKIH

Ovire pri zdravljenju bolečine

Ovire za dobro zdravljenje bolečine so na strani bolnika in njegove družine, izvajalcev zdravstvenih storitev ter zdravstvenega sistema.

Ena največjih ovir pri pregledu starejšega bolnika z bolečino je prisotnost vedenjske motnje (3). Pri večini bolnikov, ki so se sposobni verbalno

izražati, lahko uporabimo enodimenzionalne bolečinske lestvice (4). Pri zdravljenju bolečine moramo upoštevati istočasne druge bolezni, predvsem tiste, ki slabijo delovanje organov, ki so udeleženi pri presnovi in izločanju zdravil za zdravljenje bolečine.

Ovire za dobro zdravljenje bolečine so tudi fatalizem, zanikanje, filozofija o »dobrem bolniku«, strah pred stranskimi učinki, strah pred izgubo neodvisnosti, strah pred odvisnostjo od zdravil in pred toleranco (5,6). Nekateri starostniki so prepričani, da je potrebno zdraviti z opioidi bolečino takrat, ko postane nevzdržna ali tik pred smrtjo. Stopnjevanje jakosti bolečine bolnika opozarja na resnost bolezni in napredovanje raka, zato nekateri ne ocenijo pravo jakost bolečine. Depresija, ki pogosto spremlja bolečino pri starejših, lahko vodi v socialno izolacijo, ki zmanjša verjetnost, da bo bolnik poiskal zdravniško pomoč zaradi bolečine.

Ovira s strani zdravstvene službe je pomanjkljiv pregled bolnika zaradi pomanjkanja znanja in časa (7). Nekateri zdravniki slabo poznajo ne farmakološke pristope k zdravljenju bolečine in farmakologijo zdravil za zdravljenje bolečine (8). Bojijo se toksičnosti opioidov in njihovih stranskih učinkov, ki so bolj pogosti pri starostnikih. Neizkušeni zdravniki se bojijo odvisnosti od opioidov in ne poznajo zakonodaje njihovega predpisovanja.

Posledice slabo zdravljene bolečine

Slabo zdravljena bolečina povečuje nevarnost nastanka vedenjskih sprememb, predvsem motenj v spominu in koncentraciji (9). Starostniki z bolečino ne spijo dobro ponoči in imajo čez dan manj življenjske energije. Neprespane osebe imajo nižji bolečinski prag in ponavadi izražajo močnejšo bolečino. Kronični bolečini se, predvsem pri starejših z rakom, lahko pridružijo še depresija, strah in motnje čustvovanja (10). Vse to pomeni slabšo kakovost življenja in večje stroške za zdravstvo.

Pri starostnikih z rakom so vzroki za delirij številni. To so lahko rak in njegovo zdravljenje, zdravila, ki jih bolnik jemlje, vnetno dogajanje, elektrolitne ali presnovne motnje. Akutna zmedenost je lahko tudi posledica nezdravljene bolečine (11) in bolečino moramo vedno izključiti kot vzrok za spremenjeno obnašanje pri starostniku. Starostnik z neprepoznano ali slabo

zdravljeno bolečino lahko postane zmeden ali celo deliranten. Če bolnik jemlje opioide in ob tem postane kognitivno spremenjen, zdravnik velikokrat to pripiše zdravilom in zmanjša odmerke ali jih ukine. Z uporabo zdravil za zdravljenjem bolečine lahko zmanjšamo nepotrebno uporabo psihotropnih drog (12).

Fiziološke spremembe zaradi starosti, ki vplivajo na zdravljenje bolečine

Stranski učinki zdravil so pogostejši pri starostnikih zaradi sočasnega jemanja drugih zdravil in zaradi fizioloških sprememb zaradi staranja. Predvsem po 75. letu starosti je delovanje nekaterih organskih sistemov lahko zmanjšano (13). Zmanjšano je izločanje zdravil ali njihovih metabolitov zaradi zmanjšane ledvične funkcije. Motena je presnova zdravil v jetrih. Če starostnik jemlje več zdravil hkrati, je večja verjetnost stranskih učinkov posameznega zdravila in interakcij med različnimi zdravili. Spremenjena je kislost želodčnega soka in s tem absorpcija zdravila, ki ga bolnik zaužije. Spremeni se struktura kože in motena je absorpcija zdravila, ki ga dobi transdermalno. Pogosto je koža starostnika tanjša in ima manj podkožnega maščevja. V sestavi telesa se spremeni razmerje vode in maščobe v korist maščobe, kar poveča koncentracijo vodotopnih in podaljša razpolovni čas v maščobah topnih zdravil.

Zaradi vseh fizioloških sprememb pri staranju moramo računati na možnost večje koncentracije zdravil v telesu starostnika in temu prilagoditi odmerke in časovne presledke dajanja zdravil. Tako preprečimo nastanek stranskih in toksičnih učinkov zdravil.

Načela zdravljenja bolečine

Pri zdravljenju bolečine sledimo trem načelom:

- celostna obravnava bolnika,
- istočasna uporaba farmakoloških in ne-farmakoloških postopkov,
- farmakologija prilagojena letom in slabšemu delovanju nekaterih organskih sistemov.

Cilji zdravljenja bolečine so zmanjšati bolečino in izboljšati funkcioniranje, kar se kaže v dnevnih aktivnostih, spanju in socializaciji. Popolna odsotnost bolečine in čim manjša uporaba zdravil za zdravljenje bolečine sta cilja, ki ju velikokrat ne moremo doseči.

Pregled bolnika z bolečino

Pregled starostnika z bolečino, tudi če so prisotne kognitivne motnje, se ne razlikuje bistveno od pregleda mlajšega bolnika. Bolnik sam je najbolj pomemben vir informacij o bolečini. Opiše nam jakost, kakovost, mesto in časovni potek bolečine ter kaj bolečino poveča ali omili. Eno dimenzionalne lestvice in včasih več dimenzionalne (McGillov vprašalnik, Kratek vprašalnik o bolečini) so uporabne pri pogovorljivem bolniku, tudi če je kognitivno moten (14). Oceniti bolečino na lestvici od 0 do 5 je za starostnika s kongnitivnimi motnjami lažje, kot na lestvici od 0 do 10 (15). Starostnik bolečino včasih lažje opiše z besedami – blaga, srednje močna, močna, neznosna ali odgovarja na vprašanja preiskovalca z »da« ali »ne«. Lestvice jakosti bolečine z obrazi, ki jih uporabljamo pri manjših otrocih, niso primerne za starostnike. Z njimi lažje merimo stopnjo depresije (16). Starostniki z napredovalo demenco bolečino izražajo z grimasami, odmaknitvijo bolečega dela telesa ali drugimi znaki, ki jih največkrat opazi oseba, ki bolnika neguje. V Doloplus bolečinski skali ocenimo jakost bolečine s pomočjo somatskih, psihomotornih in psihosocialnih reakcij bolnika na bolečino (17).

Če vemo, kaj je vzrok za bolečino in poznamo njeno zgodovino, lažje ugotovimo, ali gre za nociceptivno ali nevropatsko bolečino. Ugotovitev potrdimo še s fizikalnim in nevrološkim pregledom.

Bolečina je več dimenzionalna izkušnja in je modulirana z njenim pomenom za posameznika, psihološkim stanjem bolnika in z družbenimi normami (14). Občutenje bolečine je lahko spremenjeno, če je bolnik depresiven, prestrašen in zmeden. Spremenjeno je tudi izražanje bolečine, kadar je bolnik osamljen, jezen ali odvisen od nege druge osebe (18).

Bolečinske lestvice same ne morejo v celoti prikazati vse dimenzije bolečine. Zato pri starostnikih ugotavljamo tudi prisotnost depresije, vedenjskih motenj, stopnjo dnevnih aktivnosti ter vizualnih in slušnih motenj.

Medikamentozno zdravljenje

Priporočila Ameriškega geriatričnega združenja so:
- uporabi najmanj invazivno pot vnosa zdravila,
- začni z majhnimi odmerki in jih počasi večaj,
- NSAR uporabljaj previdno zaradi njihovih stranskih učinkov,
- opioidi so učinkoviti za zdravljenje srednje močne in močne bolečine,
- dodatna zdravila so primerna za določene bolečinske sindrome,
- farmakološko zdravljenje je najbolj učinkovito, kadar ga uporabljamo skupaj z ne farmakološkimi postopki.

Najmanj invazivna pot vnosa zdravila za zdravljenje kronične bolečine je peroralna. Pri starostniku je lahko zmanjšan nastanek sline v ustih, kar oteži požiranje tablet. Oralno dana zdravila se slabše absorbirajo zaradi spremenjene kislosti želodčnega soka.

Začetni odmerki opioidov so 30 do 50 % manjši, kot pri mlajših odraslih bolnikih. Titracija dnevnega odmerka traja dalj časa, po tem predpišemo opioide z nadzorovanim sproščanjem. Rešilni odmerek opioida za prebijajočo bolečino je 5 % dnevnega odmerka izbranega opioida in bolnik ga vzame po potrebi. Če je, zaradi stranskih učinkov ali slabega analgetičnega učinka danega opioida, potrebna zamenjava z drugim, rotiramo polovico dnevnega odmerka prvega in titriramo do učinkovitega odmerka novega opioida. Večina začetnih stranskih učinkov opioidov mine, ker se za njih razvije toleranca. Če je sedativni učinek opioida moteč, zmanjšamo posamezen odmerek opioida in ga damo bolj pogosto. S tem zmanjšamo največjo koncentracijo zdravila v krvi in obdržimo enak dnevni odmerek opioida. Zaradi zaprtja, ki ga povzročajo opioidi že preventivno predpišemo odvajala.

Morfin je primerno zdravilo za zdravljenje močne bolečine, vendar pri starostnikih, kadar je zmanjšano delovanje ledvic, zaradi akumulacije metabolitov, povzroči stranske učinke. Hidromorfon, močan analgetik s

krajšim časom delovanja, je pri starejših alternativa morfinu (19). Oksikodon nima toksičnih metabolitov in ima krajši razpolovni čas, zato je primeren tudi za starejše bolnike (15).

Med dodatnimi zdravili za zdravljenje nevropatske bolečine ima gabapentin najmanj stranskih učinkov in interakcij z ostalimi zdravili (15). Triciklične antidepresive uporabimo previdno in v manjših začetnih odmerkih – 10 mg zvečer in počasi titriramo do terapevtskega odmerka. Njihova uporaba lahko povzroči ortostatsko hipotenzijo, atrioventrikularni srčni blok … Manj stranskih učinkov imajo selektivni zaviralci ponovnega prevzema serotonina. Starostniku jih predpišemo tudi za zdravljenje depresije, ki pogosto spremlja kronično bolečino zaradi raka.

Ne farmakološko zdravljenje bolečine

Ne farmakološki postopki pripomorejo k boljšemu zdravljenju bolečine (20) in manjši porabi analgetikov. Toplota in vibracije so najbolj učinkovite tehnike pri starejših z bolečino (21). Fizikalno terapijo moramo prilagoditi fizičnim zmogljivostim starostnika. Kognitivno vedenjske tehnike pomagajo spremeniti doživljanje bolečine in dajejo bolniku občutek, da obvladuje situacijo. Relaksacijske metode odvrnejo bolnika od misli na bolečino (22).

ZAKLJUČEK

Bolečino pri starejših bolnikih bolj uspešno zdravimo z majhno količino številnih postopkov, farmakoloških in ne farmakoloških, kot veliko količino enega samega.

Vzpodbudno je, da v zadnjem času poteka vedno več raziskav o kronični bolečimi pri starejših.

Literatura

1. Overcash J. Simptom management in the geriatric patients. Cancer control 1988; 5(3): 46-7.
2. Bernabei R, Gambassi G, Lapane K, Landi F, et al. Management of pain in elderly patients with cancer. Jama 1998; 279 (23): 1877-82.
3. Ferrell BA, Ferrell BR, Rivera L.Pain in cognitively impared nursing home patients. J pain symptom manage 1995, 10 (8): 591-8.
4. Soc 2000; 48 (12): 1669-73.
5. Weiner DK, Hanlon JT. Pain in nursing home residents: management strategies. Drugs Aging 2001; 18(1): 13-29.
6. Ward SE, Goldberg N, Miller-McCauley, et al. Patient-related barriers to management of cancer pain. Pain 1993; 52(3): 319-24.
7. Cleeland CS. Undertreatment of cancer pain in elderly patients. Jama 1998; 279(23): 1914-5.
8. Von Roenn JH. Are we the barrier? J Clin Oncol 2001; 19(23) 4273-4.
9. Kewman DG, Vaishampayan N, Zald D, et al. Cognitive impairment in musculoskeletal pain patients. Int J Psyhiatry Med 1991; 21(39: 253-62.
10. Lamberg L. Chronic pain linked with poor sleep, exploratio of causes of treatment. Jama 1999; 281(8). 691-2.
11. Duggleby W, Lander J. Cognitive status and postoperative pain, older adults. J Pain Symptom Manage 1994; 9: 19-27.
12. Douzijian M, Wilson C, Shultz M, Berger J, et al. A program to use pain control medication to reduce psyhotropic drug use in residents with dificult behavior. Ann Long Term Care 1998, 6: 174-9.
13. American geriatrics society panel on chronic pain in older persons. Clinical guidelines. The management of chronic pain in older persons. J Am Geritr Soc. 1998; 46: 635-51.
14. Rosemberg SK, Boswell MV. Pain management in geritrics. In: Weiner RS, editor. Pain management: a practical guide for clinicians. Boca Raton (FL): St Lucie Press; 1998: 683-92.
15. Brant JM, Wickham R. The challenges of pain assessment and management in the elderly: look before you leap. Program nad abstracts of the 26th congress of Oncology Nursing Society San Diego2001; 17-20.
16. Biardi J, Parzuchowski J, Kosik C, Ames T, et al. Examination of the reliability of the FLACC pain assessment tool with cognitively impaired elderly. Program and abstracts of the National conference for gerontorogical nurse practitioners 2002, Sept. 19-21, 2002; Chicago, Illinois.
17. Filbet M, Wary B. Cancer pain assessment in the elderly with cognition impairment: the Doloplus scale validity study. J Pain Symptom Manage 1999: 18(5): S12.
18. Gibson MC, Schroder C. The many faces of pain for older, dying adults. Am J Hosp Palliat Care 2001; 18(1): 19-25.
19. McCaffery M, Pasero C. Clinical manual. Mosby 1999; 687.
20. Harvey K. Pain in the elderly. Program and abstracts of the National conference for the gerontorogical nurse practitioners 2002, Sept. 19-21, 2002; Chicago, Illinois.
21. Rhiner M, Ferrell BR, et al. A structured non-drug intervention programfor cancer pain. Cancer Pract 1993, 137-143.
22. Schmidt Luggen A. Cancerpain in the older adult. In. Handbook for the care of the older adult with cancer. Pittsburg. Oncology Nursing Press, 2000: 107-128.

REVMATSKA BOLEČINA PRI STAROSTNIKIH

Mojca Kos-Golja

Izvleček

Avtorica opisuje značilnosti revmatske bolečine pri starostnikih. Na kratko so opisane revmatske bolezni, ki se v starosti pojavljajo pogosteje, ki potekajo drugače kot pri mlajših in tiste, ki so značilne prav za starostno obdobje. Poudarjeno je, da je ključnega pomena postavitev diagnoze revmatske bolezni, ki povzroča bolečine. V nasprotnem primeru, če vzroka ne ugotovimo, se lahko odnos med zdravnikom in bolnikom močno zaplete. Navedeni so načini zdravljenja starostnikov z revmatsko bolečino in na kaj moramo biti še posebej pozorni pri uporabi zdravil.

Abstract

The author describes the characteristics of rheumatic pain in the elderly. Certain rheumatic diseases are more frequent in the elderly, in others the course of the disease is different from that in younger rheumatic patients and the rheumatic diseases which are typical for old age, are briefly described. Further on, it is emphasized that to diagnose the rheumatic disease which causes pain is very important. Otherwise, the relationship between the doctor and patient can be difficult and problematic. The therapeutic approaches to the elderly with rheumatic pain are summarized and the special problems in medical treatment, which should be thoroughly considered, are listed as well.

UVOD

Revmatske bolečine so pri starejših zelo pogoste. Njihovo opredeljevanje in zdravljenje pomeni poseben izziv za revmatologe. Ne tako redko se dogaja, da starostniki svoje izjave o področju bolečine in njeni intenzivnosti spreminjajo, zato so te lahko dvomljive in pogosto slabo definirane. Bolečine lahko povečujejo različni dejavniki, nanje vplivajo razne okoliščine in tudi pridružene bolezni. Pri starostniku je treba upoštevati še postopno splošno pešanje funkcij, pojavljanje sprememb na gibalih, ki so v starosti skoraj neizogibne, s čimer se starejši včasih težko sprijaznijo. Pri ocenjevanju laboratorijskih testov je tudi potrebna previdnost, saj nas spremenjeni testi, ki so povezani s starostjo in spremljajočimi boleznimi lahko zavedejo in jih napačno vrednotimo. Pogosto imajo namreč starostniki zaradi različnih vzrokov, ki niso samo revmatološki, npr. zmerno pospešeno sedimentacijo eritrocitov. Vemo tudi, da so pri določenem odstotku starejših oseb, ki nimajo vnetne revmatične ali sistemske vezivnotkivne bolezni, lahko pozitivni revmatoidni faktorji in še nekatera druga avtoprotitelesa, kar spet lahko povzroča diagnostične zmote.

REVMATSKE BOLEZNI PRI STAROSTNIKIH

Nekatere revmatske bolezni, ki povzročajo revmatske bolečine, se v starosti pojavljajo pogosteje, druge potekajo drugače kot pri mlajših, nekatere so značilne prav za starostno obdobje.

V starosti se najpogosteje pojavlja **osteoartroza**. Kadar je osteoartroza v zelo napredovali fazi, močno vpliva na kakovost življenja starostnika in lahko povzroča odvisnost od drugih.

Pri starejših je kar pogost vzrok za bolečino **zunajsklepni revmatizem**, kjer zaradi predhodnih poškodb in degeneracije ter včasih tudi vnetja, pride do sprememb mehkih, obsklepnih tkiv, kot so kite, njihove ovojnice, mišice, mišične ovojnice, sluzne vrečke, kitna nasadišča in podkožno maščevje.

Ena od bolezni, ki je tudi pogostnejša pri starostnikih, je s kristali kalcijevega pirofosfat dihidrata povzročeni artritis ali **psevdoprotin**. Pri starejših je pogostejši tudi **poliartikularni protin**, zlasti pri tistih, ki imajo

vrsto let akutne napade protina in se ne zdravijo ustrezno. Protin se pri ženskah pojavlja šele po menopavzi, prej je neobičajen. Pogosto ga izzove zdravljenje z diuretiki.

Velik problem pri starejših je lahko **senilna osteoporoza**, ki povečuje tveganje za zlome, obolevnost in umrljivost. Pojavlja se predvsem pri tistih z več dejavniki tveganja za to metabolno bolezen kosti. Čeprav imamo na voljo razna zdravila za zdravljenje osteoporoze, je veliko uspešnejše njeno preprečevanje.

Starostni revmatoidni artritis se začne in poteka drugače kot pri mladih ter ga je včasih zaradi prepletanja z osteoartrotičnimi spremembami na skeletu težje ugotoviti. Pri približno 20 do 40 % ljudi se ta bolezen pojavi po 60. letu starosti, pogostejša je pri moških (za razliko od revmatoidnega artritisa mlajših, kjer prevladujejo ženske). Potek je bolj benigen, začetno sklepno vnetje, ki je nenadno, se praviloma ne pojavlja na malih sklepih, pač pa na velikih, kot so rame, kolki, kolena. Pogosto pride do spontanih remisij bolezni.

Včasih starostni revmatoidni artritis težko ločimo od **revmatične polimialgije**, ki je bolezen starejših. Revmatična polimiagija lahko poteka skupaj z **gigantoceličnim arteritisom**, ki ima spet svoje značilnosti in ga je potrebno odkriti čim bolj zgodaj, saj zaradi prizadetosti očesnega živca lahko povzroči slepoto. Pri revmatični polimialgiji se pojavljajo bolečine in nemoč v proksimalnih mišičnih skupinah udov. Poleg tega so ponavadi prisotni še splošni znaki, kot so slabo počutje, slab apetit, hujšanje. Ugotavljamo povišane laboratorijske kazalce vnetja, predvsem je značilna pospešena sedimentacija eritrocitov.

Od sistemskih vezivnotkivnih bolezni je pri starejših najpogostnejši **starostni sistemski lupus eritematozus**, ki prav tako poteka nekoliko drugače, kot pri mlajših osebah. Pogostejši so serozitisi, intersticijske pljučne spremembe, sekundarni Sjögrenov sindrom, od protiteles pa anti-La protitelesa.

Poleg tega so pri starostnikih pogosti tudi razni **bolečinski »revmatski« sindromi**, ki so podobni tistim pri revmatičnih boleznih in jih povzročajo ter pospešujejo nezdrav način življenja, predvsem telesna nedejavnost,

debelost, poškodbe in podobno. Zlasti novo nastala **bolečina v križu** pri starostniku zahteva skrbno opredelitev, saj je treba izključiti resnejše vzroke, kot so bolezni notranjih organov in rakaste bolezni.

ZDRAVLJENJE REVMATSKE BOLEČINE PRI STAROSTNIKIH

Zelo pomembno pri revmatski bolečini je, da ugotovimo njen vzrok, torej postavimo diagnozo, saj je zdravljenje tako bolj smotrno in ciljano. Včasih seveda bolečin ne moremo povsem pojasniti ali pa so hude težave v nesorazmerju z ugotovljenimi spremembami. Tedaj iščemo druga ozadja. Pogosto so to starejši ljudje, predvsem s čustvenimi in drugimi problemi (zaradi osamljenosti, občutka zapuščenosti, izgube drage osebe). Če ne uspemo ugotoviti vzroka za bolečine, se tudi dogaja, da taki bolniki tavajo od specialista do specialista, opravijo nešteto, tudi nepotrebnih preiskav, ki praviloma ne odkrijejo nekih posebnih sprememb, razen tistih, ki so »običajne« spremljevalke starosti.

Včasih uporaba zdravil, npr. pri bolnikih z blago izraženo osteoartrozo in zunajsklepnim revmatizmom, ni nujno potrebna. Pri bolečini, ki jo povzroča določena revmatska bolezen, pa ponavadi predpisujemo protibolečinska in protivnetna zdravila, ki pa jih morajo starejši bolniki uporabljati previdneje. Znano je, da je zaradi starostnih sprememb na prebavilih resorpcija zdravil slabša. Tudi starostno pešanje delovanja jeter in ledvic spremeni farmakokinetiko in farmakodinamiko zdravil. Pogosto je zato potrebna skrbnejša izbira zdravila, prilagoditev njegovega odmerka, kratkotrajnejše zdravljenje in hitro zaznavanje ter spremljanje morebitnih neželenih učinkov zdravil.

Ker imajo starejši ljudje lahko še številne druge bolezni, je treba ugotoviti, katera zdravila še jemljejo, saj lahko pride do medsebojnega delovanja zdravil, ki bodisi zmanjšujejo ali povečujejo učinek posameznega zdravila. Pri jemanju več različnih zdravil je tudi tveganje za pojavljanje neželenih učinkov bistveno večje.

Danes imamo za zdravljenje revmatske bolečine na voljo razne terapevtske postopke, ki se praviloma prepletajo med seboj. Zdravljenje revmatske

bolečine delimo v zdravljenje brez zdravil (nefarmakološko), zdravljenje z zdravili (farmakološko) in operacijsko (1).

ZDRAVLJENJE BREZ ZDRAVIL

Pri številnih revmatskih bolnikih z bolečino, tudi pri starejših, uporabljamo nefarmakološke načine zdravljenja, kot so poučevanje bolnika, družbena pomoč, pomoč pri čustvenih težavah in fizikalna ter delovna terapija. Ameriško revmatološko združenje je leta 2000 v smernicah za zdravljenje osteoartroze, ki je predvsem bolezen starejših, na prvo mesto uvrstilo prav nefarmakološke ukrepe, nato šele zdravljenje z zdravili.

Poučevanje bolnika

Revmatski bolnik mora biti poučen o bolezni, če hočemo, da se bo čim bolj aktivno vključil v proces zdravljenja. Pogosto moramo tudi starejšega bolnika motivirati, da spremeni način življenja, opusti razvade, vzdržuje normalno telesno težo. Debeli bolniki npr. z osteoartrozo morajo shujšati, da se prepreči napredovanje bolezni. Predstaviti mu moramo, kako pomembna je redna telesna dejavnost, ki naj bo pri starejših prilagojena njihovim letom in sposobnostim. Zelo pogosto se namreč dogaja, da se bolniki tega sploh ne zavedajo in se jim zdi telesna vadba nepotrebna ter neučinkovita. Osveščeni in poučeni bolniki imajo dokazano manj bolečin in živijo kakovostnejše življenje. Dobro poučen in psihično trden bolnik zaupa zdravniku, upošteva njegova navodila in tudi jemlje predpisana zdravila (2–4).

Družbena pomoč

Družbena pomoč je za starejšega bolnika z revmatično boleznijo, predvsem tistega, ki je slabše pokreten, zelo dobrodošla. Vedno bolj se uveljavljajo telefonski pogovori npr. z bolniki z osteoartrozo o njihovih težavah, učinkih zdravljenja, morebitnih neželenih pojavih zdravil. Komunikacija z bolnikom je pomemben dejavnik, ki zmanjša bolezenske simptome in izboljša njegovo splošno počutje (5). Daje mu občutek varnosti, pozornosti, zavedanja, da ni povsem in od vseh pozabljen. V veliko pomoč je lahko še združevanje

bolnikov v laična društva, ki organizirajo poljudna predavanja, pravno in socialno pomoč.

Čustvena podpora in pomoč

Razlike v odzivanju in sprejemanju bolečine ter bolezni med posamezniki nastajajo zaradi različnih vplivov. V starejšem obdobju se pogosteje pojavljata depresija in anksioznost, ki nedvomno modulirata bolečino. Zlasti pri tistih bolnikih, kjer bolezen povzroči različne stopnje invalidnosti in odvisnosti od drugih, je lahko psihična komponenta še močneje izražena, bolniki postanejo izraziti »negativisti«. Pogosto se pridružijo nespečnost, utrujenost, izguba teka, hujšanje, kar še dodatno poslabša kakovost njihovega življenja. Tak bolnik potrebuje veliko čustvene podpore iz okolice ali celo psihiatrično pomoč (1).

Fizikalno zdravljenje in delovna terapija

Pri večini revmatskih bolezni je neobhodno fizikalno zdravljenje, predvsem kineziterapija in drugi protibolečinski postopki ter ukrepi (6). Predvsem je potrebna redna, starostniku prilagojena telesna vadba in hoja. Starostnika moramo prepričati, da se s telesnimi vajami poveča sklepna čvrstost, ohranja gibljivost in usklajujejo posamezni gibi. Redna telesna vadba je nujna tudi za preprečevanje osteoporoze. Delovni terapevt pomaga starejšim bolnikom, da živijo bolj samostojno in zdravo življenje, svetuje pri izbiri in pravilni uporabi pripomočkov, pomagal in opornic. Uči starostnika pravilnih, čim manj bolečih gibov, spodbuja razvijanje novih navad, svetuje ustrezne prilagoditve okolja in opreme.

Protibolečinski učinek ima tudi zdravljenje v naravnem zdravilišču. Pri starejših je treba upoštevati morebitne spremljajoče bolezni, ki bi se med zdravljenjem v naravnem zdravilišču lahko poslabšale ali celo ogrozile njihovo zdravje.

ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI

Farmakološko zdravljenje je del celostnega, pogosto zelo zahtevnega zdravljenja starostnikov z revmatskimi bolečinami in boleznimi. Zdravljenje z zdravili vedno kombiniramo z nefarmakološkimi ukrepi. Protibolečinsko zdravljenje bolezni brez znakov vnetja začnemo z analgetiki, pri vnetnih revmatskih in včasih tudi sistemskih vezivnotkivnih boleznih pa z nesteroidnimi antirevmatiki. Pri slednjih dveh skupinah bolezni simptomatsko zdravljenje z antirevmatiki pogosto kombiniramo z glukokortikoidi in imunomodulirajočimi zdravili.

Neopioidni analgetiki

Paracetamol je zdravilo za lajšanje blagih do zmernih bolečin pri bolniku z osteoartrozo brez vnetnih znakov (7). Lahko ga uporabljamo tudi pri zunajsklepnem revmatizmu, bolečinah v križu, drugih revmatskih bolečinskih sindromih z blažjimi bolečinami. Pri bolnikih z vnetnimi revmatičnimi boleznimi uporabljamo paracetamol kot edino zdravilo le tedaj, ko so nesteroidni antirevmatiki kontraindicirani. Če želimo doseči močnejši protibolečinski učinek, nesteroidnim antirevmatikom dodamo paracetamol.

Nesteroidni antirevmatiki

Nesteroidni antirevmatiki so simptomatska zdravila, ki jih uporabljamo pri skoraj vseh revmatskih boleznih. Imajo predvsem protibolečinsko in protivnetno delovanje. Varnejše »klasične« nesteroidne antirevmatike uporabljamo pri bolnikih, ki ne sodijo v skupino z večjim tveganjem za pojav neželenih učinkov na zgornjih prebavilih. Pri starejših osebah se izogibamo rabi nesteroidnih antirevmatikov z daljšim razpolovnim časom. Ne smemo kombinirati več različnih nesteroidnih antirevmatikov med seboj, ker se na ta način zmanjšuje njihov učinek, poveča pa se nevarnost za neželene učinke. Lahko pa uporabimo različne oblike istega zdravila. Prav tako tudi ne smemo prehitro menjavati zdravil, ker je potreben določen čas, predvsem za protivnetni učinek. Nekateri nesteroidni antirevmatiki, kot je npr.

indometacin, lahko povzročajo neželene učinke na osrednjem živčevju, predvsem vrtoglavico, zato teh zdravil starejšim ne predpisujemo.

Pri bolnikih, ki sodijo v skupino z večjim tveganjem za pojav resnih neželenih učinkov na zgornjih prebavilih: starejši od 65 let, več bolezni, predhodni resni zapleti na zgornjih prebavilih, sočasno jemanje kortikosteroidov, antikoagulantov in aspirina, so zdravila izbire COX-2 selektivni nesteroidni antirevmatiki ali koksibi. Pri bolnikih z anamnezo resnih neželenih učinkov na zgornjih prebavilih (peptične razjede, perforacije, krvavitve), zahteva uporaba katerihkoli nesteroidnih antirevmatikov sočasno jemanje zaviralcev protonske črpalke. Koksibi so praviloma enako učinkoviti kot »klasični« antirevmatiki. Na ledvice in srčno žilni sistem pa imajo podobne neželene učinke, zato jih uporabljamo previdno pri bolnikih s hipertenzijo, kongestivnim srčnim popuščanjem in oslabljenim ledvičnim delovanjem (8).

Antirevmatična mazila

Antirevmatike v obliki mazil uporabljamo v kombinaciji s fizikalnimi postopki zdravljenja ali samostojno pri bolnikih z blagim artritisom, osteoartrozo, zunajsklepnim revmatizmom, ki imajo zaradi spremljajočih drugih bolezni predpisanih že veliko zdravil in ne želijo jemati še dodatnih. Antirevmatična mazila so pri starostnikih zelo priljubljena in so pri zgoraj opisanih boleznih ponavadi tudi kar učinkovita (9).

Sistemski glukokortikoidi

Glukokortikoidi so močna protivnetna in imunomodulirajoča zdravila, ki pa imajo številne neželene učinke, vendar se jim tudi pri starejših z določenimi revmatskimi boleznimi ne moremo vedno izogniti (10). Za zdravljenje revmatične polimialgije in gigantoceličnega arteritisa so zdravila prve izbire. Pri obeh boleznih je njihova dobra učinkovitost istočasno tudi potrditev diagnoze. Poleg tega glukokortikoide pogosto predpišemo starejšim z vnetnimi revmatičnimi boleznimi, kot je starostni revmatoidni artritis in sistemski lupus eritematozus. Pri starejših bolnikih, ki jim uvedemo glukokortikoide, je vedno potrebna sočasna uvedba antiosteoporotičnega

zdravljenja. Pozorni moramo biti tudi na zvišan krvni tlak in sladkorno bolezen, ki sta pogosti bolezni v starosti in se zelo pogosto tudi poslabšata po zdravljenju z glukokortikoidi. Možen zaplet glukokortikoidnega zdravljenja pri starejših je še pojav katarakte, ki sčasoma zahteva operativno zdravljenje. Glukokortikoidi tudi zmanjšujejo odpornost organizma, zato so pogostejše okužbe, ki jih moramo pri starejših energično zdraviti.

Vbrizganje zdravil v sklep

Vbrizganje glukokortikoidov v sklep je indicirano pri hujši vnetni prizadetosti posameznih sklepov in pri osteoartrozi s sklepnim izlivom. Poseg lahko izvajamo kot monoterapijo ali v kombinaciji z drugimi zdravili. Zadnja leta imamo na voljo za vbrizganje v osteoartrotičen kolenski sklep tudi hialuronsko kislino (11), s čimer pa revmatologi nimamo večjih izkušenj.

Protivnetno in protibolečinsko delovanje ima izotopska sinovektomija (vbrizganje ^{90}Yttrium v sklep), ki je dobrodošla predvsem pri starejših, ker je bistveno manj obremenjujoča od kirurškega posega.

Opioidni analgetiki

Opioidne analgetike predpisujemo bolnikom s hujšo revmatsko bolečino, kjer druge oblike protibolečinskega zdravljenja niso uspešne. Uporabljamo tramadol, ki je centralno delujoči opioidni agonist (12). Če tudi tramadol in drugi postopki niso učinkoviti, je indicirana uporaba močnejših opioidov. Pri dajanju močnejših opioidov moramo zdravljenje skrbno nadzorovati ter dokumentirati (13).

OPERACIJSKO ZDRAVLJENJE

Kadar je sklep pri revmatskem bolniku močno spremenjen, kadar niso več uspešni konzervativni ukrepi, je potrebna ortopedska operacija. Operativni poseg zmanjša bolečine in izboljša sklepno funkcijo. Korektivni operativni posegi so možni prav na vseh sklepih. Pri starejših so najpogostejše

artroplastike kolkov in kolen zaradi napredovale osteoartroze. Poleg tega so možne tudi operacije prizadetih kit, kitnih ovojnic, zažemkov živcev. Na hrbtenici so operativni posegi izjema, razen na vratnem delu, kjer zaradi pritiska na živčne korenine včasih odstranijo izrastke in zatrdijo nestabilne predele. Pri starostniku je treba pred operacijo pretehtati morebitna tveganja, upoštevati spremljajoče bolezni in zdravila ter bolnika ustrezno pripraviti na operativni poseg.

ZAKLJUČEK

Zdravljenje revmatske bolečine pri starostnikih se pogosto razlikuje od zdravljenja pri mlajših osebah, ker imajo tudi revmatske bolezni v starosti drugačne poteke in značilnosti. Zgodnje odkrivanje bolezni in ustrezno zdravljenje je še kako pomembno. Pri osteoartrozi večinoma zadostuje simptomatsko protibolečinsko zdravljenje, pri vnetnih revmatičnih in sistemskih vezivnotkivnih boleznih pa moramo zdraviti tudi z diferentnejšimi zdravili, kot so glukokortikoidi in imunomodulirajoča zdravila. Vendar se moramo pri starejših zavedati, da zaradi sprememb v starosti obstoja večja nevarnost za pojavljanje neželenih učinkov po zdravilih, ki so lahko za starejšega bolnika usodni oziroma smrtno nevarni.

Literatura

1. *Goldenberg DL. Chronic pain management. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. Textbook of Rheumatology. 6th ed. WB Saunders Company, Philadelphia, 2000: 753-61.*
2. *Smedstad LM, MH Liang. Psychosocial management of rheumatic diseases. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. Textbook of Rheumatology. 6th ed. WB Saunders Company, Philadelphia, 2000: 729-34.*
3. *McCracken LM. Learning to live with the pain: Acceptance of pain predicts adjustments in persons with chronic pain. Behaviour Research and Therapy 1998; 74: 21-8.*
4. *Woolf Ad et al. Musculosceletal pain in Europe: its impact and a comparison of population and medical perceptions of treatment in eight European countries. Ann Rheum Dis 2004; 63: 342-7.*
5. *Wienberger M, Tierney WM, Cowper PA, Katz BP, Booher PA. Cost-effectiveness of increased telephone contact for patients with osteoarthritis: a randomized, controlled trial. Arthr Rheum 1993; 36: 243–6.*

6. *Senn E. Physical therapy with analgesic effects in inflammatory rheumatic diseases. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 1999; 93: 316-21.*
7. *Schnitzer TJ. Update of ACR guidelines for osteoarthritis: role of the coxibs. J Pain Symptom Management 2002; 23 (4suppl): S24-30; discussion S31-4.*
8. *Praprotnik S. Nesteroidni antirevmatiki-pomen selektivnega zaviranja ciklooksigenaze-2. Novejši pristopi v interni medicini. Zbornik predavanj, Portorož 1997; 58-62.*
9. *Moore RA, Tramer MR, Carroll D, Wiffen PJ, McQuay HJ. Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. BMJ 1998; 316: 333–8.*
10. *Garcia J, Altman RD. Chronic Pain States: Pathophysiology and Medical Therapy. Sem Arthr Rheum 1997; 27: 1-16.*
11. *Kirwan JR, Rankin E. Intra-articular therapy in osteoarthritis. Baillieres Clin Rheumatol 1997; 11: 769–94.*
12. *Reig E. Tramadol in musculoskeletal pain-a survey. Clin Rheumatol 2002; 21 (suppl 1): S9–11.*
13. *Roth SH. A new role for opioids in the treatment of arthritis. Drugs 2002; 62: 255–63.*

UPORABA FIZIKALNIH METOD PRI STAROSTNIKIH

Treatment with Physical Therapy for elderly people

Zmago TURK

Hipoteza: Imamo radi stare slike, staro pohištvo, stare katedrale, staro zlatnino, stare hiše; nimamo pa radi starih ljudi.

Izvleček (Summary)

Referat je posvečen analizi starostnikov in v prvem delu avtor analizira in ugotavlja velik porast starostnikov v Evropi in projekcije le-te do leta 2030, ko se pričakuje četrtina prebivalstva starih nad 65 let. To obdobje življenja zahteva veliko pozornost zdravstvene službe in specifičnost zdravstvenega varstva starostnikov. Posebej poudarja odnos do bolečine pri starostnikih in potrebo po telesni aktivnosti v starostnem obdobju.

V drugem delu analizira odnos starostnikov do bolečine pri akutni in kronični bolečini ter poškodbah. Posebej opozarja hudo poškodbo zloma kolka, zapestja in vretenc, ki nastanejo zaradi ***osteoporotičnih sprememb, neaktivnosti, kardiovaskularnih sprememb in povečane telesne teže****. Predlaga metode fizikalne terapije pri vseh teh poškodbah in specifičnosti zdravljenja le-teh.* ***Degenerativni revmatizem*** *je osnovna bolezen pri starostnikih in je izražena predvsem v obliki osteoartritisa velikih sklepov in* ***vertebralnih ter vertebrogenih sindromov*** *hrbtenice. Tudi pri teh boleznih poudarja avtor potrebnost po telesni aktivnosti –* ***kineziterapiji****, stalni potrebi po povečanju telesne kondicije in poudarja preventivne posege za preprečitev nastanka degenerativnih bolezni. V razpravi zaključi, da predstavljajo starostniki kompleksnost in celovitost rehabilitacijskega programa, ki zahteva timski*

pristop, še posebej v tistem obdobju starostnikov, ko potrebujejo zdravstveno nego. Poudarja potrebo po organiziranosti varovanja starostnikov, tako domestikalno, kakor v institucijah, kot so varovana stanovanja, domovi upokojencev in negovalne bolnišnice. V zaključku zapiše, ***da hipoteza****, da mlajše generacije nimajo rade starih ljudi* ***ne drži****, vendar je potrebno spremeniti odnos do tega obdobja človeškega življenja.*

Ključne besede: *fizikalna terapija, fizikalna medicina, rehabilitacija, starostniki, bolečina*

UVOD

Prebivalci sveta se staramo. Po demografskih projekcijah bo število ljudi starih nad 65 let do leta 2030 naraslo od 20 do 25 %. V sami strukturi starostnikov, ki jih delimo na mlajše in starejše starostnike, je že sedaj približno 40 % starih nad 75 let, v bodočnosti pa računamo, da bo teh ljudi okoli 50 %. Še dolgosežnejše projekcije prikazujejo, da bo leta 2050 7-krat več ljudi starih nad 85 let kot jih je bilo sredi prejšnjega stoletja. Pri tem je potrebno poudariti vedno večjo preživetost ljudi s težkimi okvarami in prizadetostmi, ki jih ohranja pri življenju napredek medicinske in rehabilitacijske tehnologije in znanja. **Rehabilitacijska medicina** je s svojim celostnim pristopom bolj kot vse druge aktualna pri zdravljenju bolezni in sindromov starostnikov. Dokazano je, da veliko pomembnih fizioloških funkcij s starostjo upada. Kljub fiziološko izmerjenim upadom funkcionalnosti organov pa starosti **ne moremo** jemati kot bolezen. Upad načenja obsežno rezervno delovanje organov, ki ne sodi v najožje funkcionalne potrebe, razen v okoliščinah neobičajnega stresa. Zato s kronološko starostjo lahko v najboljšem pomenu le grobo ocenimo pomen teh sprememb. Poleg tega pa znotraj vsake posamezne starostne skupine obstoja cela vrsta razlik med funkcionalnimi sposobnostmi, ki so povezane s starostjo. Najpogostejši problemi v starosti so: demenca, periferne žilne bolezni, urinarna inkontinenca, preležanine in zlomi. Te oblike bolezni ali poškodb zahtevajo pri starostnikih poseben način pristopa **celostne medicine** in tako tudi **celostne rehabilitacije**. Starejši ljudje imajo pogosteje kronične bolečine od mladih, čeprav bolečina ni nekaj normalnega za starost. Akutna bolečina je enako pogosta pri mladih in starejših, samo da jih dojemajo drugače. Najpogostejši vzrok bolečin so revmatske

spremembe. V starosti je občutljivost za bolečino manjša, tako kot slabše slišimo, vidimo, občutimo tudi dotik in druge vrste dražljajev slabše. Bolečinski prag za termične dražljaje, mehanične in druge hladne bolečinske dražljaje je povišan. V starosti se bolečina projicira na večje območje možganske skorje, ki se razteza tudi bolj frontalno in lateralno. Predvidevajo, da je vzrok za to večja razpršenost impulzov dražljaja. Čeprav imajo mladi in stari enako pogosto akutne bolečine, pa starejši z manj neugodja prenašajo različne kirurške posege in akutno bolečinsko draženje (zobobol). Vztrajna in ponavljajoča se bolečina, ki preide v kroničnost, je pogosto združena z depresijo in s socialno izolacijo. Kronična bolečina vpliva tudi na funkcijo, posebno še funkcijo opravljanja dnevnih aktivnosti pri starejših. Starejši ljudje imajo slabšo kondicijo, kar dodatno zmanjša aktivnost, in krog je sklenjen. Starejši ljudje s kronično bolečino so pasivnejši in raje jemljejo analgetike kot pa da bi se skušali sprostiti ter odpraviti bolečino z večjo aktivnostjo, kar je v domeni fizikalne medicine in rehabilitacije. Zato je pomembno, da razvijemo aktivni pristop v zdravstvenem varstvu starostnikov v obliki periodične, sistematične in natančne ugotovitve njihovega zdravstvenega stanja, posebej njihovih subjektivnih doživetij.

S stališča fizikalne medicine in rehabilitacije razlikujemo uporabo fizikalnih metod v preventivnem in kurativnem smislu. **V preventivnem** smislu navajamo predvsem telesno aktivnost, ki zajema vse aktivnosti, s katerimi se človek lahko ukvarja v določeni starostni dobi. Na telesno aktivnost v starosti najbolj vpliva **počutje**, sledi **kronološka starost** in **telesna aktivnost v mladosti**. Najpogostejši vzrok za telesno neaktivnost je slabo zdravje, neaktivna okolica, depresivna stanja. Telesna aktivnost vpliva na zdravljenje in zgodnjo rehabilitacijo pri številnih boleznih in poškodbah in zmanjšuje prizadetost in umrljivost pri starejših ljudeh. Najpogostejša metoda, ki jo uporabljamo v tej dejavnosti s področja fizikalne medicine, je kineziterapija ali terapija z gibanjem. Ko predpišemo telesno aktivnost, moramo določiti intenzivnost, pogostnost in trajanje aktivnosti. Američani so zapisali kratico **VARY**, kar pomeni **V** – variety (aktivnost mora biti raznolika), **A** – association (aktivnost mora biti del vsakdanjega življenja), **R** – reward (nagradimo se s fazo počitka), **Y** – yourself (aktivnost mora biti individualno prilagojena posamezniku). Z redno telesno aktivnostjo zmanjšujemo dejavnike tveganja za številne bolezni in poškodbe. Posebej smo pozorni na povečanost telesne teže, predvsem pa telesnih maščob.

Povečanje telesne mase je v nasprotnem sorazmerju s količino telesne aktivnosti. Telesna aktivnost starejših ljudi je zmanjšana, kakor tudi vid in sluh oz. zmanjšanje vseh čutil. Raziskave so pokazale, da se z leti poleg kostne mase zmanjšuje tudi mišična masa, obseg gibljivosti v sklepih in hrbtenici, vse to pa zmanjšuje funkcionalno sposobnost gibal. Zato so bolezni in poškodbe gibal najpogostejše težave, ki pripeljejo starostnika v zdravniško ambulanto.

BOLEČINA PRI STAROSTNIKIH IN UPORABA FIZIKALNIH PROCEDUR

V programu zdravljenja bolezni starostnikov, predvsem gibalnega sistema razlikujemo znotraj fiziatrije uporabo fizikalnih metod pri **akutni bolečini** in uporaba fizikalnih metod pri **kronični bolečini**. Nadalje razlikujemo uporabo fizikalnih metod, ki se lahko uporabljajo zgolj v stacioniranih ustanovah in domestikalno uporabo fizikalnih metod oz. pripomočkov, ki jih lahko starejši ljudje sami uporabijo pri svojem samozdravljenju.

Večina starostnikov prenaša bolečino strpno, običajno je ta bolečina vezana tudi na nesigurnost in skrb za zdravje v bodočnosti. Najpogostejša bolečina, ki privede starostnika v akutno ambulanto travmatološke ali fiziatrične smeri, so **padci. Padci** se običajno zgodijo v neprimerno opremljenem bivalnem prostoru (kopalnica, spalnica), polno arhitektonskih barier, preprog, lakiranega parketa in stopnic. Najpogostejši padci pri starostnikih so v zgodnjih jutranjih urah in se procentualno zgodijo največ v kopalnici. Najpogostejša in najresnejša poškodba je zlom **stegneničnega vratu**, od katerih okoli 20 % zloma konča s smrtjo. Največja nevarnost po zlomu je komplikacija kirurške oskrbe, predvsem pa nepokretnost, ko prihaja do zapletov na dihalih, ožilju, prebavilih, sečilih, okostju in pogosto trombemboličnih zapletov. Zlom stegneničnega vratu zahteva urgentno hospitalizacijo in zgodnjo medicinsko rehabilitacijo v postelji, predvsem pri varovanju obstoječih vitalnih funkcij. **Poznejša** rehabilitacija se vrši s pomočjo kineziterapije in analgetične elektroterapije. Običajno se zdravljenje stegneničnega vratu pri starostniku konča z vstavljanjem umetnega kolka – endoprotezo, kar zahteva poseben pristop rehabilitaciji. Predvsem je potrebno pri pacientu oceniti rehabilitacijski potencial, na podlagi tega vključiti posamezne metode fizikalne terapije, kot so

kineziterapija, hidroterapija, obremenilni testi, antiedematozno fizioterapijo. Pri uporabi **hidroterapije** – terapije v bazenih ali kadeh je potrebno biti posebno pozoren na možne komplikacije pri žilnih spremembah in kardiovaskularnih boleznih. Zaradi varčevalnih ukrepov slovenskih zavarovalnic je napotitev starostnikov na zdraviliško zdravljenje vedno redkejša, zato je izredno pomembno ugotoviti, v kakšno okolje bo odpuščen starostnik in kako se bo nadaljevalo njegovo zdravljenje (domestikalno okolje, varovana stanovanja, dom upokojencev, negovalne bolnišnice).

Pogosta poškodba na gibalnem sistemu je **zlom podlahtnih kosti** (fractura radii loco typico). Zdravljenje je glede na poškodbo možno operativno, vendar se običajno pri starostnikih izvaja na konzervativni način z imobilizacijo 6 tednov. Pri starejših ljudeh je potrebno biti posebej pozoren na možne zaplete, ki nastanejo zaradi motene cirkulacije ob imobilizaciji (Sudeckova bolezen), kar izredno otežuje zdravljenje in rehabilitacijo poškodbe. Po odstranitvi mavca je potrebna intenzivna kineziterapija, analgetska terapija, krioterapija (hlajenje), predvsem pa ciljne vaje za razgibanje zapestja in prstov. Rehabilitacija po poškodbi traja približno dva do tri mesece. Pogosta poškodba pri starostnikih je tudi prelom **nadlahtnice v področju** ramenskega sklepa. Tudi ta se običajno zdravi konzervativno, predvsem s kineziterapijo, razgibavanjem in analgetično terapijo. Tukaj poskušamo doseči predvsem funkcionalno stanje ramenskega sklepa, ki omogoča posebno nego starostnikov. Pogosto poškodba pri starejših ljudeh, predvsem pri ženskah, je prelom **posameznih vretenc**, običajno so to **kompresivnega tipa**, nastale po osteoporotičnih spremembah ali drugih sistemskih boleznih. Nastanejo običajno pri padcu na zadnjico brez opore, pri fiksiranih zgornjih ekstremitetah (gospodinjska dela, umivanje, čiščenje in podobno). Glede na način preloma običajno zdravljenje poteka konzervativno, po potrebi je pa seveda nujno tudi operativno zdravljenje, predvsem pri nevroloških izpadih. Pri zdravljenju teh poškodb uporabimo vse metode fizikalne terapije: kineziterapija, hidroterapija, krioterapija, predvsem pa ciljano jačanje mišic medeničnega obroča in učenje načina življenja starostnika po tej poškodbi. Starostnika privedejo v ambulanto akutnega tipa tudi posamezne akutne bolečine, ki nastanejo zaradi entenzopatičnih sprememb na nasadiščih kit in mišic v posameznih sklepih (rama, komolec, koleno, gleženj). Takšne poškodbe zdravimo z metodami fizikalne terapije v smislu analgezije (DD tokovi, IF tokovi), uporabljamo UZ energijo ter magnetno nizkofrekventno terapijo.

Običajno fiziatri zdravimo takšno bolečino z lokalno infiltracijo zdravil, ki pa morajo biti ciljano in varovano aplicirane, zavedajoč se vseh zapletov pri takšnih zdravilih, posebej še pri starostnikih, ki imajo kronične bolezni.

Starostniki obiskujejo ambulanto fiziatra ali revmatologa skoraj v polovici primerov zaradi nastanka **degenerativnih sprememb** na gibalnem sistemu. Pri degenerativnih spremembah na gibalnem sistemu razlikujemo med tistimi, ki nastajajo **lokalno** v posameznih sklepih in **sistemske** revmatične bolezni. **Sistemske revmatične bolezni** (revmatoidni artritis, lupus eritematodes in slično) zahtevajo natančno internistično revmatološko obravnavo, medtem ko so degenerativne spremembe sklepov in hrbtenice domena fiziatrične in rehabilitacijske službe. Običajno pri starostnikih prihaja do izrabe sklepov (kolki, kolena, zapestje), ki nastanejo zaradi degenerativnih sprememb v samem sklepu. V starosti prihaja do zmanjšanja artikularnih površin, do izgube hrustančnih mas in do biomehanskih sprememb, kar dodatno povzroča bolečine na posameznem sklepu. Te spremembe smo doslej imenovali artroze, vendar jih v zadnjem času imenujemo osteoartritisi in jih kvalificiramo kot poseben način vnetnih sprememb v sklepih.

Še posebej pogosto so izpostavljene kronične bolečine pri starostnikih v vratnem, križnem in prsnem delu hrbtenice, kjer diferenciramo **cervikocefalne, cervikobrahialne**, **torakalne**, **lumbalne in lumbosakralne sindrome**. Pod to entiteto razumemo kronične bolečine v posameznih delih hrbtenice, ki ostajajo vezane na segment in jih imenujemo vertebralne sindrome. Če te bolečine izžarevajo v posamezne projekcije Headovih zon ali nevroloških poti, jih imenujemo vertebrogeni sindromi. **Na vratu** poznamo tri vrste sindromov, in sicer cervikocefalni sindromi z bolečinami v področju zatilja in so običajno povzročeni zaradi težjih degenerativnih sprememb zgornjega dela vratne hrbtenice. Zdravimo jih z metodami fizikalne terapije (elektroterapija, magnetoterapija), predvsem pa z metodami kineziterapije (ciljano projiciranih vaj za vratno hrbtenico). Pogosto uporabljamo tudi manualno medicino (manipulacijo) vratnih vretenc, vendar menimo, da je takšna terapija izključno v rokah strogo educiranega zdravnika, saj so lahko komplikacije in zapleti usodni za starostnika. Še posebej je potrebno pri tej terapiji eksaktno poznavanje rentgenske in druge moderne diagnostike. **Cervikobrahialni sindromi** so najpogostejši sindrom pri ženskah v zgodnji

starosti in se projecirajo v obliki bolečin in draženja v področju obeh zgornjih okončin. Pri tem uporabljamo skoraj vse metode fizikalne terapije, kjer dosežemo poboljšano cirkulacijo, poboljšano vaskularizacijo in analgetični učinek. Osnovna terapija pri teh vertebralnih in vertebrogenih sindromih je **kineziterapija**, kar pomeni ciljana izdelava programa, po možnosti individualno za posameznega starostnika. V primeru akutnih bolečin tako v križu kot v vratu uporabljamo lokalne infiltracije, predvsem z anestetiki in v manjši obliki z glukokortikoidi. Posebej je potrebno poudariti preventivno preprečitev nastanka vertebralnih in vertebrogenih sindromov s prilagoditvijo bivalnih prostorov, predvsem počivališč (postelja, vzglavnik, ležišče), prostor počitka (gledanje televizije) in drugih vedenj o obremenitvi hrbtenice pri posameznih naporih. Iz tega razloga smo izdelali **posebne šole za hrbteničarje**, kjer poskušamo educirati bolnika starostnika po njegovih zmožnostih in načinih izvajanja vaj, ki jih mora doma redno izvajati. Tukaj tudi educiramo starostnika v njegovi zmogljivosti pri športnih aktivnostih. Posebej jih opozarjamo na možnost preobremenitve kot možen vzrok za poškodbe in okvare lokomotornega sistema pri rekreativnih športnikih. Artrotične oz. osteoartritične spremembe velikih sklepov, kot so kolki, kolena in gležnji zdravimo z metodami analgetične fizikalne terapije (visokofrekventno obsevanje, elektroterapija, magnetoterapija, ultrazvok), s katerimi poskušamo doseči poboljšanje prekrvitve v dotičnem sklepu. Pri teh terapijah moramo posebno pozornost posvetiti kontraindikacijam pri uporabi takšnih fizikalnih procedur (varice, vnetje, zastoj), kar bi lahko poslabšalo bolnikovo zdravstveno stanje.

RAZPRAVA

Starostniki predstavljajo skoraj polovico obremenitev ambulant fiziatričnega in rehabilitacijskega tima. Predvsem v rehabilitaciji pri starostniku uporabljamo sistem pravila treh »**K**« (kar pomeni, da mora biti rehabilitacija **K**OORDINIRANA, **K**ONTINUIRANA IN **K**OMPLEKSNA). Fizikalne terapije so samo pripomočki v kompleksu zdravljenja bolezni starostnikov, predvsem na gibalnem sistemu, kakor tudi pri metodah zgodnje medicinske rehabilitacije po poškodbah. Še posebej so oblike fizikalne medicine lahko uporabne v preventivnem smislu pri preprečevanju bolezni in poškodb pri starostnikih, vendar morajo biti ti programi timsko zastavljeni, kjer se upošteva funkcionalna, psihična in telesna sposobnost starostnika. V

Sloveniji uvajamo v kompleksno varovanje starostnikov v varovanih stanovanjih in domu upokojencev fizioterapevtsko in rehabilitacijsko službo, ki kontinuirano vzdržuje kondicijo starostnikov v takšnih institucijah ter nemudoma odreagira na spremenjeno zdravstveno stanje starostnikov. Pomanjkljivo je domestikalno zdravstveno varstvo starostnikov na tem področju, uvajanje fizioterapevtskega in zdravniškega nadzora na domu ter organiziranost rekreativnega športa ter telesne aktivnosti za starostnike, ki prebivajo v svojem okolju. Menimo, da je oskrba starostnikov v zdravstveni negi na področju medicinske rehabilitacije »conditio sine quanon«, ki se mora projecirati na vseh ravneh zdravstvenega varstva, tako na osnovnem, sekundarnem zdravstvenem varstvu in nenazadnje tudi v tercialni dejavnosti, kjer se formirajo doktrine za zavarovanje starostnikov, ki postajajo del našega vsakdanjega življenja.

ZAKLJUČEK

Odnos do starostnikov je skozi vso obdobje obstanka človeštva v različnih obdobjih in na različnih krajih drugačen. Skupno pa jim je to, da je s starostjo povezan **sinonim modrosti, izkušenj in pameti na eni strani ter boleznijo, deformiranostjo, sivolasostjo, slabšo gibljivostjo na drugi strani**. Starost ima posebno duševno noto, ki jo je potrebno upoštevati, negovati in spoštovati. Zato smo dolžni v tem obdobju človeškega življenja posvetiti veliko pozornost, predvsem pri varovanju njegovega fizičnega in duševnega zdravja. Samo tako lahko pričakujemo, da bodo zanamci cenili naše delo, naš trud in naša znanja in le-te uporabili za nas, ko bomo prišli, če bomo v obdobje, ki jo kruto imenujemo **starost**. Menimo, da hipoteza, da nimamo radi starih ljudi, ne drži, vendar je potrebno temu obdobju življenja posvetiti vsaj enako pozornost, kot jo posvečamo antikvitetam.

Literatura

1. *DeVries, H. (1978). Physiologie effects of an exercise training regimen upon aged man aged 52-88. Journal of Fgerontology, 25, 325-36.*
2. *Robinson S. (1938) Experimental studies of physical fitness in relation to age. Arbeits physiologie, 4, 251-323.*
3. *Spirduso, W.W., & Clifford, P. (1978). Replication of age and physical activity effects on reaction and movement time. Jorunal of Gerontology, 33, 26-30.*
4. *Andrews K. Rehabilitation of conditions associated with aold age. Int Rehabil Med 1985; 7:125-9.*
5. *Gibson SJ, Katz B, Corran TM, Farrell MJ. Pain in older persons. Disability and rehabilitation 1994; 16:127-39.*
6. *Trickey F, Maltais D, Gosselin C, Robitaille Y. Adapting older persons' homes to promote independence. Physical and Occupational Therapy in Geriatrics 1993; 12: 1-14.*
7. *Hong CZ,Tobis JS. Physiatric rehabilitation and maintenance of the geriatric patients. V: Kottke FJ, Lehman JF, krusen's handbook of physical medicine and rehabilitation. London. WB Sauders 1990; 1209.*
8. *Thorngen KG. Fractures in older persons. Disability and rehabilitation 1994; 16: 119-26.*
9. *Kresal F, Marko M. Fizioterapevtska obravnava bolnika po zlomu kolka. V. simpozij fizioterapevtov Slovenije. Zbornik predavanj. Ljubljana 1999; 89-92.*
10. *Demšar A. Rehabilitacija starostnikov po tipičnih zlomih zaradi osteoporoze. X. Dnevi rehabilitacijske medicine – Rehabilitacijska medicina v starosti. Zbornik predavanj. Ljubljana 1999; 167-76.*
11. *Demšar A. Rehabilitacija bolnikov z osteoporozo. Zlomi zaradi osteoporoze. Celje – služba za raziskovalno delo in izobraževanje splošne bolnišnice (Ljubljana). Društvo travmatologov Slovenije. 1999; 121-38.*

UPORABA OPIOIDNIH ANALGETIKOV PRI STAROSTNIKIH

Nevenka Krčevski Škvarč

Izvleček

Opioidi so osnovno farmakološko sredstvo za lajšanje močne bolečine. Izbiramo jih glede na njihove farmakološke lastnosti in značilnosti bolnika. V klinični praksi opažamo zelo velike medosebnostne razlike v potrebi po odmerku opioida za doseganje analgetičnega učinka in pri pojavljanju neželenih učinkov te skupine zdravil.

Pri starostnikih na klinični učinek opioidov ob spremembah farmakokinetike in farmakodinamike zaradi starostnih telesnih sprememb vplivajo tudi mentalno stanje, osebnostne karakteristike, socialno in etnično-kulturno ozadje.

Normalni fiziološki procesi staranja vplivajo na koncentracijo zdravila v plazmi in klinične učinke določene koncentracijo zdravila. Na klinične učinke opioidov pri starostniku vplivajo tudi sočasne bolezni in zdravljenja le-teh.

UVOD

Farmakoterapija pri starostnikih predstavlja specialni problem. Zato mora vedno biti le del multidisciplinarnega pristopa, pri katerem maksimalno koristimo aditivne in senergistične učinke zdravil in vse druge nefarmakološke principe zdravljenja bolečine (1).

Opioidi so glavne učinkovine za farmakološko lajšanje hude bolečine (tabela 1). Razlike v afiniteti za opioidni receptor med različnimi opioidnimi učinkovinami niso takšne, da bi lahko vplivale na njihove farmakodinamske razlike. Bolj pomembna je spremenljivost v njihovih fizikalno-kemičnih in farmakokinetičnih lastnostih, ki vplivajo na njihovo razpoložljivost v ciljnih strukturah v osrednjem živčnem sistemu (tabela 2, 3) (2,3).

Opioidi so slabe baze in so pri normalni telesni kislosti prisotni v ionizirani in neionizirani formi. Količina albumina in $\alpha 1$ kislega glikoproteina odreja biološko razpoložljivost prostega, neioniziranega dela opioidnega odmerka. Ta difuzibilna količina učinkovine prehaja krvno-možgansko bariero v odvisnosti od topljivosti v maščobah in od koncentracijskega gradienta. V možganih je vezava na receptor odvisna od afinitete zdravila do receptorja in razsežnosti vezave učinkovine na druga mesta. Tako hidrofilni morfin prehaja krvno-možgansko bariero počasi, vendar njegova slaba topnost v maščobah omogoča dostop do receptorja veliki količini učinkovine.

Tabela 1. *Opioidni analgetiki (8).*

	p.o.	i.m.	Razpolovni čas (ure)	Trajanje (ure)	
Morfin	20-30	10	2-3	2-4	Standard za primerjanje
Morfin s počasnim sproščanjem	20-30		2-3	8-12	Različne formulacije niso bioekvivalentne
Oksikodon	20		2-3	3-4	Za blago do hudo bolečino
Oksikodon s počasnim sproščanjem	20		2-3	8-12	
Hidromorfon	7,5	1,5	2-3	2-4	Koristen za podkožno infuzijo
Metadon	20	10	12-190	4-12	Toksičnost se lahko izpolni z zamikom, pozor pri starejših
Meperidin	300	75	2-3	2-4	Toksičnost aktivnega metabolita
Oksimorfon	10	1	2-3	2-4	Rektalna in parenteralna oblika
Levorfanol	4	2	12-15	4-6	Dolg razpolovni čas, pozor pri starejših
Fentanil			7-12		Lahko se uporabi za kontinuirano i.v. ali podkožno infuzijo: 100μg/h=2mg/h MO
Fentanil, transdermalno				48-72 h	

Tabela 2. *Farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti opioidov (2).*

V_c = volumen centralnega kompartmenta, V_{dss} = volumen prerazporeditve, Cl_m = presnovni očistek, $T_{1/2}\beta$ = razpolovni čas, $T_{1/2}k$ = ravnovesni razpolovni čas med koncentracijo v plazmi in v možganih.

Opioid	Intravensko razmerje potentnosti	V_c(l)	V_{dss} (l)	Cl_m(l/min)	$T_{1/2}\beta$(h)	$T_{1/2}k$(min)
Morfin	1	23	224	1,05	1,4-4	30
Petidin	0,53	88	305	1,02	3-7	
Fentanil	292	13	335	0,6	2-5	6,4
Alfentanil	73	4,1	34	0,36	1,3-3,3	0,9
Sufentanil	4521	14	339	0,92	2,5-4	6,2

Tabela 3. *Difuzija opioidov v možgane (2).*

Fu = del odmerka, ki ni vezan na beljakovine, F = neionizirani del odmerka, F dif = del, ki prehaja v možgane, Vc = volumen centralnega kompartmenta, MEAC = minimalna učinkovita analgetična koncentracija.
Fdif = (Fu X F neioniziran)100
Difuzijski indeks = (F dif X liposolubilnost)Vc.

	Morfin	Petidin	Alfentanil	Fentanil	Sufentanil
pKa	7,9	8,5	6,5	8,4	8
Fu (%)	70	30	9	16	7
F neioniziran (%)	23	7,4	89	9	20
Fdif (%)	16	2,2	8	1,4	1,4
Vc (l)	23	88	4,1	13	14
Oktanol/voda razdelitveni koeficient	6	525	128	813	1778
Difuzijski indeks	4	13	250	88	178
MEAC (ng/ml)	15-40	455	40-60	0,6-1	0,03-0,04

Čeprav so farmakokinetične lastnosti morfina, petidina in fentanila podobne, je razlika med posameznimi bolniki tako velika, da se ne moremo ravnati po strogi shemi navodil za njihovo uporabo.

Glavni dejavniki, ki odrejajo opioidni učinek in s strani bolnika so starost, spol, psihološka stiska, prejšnja uporaba opioidov in prisotnost kognitivnih motenj (4).

Starostniki so bolj občutljivi na opioidne analgetike. Doživljajo več neželenih učinkov zaradi višjih koncentracij zdravila v plazmi in daljšega delovanje zdravila. Opioidno naivni bolniki so bolj občutljivi tudi na pojave motenj zavesti in dihanja. Ti pojavi so rezultat sprememb v presnavljanju in prerazporeditvi ter izločanju zdravila.

Starejši nasplošno imajo za 35–48 % več maščobnega tkiva zaradi upadanja mišične telesne mase in 10–20 % manj telesne vode. Delovanje jeter in ledvic je slabše, zato je zmanjšana presnova in glomerularna filtracija. Opioidi starostnikom lahko povzročajo kognitivno, nevrološko in duševno disfunkcijo skozi slabo definirane mehanizme, ki delno vključujejo tudi akumulacijo biološko aktivnih presnovkov.

Pri odmerjanju opioidov se ne smemo ozirati samo na analgetični, kognitivni in duševni učinek, temveč tudi na povzročanje drugih neželenih učinkov. Možna retenca urina je posebej problem pri bolnikih s hipertrofijo prostate. Zaprtje lahko pripelje do zapore črevesja. Respiratorna depresija je zelo resen zaplet, ki se pogosteje pojavi pri že respiratorno ogroženih starostnikih.

FARMAKOKINETIKA IN FARMAKODINAMIKA PRI STARANJU

Na farmakoterapijo pri starostnikih vpliva upadanje terapevtskega indeksa za večino zdravil. To je predvsem pomembno zaradi pojava neželenih učinkov, ki se pri starejših pojavljajo 2-3-krat pogosteje kot v drugih starostnih skupinah, oziroma v 10–25 %. Večje tveganje je združeno s spolom, velikostjo telesa, zmanjšanjem funkcije ledvic in jeter in z uporabo drugih zdravil. Razen možnosti medsebojnega učinka med zdravili, je pri starejših dodatni problem lahko v nerazumevanju in izogibanju predpisanem načinu uporabe zdravil (5,6).

Fiziološke spremembe pri staranju spremenijo farmakokinetiko opioidov in številnih drugih zdravil.

Absorpcija je pri starostnikih lahko spremenjena zaradi zvišanja pH želodčnega soka, zmanjšanja površine želodca, zmanjšanja krvnega pretoka v črevesju in zmanjšane želodčno-črevesne motilitete. Pogosto absorpcija ni motena, ker se večina zdravil pasivno absorbira iz ozkega črevesja.

Distribucija zdravil je v starosti spremenjena zaradi zmanjšana telesne mišične mase in zvišanja maščobnega tkiva, zmanjšanja celotne vode v telesu in sprememb v koncentraciji krvnih beljakovin. Zato je volumen distribucije v maščobah topnih zdravil zvišan, za hidrofilna zdravila pa je znižan. Iz kliničnega vidika je to najpomembnejše za aplikacijo enkratnega odmerka morfina, ki je hidrofilen in zato je možno doseganje previsoke maksimalne koncentracije v plazmi in podaljšan učinek.

Fiziološko upadanje albumina in drugih plazemskih beljakovin pri starejših lahko povzroči večjo količino prostega zdravila v krvi in večjo prodiranje v osrednji živčni sistem s posledičnim zvišanjem analgetičnega učinka in večjega pojava neželenih učinkov.

Presnova se s staranjem spreminja zaradi zmanjšanja jetrne funkcije. Zaradi tega so lahko v plazmi zvišane koncentracije zdravila in njegovih aktivnih presnovkov (7).

Na jetrno funkcijo presnove lahko vplivajo zunanji dejavniki, kot so kajenje in sočasna uporaba drugih zdravil.

Ni dokazov, da bi staranje vplivalo na druge procese presnove izven jeter.

Izločanje je pri starostnikih zmanjšano, ne glede če se očiščenje dogaja v jetrih ali ledvici. Klinično to pomeni, da lahko ima zdravilo z visokim jetrnim očistkom večjo peroralno biološko razpoložljivost zaradi zmanjšanja prve presnove v jetrih, in da zdravilo z visokim ledvičnim očistkom lahko doseže višjo koncentracijo v plazmi in podaljšano delovanje.

Medsebojno delovanje zdravila in bolezni

Bolezni, ki prizadenejo starostnike, lahko vplivajo na absorpcijo, distribucijo, presnavljanje in izločanje zdravila. Kongestivna srčna bolezen in kronična bolezen jeter zmanjšata jetrni krvni pretok in zvišata možnost toksičnih učinkov zdravila. Bolezenska stanja lahko vplivajo tudi na farmakodinamske interakcije. Tako imajo dementni starejši zaradi uporabe opioidov večjo možnost pojava somnolence in kognitivne prizadetosti.

Medsebojno delovanje opioidov in drugih zdravil

Sočasna uporaba nekaterih zdravil lahko močno vpliva na učinek opioidov. Fenitoin in fenobarbiton zvišata presnovni očistek fentanila, sufentanila in petidina. Cimetidin zniža presnovni očistek teh zdravil. Cimetidin zavira jetrno oksidativno presnovo, ne pa glukuronidacijo, ki je osnovna za presnavljanje morfina.

Spremembe, povezane s staranjem, v farmakologiji opioidov

Raziskav o vplivu staranja na framakokinetiko in farmakodinamiko opioidov ni veliko, vendar vse potrjujejo, da enaki odmerki opioida povzročajo pri starostniku večjo plazemsko koncentracijo kot pri mlajših odraslih osebah (8). Razlogi so v manjšem volumnu distribucije in zmanjšanem očistku. Za učinkovine s počasnim sproščanjem (oksikodon in fentanil) niso ugotovili značajnih odstopanj koncentracije v plazmi.

Izbira opioida

Osnovna načela zdravljenja z opioidi so enaki za vse starostne skupine. Obsegajo natančno oceno bolnikovega stanja in same bolečine ter vpliv bolečine na bolnikovo kakovost življenja. Opioide izbiramo po analgetični lestvici glede na jakost in kakovost bolečine.

Za lajšanje srednje močne bolečine je bil dolgo izbirno sredstvo kodein. Kodein v visokem odstotku povzroča neželene učinke v prebavilih, zlasti v odmerku več kot 1,5 mg/kg (9). Danes imamo za srednje močno bolečino na razpolago hidrokodon, ki povzroča nekoliko manj neželenih učinkov v prebavilih, dihidrokodein, propoksifen in oksikodon.

Za hudo bolečino je prototip izbirnega sredstva morfin, vendar imamo na razpolago tudi hidromorfon, oksikodon, levorfanol, fentanil in metadon.

Pri starostnikih lahko pride do kopičenja morfinskega aktivnega presnovka morfin-6-glukuronida, zato se kot varnejša izbira priporočajo opioidi, ki nimajo aktivnih metabolitov, predvsem hidromorfon in oksikodon. Aktivne presnovke imajo tudi petidin, sufentanil in tramadol.

Učinkovine v formulacijah s počasnim sproščanjem, morfin in fentanil, so primerne za starejše bolnike, če ti nimajo potrebe po hitrejšem zviševanju odmerka. Absorpcija transdermalnega fentanila pri starostnikih zna biti nepredvidljiva.

Piritramid ima 75 % morfinske moči. Njegova dipiperidinska struktura je odgovorna za manjšo klinično pojavnost slabosti in bruhanja, zaprtja in respiratorne depresije.

Metadon, ki ima zelo dobro topnost v maščobah in dolgo razpolovno dobo, se pri starostnikih težje uporablja.

Meperidin je neprimeren za starostnike zaradi aktivnega metabolita normeperidina, ki ima zelo močni dražilni učinek v osrednjem živčnem sistemu.

Učinkovine z agonistično-antagonističnim učinkom niso primerne, ker pogosto povzročajo delirantno stanje.

Kriteriji za izbiro načina vnosa opioidnih analgetikov so pri starostnikih enaki kot za druge starostne skupine (8,10).

Pri starostnikih se priporoča počasnejša titracija z manjšim odmerkom opioida, in sicer po dveh urah po administraciji zdravila skozi usta in 30–60

minut po parenteralni aplikaciji. Rešilni odmerki tudi morajo biti manjši od splošno priporočanih 5–15 % dnevnega odmerka in v večjih presledkih.

Sprotno lajšanje neželenih učinkov je v tej starostni skupini posebej pomembno.

ZAKLJUČEK

Starostniki pogosteje doživljajo bolečino in pogosto potrebujejo tudi farmakološko lajšanje bolečine z opioidi. Predstavljajo občutljivo skupino za uporabo teh zdravil. S poznavanjem fiziologije staranja, posameznih opioidnih učinkovin in vsakega posameznega starejšega bolnika lahko opioidne učinkovine uporabljamo varno in učinkovito.

Literatura

1. *Gagliese L, Melzak R. Chronic pain in elderly people. Pain 1997; 70: 3-14.*
2. *Camu F, Vanlersberghe C. Pharmacology of systemic analgesics. Best practise and Research Clinical Anesthesiology 2002; 16: 475-80.*
3. *Kalso E, McQuay HJ, Wiesenfeld-Hallin Z. Opioid sensitivity of chronic noncancer pain. Progress in pain Management vol 14. Seattle:IASP Press, 1999: 97-128.*
4. *Portenoy RK. Opioid therapy for chronic nonmalignant pain:current status. In:Pharmacological approaches to the treatment of chronic pain:new concepts and critical issues. Eds Fields HL, Liebeskind JC. Progress in pain research and management, vol 1.Seattle: IASP Press,1994: 247-87.*
5. *Taylor EK, Petty D, Goldstein R, Raynor DK. Pain relief in the elderly:are we doing enough? Int J Pharm Pract 2002; 10: R26.*
6. *Meistelman C. Pharmacology in the elderly. In:Refresher Course Lectures. Brussels: Euronean Society of Anesthesiologists, 2002: 193-8.*
7. *Tiseo PJ, Thaler HT, Lapin J et al. Morphine-6-glucuronide concentrations and opioid-related side effects:a survey in cancr patients. Pain 1995; 61: 47-54.*
8. *Ferrell BR, Ferrell BA. Pain in the elderly. Seattle:IASP Press, 1996: 21-34.*
9. *Caracci G. The use of opioid analgesics in the elderly.Clin Geriatr 2003; 11: 18-21.*
10. *Auburn F, Bunge D, Langeron O et al. Postoperative morphine consumption in the elderly patient. Anesthesiology 2003; 99: 160-5.*

POMOŽNI (ADJUVANTNI) ANALGETIKI

Mensur Salihović

UVOD

Pod pojmom klasični analgetiki razumemo opioide in protivnetna nesteroidna zdravila (PVNZ). Enkratna lastnost teh zdravil je, da olajšajo bolečino v nekaj minutah oz. urah in to jih opredeljuje kot analgetike. Za srednje močno in močno bolečino uporabljamo opioide. NPVZ uporabljamo pri osteoartritisu in revmatoidnem artritisu skupaj z opioidi pri srednje močni ali močni kronični ter akutni bolečini.

Obstajajo številna zdravila, ki jih uporabljamo pri lajšanju bolečine, ki so primarno registrirana za neko drugo bolezen, ne pa za zdravljenje bolečine. Pravimo jim pomožni (adjuvantni) analgetiki. Večinoma so registrirana za zdravljenje epilepsije, depresije, srčne aritmije. Uporabljamo jih, ko klasični analgetiki in / ali metode lajšanja bolečine ne dosežejo zadovoljivega učinka. Značilno delujejo šele po daljši uporabi, kar pomeni, da lahko opazimo učinek šele po nekaj dneh ali celo tednih. Najbolj pomembni so: ciklični antidepresivi, SSRI inhibitorji, MAO inhibitorji, blokatorji Na-kanalčkov, GABA-ergiki, benzodiazepini, α-adrenergiki.

Pri odločanju za uporabo dodatnih analgetikov pričakujemo zadovoljivo sodelovanje bolnika in mu podamo ustrezno pojasnilo. Preveriti moramo tudi trenutno uporabljana zdravila in možne interakcije z nameravanim zdravilom. Skrbno spremljamo pojav stranskih in neželenih učinkov, njihov vpliv na zdravljenje ter na bolnika. Pri starejših pričakujemo pri enakem uporabljenem odmerku hitrejše doseganje vrha koncentracije, daljši učinek oz. daljši razpolovni čas. Splošno pravilo je, da ta zdravila pri starejših bolnikih uvajamo postopno, prav tako postopno, ko je to potrebno, prenehamo z uporabo. Pri tem odmerjanju se praviloma ustavimo pri najnižjem terapevtskem odmerku. Včasih uporaben oz. koristen stranski

učinek, kot je na primer sedativen pri tricikličnih antidepresivih, ne odtehta tveganja zaradi padca, zmanjšanja kognitivnih zmogljivosti in zaprtja. Raziskav o uporabi analgetikov na sploh je pri starejših zelo malo, ker praviloma starejše od 65 let izločijo iz raziskave (2,3). Takih raziskav, ki se ukvarjajo z dodatnimi analgetiki, pa je še veliko manj.

V zadnjih letih se uporaba zdravil ravna skladno z vedenjem o mehanizmih, ki so odgovorni za nastanek in vzdrževanje bolečine, kar pomeni ustvarjanje klasifikacije »bolečinskih« bolezni po mehanizmih patogeneze bolečine (4). Vsekakor je možen cilj ugotoviti, kateri mehanizem je pri posameznem bolniku odgovoren za bolečino, in tja usmeriti specifično zdravljenje, kar pomeni, da dobimo tako priložnost, da damo zdravilo z znanim mehanizmom delovanja. Ta mehanizem naj bi se dobro prekrival z okvaro funkcije. Pri tej bolečini naj bi tudi dovolj dobro poznali patogenetski mehanizem. Odpira se možnost združevanja zdravil, skladno z mehanizmom delovanja in patogenetskim mehanizmom bolezni (4). Kjer bomo imeli več zdravil z istim mehanizmom delovanja in potrebo po dolgotrajnem zdravljenju, bomo lahko izmenično uporabljali zdravila in se tako izognili toleranci ali stranskim učinkom, ki jih bolnik slabo prenaša.

NEKATERE POSEBNOSTI UPORABE ZDRAVIL PRI STAROSTNIKIH

Uporaba vseh zdravil je največja pri starejših bolnikih in to velja tudi za pomožne analgetike (1–4). Kljub temu je malo raziskav, ki se ukvarjajo z uporabo pomožnih analgetikov pri starejših bolnikih. Starostne spremembe so strukturno-anatomske ter funkcionalne, kar se odraža pri farmakokinetiki in farmakodinamiki zdravil. Med skopimi podatki o farmakodinamiki zdravil pri starostnikih je najbolj zgovoren ta, da je učinek psihotropnih zdravil (tudi antidepresivov) pri starostnikih močnejši pri vsaki izmerjeni koncentraciji zdravila v serumu (2). Tudi farmakokinetika starejših bolnikov je pomanjkljivo raziskana, ker se farmakokinetske raziskave, tako v zgodnji kliničnofarmakološki raziskavi kot tudi pri določanju bioekvalence zdravil, izvajajo le pri mlajših osebah, ki so večinoma zdravi prostovoljci (2,3). Nekatere spremembe pa so splošnega pomena.

Zmanjšanje obsega apsorpcije se pojavi:
- zaradi povečanega ph-ja želodčnega soka;
- zaradi izrazitega zmanjšanja krvnega pretoka skozi črevesje;
- zaradi zmanjšanja števila apsorpcijskih celic in izgube apsorpcijske funkcije pri delu preostalih;
- zaradi pogostejših pojav divertiklov v dvanajstniku in tankem črevesu – bakterijske kolonije in malapsorpcija;
- zaradi zmanjšanja motilitete prebavnega sistema se apsorpcija nekoliko poveča;
- zaradi zmanjšanja pretoka krvi v podkožnem tkivu in korneumu lahko pride do hitrejšega prehoda polarnih molekul skozi kožo – transdermalni pripravki (klonidin).

Vsekakor so najpomembnejše spremembe v porazdelitvi in eliminaciji. Naslednji dejavniki lahko vplivajo na porazdelitev zdravil: zmanjšanje telesne teže, zmanjšanje količine funkcionalnega tkiva ter povečanje količine maščob, zmanjšanje količine telesne vode, zmanjšanje koncentracije albumina v plazmi in povečanje koncentracije globulina, spremembe permeabilnosti membran ter zmanjšanje prekrvljenosti in pretoka krvi skozi organe. Iz naštetega izhaja dejstvo, da se volumen distribucije zmanjša pri polarnih molekulah, zato bo zdravilo dalj časa v osrednjem prostoru oziroma cirkulaciji. Eliminacija zdravila preko ledvic je pri starejših zmanjšana. To vpliva tudi na to, da so koncentracije zdravila v plazmi večje, ker je pri starejših eliminacija zdravil preko ledvic približno dvakrat manjša ter je razpolovni čas eliminacije dvakrat večji. Lipofilne molekule se bodo zaradi porasta maščob dlje časa zadrževale na periferiji. Volumen distribucije pri lipofilnih zdravilih je povečan, pri nekaterih zdravilih tudi večkrat. Nasploh velja za lipofilna zdravila, da so koncentracije v plazmi manjše, medtem ko so pri polarnih zdravilih koncentracije le-teh zdravil večje (2,3).

Vezanje zdravil na beljakovine se pri starostnikih precej zmanjša (fenitoin) (2). Sprememba proste frakcije zdravila je lahko pomembna le pri zdravilih z majhnim volumnom distribucije. Glavne spremembe v biotransformaciji so posledica sprememb v jetrih. Teža in število funkcionalnih celic se zmanjšuje s starostjo, kot se zmanjšuje tudi pretok krvi skozi jetra. Najbolj pomembne so spremembe v detoksikacijski funkciji, kar lahko pri nekaterih zdravilih pripelje tudi do večkratnega podaljšanja razpolovnega eliminacijskega časa.

Pri starostnikih je izrednega pomena pojav istočasne uporabe velikega števila zdravil. Med njimi so posebej pomembna zdravila, ki učinkujejo na iste biotransformacijske točke (TCA – SSRI), ali na te delujejo stimulirajoče (barbiturati) oziroma inhibitorno (SSRI – antikonluzivi – TCA) (1). Predvidljivost, kako bodo zdravila učinkovala pri starejših, se še zmanjša z izrazitim genetskim polimorfizmom nekaterih zdravil (TCA) (1–3).

Vse našteto narekuje upoštevanje praktičnih navodil, ko uvajamo pomožna zdravila pri zdravljenju starejših bolnikov: postopno uvajanje s sprotnim opazovanjem analgetičnega učinka kot tudi stranskih učinkov in prenašanja le-teh.

POMOŽNA ZDRAVILA

»Evidence based« - Pojem se nanaša na podatke, dobljene iz slepih randomiziranih raziskav (RCT). Te raziskave raziskujejo učinke zdravila v primerjavi s placebom ali z uveljavljeno terapijo. Kot smo že navedli, je teh raziskav na področju starejših nasploh prav malo, in seveda tudi pri uporabi analgetikov. Ta praznina se zapolnjuje v zadnjih časih in je pomembna, ker so starejši ljudje največji porabniki zdravil in analgetikov, in tudi zato, ker se nekateri bolečinski sindromi pojavljajo večinoma pri starejših (herpes zoster, postherpetična nevralgija) (4). Rezultati zadnjih RCT na področju dodatnih analgetikov so indikacije za določene bolečinske entitete. Dokazano učinkovita (po RCT raziskavah) so naslednja pomožna zdravila pri naslednjih boleznih (tabela 1).

Tabela 1. *Indikacije za uporabo pomožnih zdravil.*

Dodatno zdravilo	**Indicirana diagnoza**
Amitriptilin	Diabetična nevropatija, postherpetična nevralgija, fibromialgija, centralna bolečina, tenzijski glavobol
Nortriptilin	Centralna bolečina
Dezipramin	Periferna nevropatija
Klomipramin	Centralna bolečina
Meksiletin	Periferna nevropatija
Karbamazepin	Trigeminalana nevralgija
Gabapentin	Diabetična nevropatija, postherpetična nevralgija, migrena
Valproična kislina	Trigeminalna nevralgija
Lamotrigine	Trigeminalna nevragija, periferna nevropatija
Tizanidin	Trigeminalana nevralgija
Lidokain obliži	Poherpetična nevralgija
Kapsaicin	Poherpetična nevralgija
Prednizolon	Reumatoidni artritis

Antiepileptiki in lokalni anestetiki

To je heterogena skupina zdravil, v kateri so tudi takšna z dokazanim analgetičnim delovanjem pri nevropatski bolečini. Ne učinkujejo pri kostno-mišični, nociceptivni ali idiopatski bolečini. Nekateri močno olajšajo nevropatsko bolečino tudi kot monoterapija, čeprav ta zdravila načelno

uporabljamo skupaj z drugimi analgetiki. Ektopično ustvarjanje impulzov zaradi poškodovanega in / ali z moteno funkcijo živca je tudi klinično pomemben mehanizem generiranja nevropatske bolečine. To aktivnost lahko zaviramo z antikonvulzivi in lokalnimi anestetiki preko zaviranja Natrijevih (Na) kanalčkov pri nižjih koncentracijah teh zdravil kot so tiste, ki so potrebne za preprečitev širjenja akcijskega potenciala vzdolž normalnega živca. Generiranje ektopičnih impulzov je veliko bolj občutljivo na blokiranje Na-kanalčkov kot je to primer z normalnim prevajanjem. To omogoča varno sistemsko uporabo teh zdravil. Domnevajo, da je pri nekaterih zdravilih analgetični učinek posledica takega delovanja na perifernem živčnem sistemu (lidocain), medtem ko nekatera zdravila svoj analgetični učinek dosežejo s centralnim delovanjem (gabapentin) (11).

Naslednje indikacije so za uporabo anikonvulzivov pri zdravljenju bolečine:
- trigeminalna, glosofaringealna in poherpetična nevralgija;
- nevralgije, nastale kot posledica rakavih infiltracij perifernega in osrednjega živčnega sistema;
- centralna bolečina – talamična, po ICV-ju;
- bolečina po simpatektomiji;
- potravmatska nevralgija;
- porfiria, Fabrieva bolezen;
- bolečina pri diabetični polinevropatiji;
- paroksizmalna bolečina pri multipli sklerozi;
- migrenski glavobol;
- fantomska in bolečina krna;
- periferne nevropatije zaradi različnih bolezni: kronični etilizem, amiloidoza;
- sladkorna bolezen, aids, malapsorpcije.

Klinični vodnik

Najbolj učinkoviti so pri lajšanju paroksizmalne lancinirajoče dizestezije pri nevropatskih bolečinskih sindromih, manj učinkoviti so pri stalni nevropatski bolečini.

Pred začetkom zdravljenja priporočajo kompleten hemogram in standardne jetrne teste.

Da bi lahko zanesljivo ocenili učinek zdravila, je potrebno najmanj 4 do 6 tednov zdravljenja. Bolnika poučimo o odmerjanju, učinkih zdravila in tudi o stranskih učinkih. Ob začetku zdravljenja velja pravilo, da začnemo z majhnimi odmerki in jih postopno večamo. Odmerek večamo do ustreznega terapevtskega učinka ali pojava težko sprejemljivih stranskih učinkov. S tem omogočamo telesu, da se prilagaja zdravilu in tudi zmanjšujemo možnost pojava stranskih učinkov. Pomembno je, da tako bolnik kot zdravnik vesta, da lahko iskanje ustreznega učinka traja več mesecev ali celo dalj časa. Zdravljenje se začenja in tudi vzdržuje s standardnimi odmerki, ki so določeni na podlagi pridobljenih znanj o razmerjih med koncentracijo zdravil v plazmi, analgetičnim učinkom in stranskimi učinki. Pogosto je zdravljenje uspešno z začetnimi terapevtskimi odmerki. Kot smo postopno uvajali zdravilo, ga tako tudi prenehamo uporabljati. S tem se izognemo odtegnitvenemu sindromu. Seveda so pri starejših bolnikih problemi v zvezi z jemanjem zdravil poudarjeni.

Izbira zdravila

Zdravilo izbiramo na podlagi podatkov o učinku zdravil (indikacije – tabela 1) ter na podlagi značilnih stranskih učinkov za izbrano zdravilo. Karbamazepin je glede učinkovitosti verjetno še vedno prvo zdravilo pri zdravljenju trigeminalne nevralgije, toda pomanjkljiv profil stranskih učinkov daje prednost gabapentinu. Karbamazepin ali fenitoin bomo vsekakor prej poskusili kot valproično kislino ali pa klonazepam, ker so RCT študije potrdile boljši učinek.

Od trenutno prisotnih zdravil, ki jih uporabljamo kot dodatna zdravila za zdravljenje kronične bolečine, ima gabapentin najugodnejši profil stranskih učinkov. Zaradi tega je vedno pogosteje to zdravilo, ki ga preizkusimo pri nevropatski bolečini.

Fenitoin

Prvi antikonvulziv, uporabljen za zdravljenje bolečine, se danes redko uporablja.

Študije so ponudile različne podatke. Dvojno slepa, placebo kontrolirana študija (3) ugotavlja signifikantno lajšanje bolečine pri diabetični polinevropatij in Fabrievi bolezni (11). Druga študija pri isti skupini bolnikov ne najde signifikantnega lajšanja bolečine. Intravenska oblika je lahko prav koristna pri bolnikih z nekontrolirano hudo trigeminalno nevralgijo v napadu (12). Deluje stabilizirajoče na membrano živčnih celic, verjetno preko vpliva na pretok Na, K in Ca.

Farmakokinetske lastnosti: veže se na serumske proteine v glavnem na albumin; prosta frakcija je okoli 10 % (pomembno pri hipoalbuminemiji in uremičnih bolnikih); nelinearna eliminacijska kinetika; metabolizira se v jetrih preko CYP 2C in CYP 3A 450.

Pri koncentracijah, manjših od 10μg, je razplovni čas v plazmi od 6–24 ur, pri večjih koncentracijah narašča neproporcionalno. Manjše povečanje odmerka – veliko povišanje koncentracije – pojav toksičnosti – je možen scenarij pri starejših, pri katerih je eliminacija zdravila podaljšana. Vrh koncentracije doseže v 3–12 urah, najpogosteje v 4–12 urah.

Zdravljenje se začne s 150–300 mg v treh dnevnih odmerkih, po obroku zaradi pogoste gastrointestinalne iritacije. Skupen dnevni odmerek je redko večji od 450 mg. Majhno povečanje odmerka lahko pripelje do pojava toksičnosti. Nistagmus, motnje ravnotežja, slabost in bruhanje ter sedacija so prvi znaki toksičnega učinka fenitoina. Šele pri zelo visokih odmerkih se lahko pojavijo znaki srčne toksičnosti. Drugi stranski učinki so: alergijske reakcije, gastrintestinalna iritacija, hepatotoksičnost, fetalni hidantoinski sindrom, deficit folne kisline in posledična megaloblastna anemija ali periferna nevropatija, gingivalna hiperplazija (stimulacija fibrocitov), hiperglikemija, glikozurija (fenitoinska inhibicija izločanja inzulina). Inducira presnovo drugih antikonvulzivov (karbamazepin – upade koncentracija obeh zdravil). Seveda so vsi stranski učinki pogostejši pri starejših bolnikih.

Lidokain (ksilokain)

Lahko ga uporabljamo intravensko ali preko kože; v obeh primerih le pri nevropatski bolečini. Različni so protokoli: 5mg/kg v 45 min, brez bolusa, s čimer dosežemo nizko antikonvulzivno raven zdravila – 1–3 ηg/ml. Če je

lajšanje bolečine nezadostno, lahko nadaljujemo z infuzijo še 15–30 minut. Drugi protokol priporoča 1–2 mg/kg infuzije v trajanju od 10 do 15 minut, vedno z ustreznim kardiovaskularnim monitoringom. Nekateri avtorji priporočajo jetrne teste pred in po zdravljenju. Nekateri lidokainsko infuzijo uporabljajo le kot test za uvajanje zdravljenja z meksiletinom. S tem začnejo, ko je po lidokainskem testu bolečina olajšana za približno 50 %. Stranski učinki so blagi in spremembe funkcije srčno-žilnega sistema minimalne. Svetujemo previdnost pri jetrni insuficienci, sinusni bradikardiji in inkompletnem srčnem bloku. Infuzijo prekinemo ob pojavu aritmije, podaljšanju PR intervala ali QRS kompleksa. Kontraindiciran je pri hujših oblikah srčnega bloka, Adams – Stokes sindromu in alergiji na amido lokalne anestetike. Najpogostejši stranski učinki so omotičnost, zaspanost, evforija, moten vid, parestezije, visoke koncentracije >10 ŋg/ml lahko povzročijo krče. Istočasno prisotni drugi antiaritmiki v cirkulaciji lahko povzročijo zgodnji pojav stranskih učinkov. Enako lahko delujejo tudi cimetidin in propranolol, sicer preko zmanjšanja klirensa. Učinek takega zdravljenja je nejasen, ker le malo bolnikov poroča o lajšanju bolečine v zadovoljivem trajanju. Malo študij je preverilo uporabnost lidokainske infuzije kot prediktorja za peroralno uporabo lokalnega anestetika oz. mexiletina (13). Ker so stanja, ki so kontraindikacija za intravensko uporabo ksilokaina pri starostnikih pogostejša kot pri drugih skupinah bolnikov, in ker so prisotne starostne spremembe funkcije jeter, se pri starejših redko odločimo za to zdravilo.

V obliki obliža se lidokain uporablja kot dodatni analgetik pri poherpetični nevralgiji, kar je tudi najpogostejša oblika uporabe tega zdravila pri starejših bolnikih.

Karbamazepin

Farmakološki in kemični sorodnik tricikličnih antidepresivov je v uporabi pri zdravljenju trigeminalne nevralgije od leta 1960. Zavira ponovni prevzem noradrenalina ter preprečuje ponavljajoči se vihar dražljajev od nevronov. Verjetno deluje podobno fenitoinu in lamotriginu preko blokiranja Na transporta.

Farmakokinetske lastnosti: iz prebavnega trakta se absorbira počasi in nepredvidljivo.Vrh koncentracija doseže v 2–8 urah. Biotransformacija se dogaja preko CYP3A4, inducira CYP2C, CYP3A ter UDP glukuronidazo. Izloča se preko ledvic. Razpolovni čas v plazmi je 10–20 ur.

Odmerjanje: začnemo z odmerkom 200 mg /dan in ga od enega do treh dni zvišujemo po 200 mg do najvišjega skupnega odmerka 1500 mg na dan. Ko se pojavijo stranski učinki, moramo odmerek vrniti na prejšnjo vrednost ter ga po nekaj dneh spet postopno zvišati na ustrezno raven. Terapevtsko učinkoviti odmerki so običajno od 800–1200 mg na dan. Hemogram je treba opraviti pred začetkom zdravljenja ter prvi mesec vsaka 2 tedna, nato pa enkrat na mesec v naslednjih treh mesecih, zatem dvakrat na leto v roku enega leta, temu sledi hemogram enkrat na leto. Obstajajo tudi druga, vendar zelo podobna priporočila. Pri starejših bolnikih je priporočljivo začeti z najmanjšim možnim odmerkom ter še počasneje povečevati odmerke.

Toksični učinki so: krči, koma, splošna prekomerna vzdražljivost, depresija dihanja. Pri dolgotrajnem zdravljenju se lahko pojavi zaspanost, moten vid, dvojni vid, ataksija, vrtoglavica, slabost, bruhanje, hematološka toksičnost (aplastična anemija, agranulocitoza, trombocitopenija, pancitopenija), hipersenzitivne reakcije (dermatitis, eoizinofilija, limfadenopatija, splenomegalija). Pozne reakcije so retenca vode, padec osmolarnosti, koncentracije Na v plazmi – posebej pogosto pri starejših srčnih bolnikih (antidiuretični učinek). Na nevrotoksične učinke se lahko razvije določena stopnja tolerance, tudi lahna levkopenija, ki je pogost pojav na začetku zdravljenja in lahko izzveni po nekaj mesecih. Celo 2 % bolnikov lahko razvije trajno levkopenijo in v takem primeru prenehamo z zdravljenjem. Takoj prenehamo tudi ob pojavu akutne bolezni jeter ali slabšanja rezultatov jetrnih testov, ob pomembnejši hematološki toksičnosti. Vsi neželeni pojavi so verjetno pogostejši pri starostnikih, o čemer je malo podatkov, in izzvenijo pri večini bolnikov, ko pravočasno in pravilno prenehamo z uporabo teh zdravil.

Mexiletin

Ima podobno strukturo kot lidokain, je rezultat iskanja načina, da se izognemo prvemu metaboliziranju v jetrih. Mehanizem delovanja je verjetno

isti tako centralno kot periferno. Nekatere študije so dokazale, da mexiletin uspešno lajša bolečine ter zmanjšuje pojav dizestezije in parestezije pri diabetični polinevropatiji (7), druge pa, da uspešno zdravi pekočo bolečino in bolečino tipa drobljenja pri isti bolezni (8). Objavljene so tudi RCT študije, ki so dokazale učinkovitost pri zdravljenju fantomske bolečine ter različnih centralnih in perifernih nevropatijah (9,10). Uporaben je tudi pri rakavi bolečini (6). Odmerek je 450 mg na dan. Začnemo s150–200 mg enkrat na dan z obrokom, za tem povečamo odmerek za po eno kapsulo vsake 3–7 dni (odvisno od prenašanja zdravila) do skupnega dnevnega odmerka od 1200 mg na dan, razdeljeno v 3–4 odmerke.Vrh koncentracije je dosežen po 2–3 urah, razpolovni čas je 10–12 ur, toda pri jetrnih bolnikih je lahko tudi do 25 ur. Možni stranski učinki so aritmije, sinkopa, hipotenzija, ataksija, tremor, omotičnost, hepatotoksičnost, gastrointestinalna vzdražljivost, kožni izpuščaji, spremembe vida ter vročina.

Valproična kislina

Deluje tako, da zmanjšuje stopnjo patološke električne aktivnosti nevronov, in sicer verjetno po dveh poteh: prvič zmanjšuje ponavljajoče praznjenje nevronov, podaljšujoč trajanje neaktivnega stanja Na-kanalčkov, in drugič povečuje inhibitorno aktivnost molekul GABA preko spodbujanja sinteze molekul GABA in z zaviranjem presnove istih molekul. Poraste koncentracija GABA v možganih, opazili so tudi zmanjšano koncentracijo ekscitatornih aminokislin v možganih.

Po zaužitju doseže vrh koncentracije v 1–4 urah. Približno 90 % je vezano za proteine plazme. Metabolizira se večinoma v jetrih preko UGT encima in β oksidacije in izloča preko ledvic.Razpolovni čas v plazmi je 10–12 ur.

Nekatere študije so dokazale učinkovito profilaktično uporabo pri migreni (14) ter pomemben učinek pri zdravljenju trigeminalne nevralgije. Med priporočenimi postopki je verjetno najboljše (tako kot pri drugih zdravilih pri starejših bolnikih) uporabljati takšno uvajanje, ki je najbolj postopno. Skrbno opazovanje stranskih učinkov (hematološki, gastrontestinalni, nevrotoksični) je seveda tudi pri tem zdravilu posebnega pomena. Pred zdravljenjem je potrebno opraviti jetrne teste ter hemogram. Občasne kontrole je treba izvajati, posebej ko so rezultati testov patološki. Eden od priporočanih

postopkov zdravljenja je z začetnim odmerkom od 15mg/kg na dan ter povečevati odmerek enkrat tedensko po 5–10 mg/kg na dan do zadovoljivega terapevtskega učinka ali do skupnega dnevnega odmerka 60 mg/kg. Dnevni odmerek razdelimo na dva odmerka zdravila.

Klonazepam

To je benzodiazepin z antikonvulzivnim delovanjem. Mogoče deluje na potenciranje GABA inhibitorne aktivnosti. Redko ga uporabljamo za zdravljenje kronične bolečine, trenutno le kot zdravilo v tretji vrsti. Dobro se resorbira iz prebavnega trakta, vrh koncentracije doseže po 1–4 urah, srednje vezan za proteine plazme, metabolizira se v jetrih in izloča preko ledvic. Razpolovni čas v plazmi je 18–39 ur. Priporočila so, da začnemo zdravljenje z odmerkom 0,5 mg dvakrat na dan, nato povečamo odmerek za po 0,5 mg vsake 3–4 dni, dokler ne dosežemo zadovoljiv analgetični učinek ali maksimalni dnevni odmerek 6 mg. Učinkoviti dnevni odmerki so 3–6 mg.
Stranski učinki so letargija in zaspanost, na kar se bolniki običajno privadijo, ter ataksija, omotičnost, kar se tudi čez čas izboljša. Pogosto se pojavijo simptomi psihološke dezinhibicije, včasih tudi delirij. Na vse psihološke učinke so starejši bolniki bolj občutljivi. Za odtegnitveni sindrom so značilni krči (4).

Gabapentin

Mehanizem analgetičnega učinka tega zdravila ni znan. Mogoče je del analgezije rezultat vezanja tega zdravila za podenote kalcijevih kanalčkov. Na noben način ne deluje preko GABA receptorjev kljub strukturni podobnosti. V zadnjih letih je postal zdravilo izbire pri zdravljenju nevropatske bolečine in sicer zaradi dobrega profila stranskih učinkov in majhnih možnosti za pomembne interakcije z drugimi antiepileptiki oziroma zdravili. Dokazano deluje pri diabetični polinevropatiji (16) in poherpetični nevralgiji (17). Nekatere študije so dokazale dober analgetični učinek tudi pri drugih nevropatskih kliničnih enititetah (18,19).

Farmakokinetske lastnosti: absorpcija iz prebavnega trakta je obratno sorazmerna odmerku, na kar hrana ne vpliva. Odvisna je od encimov v gastrontestinalnom traktu in se hitro zmanjšuje, ko so odmerki večji od 900

mg. Zaradi tega je pri višjih odmerkih upravičeno razdeliti dnevni odmerek na štiri obroke. Odmerke moramo prilagajati stopnji okvare ledvične funkcije, medtem ko je jetrna funkcija v tem smislu nepomembna. Manj kot 3 % je vezano na plazemske proteine. Ne metabolizira se v telesu in se nespremenjen izloča preko ledvic. Razpolovni čas eliminacije je 5–7 ur in je nespremenjen pri spremembah odmerka in trajanju zdravljenja.

Priporočilo glede zdravljenja: začetni odmerek 300 mg pred spanjem 1–2 dni, zatem postopno povečujemo dnevni odmerek za po 300 mg vsak dan do zadovoljivega analgetičnega učinka ali do skupnega dnevnega odmerka 2400–3600 mg. Prenehanje uporabe tega zdravila je postopno: v času enega tedna ali celo več. Niso potrebne laboratorijske preiskave in tudi ni pomembnih interakcij z drugimi antiepileptiki.

Stranski učinki so zaspanost, omotičnost, deluzije, ataksija, telesna slabost, nistagmus, stiskanje v prsih, poslabšanje srčno žilne bolezni. Ni podatkov, da bi obstajale razlike pri uporabi tega zdravila med skupino starostnikov in drugimi.

Lamotrigin

Strukturno je zelo različen od drugih antiepileptikov in deluje preko stabilizacije konformacije Na-kanalčkov tip IIa.Tako preprečuje patološko sproščanje glutamata. Hitro in skoraj popolnoma se resorbira po peroralni uporabi, neodvisno od hrane.Vrh koncentracije v plazmi je dosežen po 1,4–4,8 urah, razpolovni čas v plazmi je 24–35 ur. Ne veže se pomembno na proteine plazme, metabolizira se v jetrih z glukuronizacijo in konjugacijo ter izloča preko ledvic.

Po priporočilih začnemo zdravljenje s 50 mg na dan dva tedna, zatem odmerek povečamo za po 50 mg vsakih 7–14 dni do dnevnega odmerka 300–500 mg, ki jih razdelimo na dva odmerka.

Stranski učinki so: omotičnost, ataksija, zaspanost, glavobol, dvojni vid, moten vid, slabost in bruhanje, sistemski kožni izpuščaji, ki lahko napovejo za življenje nevaren zaplet (Stevens-Johnson sindrom, toksična epidermalna nekroliza …).

Topiramat

Ni objavljenih raziskav, ki se ukvarjajo z analgetičnim učinkom topiramata.To je inhibitor karboanhidraze, ki deluje preko blokiranja Na-kanalčkov ter preko potenciranja učinka GABA in antagoniziranja kainatnega podtipa glutamatnih receptorjev. Hitro se resorbira ter največji del nespremenjen izloča preko ledvic. Razpolovni čas v plazmi je približno 24 ur.

Za to zdravilo se odločimo v zadnji vrsti, zdravljenje pa začnemo z odmerkom 25–50 mg na dan. Tedensko dnevni odmerek zvišamo za po 50 mg , dokler ne dosežemo zadovoljiv analgetični učinek ali maksimalni dnevni odmerek 400 mg, ki ga razdelimo v dva odmerka na dan. Pri okvari funkcije ledvic odmerek zmanjšamo za polovico. Ima nenavaden stranski učinek – da neredko zmanjša telesno težo pri bolnikih. Kontraindicirana je istočasna uporaba drugih blokatorjev karboanhidraze (acetazolamid).

Andidepresivi

Po NPVZ so to najpogosteje predpisana zdravila pri kronični bolečini tudi pri starejših bolnikih, in sicer zaradi želenega učinka na psiho bolnikov ter neodvisnega učinka na bolečino. Zdravila, ki so se najprej začela uporabljati pri zdravljenju kronične bolečine, so triciklični antidepresivi (TCA) in inhibitorji monoaminooksidaze (MAO), ki delujejo, tako da zavirajo ponovni prevzem norepinefrina in serotonina. Obstajajo številne raziskave (tudi RCT), ki potrjujejo analgetični učinek tricikličnih antidepresivov. V zadnjih letih je za zdravljenje depresije vedno bolj razširjena uporaba selektivnih zaviralcev ponovnega prevzema serotonina (SSRI). Pred vsem so se ta zdravila pojavila kot rezultat iskanja zdravil z boljšim profilom stranskih učinkov, kot je to primer s TCA in MAO inhibitorjev. Uporaba zdravil iz te skupine je pri zdravljenju kronične bolečine podprta z nekaj novejšimi RCT raziskavami (paroxetin, citalopram – ena raziskava) (19). V zadnjem desetletju so se pojavili tudi drugi atipični antidepresivi, kot so zaviralci ponovnega prevzema norepinefrina in dopamina (NDRI – bupropion), zaviralci ponovnega prevzema serotonin norepinefrin (SNRI – venlafaxin) in zaviralci ponovnega prevzema serotonina-2 antagonist (SARI – trazodon). Vloga teh zdravil pri zdravljenju bolečine še ni jasna.

Triciklični antidepresivi

To so zdravila, ki se danes večinoma uporabljajo pri zdravljenju sekundarne depresije in velikih depresij in so prva, ki so se uveljavila pri zdravljenju kronične bolečine. Analgetični učinek je podprt s številnimi tudi RCT raziskavami. Analgetični učinek je farmakološko neodvisen od antidepresivnega in je verjetno posledica zaviranja pretoka Na skozi Na-kanalčke. Vsa zdravila iz te skupine zavirajo ponovni prevzem serotonina in noradrenalina, zavirajo tudi prevzem holina. Blokada simpatične aktivnosti je verjetno vzrok za analgetični učinek pri nekaterih kroničnih bolečinskih sindromih, kjer je bolečina odvisna od simpatikusa. Delujejo centralno in periferno. Znaki tega farmakodinamskega učinka so zgodaj opazni, medtem ko na prve znake kliničnega učinka čakamo dva do tri tedne od začetka zdravljenja. Dobro se resorbira iz prebavnega trakta, vrh koncentracije doseže v nekaj urah, v plazmi so v največjem delu vezani na proteine. Volumen distribucije je 10–50 L. Metabolizira se v jetrih s pomočjo CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19 encimov. Eliminacija je zelo počasna – nekaj dni, večinoma 7–10 dni. Pri starejših od 60 let počasneje kot pri drugih. Številne raziskave so dokazale analgetični učinek TCA pri zdravljenju diabetične nevropatije, poherpetične bolečine, fibromialgije. Ni jasnega terapevtskega razpona, pod katerim in nad katerim bi bila analgezija oslabljena. Napačno je prepričanje, da analgetični učinek dosežemo le z nizkimi odmerki: analgezija se namreč povečuje s povečanjem dnevnega odmerka in tudi s časom. Povečanje analgetičnega učinka je možno tudi po 120 dni od začetka zdravljenja.

Najpomembnejši stranski učinki so dejansko del antiholinergične reakcije (zaprtje in suha usta) in srčnožilnih učinkov. Drugo so ortostatska hipotenzija, sedacija, ekstrapiramidalni sindrom (tiki, tremor, diskinezija), porast telesne teže, motnje v seksualnem življenju, rumenilo, levkopenija in kožni izpuščaji. Pred začetkom zdravljenja je zaželeno opraviti rutinske laboratorijske teste, EKG (v terapevtskih odmerkih so ta zdravila antiaritmična, nad priporočenimi odmerki so lahko kardiotoksična); relativne kontraindikacije so: AV blok druge stopnje, blok desne veje, levi hemiblok, strukturne srčne bolezni. Absolutne kontraindikacije so akutni srčni infarkt ter glavkom ozkega očesnega kota. Interakcije z več nevrotransmiterskih sistemov so številne in to določa profil stranskih učinkov teh zdravil (tabela 2). Istočasna uporaba TCA z opioidi lahko povzroča zaprtje, ki se težko zdravi ali pa celo rezultira z ileusom.

Tabela 2. *Značilni učinki nekaterih antidepresivov in medsebojne interakcije.*

Zaviranje prevzema — Stranski učinki

Zdravilo	Analgezija	NE	Serotonin	Antiholinergik	Ortostaza	Sedacija	Srčna aritmija	E/2(H)	Interakcija
Amitriptyline	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	9-46	↑Fluoxetine, paroxetine
Imipramine	+++	++	++	+++	+++	++	+++	6-28	↑Fluoxetine, paroxetine
Nortriptyline	+++	++	++	++	+	+	+++	18-48	↑Fluoxetine, paroxetine
Desipramine	++	+++	0	+	++	+	+++	12-28	↑Fluoxetine, paroxetine
Paroxetine	+	0	+++	0	0	0	0	21	↑TCA, SSRI (CYP2D6), slabost, bruhanje, nespečnost
Citalopram	+	0	+++	0	0	0	0	24	Tipično za SSRI: slabost, glavobol, nespečnost
Venlafaxine	?	++	+++	0	0	0	0	4	Tipično za SSRI: slabost, glavobol, nespečnost

Analgetična učinkovitost drugih antidepresivov je še zmeraj negotova. Bolnik ta zdravila pogosto že uporablja. Stranski učinki TCA so še posebej nevarni pri starejših. Tako so ugotovili, da je zlom kolka trikrat pogostejši pri tistih, ki so bili zdravljeni s TCA, kot pri drugih. Pojav je zelo prisoten v domovih za ostarele. Istočasna uporaba drugih zdravil s sedativnim učinkom (benzodiazepini, opioidi …) to tveganje dodatno poveča. Zaprtje ali celo ileus ob istočasni uporabi drugih zdravil (opiodov) so zapleti, ki so

pogostejši pri starejših. Tudi naslednji stranski učinki so evidentirano pogostejši pri starejših bolnikih: omotičnost, položajna hipotenzija, edemi, motnje mokrenja in tremor. Uvajanje zdravljenja z majhnimi odmerki s postopnim povečevanjem je posebej pomembno pri starejših. Skrbno opazovanje stranskih učinkov je potrebno tudi zaradi posebej izraženega genetskega polimorfizma pri tej skupini zdravil, ki je 7–10 % pri belcih in 1 % pri azijatih: vse jih metabolizira CYP2D6. Pri »počasnih metabolizatorjih« se presnova TCA opravlja počasneje in je koncentracija zdravila v plazmi tudi 10-krat večja od povprečne pričakovane, pri hitrih metabolizatorjih so variacije bistveno manjše, medtem ko pri »ultrahitrih metabolizatorjih« dobimo veliko manjše koncentracije od pričakovane. SSRI zdravila imajo močan zavirajoč učinek na funkcijo CYP2D6 in preko tega močan vpliv na koncentracijo zdravil, ki se presnavljajo po tej poti (TCA, meksiletin, drugi antiaritmiki, β-adrenergički blokatorji, antipsihotiki), ustvarjajoč sliko počasnega metabolizatorja (tabela 1). Uvajanje, vodenje in prenehanje zdravljenja s temi zdravili temelji na previdnem povečevanju odmerka, skrbnem opazovanju učinka in možnih stranskih učinkov ter enako postopnem prenehanju uporabe. Inter in intraindividulane variacije, starostno zmanjšanje funkcije biotransformacijskih in eliminacijskih sistemov in organov, ozki terapevtski razpon pri večini teh zdravil, podaljšan že tako dolgi razpolovni čas, običajno prisotna istočasna uporaba večjega števila drugih zdravil, so pojavi, ki pri starejših bolnikih dodatno poudarjajo potrebo po takšnem pristopu.

MAO inhibitorji

Za zdravljenje kronične bolečine so ta zdravila praktično brez pomena, razen stranskih učinkov ob istočasni uporabi z drugimi zdravili (MAO in SSRI, meperidin-serotoninski sindrom).

Druga zdravila

Med temi so najpomembnejši klonidin in tizanidin; nekateri avtorji v to skupino razvrščajo tudi kortikosteroide, ki jih predpisujemo le za revmatološke indikacije.

Klonidin je sicer α2 centralni agonist, ki večino svojega učinka doseže v možganskem deblu. Za zdravljenje kronične bolečine ga uporabljamo pri poherpetični nevralgiji, in sicer v obliki obližev, ki jih menjamo vsakih sedem dni. Najpogostejši stranski učinki so hipotenzija, suha usta, slabost, glavobol, zaspanost in omotičnost (4).

Tizanidin je mišični relaksant, ki je v nekaterih raziskavah pokazal učinkovito lajšanje kronične bolečine. Enako kot drugi mišični relaksanti ne deluje na nevropatsko bolečino. Ima α2 stimulativen učinek, podoben klonidinu. Razpolovni čas eliminacije je 2,5 ure, učinkuje hitro (v nekaj minutah) in ta učinek traja približno 6 ur. Utemeljeno je poskusiti lajšati bolečino s tem zdravilom pri tistih bolnikih, pri katerih je prisotna spastična komponenta, in sicer v dnevnih odmerkih od 2–8 mg razdeljeno v dva do štiri obroke. Stranski učinki so centralni in krvno-žilni. Preden se odločimo za uporabo tega zdravila pri starejših, je potrebno pazljivo pretehtati pričakovano korist in možno škodo.

ZAKLJUČEK

Zanesljivo učinkovita zdravila iz skupine pomožnih analgetikov so: TCA in antiepileptiki. Med slednjimi izstopa gabapentin, predvsem zaradi boljšega profila stranskih učinkov.V skupini TCA pa izstopata amitriptilin, ki je verjetno najbolje raziskan pomožni analgetik, in imipramin. Uporaba vseh zdravil je v populaciji starejših bolnikov prepričljivo največja in tudi v vlogi pomožnih analgetikov. Kljub temu je malo raziskav, ki se ukvarjajo z uporabo pomožnih analgetikov pri starejših bolnikih. Za dobro klinično prakso nam torej pomagajo splošne značilnosti predvsem farmakokinetike pri starejših bolnikih. O farmakodinamskih spremembah premalo vemo, čeprav tudi te zanesljivo vplivajo na učinek zdravila pri starostnikih. To posebej velja za psihotropna zdravila. Učinek teh zdravil je pri starostnikih močnejši pri vsaki izmerjeni koncentraciji zdravila v serumu.Tudi farmakokinetika starejših bolnikov je pomanjkljivo raziskana, ker v farmakokinetskih raziskavah, v zgodnjih kliničnofarmakoloških raziskavah, kot tudi pri določanju bioekvalence zdravil iz raziskav izločijo starejše od 65 let. Neredko upočasnjena ali neenakomerna (nepravilna) apsorpcija, spremenjena porazdelitev zdravila – povečan ali zmanjšan volumen distribucije, zmanjšan obseg biotransformacije, podaljšana eliminacija,

konkurenčna zdravila, zmanjšano vezanje na beljakovine ter s farmakodinamskimi spremembami povzročen močnejši odgovor, so pojavi, ki so pomembni pri zdravljenju starejših bolnikov s pomožnimi analgetiki. Čeprav vsi ti pojavi niso dovolj raziskani, nam narekujejo previden pristop pri uvajanju pomožnih zdravil, vodenju zdravljenja in tudi prenehanju zdravljenja s temi zdravili. Stranski učinki so dodaten, pogosteje kot pri drugih, prisoten pojav, ki je lahko odločilen pri uvajanju ali prenehanju zdravljenja s temi zdravili. Vsa navedena zdravila, enako antiepileptiki kot tudi antidepresivi, lahko povzročijo odtegnitveni sindrom.

Pri starostnikih je izredno pomemben pojav istočasne uporabe velikega števila zdravil. Med njimi so posebej pomembna zdravila, ki konkurirajo na iste biotransformacijske točke ali na te delujejo stimulirajoče (barbiturati) oziroma inhibitorno (SSRI–antikonluzivi-TCA). Predvidevanje, kako bo telo reagiralo na ta zdravila pri starejših, se še zmanjša z izrazitim genetskim polimorfizmom nekaterih zdravil (TCA) (1,2). Dobro poučen bolnik bo sprejel stranski učinek, na katerega se bo mogoče privadil. Stranski učinki se pojavijo hitro ali takoj na začetku zdravljenja, medtem ko na analgetični učinek včasih skupaj z bolnikom čakamo nekaj tednov.

Vse našteto narekuje upoštevanje nekaterih pravil pri uvajanju tudi pomožnih zdravil v zdravljenju starejših bolnikov, ta so: postopno uvajanje s sprotnim opazovanjem analgetičnega učinka in stranskih učinkov ter prenašanja le-teh, pa tudi postopno prenehanje zdravljenja s temi zdravili. Vsa navedena zdravila – enako antiepileptiki kot antidepresivi – lahko povzročijo odtegnitveni sindrom. Zelo pomembno je pri izbiri zdravila predpisovati le tista, ki so dokazano učinkovita pri prisotni bolečini oz. bolezni (tabela 1). Tudi je enako pomembno izločiti nepotrebna zdravila oz. prenehati z uporabo zdravila, ki ne deluje zadovoljivo (2).

Literatura

1. Bonica´s management of Pain; Third Edition; 2001; Mitchell B. Max and I H. Gilron; Ch 85;1710-26 and Michael C. Rowbotham; Karin L.Petersen; Ch 86;1727-35.
2. Osnove kliničke farmakokonetike; Plavšić;Stavljenić;Vrhovac;1992: 37-66.
3. Goodman&Gilman´s the pharmacological basis of therapeutics,tenth edition; Ch 21; 2001: 447-47.
4. The Massachusets General Hospital Handbook of Pain Management second Edition; J. Ballantyne MD; Ch10 - Robert S.Cluff and Ch11 - D.M. Rockers and S.M. Fishman; 2002: 125-55.
5. An Evaluation of Antidepressants in Rheumatic Pain Conditions. I . Usha Rani, MD, FCCP, M. U. R. Naidu, MD, FCCP, V. B. N. Prasad, mt,. T. Ramesh Kumar Rao, MD*, and J. C. Shobha, MD;An&h Analg; 83;1996: 371-5.
6. Mexiletine as an Adjuvant Analgesic for the Management of Neuropathic Cancer Pain; Paul Sloan, MD, Mafdy Basta, MD , Porter Storey, MD , and Charles von Gunten, MD Anesth Analg 1999; 89: 760–1.
7. Dejgard A,Petersen P, Kastrup J. Mexiletin for treatment of chronic painful diabetic neuropathy; Lancet; 1988: 9-11.
8. Stracke H,Meyer UE, Schumacher HE, et al. Mexiletine in the treatment of diabetic neuropathy.Diabetes care 15; 1992:1550-5.
9. Awerbuch GI,Sandy KR.Mexiletine for Thalamic pain syndrome Int J Neurosci; 1990:129-33.
10. Chabal C Jacobson L.Mariano A,et al The use of oral mexiletine for the treatment of pain after periferal nerve injury.Anestesiology 76; 1992: 513-7.
11. The Anti-Allodynic Effects of Amitriptyline, Gabapentin, and Lidocaine in a Rat Model of Neuropathic Pain Salahadin Abdi, MD, l'hD , Doo Hyun Lee, IWX, and Jin MO Chung, Anesth Analg 97;1998:1360-6
12. Lockman LA,Hunninghake DB,Krivit W,et al Relief of pain of Fabries desease by diphenylhydantoin.Neurology 23;1973: 871-5.
13. Galer BS, Harle J, Rowbotham MC, Response to intravenous lidocaine infusion predicts subsequent responses to oral mexiletine.J Pain symptome manage 12; 1996:161-7.
14. Silberstein SD, Divalproex sodium in headache: literature review and clinical guidelines.Headache 36; 1996: 547-55.
15. Backonja M,Beydoun A,Edwards KR,et al. Gabapentin for the symptomathic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomised controlled trial.JAMA 280 (21); 1998: 1831-6.
16. Rowbotham MC,Harden N,Stacey B,at al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia; JAMA 280(21);1998:1837-42.
17. Mellick GA, Mellicy LB,Mellick LB,Gabapentin in management of reflex sympathetic dystrophy.J Pain symptome manage 10; 1995: 265-6.
18. Rosner H,Rubin L,Kestenbaum A. Gabapentin adjunctive therapy in neuropathic pain states.Clin J Pain 12(1); 1996: 56-8.
19. Sindrup SH,Gram LF,Brosen K,et al. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms.Pain 42;1990: 135-42.

KANABINOIDNI RECEPTORJI

Majda Šarman

UVOD

Znano je, da so kanabinoide uporabljali za analgezijo že več stoletij (1). Uporabljali so jih kot anestetik na Kitajskem, za lajšanje porodne bolečine v starodavnem Izraelu, kot analgetik v Aziji v srednjem veku in na zahodu v 19. stoletju za lajšanje različnih bolečinskih stanj.

Zaradi različnih vzrokov, političnih in farmakoloških (nestabilnosti kanabisovega ekstrakta, nepredvidljive absorpcije in netopnosti v vodi), so kanabinoide na začetku 20. stoletja nehali uporabljati.

Glede terapevtske uporabe kanabisa ali marihuane obstajajo danes še mnoga socialna, legalna in medicinska nasprotja.. Boljše razumevanje farmakologije kanabinoidov in kanabimimetičnih agensov verjetno napoveduje številne nove možnosti za zdravljenje različnih stanj: bolečine, imunosupresije, perifernih žilnih bolezni, izboljšanje ali zmanjšanje apetita in motoričnih motenj.

Novo obdobje proučevanja kanabinoidov se začenja po letu 1964, ko so iz rastline *Cannabis sativa,* ob več kot 60 drugih aktivnih snoveh, izolirali glavno aktivno sestavino Δ-9-tetrahidrocanabinol (Δ-9 THC) (2).To so naravni kanabinoidi.

Z namenom, da bi poenostavili strukturo naravnih kanabinoidov in izboljšali aktivnost, razvijajo v različnih laboratorijih sintetične kanabinoide, ki predstavljajo glavno tarčo za terapevtsko uporabo.

Molekularno osnovo kanabinoidne aktivnosti bolje razumemo po odkritju kanabinoidnih receptorjev, in sicer CB1 v možganih (3,4) in CB2 v perifernih tkivih (5).

Leta 1992 so odkrili endogene kanabinoide (endokanabinoidi) kot molekule z afiniteto do kanabinoidnega receptorja, nastajajo pa v telesu samem (6).

Pojmi:

- KANABINOIDI: derivati Cannabis sativae.
- KANABIMIMETIKI: aktivatorji endokanabinoidnega sistema.
- KANABINERGIKI: snovi, ki delujejo na kanabinoidne receptorje kot aktivatorji ali antagonisti, tudi molekule, ki inhibirajo FAAH (maščobno kislinsko amid hidrolazo) ali AT (anandamid transporter).

KANABINOIDNI RECEPTORJI

CB1
CB1 receptor so odkrili leta 1988 in 1990 v možganski skorji podgan (3, 4). Spada v skupino GPCR (na G-protein vezani receptorji). Aktivacija CB1 sproži inhibicijo adenilciklaze in zmanjšanje nivoja cAMP, hkrati pa tudi inhibira sinaptični prenos z inhibicijo Ca2++ kanalčkov in aktivacijo K+ kanalčkov (7).

CB2
CB2 receptor, odkrit 1993, prav tako spada v skupino GPCR. Tako kot CB1 tudi CB2 inhibira adenilciklazo, nima pa učinka na ionske kanalčke (8).

Porazdelitev kanabinoidnih receptorjev

CB1 se nahaja v CŽS in na periferiji, v nevralnih in ne-nevralnih tkivih. Največ jih je v bazalnih ganglijih, substanci nigri in v zunanjih segmentih globus pallidusa. V zmerni količini se nahajajo v cerebelumu, hipokampusu, cerebralni skorji ter v hrbtenjači, v neznatnih količinah pa v talamusu in možganskem deblu.

Na periferiji najdemo CB1 v nadledvični žlezi, kostnem mozgu, srcu, pljučih, prostati, testisih, timusu, tonzilah, vranici, limfocitih, fagocitih, gladkih

mišicah, vaskularnem endotelu, perifernih nevronih črevesa, ledvicah, uterusu in v spermi (9).

CB2 ni tako ubikvitaren, nahaja se predvsem v celicah imunskega sistema, v levkocitih, vranici, timusu in tonzilah (10). Med humanimi krvnimi celicami ga je največ v B limfocitih, monocitih, polimorfonuklearnih nevtrofilcih, T8 inT4 limfocitih.

Lokalizacija CB2 v imunskem sistemu kaže na imunomodulatorno vlogo teh receptorjev.

ENDOGENI LIGANDI

Odkritje kanabinoidnih receptorjev je dalo slutiti obstoj endogenih kanabimimetičnih ligandov. Hipoteza, da je endokanabinoid lipofilen, tako kot klasičen eksogeni kanabinoid, je vodila Mechoulama in sod., da so iskali takšen ligand v ekstraktih svinjskih možganov (6). Tako so odkrili *arahidoniletanolamid* (AEA), poimenovali so ga **anandamin** (iz besede ananda, kar v Sanskrtu pomeni blaženost). V človeških možganih ga je največ v hipokampusu, talamusu, cerebelumu in striatumu (11). Koncentracija AEA se poveča postmortem, pri hipoksiji možgan in pri možganski okvari. V manjših koncentracijah najdemo AEA tudi v vranici in srcu, zelo malo pa v serumu, plazmi in likvorju, nastaja torej na mestu delovanja.

Ne-amidna endokanabinoida sta še 2-arahidonil-glicerol (**2-AG**) in2-arahidonil-gliceril eter. 2-AG je leta 1995 Mechoulam s sod. (12) izoliral iz kunčjega črevesa, kasneje so ga odkrili v človeških možganih in v vranici.

Endokanabinoidni metabolizem

V zadnjih sedmih letih je zelo napredovalo poznavanje fizioloških poti, ki so vpletene v sintezo in inaktivacijo endokanabinoidov (24).

Sinteza endokanabinoidov poteka v fosfolipidni celični membrani, nikoli se ne vežejo, pač pa se takoj sproščajo iz nevronov in aktivirajo kanabinoidne

receptorje (13,14). Slaba vodotopnost AEA preprečuje večjo prosto difuzijo v ekstracelularnem prostoru; hitro sproščanje iz celične membrane poteka s pomočjo membranskega transporterja (kot npr. P-glikoprotein, lipocalin).

Kako se endokanabinoidi inaktivirajo? AEA se inaktivira v dveh korakih: najprej s transportom v celico s pomočjo AT (anandamid transporter), nato sledi intracelularna encimatska hidroliza z FAAH (maščobno kislinska amidna hidrolaza). Tudi inaktivacija 2-AG poteka s hidrolizo do AA in glicerola ali z esterifikacijo nazaj do fosfoglicerida (13).

Endokanabioidni sistem

Sestavljajo ga:

- najmanj dva receptorja z različno lokalizacijo in funkcijo,
- družina endogenih ligandov,
- specifičen molekularen aparat za sintezo, transport in inaktivacijo teh ligandov.

Odkritje specifičnih kanabinoidnih receptorskih antagonistov je olajšalo preučevanje kanabinoidov (15).

Glavne skupine kanabinergičnih ligandov

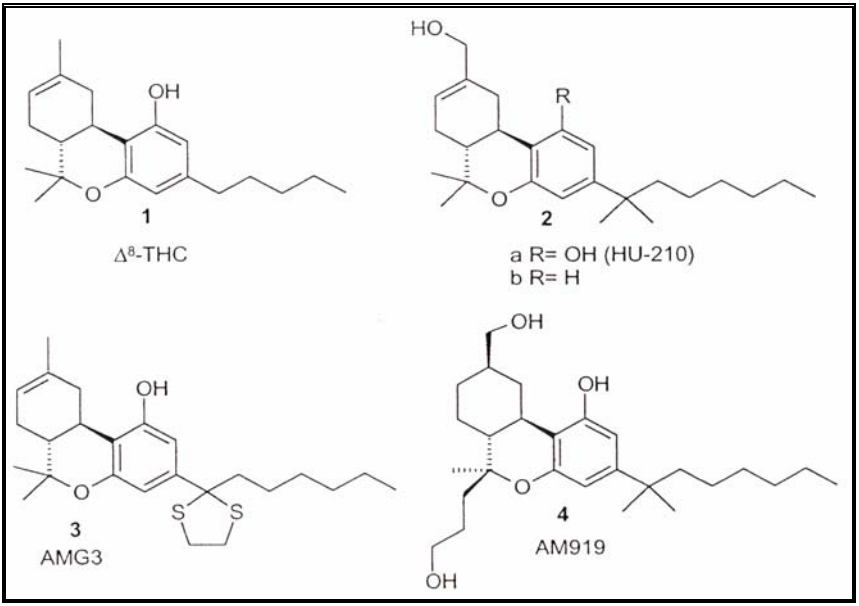
Na osnovi kemične strukture delimo kanabinergične ligande na 3 glavne skupine:

1. klasični, naravni kanabinoidi,
2. sintetični kanabinoidi (neklasični, aminoalkilindoli, biarilpirazoli),
3. endokanabinoidi.

1. Klasični kanabinoidi

V to skupino spada naravni produkt Δ9-THC in druge farmakološko aktivne sestavine rastline Cannabis sativa. Najbolj proučevan je Δ9-THC, obstaja pa še več kot 60 aktivnih substanc. So triciklični terpenoidni derivati z benzopiransko skupino.

Slika 1. *Strukture nekaterih klasičnih kanabinoidov.*

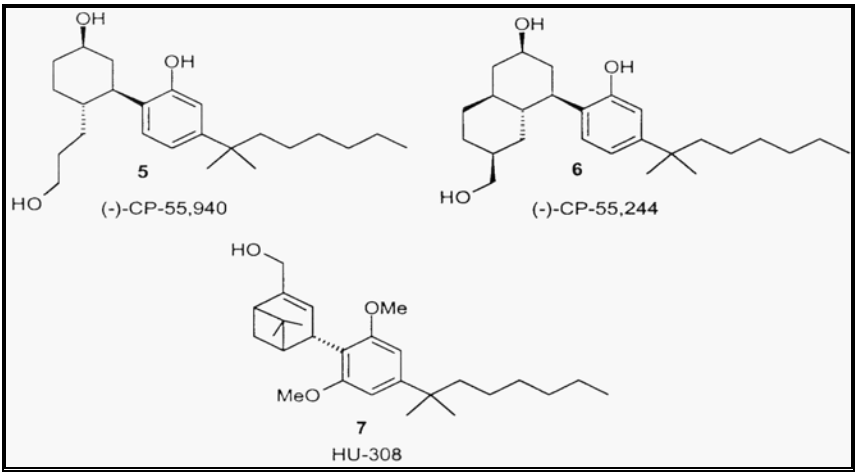


2. Sintetični kanabinoidi

<u>Neklasični kanabinoidi</u>
So biciklični in triciklični analogi klasičnih kanabinoidov in nimajo piranskega obroča.

CP-55,940 (5) ima veliko afiniteto do obeh kanabinoidnih receptorjev (CB1 in CB2).
HU-308 (7) je CB2 selektiven ligand.
CP-55,244 (6)

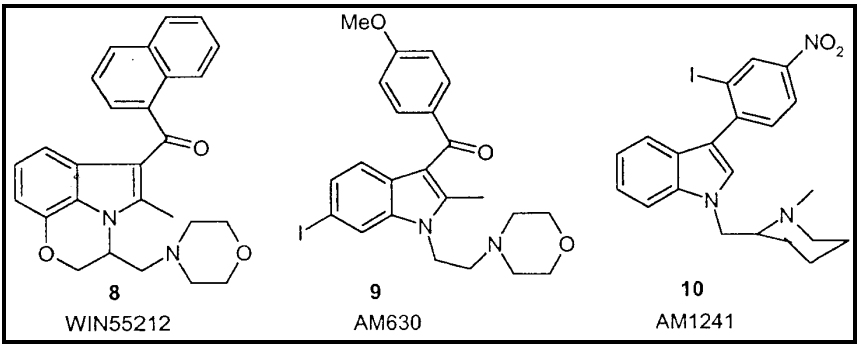
Slika 2. *Strukture nekaterih neklasičnih kanabinoidov.*



<u>Aminoalkilindoli</u>

WIN55212 (8) je močan CB1 in CB2 agonist.
AM630 (9) je prvi CB2 selektivni antagonist.
AM1241 (10) je močan CB2 selektiven agonist.

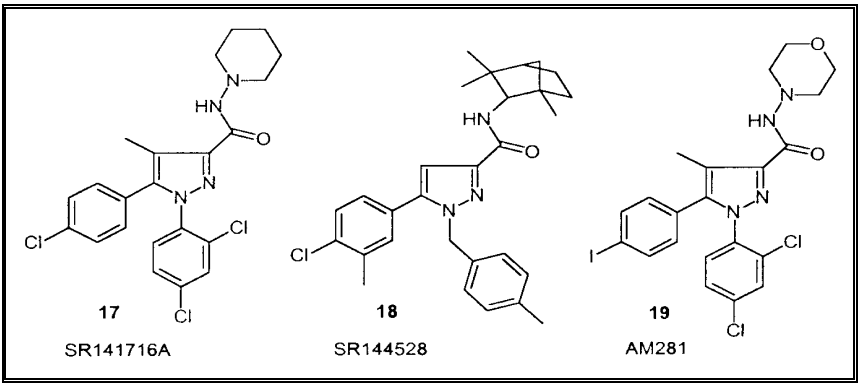
Slika 3. *Strukture kanabinergičnih aminoalkilindolov*



Biarilpirazoli

SR141716A (17) je CB1 antagonist.
SR144528 (18) je CB2 antagonist.
AM281 (19)

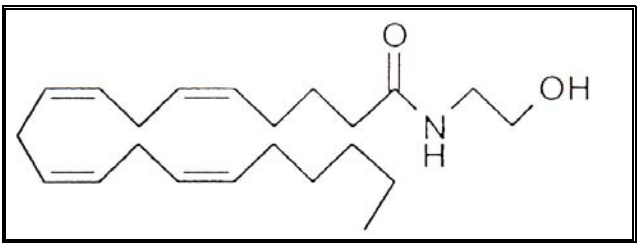
Slika 4. *Biarilpirazolni antagonisti kanabinoidnih receptorjev.*



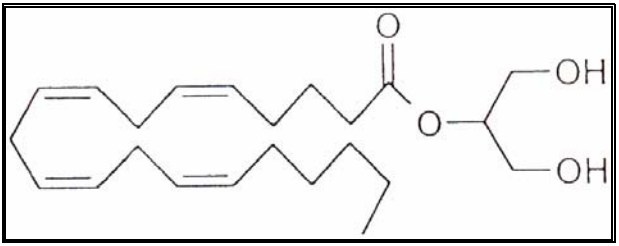
3. Endokanabinoidi

Vsi so CB1 agonisti. Prototipa sta:
Arahidonil etanolamid (AEA) – anandamid
2-arahidonil-glicerol (2-AG)

Slika 5. *Anandamid.*



Slika 6. *2-AG.*



TERAPEVTSKE MOŽNOSTI UPORABE KANABINERGIKOV

1. Centralni živčni sistem

Kanabimimetiki vplivajo v prvi vrsti na motorične funkcije in izzovejo katalepsijo, imobilnost in ataksijo (8).

Zaradi učinka kanabinergikov na bazalne ganglije in posledično na motorično aktivnost predpostavljajo, da imajo le-ti ugoden učinek pri zdravljenju motoričnih motenj kot so: chorea, Tourettov sindrom, distonije in Parkinsonova bolezen.

CB1 receptorji v hipokampusu, amygdalih in v cerebralnem korteksu naj bi bili odgovorni za antikonvulzivni in antispastični učinek kanabinoidov.

Oralni kanabimimetiki lajšajo nekatere simptome pri multipli sklerozi in okvari hrbtenjače, kot npr. mišična spastičnost, bolečina, tremor, nistagmus in nokturija.

Različni avtorji, ki proučujejo vplive kanabimimetikov na živalskih modelih, ugotavljajo, da imajo le-ti nevroprotektivni učinek tako pri globalni kot pri fokalni možganski ishemiji (16,17).

Zelo pomembno je **antinociceptivno** delovanje kanabinoidov. Analgezijo izzovejo z delovanjem na več ravneh:

- direktno inhibirajo prevajanje bolečine v hrbtenjači na nivoju dorzalnega roga (18),
- supraspinalno delujejo specifično v talamusu in v periakveduktalni sivini (18,19),
- na periferiji delujejo preko CB1 in CB2 receptorjev (20).

Ugotavljajo tudi, da so CB1 agonisti učinkovitejši od morfina pri lajšanju nevropatske bolečine oz. pri poškodbi živcev (21). Končiči Aβ in Aδ vlaken so namreč dosti bolj posejani z CB1 kot z μ-opioidnimi receptorji.

Drugi centralni učinki kanabinoidov, ki so dobro znani, a še ne dobro raziskani so: hipotermija, stimulacija apetita in antiemetični učinek.

2. Imunski sistem

Odkritje, da se nahajajo CB2 receptorji v celicah imunskega sistema, povezujejo z dobro znano imunodepresijo pri kadilcih marihuane.

Δ9-THC znižuje celično in humoralno imunost pri miškah in morskih prašičkih. Kanabinoidi povzročajo morfološke spremembe v makrofagih in prizadenejo njihovo sposobnost fagocitoze.

Vpletenost kanabinergikov v imunski sistem dokazuje, da bi se morda lahko uporabljali kot imunomodulatorni agensi.

3. Kardiovaskularni sistem

Kanabinoidi zmanjšajo agregacijo trombocitov, izzovejo tahikardijo in zaradi periferne vazodilatacije tudi ortostatsko hipotenzijo.

V endotelu mišje mezenterične arterije so odkrili CB1 receptor, ki posreduje znaten vazodilatatoren učinek po vezavi s katerimkoli klasičnim kanabinoidom in anandamidom. CB1 antagonisti ta učinek inhibirajo.

Obstaja možnost razvoja novih zdravil za zdravljenje hipertenzije.

4. Reproduktivni sistem

V spermi so odkrili CB1 receptorje (9), hkrati pa ugotavljajo, da kanabinoidi zmanjšujejo koncentracijo sperme pri človeku. Endogeni anandamid se tvori v uterusu in testisih. Endokanabinoidni sistem naj bi imel v uterusu pomembno vlogo pri implantaciji embrija in pri njegovem zgodnjem razvoju.

Boljše razumevanje vloge endokanabinoidov pri sistemu reprodukcije odpira nove možnosti za uporabo kanabinergikov za zdravljenje neplodnosti ali za razvoj kontraceptivov.

5. Oči, respiratorni in gastrointestinalni sistem

Kanabinoidi znižujejo intraokularni tlak. Natančen mehanizem ni znan (22).

Že dolgo je znano, da kanabimimetiki povzročajo bronhodilatacijo (23).

Aktivacija CB1 receptorjev inhibira sproščanje acetilholina iz avtonomnih vlaken in verjetno je to vzrok, da kanabimimetiki zmanjšujejo motiliteto črevesja.

ZAKLJUČEK

Proučevanje kanabinoidov in posebno še odkritje endokanabinoidov omogoča boljše razumevanje molekularnih mehanizmov njihovega delovanja.

Poznamo mnoge endokanabinoidne proteine (najmanj dva receptorja CB1 in CB2, encim FAAH, transportni protein AT), ki predstavljajo potencialne terapevtske tarče za razvoj koristnih novih zdravil za zdravljenje bolezenskih težav, kot so: zasvojenost, bolečina in motorične motnje. Odkrili so tudi številne ligande (za receptor – selektivne agoniste, antagoniste, encimske inhibitorje, transportne inhibitorje), kar predstavlja pomembno podlago za proučevanje biokemičnih poti in njihove vloge pri modulaciji obnašanja, spomina, zaznavanja in občutenja bolečine.

Literatura

1. *Iversen LL. The Science of Marijuana.Oxford: Oxford University Press. 2000.*
2. *Mechoulam R & Gaoni Y. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. J Am Chem Soc 1967; 86: 1646-1647.*
3. *Devane W, Dysarz FA, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. Mol Pharmacol 1988; 34: 605-13.*
4. *Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI.Structure of a cannabinoid receptor and functional expresionof the cloned cDNA. Nature 1990; 346: 561-64.*
5. *Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. Nature 1993; 365: 61-5.*
6. *Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA,Griffin G et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptors. Science 1992; 258: 1946-9.*
7. *Deadwyler S, Hampson RE, Childers SR. Functional significanceof cannabinoid receptors in brain. In Pertwee RG (Ed.), Cannabinoid Receptors 1995: 206-27. London, San Diego: Academic Press.*
8. *Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. Pharmacol Ther 1997; 74: 129-80.*
9. *Schuel H, Chang MC, Burkman LJ, Picone R, Makriyannis A, Zimmerman AM, Zimmerman S. Cannabinoid receptors in sperm. In GG Nahas, KM Sutin, DJ Harvey, Agurell S (Eds.), Totowa: Humana Press, Marijuana and medicine 1999: 317-25.*
10. *Cabral GA. Marijuana and the immune system. In GG Nahas, KM Sutin, DJ Harvey, Agurell S. (Eds.), Marijuana and Medicine, Totowa: Humana Press; 1999: 317-25.*
11. *Martin BR, Mechoulam R, Razdan RK. Discovery and characterization of endogenous cannabinoids. Life Sci 1999; 65: 573-95.*
12. *Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. Biochem Pharmacol 1995; 50: 83-90.*
13. *Di Marzo V, Bisogno T, De Ptrocellis L, Melck D, Martin BR. Cannabimimetic fatty acid derivatives: anandamid family and other endocannabinoids. Curr Med Chem 1999a; 6: 721-44.*
14. *Piomelli D, Beltramo M, Giuffrida A, Stella N. Endogenous cannabinoid signaling. Neurobiol Dis 1998; 5: 462-73.*
15. *Pertwee RG, Griffin G, Fernando SR, Li X, Hill A, Makriyanis A. AM630, a competitive cannabinoid receptor antagonist. Life Sci 1995b; 56: 1949-55.*
16. *Nagayama T, Sinor AD, Simon RP, Chen J, Graham SH, Jin K, Greenberg DA. Cannabinoids and neuroprotection in global and focal cerebral ischemia. J Neurosci 1999; 18: 2987-95.*
17. *Waksman Y, Olson SM, Carlisle SJ, Cabral GA. The central cannabinoid receptor (CB1) mediates inhibition of nitric oxide production by rat microglial cells. J Pharmacol Exp Ther 1999; 288: 1357-66.*
18. *Walker JM, Hohmann G, Martin WJ, Strangman NM. The neurobiology of cannabinoid analgesia. Life Sci 1999; 65: 665-73.*
19. *Martin B, Lichtman AH. Cannabinoid transmission and pain perception. Neurobiol Dis 1998; 5: 447-461.*
20. *Calignano A, LaRana G, Giuffrida A, Piomelli D. Control of pain initiationby endogenous cannabinoids. Nature 1998; 394: 277-81.*

21. *Pertwee RG. Cannabinoid receptor ligands: clinical and neuropharmacological considerations, relevant to future drug discovery and development. Exprt Opin Invest Drugs 2000; 9: 1-19.*
22. *Green K. Marijuana and intraocular pressure. In GG Nahas, KM Sutin, DJ Harvey, Agurell (Eds.) Marijuana and Medicine 1999: 581-9. Totowa: Humana Press.*
23. *Vachon L, Fitzerald MX, Solliday NH, Gould IA, Gaensler EA. Single-dose effect of marijuana smoke: bronchial dynamics and respiratory-center sensitivity in normal subjects. N Engl J Med 1973; 288: 985-9.*
24. *Goutopoulos A, Makriyannis A. From cannabis to cannabinergics: new therapeutic opportunities. Pharmacology & Therapeutics 2002; 95: 103-17.*

PRVE IZKUŠNJE V LAJŠANJU SPASTIČNOSTI IN BOLEČINE S KANABINOIDI PRI OSEBAH Z MULTIPLO SKLEROZO

Aleš Pražnikar

UVOD

Spastičnost in bolečina sta pomembna in pogosta znaka in simptoma multiple skleroze. V mnogih primerih je spastičnost zaradi vpliva na gibljivost, premičnost in opravljanje dejavnosti dnevnega življenja, kot je npr. higiena, najpomembnejši vzrok oviranosti. Nemalokrat je zato zdravljenje spastičnosti vodilni cilj zdravljenja oziroma rehabilitacije. Približno trideset odstotkov oseb z multiplo sklerozo potoži o bolečini, ki je lahko huda, omejuje funkcijo, zmanjšuje opravljanje dnevnih aktivnosti in krati spanec (1). S trenutno razpoložljivimi zdravilnimi sredstvi: fizioterapevtskimi tehnikami, rehabilitacijsko nego in z medikamentoznim zdravljenjem spastičnosti in bolečine nismo vedno zadovoljivo uspešni. Preostane razmislek o kirurških posegih, ki pa jih večinoma mladi pacienti z multiplo sklerozo težko sprejmejo, predvsem zaradi težje napovedljivega vpliva na preostale funkcijske zmožnosti.

Vse več je dokazov, da lahko tudi konoplja (Cannabis sativa) oziroma njena učinkovina tetrahidrokanabinol (THC) zmanjša spastičnost in bolečino pri osebah z multiplo sklerozo (2). Ugoden učinek kanabinoidov na krče, bolečino, spanje in navzejo je sicer že dolgo poznan (3–5). V začetku 70-ih let prejšnjega stoletja je večina držav prepoznala konopljo kot rastlino brez pomembnih terapevtskih učinkov in prepovedala njeno predpisovanje in izdajanje ter jo uvrstila na seznam prepovedanih drog. Takšno »kontradiktorno stanje« je pripeljalo do dejstva, da so nekateri pacienti z multiplo sklerozo sami začeli uživati konopljo v različnih oblikah: marijuana,

hašiš, alkoholna tinktura. Znanje o domnevno ugodnem učinku konoplje na spastičnost in bolečine v sklopu multiple skleroze Slovenije ni obšlo; tudi na Inštitutu Republike Slovenije za rehabilitacijo poznamo anekdotske primere ugodnega učinka konoplje na krče in spastičnost ob tako imenovanem „rekreativnem uživanju“ konoplje.

OPREDELITEV SPASTIČNOSTI IN NJEN ODNOS DO BOLEČINE

Okvare središč osrednjega gibalnega nadzora v osrednjem živčevju lahko povzročijo stekanje simptomov in znakov, ki jih klinično imenujemo sindrom zgornjega motoričnega nevrona. Znake in simptome sindroma zgornjega motoričnega nevrona lahko razdelimo na negativne: prizadeta ročnost ter mišična oslabelost (pareza) in pozitivne: sproščeni fleksorski refleksi in spastičnost (6–10). Pojem spastičnost se v ožjem pomenu uporablja kot oznaka za klinični znak povečanega mišičnega napona, ki se še poveča, ko preiskovalec pospeši vsiljeni gib. V pogosto navedenem opisu je Lance spastičnost opredelil širše: kot gibalno motnjo, ki jo opredeljujeta pojačan tonični refleks na nateg, ki je odvisen od hitrosti raztezanja mišice in povzroča povečan mišični napon, ter pojačan fazični refleks na nateg (11). Opisana sta hrbtenjačni in možganski vzorec spastičnosti (8). Pri osebah z multiplo sklerozo lahko ugotovimo oba posamezna vzorca spastičnosti ali kombinacijo obeh. Za hrbtenjačni vzorec je značilen pretiran odziv fleksorjev in ekstenzorjev na senzoričen dražljaj. Za možganski vzorec je značilna nagnjenost k pretirani dejavnosti mišic, ki nasprotujejo težnosti, in k oblikovanju značilne hemiplegične drže. Razlike med obema vzorcema so posledica različne obdelave senzoričnih dražljajev v osrednjem živčevju. Okvara hrbtenjače prekine inhibitorni vpliv na polisinaptične poti v hrbtenjači, zato senzorični dražljaji preko multisinaptičnih poti vstopajo v internevronsko vezje in povečujejo vzdražnost nevronov. Okvara možganov pa nasprotno poveča vzdražnost monosinaptičnih refleksnih poti (12). Okvare zgornjega motoričnega nevrona povzročijo tudi drugotne spremembe lastnosti mišic in veziva (reološke ali intrinzične spremembe spastične mišice) (13,14).

Spastičnost je kot gibalna motnja pogosto pomemben patofiziološki mehanizem funkcijske motnje oziroma prizadetosti ter posledično

oviranosti pri posameznem pacientu. Vendar pa spastičnost ni zgolj gibalna ali funkcijska motnja, pogosto ji je pridružena bolečina (ali obratno). Odnos med bolečino in spastičnostjo ni dokončno opredeljen. Pacienti s spastičnostjo pogosto opisujejo boleče krče ali bolečine v udih – »muskuloskeletna bolečina«. Lahko gre tudi za sočasno okvaro živčnih poti prevajanja in obdelovanja čutilnih dražljajev v osrednjem živčevju – »centralna nevropatska bolečina«.

Odnosu med spastičnostjo in bolečino do sedaj nismo posvečali veliko pozornosti. Ne glede na dilemo iz izkušenj z intratekalno uporabo baklofena vemo, da pomembno zmanjšanje spastičnosti hkrati pomembno vpliva na bolečino. Po drugi strani je dobro znano dejstvo, da lahko bolečina pomembno poveča spastičnost. Glede na naše sicer sorazmerno skromne izkušnje lahko intratekalni baklofen zmanjša bolečino pri pacientih s hudo bolečino za tri ali več stopenj na enajststopenjski vidni analogni lestvici za oceno bolečine, bodisi zaradi zmanjšane spastičnosti bodisi zaradi učinkovanja farmakološkega sredstva - baklofena (15).

V sistematičnem pregledu, ki poskuša zadostiti modernim standardom dokazane učinkovitosti, Beard s sodelavci navaja vse njim dosegljive študije zdravljenja spastičnosti in bolečine pri osebah z multiplo sklerozo. Za zdravljenje obeh sindromov našteva po petnajst farmakoloških učinkovin, kar tretjina je istih za zdravljenje obeh (baklofen, gabapentin, kortikosteroidi, klonidin, različna druga protiepileptična zdravila). V svojih zaključkih ugotavlja, da je število študij omejeno, da gre za študije z majhnim številom preiskovancev ali celo prikaze posameznih primerov, da so merilna orodja slaba, in da gre torej za sorazmerno slabo uporabne študije. Učinkovitost baklofena, dantrolena, diazepama in tizanidina je dokazana, učinkovitost ostalih posameznih učinkovin ni ustrezno dokazana ali celo dvomljiva (gabapentin, treonin, vigabatrin, metilprednisolon, ciprohepladin in magnezij), večina pa za zdravljenje spastičnosti niti ustrezno registrirana. Našli so vsega skupaj enaintirideset študij o zdravljenju spastičnosti pri osebah z multiplo sklerozo. Za zdravljenje bolečine v sklopu multiple skleroze ni še nobene randomizirane in nadzorovane študije. Večina študij ali prikazov primerov zgolj navaja ali je prišlo ali ne do zmanjšanja bolečine. Beard s sodelavci je v pregledu literature našel petnajst farmakoloških učinkovin v triintridesetih študijah: karbamazepin, fenitoin, gabapentin, lamotrigin, triciklični antidepresivi,

steroidi, baklofen, amantadin, misoprostol, oktreotid, bupivakain, acetazolamid, lidokain in meksiletin. Težave so enake kot pri dokazovanju utemeljenosti zdravljenja spastičnosti (15).

PRIKAZ PRIMERA

54-letna, desnična gospa je leta 1988 zbolela s parastezijami v levi polovici telesa. V anamnezi je imela prehodno motnjo vida na levo oko v starosti sedemnajst let. Diagnostični postopki so odkrili spremembe, skladne z diagnozo multiple skleroze, ki je sprva potekala v zagonih. V nekaj letih je potek bolezni prešel v sekundarno progresivno obliko. V klinični sliki prevladujejo sakadirana, nekoliko disfonična in disartrična govorica, povešen levi ustni kot, gibi v zgornjih udih so omejeni po obsegu ob izrazito oslabljeni mišični moči, intencijskem tremorju in ataksiji, zlasti v levici, mišični napon je povečan. Spodnja uda sta plegična, ob tem gre za izrazito zlasti adduktorno in ekstenzorno spastičnost. Navaja motnje senzibilnosti na spodnjih udih za vse modalitete. Uporablja voziček. Potrebuje podloge zaradi inkontinence in odvajala. V aktivnostih dnevnega življenja je delno samostojna. Živi z družino v stanovanjski hiši.

Pacientka je tožila nad bolečimi krči, spastičnostjo in bolečinami v spodnjih udih zgodaj v poteku bolezni. Prejemala je baklofen v dnevnem odmerku 100 mg, tizanidin v dnevnem odmerku 24 mg. Zadovoljivega izboljšanja ni bilo, pojavili so se moteči neželeni učinki: motnje koncentracije in spomina, nanašalne motnje, zmanjšana mišična moč.

Pred tremi leti je pričela kaditi marijuano. Z njo izboljša spastičnost, spazmov je manj in so manj boleči, tudi ponoči je več ne prebujajo, izboljšal se je tek (v zadnjih treh letih je pridobila 9 kg), navaja lažji in boljši spanec, potreba po zdravilih se je zmanjšala. V povprečju pokadi po eno cigareto marijuane na dan. Neželenih učinkov ni opazila. Sedaj jemlje baklofen v dnevnem odmerku 30 mg, tizanidin 12 mg, ob tem pa še alprazolam, amantadin in risperidon.

Pacientka navaja podobne učinke, kot jih lahko zasledimo v virih (glej nadaljevanje). V zadrego pa jo spravlja dejstvo, da je njeno početje

pravzaprav nelegalno in za družbo nemoralno. Kljub temu se kajenju marijuane v zdravilne namene ne bo odpovedala.

VPLIV KONOPLJE IN NJENIH EKSTRAKTOV NA KLINIČNE ZNAKE IN SIMPTOME PRI OSEBAH Z MULTIPLO SKLEROZO

Po letu 1979 je število študij, ki bi analizirale vpliv tetrahidrokanabinola (THC) na klinične znake multiple skleroze, zanemarljivo. V zadnjih letih pa se je zanimanje za uporabo THC v medicini spet povečalo. Naklonjenost klinični uporabi THC temelji na natančnejšem poznavanju kanabinoidnih receptorjev CB1 v perifernem in osrednjem živčevju in CB2 na večinoma imunskih celicah v sklopu »endogenega kanabinoidnega sistema« (16). Funkcija navedenih receptorjev in ustrezni endogeni ligandi pa še niso zadovoljivo pojasnjeni (2). Kljub temu se nakazuje klinična uporabnost THC v zdravljenju spastičnosti pri osebah z multiplo sklerozo in stanjem po poškodbi hrbtenjače, pri lajšanju kronične bolečine, za zdravljenje glavkoma in bronhialne astme.

Vpliv THC bodisi v obliki »naravnega preparata« ali dronabinola je analizirala študija Association for Cannabis as Medicine (Cologne, Nemčija) (17). 128 ljudi z različnimi bolezenskimi stanji je bilo vključeno v enoletno študijo (depresija, astma, migrena, okužba s HIV, bolečina v križu, motnje spanja, epilepsija, spastičnost, glavkom ...). 545 preiskovancev je že imelo poprejšnje izkušnje z marijuano. 72,2 % preiskovancev je ob uporabi THC ocenilo, da so se simptomi »močno izboljšali«, 23,4 % je navajalo »delno izboljšanje«, 4,8 % ni ugotovilo sprememb in 1,6 % je opazilo poslabšanje. Na vprašanje o zadovoljstvu s terapevtsko uporabo THC je bilo 60,8 % preiskovancev zelo zadovoljnih in 4,0 % nezadovoljnih. Avtorji zaključujejo, da se je THC pokazal kot primerno terapevtsko sredstvo za različna bolezenska stanja s sorazmerno malo in sprejemljivimi stranskimi oziroma neželenimi učinki. Zaradi verjetno visoko selekcionirane skupine preiskovancev avtorji pri interpretaciji izsledkov svetujejo previdnost.

Nadaljnje usmerjene študije vpliva THC na spastičnost pri osebah z multiplo sklerozo so nakazale ugoden učinek na spastičnost (»significant

improvement« z uporabo klinične ocenjevalne lestvice) v odvisnosti od odmerka (ugoden učinek pri 7,5 mg delta-9-THC) (18). Učinek je dodatno potrdila študija, ki je učinek ocenjevala z merjenjem mišičnega napona, kitnih refleksov, moči in EMG v dvojno slepi študiji (19). Učinek je bil klinično ugoden in statistično pomemben pri odmerku 10 mg THC. Zajicek s sodelavci je v okviru Raziskovalne skupine za multiplo sklerozo Velike Britanije (UK MS Research Group) objavil izsledke multicentrične dvojno-slepe s placebom nadzorovane študije o učinkovitosti kanabinoidov za zdravljenje spastičnosti in drugih simptomov v sklopu multiple skleroze – študija CAMS (20). V študijo je bilo vključenih 667 pacientov (oralni ekstrakti konoplje: n = 211; delta-9 THC: n = 206; placebo: n= 213), študija je trajala petnajst tednov. Pomembnega zmanjšanja spastičnosti ob jemanju kanabinoidov z uporabo Ashworthove lestvice niso dokazali (p=0,4), dokazali pa so pomembno zmanjšanje spastičnosti in bolečine glede na samooceno preiskovancev (p=0,003). V zaključku avtorji poudarijo, da bi glede na rezultate študije kanabinoidi utegnili biti klinično pomembni. Wade s sodelavci je objavil preliminarne izsledke dvojno-slepe s placebom nadzorovane študije, ki teče z namenom dokazati, da kanabinoidi lahko omilijo nevrološke simptome pri pacientih, pri katerih so druge metode zdravljenja odpovedale (21). Od štiriindvajset vključenih pacientov jih je bilo osemnajst z multiplo sklerozo, ki so podajali lastne ocene o morebitnem izboljšanju. Kanabinoidi so se pokazali pomembno boljši analgetiki od placeba. Nekateri pacienti so izboljšali spastičnost, spazme in nevrogene motnje mikcije. Neželenih učinkov je bilo malo in ti so bili predvidljivi (prehodna hipotenzija in intoksikacija ob hitrem povečevanju odmerka pri treh pacientih). O vplivu kajenja marijuane na simptome in znake multiple skleroze je objavljena le študija Consroea s sodelavci (22). Tudi v tej študiji je šlo za samooceno (anonimni vprašalniki) 112 pacientov z multiplo sklerozo iz Velike Britanije in ZDA. Pacienti so opisali izboljšanje v 97 do 30 % v padajočem redu: spastičnosti, kronične bolečine v udih, akutnih paroksizmalnih fenomenov, tremorja, čustvenih motenj, izgube teka, utrudljivosti, dvojnega vida, motenj spolnosti, mikcijskih in defekacijskih motenj, motenj vida, motenj hoje in ravnotežja, spominskih motenj. Avtorji so študijo uporabili kot orodje za načrtovanje večje študije. Vse študije pa navedenih ugodnih učinkov niso potrdile (23).

NEŽELENI UČINKI UPORABE KANABINOIDOV

Neželene učinke kanabinoidov navajajo vse študije. Campbelova s sodelavci je pripravila pregled neželenih učinkov v svoji analizi učinkovitosti kanabinoidov (24). THC je pokazal soodnosnost med odmerkom in neželenimi učinki, kot so spoznavne motnje, ataksija, omotičnost, drevenenje, motnje mišljenja, upočasnjen govor, krčenje mišic, spominske motnje, suha usta in motnje vida. Pri odmerku 20 mg THC so vsi preiskovanci navajali pretirano in motečo zaspanost, ki je preprečila večanje odmerka. Pri odmerku 10 mg THC je bilo neželenih učinkov manj in bili so bolj blagi, še vedno pa jih je bilo več kot pri kodeinu v odmerkih 60 ali 120 mg. V nekaterih študijah so dokazali padec krvnega tlaka v primerjavi s placebom, vendar ta sprememba ni bila večja kot pri kodeinu (24).

ZAKLJUČEK

Menimo, da obstaja dovolj preverjenih podatkov o učinkovitosti kanabinoidov in njihovi varnosti pri zdravljenju spastičnosti in bolečine pri osebah z multiplo sklerozo in drugimi kroničnimi ali napredujočimi nevrološkimi stanji. Kmalu pričakujemo nove podatke o smiselnosti in utemeljenosti njihove uporabe. V kliničnem okolju vse bolj čutimo potrebo po dodatni možnosti zdravljenja znakov in simptomov v sklopu multiple skleroze, ki jih sicer težko obvladamo z razpoložljivimi sredstvi. Osebe z multiplo sklerozo želijo primerno, to je učinkovito in varno, zdravilo za svoje težave. Verjamemo, da bi vsaj nekaterim izmed njih pomagali kanabinoidi. Na IRSR si za uvoz prizadevamo od začetka leta 2003. Nadejamo se skorajšnjemu uspehu.

Literatura

1. *Apatoff BR. Multiple Sclerosis: Pathogenesis and Advances in Treatment. Cornell-Salzburg Seminars; 2004: 1-34.*
2. *Killestein J, Uitdehaag BM, Polman CH. Cannabinoids in multiple sclerosis: do they have a therapeutic role? Drugs. 64(1); 2004: 1-11.*

3. *O'Shaughnessy WB. On the preparations of the Indian hemp or gunjah (Cannabis indica); their effects on the animal system in health, and their utility in the treatment of tetanus and other convulsive diseases. Transactions of the Medical and Physical Society of Bengal 1838-18; 40: 71-102; 421-61.*
4. *Reynolds JR. Therapeutical uses and toxic effects of Cannabis indica. Lancet 1890; i :637-8.*
5. *Dixon WE. The pharmacology of Cannabis indica. BMJ; ii: 1354-7.*
6. *Denny-Brown D. Preface: Historical aspects of the relation of spasticity to movement. V: Feldman WM, Young RR, Koella WP, eds. Spasticity: Disordered Motor Control. Symposia Specialists, Miami; 1980: 1-16.*
7. *Landau WM. Spasticity: What is it? What is it not? V: Feldman WM, Young RR, Koella WP, eds. Spasticity: Disordered Motor Control. Symposia Specialists, Miami; 1980: 17–24.*
8. *Mayer NH. Clinicophysiologic concepts of spasticity and motor dysfunction in adults with an upper motor neuron lesion. Muscle Nerve, Suppl 6; 1997: 1–13.*
9. *Brown P. Pathophysiology of spasticity. J Neurol Neurosurg Psychiat, 57, 1994: 773-7.*
10. *Young RR. Spasticity: A review. Neurology; 44 (suppl 9); 1994: 12-20.*
11. *Lance JW. The control of muscle tone, reflexes, and movement: Robert Wartenberg Lecture. Neurology; 30; 1980: 1303-13.*
12. *Herman R, Freedman W, Meeks S. Physiological aspects of hemiplegic and paraplegic spasticity. V: Desmedt JE, ed. New developments in electromyogaphy and clinical neurophysiology: human reflexes, pathophysiology of motor systems, methodology of human reflexes. Basel, Karger; Vol. 3; 1973: 579 -89.*
13. *Dietz V. Spastic gait disorder. V: Bronstein AM, Brandt T, Woollacott M, eds. Disorders of balance, posture and gait. Arnold, London; 1996: 168-76.*
14. *Ibrahim IK, Berger W, Trippel M, Dietz V. Stretch-induced electromyographic activity and torque in spastic elbow muscles. Brain, 116; 1993: 971-89.*
15. *Beard S, Hunn A, Wight J.Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: a systematic review. Health Technol Assess. 7(40); 2003: 1-111.*
16. *MartinWJ, Loo CM, Basbaum AI. Cannabinoids are antiallodynic in rats with persistant inflammation. Pain; 82; 1999: 199-205.*
17. *Voth EA, Shwarz RH. Medicinal applications of delta-9-tetrahydrocannabinol and marijuana. Ann Intern Med. Review 126(10); 1997 May 15: 791-8.*
18. *Check WA. Marijuana may lessen spasticity of MS. JAMA. 241(23);1979 Jun 8: 2476.*
19. *Petro DJ, Ellenberger C Jr. Treatment of human spasticity with delta 9-tetrahydrocannabinol.J Clin Pharmacol. (8-9 Suppl); 1981 Aug-Sep21: 413-16.*
20. *Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, Thompson A; UK MS Research Group. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet;362(9395; 2003:1517-26.*
21. *Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J.A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. Clin Rehabil. 17(1); 2003: 21-9.*
22. *Consroe P; Musty R; Rein J; Tillery W; Pertwee R . The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis. European neurology 1997; 38 (1): 44-8.*
23. *Killestein J, Hoogervorst EL, Reif M, Kalkers NF, Van Loenen AC, Staats PG, Gorter RW, Uitdehaag BM, Polman CH. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS.Neurology. 58(9); 2002 May 14: 1404-7.*
24. *Campbell FA, Tramèr MR, Carroll D, Reynolds DJM, Moore RA, McQuay HJ. Are cannabinoids an effective and safe option in the management of pain? A qualitative systematic review. 323; BMJ 2001: 13-6.*

Izdaja: Splošna bolnišnica Maribor
Ureja: Uredniški odbor
Sedež uredništva: Ljubljanska 5, Maribor
Oblikovanje in priprava za tisk: DeSIGNIA - Iztok Jančar s.p.
Tisk: APRINT - Alan Dvoršak s.p.
Naklada: 500 izvodov

Maribor, junij 2004