

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO



MAJA STARIČ
MAGISTRSKA NALOGA
ENOVIT MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJA

Ljubljana, 2017

Univerza v *Ljubljani*
Fakulteta *za farmacijo*



MAJA STARIČ

**VARNOST IN UČINKOVITOST KREME Z BAKLOFENOM,
GABAPENTINOM, KETOPROFENOM IN LIDOKAINOM V
TERAPIJI NEVROPATSKE BOLEČINE**

**SAFETY AND EFFICACY OF TOPICAL CREAM WITH
BACLOFEN, GABAPENTIN, KETOPROFEN AND
LIDOCAINE IN TREATMENT OF NEUROPATHIC PAIN**

ENOVIT MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJA

Ljubljana, 2017

Magistrsko delo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm., in v Splošni bolnišnici Celje pod somentorstvom Jureta Bračuna, mag. farm., spec.

Zahvala

Iskrena hvala mentorju prof. dr. Alešu Mrharju, mag. farm., za strokovno pomoč in usmerjanje pri izdelavi magistrske naloge. Prav tako iskrena hvala somentorju Juretu Bračunu, mag. farm., spec. klin. farm., za pripravljenost, spodbude in nasvete pri načrtovanju in izvedbi raziskave ter pri pisanju magistrske naloge. Hvala tudi Mitji Pišlarju za pomoč pri statistični obdelavi podatkov.

Zahvala za pomoč pri načrtovanju raziskave ter za vložen čas in trud za uspešno izvedbo raziskave gre tudi mag. Vesni Papuga, dr. med., spec. anest. reanim. in intenz. med. Hkrati hvala vsem ostalim zaposlenim v Splošni bolnišnici Celje, ki so kakor koli pripomogli k izvedbi raziskave.

Posebej hvala vsem udeležencem raziskave – brez vašega sodelovanja tega ne bi bilo.

Na koncu še zahvala mojim najbližjim.

Prisrčna hvala staršem in bratu, ki so me tako v času študija, kot ob nastajanju moje diplomske naloge podpirali, vzpodbujali in verjeli vame. Iz srca hvala ostalemu ožjemu sorodstvu, posebej hvala Tini, ki me je v težkih trenutkih znala poslušati in razumeti.

Hvala tudi tebi, Zoran – vem, ni bilo vedno lahko. Hvala, ker si in ker verjameš vame.

Nenazadnje hvala tudi kolegom farmacevtom, s katerimi smo ustvarjali nepozabne spomine na študentska leta.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko delo samostojno izvedla pod vodstvom mentorja prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm., in somentorja Jureta Bračuna, mag. farm., spec.

Maja Starič

KAZALO VSEBINE

KAZALO VSEBINE.....	I
KAZALO SLIK, GRAFOV IN TABEL	IV
POVZETEK	V
ABSTRACT	VI
SEZNAM OKRAJŠAV	VII
1. UVOD.....	1
1.1. BOLEČINA	1
1.1.1. Fiziologija bolečine	2
□ Transdukcija	2
□ Transmisija	2
□ Modulacija	3
□ Percepcija.....	3
1.1.2. Razdelitev bolečine.....	3
□ Po jakosti	3
□ Po času trajanja.....	4
□ Po lokalizaciji	4
□ Po pomenu	4
□ Po patofiziološkem mehanizmu nastanka	4
1.2. NEVROPATSKA BOLEČINA.....	5
1.2.1. Patofiziološki mehanizem nevropatske bolečine.....	5
□ Periferna senzitivizacija.....	6
□ Ektopično proženje živčnih impulzov	6
□ Nastanek efaps in efatično proženje impulzov	6
□ Centralna senzitivizacija.....	7
□ Disinhibicija	7
□ Strukturna reorganizacija živčnih poti.....	7
1.2.2. Etiologija in epidemiologija nevropatske bolečine	8
1.2.3. Diagnoza nevropatske bolečine	9
□ Pacientova zgodovina	9

□	Simptomi in znaki	10
□	Diagnostični testi.....	11
1.2.4.	Zdravljenje nevropatske bolečine.....	11
□	Antidepresivi	12
□	Antiepileptiki.....	13
□	Obliž z lidokainom	14
□	Dermalni obliž s kapsaicinom	14
□	Opioidi.....	15
□	Ostali farmakološki načini zdravljenja nevropatske bolečine.....	15
□	Nefarmakološko zdravljenje nevropatske bolečine.....	17
2.	NAČRT ZA DELO IN DELOVNA HIPOTEZA	18
3.	POTEK DELA, MATERIALI IN METODE	19
3.1.	IZVEDBA RAZISKAVE	19
3.1.1.	Vključevanje pacientov	19
3.1.2.	Obravnava pacientov	19
3.1.3.	Ugotavljanje učinkovitosti in varnosti	21
3.2.	PRIPRAVA KREME	21
3.2.1.	Substance za kreme	21
3.2.2.	Laboratorijska oprema.....	22
3.2.3.	Postopek izdelave kreme	22
3.3.	METODE OBDELAVE PODATKOV IN VREDNOTENJA REZULTATOV ..	22
4.	REZULTATI.....	24
4.1.	SPLOŠNI PODATKI O PACIENTIH.....	24
4.2.	PODATKI O UČINKOVITOSTI KREME	27
4.3.	PODATKI O VARNOSTI KREME	30
4.4.	PRIMERI POSAMEZNIH PACIENTOV	33
4.4.1.	Pacient 1	33
4.4.2.	Pacient 2	34
4.4.3.	Pacient 3	34
5.	RAZPRAVA	35
5.1.	UČINKOVITOST KREME	35

5.1.1.	Učinkovine v kremi	36
□	Ketoprofen	36
□	Lidokain	36
□	Gabapentin	37
□	Baklofen	38
5.1.2.	Mazilna podlaga	38
5.1.3.	Stabilnost učinkovin v večkomponentni kremi	39
5.1.4.	Adherenca pacientov	40
5.1.5.	Sočasna terapija	40
5.1.6.	Orodja za ugotavljanje učinkovitosti	41
5.1.7.	Heterogenost pacientov	42
5.2.	VARNOST	42
5.3.	OMEJITVE ŠTUDIJE IN MOGOČE IZBOLJŠAVE	43
6.	SKLEP	45
7.	LITERATURA	46
PRILOGA 1: ENODIMENZIONALNE LESTVICE ZA MERJENJE INTENZITETE BOLEČINE		49
PRILOGA 2: VPRAŠALNIK PAINDETECT		50
PRILOGA 3: IZJAVA O ZAVESTNI IN SVOBODNI PRIVOLITVI ZA SODELOVANJE V RAZISKAVI		53
PRILOGA 4: INFORMACIJE O POTEKU RAZISKAVE		54
PRILOGA 5: NAVODILO ZA UPORABO KREME		56
PRILOGA 6: VPRAŠALNIK O POJAVU NEŽELENIH UČINKOV		57
PRILOGA 7: VPRAŠALNIK O RAZLOGIH ZA PRENEHANJE UPORABE KREME		60
PRILOGA 8: PREGLED UVELJAVLJENIH FARMAKOLOŠKIH NAČINOV ZDRAVLJENJA NEVROPATSKE BOLEČINE		62

KAZALO SLIK, GRAFOV IN TABEL

Slika 1: Pot od vzdraženja nociceptorja do zaznave bolečine (10)	2
Slika 2: Patofiziološki mehanizmi nastanka nevropatske bolečine (15)	8
Slika 3: Kontaktni dermatitis, ki se je razvil zaradi neupoštevanja navodil za uporabo kreme	32
Graf 1: Vrsta nevropatske bolečine	25
Graf 2: Povprečno zmanjšanje vrednosti NRS v prvih dveh tednih, v drugih dveh tednih in skupno.	28
Graf 3: Povprečno znižanje vrednosti PD v prvih dveh tednih, v drugih dveh tednih in skupno.	29
Tabela I: Podatki o starosti in spolu pacientov skupno ter ločeno po skupinah.....	24
Tabela II: Podatki o začetni jakosti bolečine po lestvici NRS	25
Tabela III: Spremembe v terapiji za zdravljenje nevropatske bolečine v času poteka študije	26
Tabela IV: Povzetek odgovorov z Vprašalnika o razlogih za prenehanje uporabe kreme .	26
Tabela V: Rezultati t-testa.....	27
Tabela VI: Rezultati multivariantne linearne regresije – razlike vrednosti NRS.....	29
Tabela VII: Rezultati multivariantne linearne regresije – razlike PD vrednosti	30
Tabela VIII: Število neželenih učinkov skupno in ločeno po skupinah.....	31
Tabela IX: Odgovori z Vprašalnika o pojavu neželenih učinkov ob uporabi kreme za zdravljenje nevropatske bolečine.	31
Tabela X: Podatki pacient 1	33
Tabela XI: Podatki pacient 2	34
Tabela XII: Podatki pacient 3.....	34

POVZETEK

Trenutni načini zdravljenja nevropatske bolečine mnogokrat ne uspejo zagotoviti zadostnega olajšanja bolečine. Večinoma gre za peroralna zdravila, ki ob tem povzročajo tudi številne neželene učinke. V zadnjem času se predvsem za periferne oblike nevropatske bolečine pojavljajo dokazi o učinkovitosti toplikalnih pripravkov, ki imajo zaradi lokalnega delovanja tudi manj neželenih učinkov.

Odločili smo se za izvedbo randomizirane dvojno slepe prospektivne klinične študije. V njej smo želeli dokazati učinkovitost in varnost kreme z baklofenom, gabapentinom, s ketoprofenom in z lidokainom v PENTRAVAN®-u za zdravljenje nevropatske bolečine.

Pacienti, vključeni v raziskavo, so prejeli kremo, ki so jo štiri tedne trikrat dnevno nanašali na boleče področje. Učinkovitost smo preverjali po štirinajstih in po osemindvajsetih dneh z oceno jakosti bolečine na numerični lestvici in z izpolnjevanjem vprašalnika PainDetect. V istih časovnih točkah smo preverjali tudi pojav neželenih učinkov in na podlagi le-teh ocenjevali varnost uporabljene kreme.

Rezultati niso pokazali statistično pomembnih razlik med kremo z vgrajenimi učinkovinami in placebo kremo, tako glede na vrednosti na numerični lestvici, kakor tudi glede na vrednosti vprašalnika PainDetect. Smo pa uspeli dokazati, da med kremama ni razlik v pojavu neželenih učinkov, iz česar lahko sklepamo o varnosti kreme.

Razlog za to, da nismo uspeli dokazati učinkovitosti kreme, je najverjetneje velika variabilnost med pacienti, glede na vrsto nevropatske bolečine, glede na začetno jakost bolečine ter glede na spremembe v protibolečinski terapiji med študijo. Omenjeno dejstvo nakazuje smer za prihodne študije, v katerih bo, glede na podatke tokratne študije, za dokaz učinkovitosti tovrstnih pripravkov ključno pridobiti več pacientov in zmanjšati variabilnost med njimi.

Ključne besede: nevropatska bolečina, dermalno zdravljenje, večkomponentna krema

ABSTRACT

The current neuropathic pain treatments often fail to provide an adequate pain relief. Most of these are medicines for oral use, which also have many side effects. Lately the effectiveness of topical preparations for the peripheral types of the neuropathic pain has been proved. These topical preparations have much less side effects because of their local effect on the body.

We decided to carry out a randomized double-blind prospective clinical study. Through this study we wanted to prove the efficacy and safety of the cream with baclofen, gabapentin, lidocaine and ketoprofen in PENTRAVAN[®] for the treatment of neuropathic pain.

Patients who participated in our study were given the cream, which they had to apply on the painful area for four weeks, three times a day. The pain was evaluated by assessing the severity of pain on a numerical scale and fulfilling the questionnaire PainDetect. In the same time points, we also examined the occurrence of side effects and based on these we assessed the safety of the applied cream.

The results showed no statistically significant difference between the full and the placebo cream, both in the terms of value on a numerical scale, as well as the answers of the questionnaire PainDetect. We were able to prove that there are no differences in occurrence of side effects between the full and placebo cream, which enables us to draw conclusions about the safety of the cream.

The reason why we were unable to prove the cream effectiveness is probably a great variability between patients. This fact indicates the direction of the upcoming studies, which will, according to this study, need to gather more patients and reduce the variability between them.

Keywords: neuropathic pain, topical treatment, multicomponent cream

SEZNAM OKRAJŠAV

AMPA – α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propionska kislina

GABA – γ -aminobutanojska kislina oz. γ -aminomaslena kislina

NB – nevropatška bolečina

NMDA – N-metil-D-aspartat

NRS – numerična lestvica; angl. Numeric Rating Scale

NSAID – nesteroidne protivnetne učinkovine oz. nesteroidni antirevmatiki; angl.

Nonsteroidal anti-inflammatory drug

NU – neželen učinek

PD – PainDetect

1. UVOD

Bolečina je svetovni družbeni, zdravstveni, socialni in ekonomski problem, ki lahko prizadene vsakogar, ne glede na starost, spol, raso itd. Povzroči poslabšanje zdravja in kakovosti življenja ter zmanjša socialno in ekonomsko blagostanje tako obolelemu kot njegovim bližnjim (1).

Pogosto je bolečina videna kot simptom druge bolezni in ne kot bolezen sama, kar navidezno zmanjšuje resnost problema. Vendar pa bolečina, predvsem kronična, pri bolniku povzroča nezmožnost za delo in prekinja njegove socialne vezi, kar lahko dolgoročno vodi v depresijo, anksioznost in samomorilne misli (1).

Podatki o prevalenci kronične ne-maligne bolečine kažejo, da je v Evropi kronična bolečina zmerne do močne jakosti prisotna pri 20 % odraslih, med katerimi jih več kot polovica opaža negativen vpliv bolečine na njihovo delo. Še več, skoraj tretjina bolnikov s kronično bolečino, ki so še delovno aktivni, pravi, da bolečina vpliva na to, koliko ur delajo oz. ali sploh lahko delajo (2). V Sloveniji pogostost kronične ne-maligne bolečine zmerne do močne jakosti med odraslimi znaša 23 %, med njimi je dvakrat več žensk kot moških, povprečna starost bolnikov pa je 49 let (3).

Bolečina sama in posledično zmanjšana sposobnost za delo se zrcalita v stroških na področju zdravstva in v socialno-ekonomskih izdatkih, ki v evropskih državah povprečno znašajo 3–10 % bruto domačega proizvoda (2). Povedano drugače, letno v Evropi zaradi kronične bolečine opravimo 500 milijonov delovnih dni manj, kar evropsko gospodarstvo stane najmanj 34 milijard evrov (4).

1.1. BOLEČINA

Mednarodna organizacija za preučevanje bolečine (angl. International Association for the Study of Pain, IASP) opredeljuje bolečino kot »neprijetno čutno in čustveno doživetje, povezano z dejansko ali potencialno okvaro tkiva« (5). Omenjena definicija združuje tako fizično kot psihološko plat bolečine, kar pomeni, da sama aktivacija bolečinskih receptorjev in aktivnost v bolečinskih poteh (nocicepcija) še ni bolečina. Le-ta namreč vključuje še posameznikov čustven odziv na bolečinski dražljaj, na kar vpliva čustveno stanje posameznika, njegove izkušnje in prepričanja, vzgoja ter kulturno in socialno okolje (6–8).

1.1.1. Fiziologija bolečine

Zaznava bolečine je proces, sestavljen iz štirih faz: transdukcije, transmisije, modulacije in percepcije (Slika 1) (9).

- Transdukcija

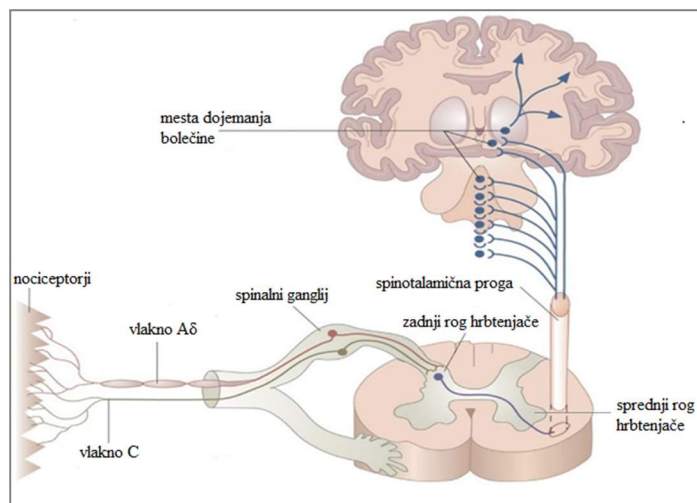
je pretvorba bolečinskega dražljaja v električno aktivnost v bolečinskih poteh. Dražljaj, ki je lahko mehaničen, kemičen ali toploten, povzroči na membrani nociceptorja, ki je po strukturi prosti živčni končič, stopnjevano depolarizacijo. Če je dražljaj dovolj močan, da se nociceptor depolarizira do praga za proženje akcijskega potenciala, v bolečinskih poteh nastopi električna aktivnost, imenovana nocicepcija (7, 8).

- Transmisija

je prenos električnega signala po aksonu nociceptorja v hrbtenjačo in sinaptični prenos signala na živčna vlakna sekundarnih in terciarnih nociceptorjev (9).

Glede na debelino in mielinizacijo aksonov ločimo dva tipa primarnih nociceptivnih nevronov: A δ in C. Vlakna A δ so debelejša (premer 2–5 μ m) in mielinizirana, kar se odraža v hitrejšem prevajanju impulzov (20 m/s). Nasprotno so vlakna C tanjša (premer 0,2–1,5 μ m) in nemielinizirana, česar posledica je desetkrat nižja hitrost potovanja signala. Razlika v vlaknih vodi do pojava dveh vrst bolečine: zgodnje ali epikritične in zakasnjene ali protopatične (7–9).

Vlakna obeh tipov primarnih nociceptorjev vstopajo v zadnji rog hrbtenjače, kjer tvorijo sinapse z nevroni drugega reda. Živčni prenašalci na sinapsah med primarnimi in sekundarnimi



nociceptivnimi nevroni so Slika 1: Pot od vzdraženja nociceptorja do zaznave bolečine (10) večinoma aminokisline in peptidi, med katerimi sta ključna glutamat in snov P (7, 8).

Sekundarna vlakna prehajajo na nasprotno stran v sprednji rog hrbtenjače, kjer v spinothalamični progi potekajo navzgor. Signali potujejo po spinothalamični poti deloma v talamusu, pa tudi v retikularno formacijo in v periakveduktalno sivino možganskega debla, od tu pa naprej v različne predele možganske skorje in druge predele v možganih (7–9).

- Modulacija

je proces vplivanja na primarni nociceptivni priliv s periferije, ki poteka v zadnjih rogovih hrbtenjače in vključuje spinalno ter descendentno modulacijo (7, 8).

Za spinalno modulacijo aferentnih prilivov so odgovorni inhibitorni GABA-nergični in glicinergični internevroni, ki tvorijo inhibicijske sinapse s sekundarnimi nevroni ter tako zmanjšujejo vzdražnost sekundarnih nociceptivnih nevronov (7, 8).

Descendentno modulacijo posreduje descendentni sistem za endogeno analgezijo, ki izhaja iz različnih predelov možganov in se končuje v zadnjih rogovih hrbtenjače. Presinaptično gre za inhibicijo sproščanja nevrottransmitorjev s primarnih nociceptorjev, postsinaptično pa za zmanjšanje vzdražnosti sekundarnih nociceptivnih nevronov s hiperpolarizacijo le-teh. Poleg tega delujejo descendentni mehanizmi tudi na internevrone, tako da inhibitorne ekscitirajo, ekscitatorne pa inhibirajo. Živčni prenašalci v omenjenih poteh so dveh vrst: opioidni peptidi (endorfin, dinorfin, enkefalini) in biogeni amini (predvsem serotonin in noradrenalin). Omenjeni nevrottransmitorji so razlaga za analgetične učinke opioidov in nekaterih drugih zdravil (npr. triciklični antidepresivi) (7, 8).

- Percepcija

oz. zaznavanje bolečine je končni rezultat zaporedja kompleksnih dogodkov, v kar so poleg nociceptivnih prenosov vključeni še čustveni in psihološki odzivi, ki vplivajo na zaznavo bolečine. Za čustven in psihološki odziv na nociceptivne prilive s periferije so pomembne povezave talamusa z možgansko skorjo in povezave periakveduktalne sivine z limbičnim sistemom (7, 8).

1.1.2. Razdelitev bolečine

Glede na to, kaj je merilo za delitev, lahko bolečino razdelimo na različne načine. Najpogosteje jo delimo po jakosti ter po času trajanja, lahko pa še po lokalizaciji, po pomenu, po patofiziološkem mehanizmu itd. (6–8).

- Po jakosti

delimo bolečino na šibko, zmerno in močno. Pri tem najpogosteje uporabljamo numerično lestvico (NRS, angl. Numeric Rating Scale) z razponom od 0 do 10, kjer 0 pomeni stanje brez bolečine, 10 pa stanje nevzdržne bolečine. Glede na numerično skalo opredelimo: šibko bolečino s številkami od ena do tri, zmerno s štiri do šest in močno s sedem do deset (11).

- Po času trajanja

ločimo akutno in kronično bolečino. Akutna bolečina je bolečina, ki se pojavi nenadoma, takoj po poškodbi tkiva, in je po jakosti običajno močna, a kratkotrajna (traja do nekaj tednov). Njen pojav je posledica poškodbe tkiva, kar vzdraži nociceptorje, in običajno izgine z zacelitvijo poškodbe. Kronična bolečina je nasprotno dolgotrajna ali ponavljajoča se in vztraja dlje od predvidenega časa zdravljenja poškodbe (traja dlje od treh mesecev). Lahko se razvije iz akutne bolečine zaradi nezadostnega ali neustreznega zdravljenja le-te (7, 8).

- Po lokalizaciji

lahko bolečino glede na lokacijo vzdraženih receptorjev delimo na somatsko (povrhnjo ali globoko) in visceralno. Druga možnost je delitev na lokalno, preneseno in projicirano bolečino. Omenjena delitev kaže na to, da bolečine ne zaznavamo vedno tam, kjer deluje dražljaj. Lokalno bolečino zaznavamo tam, kjer deluje dražljaj, medtem ko preneseno in projicirano bolečino zaznavamo oddaljeno od vzroka bolečine (7, 8).

- Po pomenu

je bolečina lahko fiziološka ali patološka. Akutna bolečina je fiziološka, saj opozori na škodljivo dogajanje v organizmu ali njegovi okolici in omeji uporabo prizadetega dela telesa ter s tem omogoči celjenje poškodbe. Kronična bolečina, ki postane glavna bolnikova težava, ovira njegovo zmožnost za delo in zmanjšuje kakovost življenja, pa je po pomenu patološka (7, 8). O patološki bolečini govorimo, ko bolečina izgubi svoj biološki smisel. Bolečina ni več simptom, ampak postane bolezen (12).

- Po patofiziološkem mehanizmu nastanka

je bolečina lahko nociceptivna, nevropatska ali psihogena. Kadar gre za dolgotrajno draženje nociceptorjev zaradi stalnih patoloških procesov v njihovi okolici, govorimo o nociceptivni bolečini. Nevropatska bolečina pa je posledica funkcijskih ali strukturnih sprememb živčevja. Razlikovanje med nociceptivno in nevropatsko bolečino je pomembno z vidika zdravljenja, saj se odzivata na različne učinkovine. Medtem ko nociceptivno bolečino večinoma uspešno lajšamo z nesteroidnimi antirevmatiki (NSAID) in opioidnimi analgetiki, se nevropatska bolečina na omenjene skupine učinkovin običajno ne odziva, jo pa lajšamo z nekaterimi antidepresivi in antiepileptiki. Bolečino, za katero ne najdemo vzroka ali pa jakost bolečine presega resnost patološkega procesa, imenujemo psihogena bolečina (7, 8).

1.2. NEVROPATSKA BOLEČINA

Nevropatska bolečina (NB) je po definiciji IASP »bolečina, ki jo povzroči bolezen ali poškodba somatosenzornega živčnega sistema« (13). Glede na čas trajanja spada nevropatska bolečina med kronično bolečino. Po lokalizaciji je projicirana, saj gre za poškodbo živčnih povezav, ki se odražajo v občutenju bolečine v predelu, ki ga le-te oživčujejo. Po pomenu je patološka, saj nima varovalne vloge in je torej bolezen sama po sebi (7, 8, 15).

Prevalenca nevropatske bolečine v svetu je 6–10 %, kar predstavlja od tretjine do polovice bolnikov s kronično bolečino. Za Slovenijo podatkov o prevalenci nevropatske bolečine ni, glede na svetovno prevalenco pa lahko ocenimo, da je pri nas okrog 150.000 bolnikov z nevropatsko bolečino (14).

Za nevropatsko bolečino je značilno, da pacienti občutijo pekočo bolečino, lahko pa tudi občutek hladu ali zmanjšano občutljivost predela oz. odrevenelost. Na prizadetem predelu se pojavljajo mravljinčenje in občutek nenehnega zbadanja z drobnimi iglicami ter občutenje bolečine, opisane kot nenadni električni sunek. Lahko pride tudi do pojava alodinije in hiperalgezije. Alodinija je pojav, ko sicer neboleč dražljaj občutimo kot bolečino (npr. bolečino sproži že dotikanje predela z oblačilom ali odejo). Hiperalgezija pa opisuje občutenje zelo močne bolečine na bolečinski dražljaj, ki normalno povzroči blago bolečino. Nevropatska bolečina je pogosto močnejša, ko se človek umiri, predvsem ponoči, kar vodi v motnje spanja (14).

1.2.1. Patofiziološki mehanizem nevropatske bolečine

Za razvoj nevropatske bolečine je nujna poškodba aferentnih živčnih povezav. Patofiziološki mehanizmi, ki nato privedejo do nevropatske bolečine, pa so lahko različni in niso odvisni od vzroka nevropatske bolečine, saj so pri nevropatskih bolečinah različnih vzrokov lahko prisotni isti mehanizmi. Hkrati pa več različnih mehanizmov lahko vodi do enakih simptomov nevropatske bolečine (16).

Glede na mehanizem nastanka delimo nevropatsko bolečino na periferno in centralno, čeprav se pri nekaterih stanjih centralni in periferni mehanizmi prekrivajo in tovrstna opredelitev ni mogoča. Stanja, kjer glavno vlogo pri nastanku igrajo periferni mehanizmi nevropatske bolečine, so na primer postherpetična nevralgija, diabetična nevropatija, polinevropatija po kemoterapiji in nevralgija trojejnega živca. Pri nevropatski bolečini po

možganski kapi, po poškodbi možganov ali hrbtenjače ali pri Parkinsonovi bolezni in multipli sklerozi pa so v ospredju spremembe v osrednjem živčevju. Fantomska bolečina je primer nevropatske bolečine, pri kateri nastopajo periferni in centralni mehanizmi (7).

Periferni mehanizmi nevropatske bolečine so periferna senzitivizacija, ektopično proženje impulzov ter nastanek efaps in posledično efatično prevajanje (14).

- Periferna senzitivizacija

opisuje prekomerno vzdražnost živčnih povezav na periferiji. Osnova zanjo je poškodba živca, ki sproži vnetni proces in sproščanje vnetnih mediatorjev. Le-ti vzdražijo ali pa znižujejo prag vzdražnosti sosednjih nepoškodovanih nociceptivnih nevronov in obseg nevropatskih sprememb se poveča. Znižan prag vzdražnosti za bolečinske dražljaje pomeni, da bolečinski dražljaji, ki normalno povzročijo občutek šibke bolečine, v tem primeru povzročijo močno bolečino (hiperalgezija) (7, 14, 16).

Poleg tega pride na poškodovanem nevronu pa tudi na sosednjih zdravih nevronih do povečanega izražanja različnih receptorjev (Slika 2B): npr. adrenergični receptorji, vaniloidni receptorji (TRPV1, angl. transient receptor potential cation channel subfamily V member 1), receptorji za hlad (TRPM8, angl. transient receptor potential cation channel subfamily M member 8). Spremembe v izražanju receptorjev se odražajo v povečani občutljivosti na različne dražljaje (16).

- Ektopično proženje živčnih impulzov

je pojav spontanega sproščanja živčnih impulzov brez zunanjega dražljaja. Do tega pride prvotno v poškodovanem, nato pa lahko tudi v bližnjem nepoškodovanem aferentnem živčnem vlaknu. Vzrok za spontano proženje bolečinskih impulzov je večja gostota napetostno odvisnih natrijevih kanalčkov vzdolž živčnega vlakna (Slika 2B), kar znižuje prag vzdraženja in vodi v stanje stalnega proženja akcijskih potencialov. Omenjeni mehanizem je osnova za spontano bolečino (14, 16).

- Nastanek efaps in efatično proženje impulzov

je posledica nastanka nenormalnih živčnih povezav med sosednjimi okvarjenimi in demieliniziranimi vlakni. To omogoča preskok vzdraženja med aferentnimi vlakni tipa A in C, pa tudi med aferentnimi in simpatičnimi vlakni. Z nastankom novih nenormalnih povezav med živčnimi vlakni lahko razložimo občutenje bolečine ob nebolečinskih dražljajih (alodinija) (7, 16).

Centralni mehanizmi nevropatske bolečine vključujejo centralno senzitivizacijo, disinhibicijo in strukturno reorganizacijo živčnih poti.

- Centralna senzitivizacija

lahko, ekvivalentno kot na periferiji, nastane kot posledica poškodbe sekundarnih nevronov, kar vodi v vnetje, povečano izražanje receptorjev in povečano vzdražnost. Vendar pa centralna preobčutljivost lahko nastane tudi zaradi stalnega pritoka bolečinskih dražljajev s periferije. Ključno vlogo pri tem imajo postsinaptični receptorji NMDA (N-metil-D-aspartat), ki se nahajajo na sekundarnem nociceptivnem nevronu. Ob normalnem prenosu živčnih impulzov iz periferije se aktivirajo postsinaptični receptorji AMPA (α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propionska kislina), ki posredujejo signal po spinothalamični progi. Receptorji NMDA pa se normalno ne aktivirajo. V primeru dovolj močnega dražljaja, ki ne preneha, se zaradi postsinaptičnih sprememb receptorjev NMDA in AMPA aktivirajo receptorji NMDA, ki ob stalnem prilivu impulzov s periferije ostanejo stalno vzdraženi ter ohranjajo stalno aktivnost v spinothalamičnem traktu. Te spremembe povzročijo hipersenzitivnost sekundarnih nevronov, kar omogoča aktivacijo sekundarnih nociceptivnih nevronov tudi s strani živčnih vlaken, ki posredujejo občutek za dotik (Slika 2C) (16).

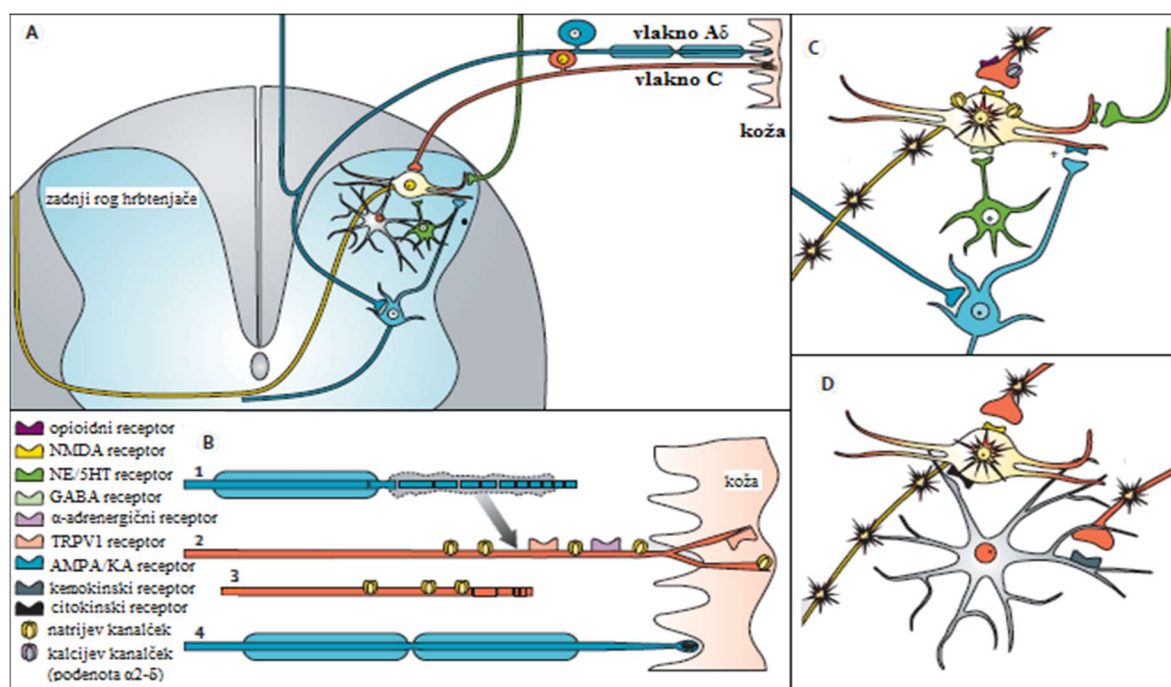
- Disinhibicija

se pojavi kot posledica uničenja poti, ki v hrbtenjači modulirajo bolečinske dražljaje s periferije. Povečan priliv impulzov s periferije lahko poleg povečane občutljivosti sekundarnih nevronov povzroči tudi ekscitotoksično okvaro ali smrt nevronov v zadnjih rogovih hrbtenjače. V primeru, da propadejo inhibitorni internevroni, je na tem mestu onemogočena modulacija bolečine, kar dodatno poveča vzdražnost nociceptivnega sistema (7, 14, 16).

- Strukturna reorganizacija živčnih poti

nastane zaradi plastičnosti živčevja. Kot posledica stalnih ponavljajočih se impulzov v vedno istih živčnih poteh pride v le-teh zaradi nevroplastičnosti do dolgoročno povečane učinkovitosti teh živčnih poti. To v primeru nevropatske bolečine pomeni, da zaradi strukturnih sprememb živčnih poti enak dražljaj sproži večji odziv in posledično občutenje močnejše bolečine. Hkrati pa se zaradi novo nastalih povezav pojavi občutek bolečine na sicer neboleč dražljaj, kot je dotik (14, 16).

Vzorec senzoričnih simptomov, prisoten pri posameznem pacientu, je torej odraz v ozadju ležečih mehanizmov in je lahko razlog za različen odziv na zdravljenje. Na podlagi tega se pojavlja nova strategija, ki nevropatsko bolečino deli na osnovi skupka senzoričnih znakov in ne na osnovi vzrokov za nastanek nevropatske bolečine. Ker pa je ugotavljanje prisotnih mehanizmov zahteven in dolgotrajen proces, nevropatsko bolečino v prvi vrsti še vedno razvrstimo glede na etiologijo (16).



Slika 2: Patofiziološki mehanizmi nastanka nevropatske bolečine (15)

(A) Stanje živčnih povezav pred poškodbo.

(B) Spremembe na periferiji, ki vodijo v periferno senzitivizacijo. Aksona 1 in 3 sta poškodovana, medtem ko sta aksona 2 in 4 nepoškodovana. Na poškodovanih vlaknih (akson 3) se kot posledica poškodbe poveča število natrijevih kanalčkov. Ob poškodbi živčnega vlakna pride tudi do sproščanja različnih molekul (npr. rastnih dejavnikov) v okolico poškodovanega nevrona (puščica), kar povzroči izražanje kanalčkov in receptorjev na sosednjih nepoškodovanih nevronih (natrijevi kanalčki, adrenergični receptorji, receptorji TRPV1).

(C) Spremembe v osrednjem živčevju. Stalna spontana aktivnost C nociceptivnih nevronov (oranžni) povzroči povečano vzdražnost sekundarnih nociceptivnih nevronov (rumeni), kar povzroči, da prilive z mehanoreceptorjev (občutek za dotik; modri nevroni) zaznamo kot bolečino (alodinija). Poleg tega so v primeru poškodbe inhibitorni internevroni in nevroni descendente poti (zeleni nevroni) za modulacijo bolečine nefunkcionalni, kar dodatno povečuje centralno senzitivizacijo.

(D) Spremembe v osrednjem živčevju. Poškodba na periferiji preko kemokinov aktivira glija celice v hrbtenjači, ki začno izločati citokine in rastne faktorje ter povečajo koncentracijo glutamata, kar dodatno poveča vzdražnost sekundarnih nevronov.

1.2.2. Etiologija in epidemiologija nevropatske bolečine

Nevropatska bolečina, katere prevalenca je med 6 in 10 %, je lahko posledica različnih dejavnikov ali dogodkov. Med pogostejšimi možnimi vzroki nevropatske bolečine so: travma, ishemija, okužba in vnetje, rakavo obolenje in zdravljenje z določenimi zdravili. Mogoče pa je tudi, da je točen vzrok nastanka nevropatske bolečine neznan (14, 15).

Primera nevropatske bolečine, katere vzrok je travma, sta fantomska bolečina v odrezanem udu in nevropatska bolečina po poškodbi hrbtenjače. Prevalenca fantomske bolečine ni znana, medtem ko je prevalenca nevropatske bolečine po poškodbi hrbtenjače 67 % (15).

Kot posledica ishemije nastaneta diabetična nevropatija in nevropatska bolečina po kapi. Prevalenca diabetične nevropatije v skupini bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 je v Veliki Britaniji in Severni Irski 16 %, medtem ko je bila v Španiji, upoštevajoč le bolnike z več kot desetletno diagnozo sladkorne bolezni, ugotovljena skoraj 40 % prevalenca. Nevropatska bolečina po kapi pa se izrazi pri 44 % bolnikov, ki so preživeli možgansko kap (17).

Okužba in posledično vnetje vodita v nastanek postherpetične nevropatske bolečine in v nastanek nevropatske bolečine zaradi infekcije s virusom HIV. Prevalenca nevropatske bolečine po treh mesecih po prebolelem pasovcu je 8 %. Med bolniki, okuženimi z virusom HIV, se nevropatska bolečina izrazi pri 35 % bolnikov (15, 17).

Nevropatska bolečina pri bolnikih z rakavimi obolenji lahko nastane zaradi razraščanja tumorja ali kot posledica zdravljenja rakavega obolenja z nevrotoksičnimi zdravili. Skupna prevalenca nevropatske bolečine ne glede na vzrok za njen nastanek, znaša pri rakavih bolnikih od 20 do 40 %, pri čemer v nekaterih študijah upoštevajo le čisto nevropatsko bolečino, pri drugih pa v izračun prevalence nevropatske bolečine štejejo tudi bolečino mešanega tipa (17).

Primer nevropatske bolečine neznanega vzroka je nevropatska bolečina pri multipli sklerozi, katere prevalenca je 28 % (15).

1.2.3. Diagnoza nevropatske bolečine

Za diagnozo nevropatske bolečine je potrebna kombinacija pacientove zgodovine, simptomov in znakov ter diagnostičnih testov.

- Pacientova zgodovina

Pacientova zgodovina je pomembna, saj nam podaja možne razloge za nastanek nevropatske bolečine, le-ti pa nakazujejo možne načine zdravljenja. Hkrati iz pacientove zgodovine pridobimo podatke o morebitnem dosedanjem zdravljenju nevropatske bolečine ter o jakosti in trajanju nevropatske bolečine. Pacientovo zgodovino pridobimo iz njegove zdravstvene dokumentacije in s pogovorom s pacientom.

- Simptomi in znaki

Med simptomi in znaki so za diagnozo nevropatske bolečine ključni predvsem tisti, ki nevropatsko bolečino ločujejo od nociceptivne bolečine, čeprav tudi nevropatsko bolečino običajno najprej opredelimo glede na jakost (16).

Ker bolečina ni vidna in jo težko merimo, gre pri oceni jakosti bolečine za pacientovo subjektivno oceno. Pacientom pri tem pomagamo z uporabo različnih bolečinskih lestvic, s pomočjo katerih pacienti lažje opredelijo jakost občutene bolečine. Najpogosteje uporabljene lestvice za merjenje intenzitete bolečine (Priloga 1) so: besedna lestvica, numerična lestvica, vizualna analogna lestvica, Wong-Bakerjeva obrazna lestvica (18–20).

Za postavitev pravilne diagnoze, na kateri temelji uspešno zdravljenje, je poleg jakosti potrebno opredeliti še druge dimenzije bolečine. Za nevropatsko bolečino je značilno, da imajo pacienti območja, ki so izjemno občutljiva oz. hipersenzitivna, hkrati pa obstajajo območja s primanjkljajem senzoričnih zaznav. Lahko gre za isto področje, ki je na določen dražljaj prekomerno občutljivo, na drugi dražljaj pa pomanjkljivo odzivno. Nevropatska bolečina je lahko spontana ali izzvana z dražljajem. V primeru spontane bolečine je le-ta lahko stalno prisotna ali intermitentna (prihaja v napadih), mnogo pacientov pa poroča o obstoju stalne, običajno pekoče bolečine, ki jo spremljajo občasni nenadni bolečinski napadi, opisani kot zbadajoča bolečina ali električni sunek. Bolečina, izzvana z dražljajem, je lahko posledica bolečinskega dražljaja, ki sproži pretirano bolečino glede na jakost dražljaja – hiperalgezija, ali pa bolečino sproži sicer ne-bolečinski dražljaj – alodinija. Odziv na dražljaje je lahko tudi zmanjšan, kar se kaže z otrplostjo oz. odrevenelostjo (15, 16).

Ker pacienti omenjene simptome težko ubesedijo, so razvili standardizirane presejalne teste za ugotavljanje prisotnosti nevropatske bolečine. Le-ti vsebujejo vprašanja o omenjenih simptomih in znakih in tako pacientu olajšajo opis le-teh. Primeri takšnega testa oz. vprašalnika je vprašalnik PainDetect (PD) (Priloga 2), poznamo pa še nekatere druge: ID-Pain vprašalnik, Douleur Neuropathique 4 (DN4) ali vprašalnik o nevropatski bolečini (NPQ, angl. Neuropathic Pain Questionnaire) (16, 21, 22).

Tovrstni vprašalniki se, predvsem s strani ne-specialistov, uporabljajo za prepoznavanje pacientov z nevropatsko bolečino, vendar pa niso stoodstotno zanesljivi, saj z omenjenimi vprašalniki ne zaznamo 10–20 % pacientov s klinično diagnosticirano nevropatsko bolečino. Vprašalniki torej ne zamenjujejo klinične ocene, temveč služijo kot namig o možni prisotnosti nevropatske bolečine, ki pa potrebuje nadaljnje diagnostično vrednotenje (16).

Fizični pregled bolnika med drugim obsega preizkus odzivov na posamezne dražljaje, ki jih pacient ovrednoti kot normalne, oslabiljene ali okrepljene, glede na odziv, ki ga tovrsten dražljaj sproži na neprizadetem področju. S pripomočki, kot so košček blaga ali kosem bombaža, predmeti ustrezne temperature, glasbene vilice itd., poskušamo pri pregledu posnemati vsakodnevne dražljaje, ki sprožijo bolečino. Poleg tega ugotavljamo tudi natančno lokacijo in velikost področja nevropatske bolečine. Z opredelitvijo področja izražanja nevropatske bolečine pa lahko v nekaterih primerih predvidimo mesto poškodbe ali bolezni živčne poti, ki je privedla do nevropatske bolečine (15, 16).

Poleg fizičnega pregleda je pri pacientu pomembno oceniti tudi njegov psihološki status, ki ima velik vpliv na adherenco pacienta in končni učinek zdravljenja. Nevropatski bolečini, kakor tudi kronični bolečini na splošno, so namreč mnogokrat pridružene čustvena nestabilnost, depresija, anksioznost, nespečnost, samomorilne misli. V tovrstnih primerih je za uspešnost zdravljenja bolečine pomembno, da ne spregledamo sočasno prisotnih bolezni in da le-te tudi ustrezno zdravimo (16).

- Diagnostični testi

Med diagnostične teste lahko uvrstimo že omenjene presejalne teste za ugotavljanje prisotnosti nevropatske bolečine, kot tudi kompleksnejše metode in preiskave, kot so na primer laboratorijske preiskave krvi in drugih telesnih tekočin, magnetna resonanca, različne elektro-fiziološke preiskave, včasih tudi biopsija kože ali živca. Z le-temi lahko potrdimo diagnozo nevropatske bolečine ter hkrati pridobimo dodatno informacijo o vrsti in mestu poškodbe, ki je do nje privedla (15, 16).

1.2.4. Zdravljenje nevropatske bolečine

Zdravljenje nevropatske bolečine je zahtevno, saj kljub različnim terapijam številni pacienti ne občutijo zadostnega olajšanja bolečine. Razlog za to verjetno leži v raznovrstnosti mehanizmov nastanka nevropatske bolečine, pa tudi v pridruženih psiholoških in čustvenih aspektih bolečine. Poleg tega gre mnogokrat za koeksistenco nociceptivne in nevropatske bolečine, kar imenujemo mešana bolečina (16).

Zdravljenje bolečine je v Sloveniji večinoma v rokah družinskih zdravnikov. Zato je bistveno, da le-ti prepoznajo vrsto bolečine, ki je prisotna pri posameznem pacientu in jo ustrezno zdravijo. Vendar pa zdravljenje nevropatske bolečine s strani ne-specialistov mnogokrat ni ustrezno, kar le pogloblja pacientove težave, saj se bolečini pridružijo nespečnost, nervoza, depresija in obup. Za učinkovito zdravljenje nevropatske bolečine je

običajno potrebno sodelovanje specialistov anesteziologije, ki v Sloveniji delujejo v okviru sedemnajstih protibolečinskih ambulant. Poleg tega je zaradi številnih neželenih učinkov, ki jih povzročajo zdravila za zdravljenje nevropatske bolečine, smiselno tudi sodelovanje kliničnega farmacevta. Kljub temu je osnova uspešnega zdravljenja aktivno sodelovanje pacienta pri zdravljenju. Za boljšo adherenco je pomembno, da na začetku zdravljenja pacienta ustrezno informiramo o sami nevropatski bolečini, načrtu zdravljenja, možnih neželenih učinkih in realno dosegljivih ciljih zdravljenja. Splošno sprejeto je, da je klinično pomemben rezultat zmanjšanje jakosti bolečine, npr. na lestvici NRS, za vsaj 30 % (16).

Farmakološko zdravljenje nevropatske bolečine temelji na prisotnih simptomih in diagnozi osnovne bolezni, ki je nevropatsko bolečino povzročila. Pojavljajo se sicer tudi predlogi, da bi zdravljenje temeljilo na patofizioloških mehanizmi nevropatske bolečine, a dokazov, da bi bilo tovrstno zdravljenje uspešnejše, za zdaj ni. Za zdravljenje nevropatske bolečine obstaja več tujih smernic (npr. smernice Evropske zveze nevroloških združenj, angl. European Federation of Neurological Societies – EFNS, smernice Nacionalnega inštituta za zdravje in klinično odličnost v Veliki Britaniji, angl. National Institute for Health and Care Excellence – NICE, smernice Mednarodnega združenja za raziskovanje bolečine, angl. International Association for the Study of Pain – IASP), medtem ko so slovenske še v nastajanju. Najnovejša priporočila za zdravljenje nevropatske bolečine je v letu 2015 pripravila posebna skupina za nevropatsko bolečino znotraj Mednarodnega združenja za raziskovanje bolečine (angl. Neuropathic Pain Special Interest Group of the International Association for the Study of Pain – NeuPSIG) (14, 23).

Zdravila za zdravljenje nevropatske bolečine so glede na stopnjo priporočila razdeljena v več skupin (Priloga 8). Med prvo linijo zdravilnih učinkovin ali skupin zdravilnih učinkovin sodijo tiste, pri katerih lahko na podlagi dosedanjih kliničnih študij z največjo verjetnostjo pričakujemo terapevtski učinek. Zdravilne učinkovine, ki so se v kliničnih študijah izkazale za uspešne pri manjšem deležu pacientov, se dalje razvrščajo v drugo in tretjo linijo priporočil za zdravljenje nevropatske bolečine (23, 24).

- Antidepresivi

Amitriptilin kot predstavnik tricikličnih antidepresivov ter duloksetin in venlafaksin iz skupine neselektivnih zaviralcev privzema serotonina in noradrenalina (angl. serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI) spadajo v prvo linijo priporočil za zdravljenje

nevropatske bolečine. Še posebej je njihova uporaba smiselna pri pacientih s sočasno prisotno depresijo, ki je pogosto pridružena kronični nevropatski bolečini (16, 23, 24).

Mehanizem analgetičnega delovanja antidepresivov je zaviranje ponovnega privzema noradrenalina in serotonina, ki v descendntnih poteh za modulacijo bolečine zavirata priliv signalov po ascendentnih živčnih poteh. S povečano razpoložljivostjo noradrenalina in serotonina se poveča inhibicija aferentnih prilivov s strani descendntne poti za modulacijo bolečine (16, 23, 24).

Amitriptilin se priporoča predvsem za zdravljenje diabetične nevropatije in postherpetične nevralgije, in sicer v odmerkih od 10 do 25 mg trikrat dnevno, maksimalni dnevni odmerek pa znaša 300 mg. Pri zdravljenju z amitriptilinom je potrebno biti pozoren na možne neželene učinke, med katerimi so najpogostejši sedacija, ortostatska hipotenzija in antiholinergični neželeni učinki (suha usta, motnje vida, zaprtje in krči v prebavilih, retencija urina). Amitriptilin povečuje učinke alkohola in drugih snovi, ki zavirajo delovanje centralnega živčevja, poveča lahko tveganje za aritmije in zmanjšuje učinke kumarinov in nekaterih antihipertenzivov. Sočasno z amitriptilinom se je potrebno izogibati uporabi zaviralcev monoaminske oksidaze (MAO inhibitorji) in zdravil, ki podaljšujejo QT interval. Zaradi antiholinergičnega učinka je amitriptilin kontraindiciran pri bolnikih z zastojem seča, ozkokotnim glavkomom, stenozo pilorusa, hipertrofijo prostate itd. (16, 23).

Priporočen odmerek duloksetina, ki se priporoča predvsem za zdravljenje diabetične nevropatije, je 60–120 mg dnevno. Za venlafaksin, ki se prav tako priporoča predvsem pri diabetični nevropatiji, znaša priporočen dnevni odmerek 75 mg, maksimalni pa 225 mg. Ker zaviralci serotonina in noradrenalina delujejo selektivneje kot triciklični antidepresivi, imajo manj neželenih učinkov. Med neželenimi učinki je najpogostejša slabost. Previdnost je potrebna pri bolnikih s povišanim intraokularnim tlakom, jetrnimi in ledvičnimi boleznimi in nenadzorovano hipertenzijo. Prav tako je potrebna previdnost pri sočasni uporabi peroralnih antikoagulantov, saj lahko duloksetin in venlafaksin povečata tveganje za krvavitev (16, 23).

- Antiepileptiki

Med antiepileptiki se za zdravljenje nevropatske bolečine uporabljata gabapentin in pregabalin, ki prav tako spadata v prvo linijo zdravil za zdravljenje nevropatske bolečine. Svoj protibolečinski učinek antiepileptiki posredujejo preko zaviranja napetostno odvisnih kalcijevih in natrijevih kanalčkov, preko zviševanja koncentracije GABA in zaviranja

izločanja glutamata in ekscitatornih aminokislin. Gabapentin in pregabalin sta analoga GABA z dokazano učinkovitostjo za zdravljenje diabetične nevropatije in postherpetične nevralgije. Vežeta se na kalcijeve kanalčke na terminalnih delih primarnih aferentnih nevronov in preprečujeta sproščanje nevrotransmiterjev iz presinaptične celice, kar onemogoči prenos vzburjenja v centralni živčni sistem. Začetni odmerek pregabalina je 150 mg v treh deljenih odmerkih. Postopno se lahko odmerek poveča do največ 600 mg na dan, razdeljeno v dva ali tri odmerke. Podobno kot odmerek pregabalina se tudi odmerek gabapentina titrira z začetnih 900 mg dnevno do 3600 mg dnevno, vedno razdeljeno v tri odmerke. Najpogostejši neželeni učinki so omotica, sedacija, zmedenost. Zaradi minimalne presnove v jetrih in izločanja preko ledvic je potrebno odmerke v primeru zmanjšane funkcije ledvic ustrezno prilagoditi (16, 23, 24).

- Obliž z lidokainom

Obliži z lidokainom sodijo v drugo linijo zdravil za zdravljenje nevropatske bolečine. Lidokain je lokalni anestetik, ki nevropatsko bolečino lajša z blokado natrijevih kanalčkov na perifernih aferentnih nevronih. Poleg farmakološkega delovanja lidokaina nudi obliž kot farmacevtska oblika dodatno mehansko zaščito področja. Prednost farmacevtskih oblik za lokalno uporabo je v nizki sistemski absorpciji in s tem manjšim pojavom neželenih učinkov. Slabost tovrstnih pripravkov za zdravljenje nevropatske bolečine pa je v tem, da so zaradi svojega lokalnega delovanja primerni predvsem za periferne oblike nevropatske bolečine. Predvsem se priporoča pri postherpetični nevralgiji. Najvišji priporočen odmerek so trije 5 % lidokainski obliži (en obliž velikosti 10 cm x 14 cm vsebuje 700 mg lidokaina) hkrati za 12 ur. Z rezanjem obliža je mogoče njegovo velikost prilagoditi velikosti mesta bolečine, kamor se ga nato nalepi. Obliža se ne sme nalepiti na vneto ali poškodovano kožo, kot so aktivne lezije zaradi virusa herpes zoster, atopični dermatitis ali rane (16, 23–25).

- Dermalni obliž s kapsaicinom

Kapsaicin je naravna snov, ki jo najdemo v pekočih paprikah. Je agonist vaniloidnega receptorja (TRPV1) in spada v drugo linijo priporočil za zdravljenje nevropatske bolečine. Primeren je za periferne oblike nevropatske bolečine, predvsem za postherpetično nevralgijo. Mehanizem delovanja je vezava na vaniloidni receptor 1, kar v normalnih razmerah sproži bolečinski dražljaj. V visokih koncentracijah ali ob ponavljajoči se aplikaciji kapsaicina pa zaradi izčrpanja zalog snovi P, ki sicer prenaša bolečinske impulze s primarnih na sekundarne nociceptivne nevrone, pride do desenzitizacije in posledično do olajšanja

nevropatske bolečine. Hkrati lahko apliciramo največ štiri 8 % kapsaicinske obliže (en obliž velikosti 14 cm x 20 cm vsebuje 179 mg kapsaicina), ki jih na mestu bolečine pustimo učinkovati 30 do 60 min. Pomembno je, da obliž apliciramo na čisto, nepoškodovano, nerazdraženo in suho kožo. Pred aplikacijo obliža je predel, na katerega bomo obliž namestili, potrebno obdelati s topikalnim anestetikom ali pa bolniku predpisati peroralni analgetik, da se zmanjša morebitno neugodje pri aplikaciji. Enkratna aplikacija naj bi zmanjšala bolečino za devet mesecev do enega leta, čeprav je glede na vztrajnost ali ponavljanje bolečin ponovna aplikacija mogoča po devetdesetih dneh (23, 24, 26).

- Opioidi

Tramadol, ki ga uvrščamo v drugo linijo priporočil za zdravljenje nevropatske bolečine, svoje analgetične učinke posreduje preko agonističnega delovanja na μ -opioidnih receptorjih in, podobno kot antidepresivi, preko inhibicije ponovnega privzema serotonina in noradrenalina. Maksimalni dnevni odmerek tramadola pri bolnikih z nevropatsko bolečino je 400 mg. Z višanjem odmerka se povečujejo tudi neželeni učinki, ki so vezani predvsem na centralno živčevje (omotica, vrtoglavica, glavobol, zaspanost) in gastrointestinalni sistem (zaprtje, slabost, bruhanje, suha usta) (16, 23, 24).

V tretjo linijo priporočil za zdravljenje nevropatske bolečine spadata na primer morfin in oksikodon, katerih analgetični učinek je posledica vezave na različne tipe opioidnih receptorjev. Prav tako je omenjena vezava tudi razlog za pojav neželenih učinkov. Priporočeni dnevni odmerek je odvisen od vrste opioida in je prilagojen posameznemu pacientu. V nasprotju s tramadolom morfin in oksikodon nimata učinka zgornje meje, kar pomeni, da se z večanjem odmerka analgetični učinek ves čas povečuje in lahko torej odmerek povečujemo do zadostnega analgetičnega učinka, če se seveda medtem ne pojavijo resni neželeni učinki. Neželeni učinki so podobni kot pri tramadolu, le da se zaprtje in zaspanost pojavljata pogosteje. Opioidi se ne uporabljajo pri osebah, nagnjenih k odvisnosti, ne uporabljajo se skupaj z MAO inhibitorji, potrebna pa je previdnost pri uporabi skupaj z drugimi skupinami zdravil, ki delujejo na centralni živčni sistem (16, 23, 24).

- Ostali farmakološki načini zdravljenja nevropatske bolečine

Ker do sedaj omenjene zdravilne učinkovine mnogokrat ne uspejo olajšati nevropatske bolečine, se v klinični praksi uporabljajo še druge učinkovine, čeprav zanje ni dovolj zanesljivih dokazov o učinkovitosti. Primer tovrstnih učinkovin so antiepileptiki, kot na

primer karbamazepin in valproat, kanabionoidi in že zgoraj omenjene učinkovine ali skupine učinkovin, vendar v drugačni farmacevtski obliki (23).

Dokazi o učinkovitosti karbamazepina za zdravljenje nevropatske bolečine niso zadostni, se pa uspešno uporablja za zdravljenje nevralgije troječnega živca. Deluje tako, da zavira natrijeve kanale, kar zmanjša vzdražnost nevronov in omeji širjenje impulzov. Odmerek se postopno povečuje od začetnih 200–400 mg dnevno do 600–1200 mg dnevno (23).

V zadnjem času se, predvsem zaradi številnih neželenih učinkov ob peroralni uporabi učinkovin za zdravljenje nevropatske bolečine, vse bolj preizkušajo drugi načini zdravljenja nevropatske bolečine, med katerimi je v ospredju dermalna dostava učinkovin. V dermalne pripravke je lahko vgrajena ena zdravilna učinkovina, vse pogosteje pa se vanje vgrajuje več zdravilnih učinkovin. Zaradi mnogokrat sočasno prisotne nociceptivne bolečine se v dermalne pripravke vgrajuje tudi nesteroidne protivnetne učinkovine, kot so ketoprofen, diklofenak in ibuprofen. Nadalje se za lajšanje nevropatske bolečine dermalno uporabljajo lokalni anestetiki, prav tako pa se, z namenom izogniti se neželenim učinkom in interakcijam, v tovrstne pripravke vgrajujejo učinkovine iz prve linije priporočil za zdravljenje nevropatske bolečine (gabapentin, pregabalín, amitriptilin). Samostojno ali v kombinaciji z drugimi učinkovinami se preizkušajo tudi druge skupine učinkovin, kot so opioidi, kortikosteroidi, antagonisti NMDA receptorjev in posamezne učinkovine, npr. baklofen, kapsaicin, klonidin (27).

V primeru neuspešnega lajšanja bolečine s protibolečinskimi zdravili ali ob prisotnosti neobvladljivih neželenih učinkov se v protibolečinskih ambulantah in bolnišnicah uporabljajo še druge metode zdravljenja. Gre predvsem za blokade perifernih živcev in živčnih korenin in za razne kirurške postopke (16).

Poleg omenjenih novih možnosti dermalnega zdravljenja bodo v prihodnosti v smernice zdravljenja nevropatske bolečine najverjetneje vključene tudi kombinacije več zdravilnih učinkovin. Danes se kombinacije več zdravilnih učinkovin, pa tudi različnih farmacevtskih oblik, mnogokrat že uporabljajo v praksi, saj posamezne učinkovine mnogokrat ne dajejo zadostnih rezultatov. Ker pa raziskav, ki bi dokazovale večjo učinkovitost kombinacije v primerjavi s posamezno učinkovino, še ni dovolj, kombinacije več učinkovin trenutno še niso zajete v smernicah zdravljenja nevropatske bolečine (23).

- Nefarmakološko zdravljenje nevropatske bolečine

Raziskave kažejo, da je za lajšanje kronične bolečine smiselno kombinirati različne načine zdravljenja. Že omenjeno farmakološko zdravljenje, anesteziološke tehnike (npr. blokade) in kirurške pristope kombiniramo z nefarmakološkimi pristopi, kot so psihološka podpora, fizikalna terapija (npr. transkutana elektro nevro stimulacija – TENS, masaže) in komplementarne oblike zdravljenja, kamor sodi, na primer, akupunktura (16, 28).

S psihološko podporo predvsem izboljšamo razpoloženje, se sprostimo in zmanjšamo stres, ki sicer bolečino poslabša. Posebno pomembna je psihološka podpora, posebno psihoterapija, pri bolnikih s sočasno prisotno depresijo, anksioznostjo itd. Prav tako k sprostitvi prispevajo masaže, tople in hladne obloge. Poleg tega pa je v zdravljenje kronične bolečine dobro vključiti tudi fizično dejavnost in redno telesno vadbo, saj se pri tem v telesu sproščajo endorfini, ki so telesu lastne protibolečinske snovi (16, 28).

Pot do uspešnega zdravljenja nevropatske bolečine je tako zaradi kompleksnosti nevropatske bolečine same, kot tudi ne povsem razjasnjenih mehanizmov nastanka in širokega nabora le deloma uspešnih možnih načinov zdravljenja, dolgotrajna in mnogokrat neuspešna. Omenjeno dejstvo žene strokovnjake na področju lajšanja bolečine k raziskovanju in odkrivanju novih možnosti zdravljenja. Vendar pa bo pot do uspešnega lajšanja nevropatske bolečine vseh tipov, oblik in izrazov zagotovo dolgotrajna in zapletena tudi zaradi subjektivne narave bolečine same.

2. NAČRT ZA DELO IN DELOVNA HIPOTEZA

Sedanji načini zdravljenja nevropatske bolečine so večinoma sistemski, kar ima za posledico celo paleto neželenih učinkov, poleg tega pa pri velikem deležu bolnikov s tovrstnim zdravljenjem ne uspemo ustrezno olajšati bolečine. Vendar pa znanstveni članki v zadnjem času kažejo, da je nevropatsko bolečino mogoče varno in učinkovito zdraviti s pomočjo lokalno delujočih dermalnih pripravkov, ki ne dosegajo sistemske absorpcije, kar ima za posledico manj neželenih učinkov.

Na podlagi zgoraj omenjenih dejstev smo se odločili, da bomo v sklopu magistrske naloge izvedli klinično študijo, v kateri bomo primerjalno s placebo kremo ugotavljali učinkovitost in varnost večkomponentne kreme za zdravljenje nevropatske bolečine. Gre za kremo, ki bo pripravljena zgolj za namen naše študije in katere sestava je osnovana na objavljenih študijah podobnih dermalnih pripravkov, za katere je bila dokazana učinkovitost v terapiji nevropatske bolečine. V raziskavi bomo kot kremo z vgrajenimi učinkovinami uporabili kremo z naslednjo sestavo: 5 % baklofen, 5 % gabapentin, 5 % ketoprofen in 5 % lidokain z 10 % propilenglikola v PENTRAVAN®-u. Kot placebo kremo pa bomo uporabili 10 % propilenglikol v PENTRAVAN®-u.

Cilj raziskave je dokazati učinkovitost in varnost omenjene kreme ter tako pridobiti dodaten način zdravljenja bolnikov z nevropatsko bolečino.

Delovne hipoteze, ki jih bomo v magistrski nalogi preverjali, so naslednje:

1. Povprečno znižanje ocene jakosti bolečine na lestvici NRS je v skupini s kremo z vgrajenimi učinkovinami večje kot v skupini s placebo kremo.
2. Povprečno znižanje rezultata na vprašalniku PainDetect je v skupini s kremo z vgrajenimi učinkovinami večje kot v skupini s placebo kremo.
3. Pogostost pojava neželenega učinka ni odvisna od vrste uporabljene kreme.

3. POTEK DELA, MATERIALI IN METODE

3.1. IZVEDBA RAZISKAVE

Raziskava je potekala na Oddelku za anesteziologijo, intenzivno medicino operativnih strok in terapijo bolečin Splošne bolnišnice Celje, natančneje v Ambulanti za diagnostiko in terapijo bolečin pri mag. Vesni Papuga, dr. med., spec. anest. reanim. in intenz. med. Pred pričetkom raziskave smo za njeno izvedo pridobili soglasje s strani Etične komisije Splošne bolnišnice Celje.

Od konca septembra 2015 do konca decembra 2016 smo izvedli dvojno slepo randomizirano prospektivno študijo. Vanjo so bili vključeni pacienti z diagnozo nevropatske bolečine zmerne do močne jakosti v Ambulanti za diagnostiko in terapijo bolečin Splošne bolnišnice Celje, ki so privolili v sodelovanje v raziskavi s podpisom izjave o zavestni in svobodni privolitvi za sodelovanje v raziskavi (Priloga 3).

3.1.1. Vključevanje pacientov

K sodelovanju v raziskavi so bili povabljeni pacienti, ki so izpolnjevali naslednje vključitvene kriterije: starost nad 18 let, normalna kognitivna in komunikacijska sposobnost, diagnoza nevropatske bolečine, prisotnost zmerne (ocena 4–6 po lestvici NRS) do močne bolečine (ocena 7–10 po lestvici NRS) večino časa. Hkrati pa niso smeli ustrezati naslednjim izključitvenim kriterijem: poškodba kože na mestu potencialnega nanosa pripravka, alergija na katero izmed sestavin kreme, sočasno prisotna druga vrsta bolečine, ki je enako močna ali močnejša od nevropatske bolečine.

V primeru zadostitve kriterijem in pisni privolitvi za sodelovanje v raziskavi so bili pacienti naključno razporejeni v dve skupini – skupina s kremo z vgrajenimi učinkovinami ter skupina s placebo kremo. Randomizacijo smo izvedli s pomočjo Research Randomizerja, ki je dostopen na spletnem naslovu: <https://www.randomizer.org/>.

3.1.2. Obravnava pacientov

Ob vključitvi pacienta v raziskavo je le-ta v ambulanti dobil kremo, označeno s številko, poleg tega pa še pisne informacije o poteku raziskave (Priloga 4) in navodila za uporabo kreme (Priloga 5). Zdravnica je ob tem zabeležila pacientove osnovne podatke (ime, priimek, starost, spol, telefonska številka), zdravila, ki jih pacient prejema in pacientovo zgodovino,

z namenom opredeliti vzrok nevropatske bolečine. Pacienti pa so ocenili jakost bolečine na lestvici NRS in izpolnili vprašalnik PainDetect.

Poleg navodila za uporabo kreme so pacienti s strani zdravnice prejeli tudi ustna navodila o pravilnem nanosu in primerni količini uporabljene kreme. Pacienti so nato kremo uporabljali samostojno. Količina uporabljene kreme je bila pri posameznih pacientih različna, saj se je velikost predelov z nevropatsko bolečino med pacienti razlikovala. Glede na velikost področja nevropatske bolečine so pacienti prejeli navodilo o količini kreme, potrebne za enkratni nanos, splošno navodilo pa je bilo, da za območje bolečine velikost 5cm x 5cm potrebujejo za konico prsta kreme. Kremo so si na mesto bolečine nanašali trikrat dnevno. Ker v nekaterih primerih, ko je bilo področje nevropatske bolečine veliko, osnovni lonček s 100 g kreme ni zadoščal za enomesečno terapijo, so pacienti prejeli dodaten lonček kreme iste vrste, kot je bila prvotno prejeta krema.

Dva tedna po vključitvi pacienta v raziskavo smo paciente poklicali in jih prosili, da odgovorijo na zastavljena vprašanja. S tem smo pridobili informacijo o oceni jakosti bolečine po lestvici NRS in izpolnili vprašalnik PainDetect. Povprašali smo jih tudi o morebitnem pojavu neželenih učinkov ob uporabi kreme in v primeru pojava le-teh pacientu zastavili še vprašanja z vprašalnika o pojavu neželenih učinkov (Priloga 6). S pacienti smo se pogovorili tudi o uporabi kreme in s tem ugotavljali njihovo adherenco. V primeru, da so pacienti zaradi kakršnih koli razlogov uporabo kreme opustili, smo jim zastavili še vprašanja z vprašalnika o razlogih za prenehanje uporabe kreme (Priloga 7).

Po štirih tednih od začetka uporabe kreme so bili pacienti ponovno vabljeni k zdravnici v Ambulanto za diagnostiko in terapijo bolečin v Splošni bolnišnici Celje, kjer so ponovno ocenili jakost bolečine po lestvici NRS in izpolnili vprašalnik PainDetect. Zdravnica jih je povprašala tudi o morebitnih neželenih učinkih in jih v primeru le-teh prosila za izpolnitev vprašalnika o pojavu neželenih učinkov. Prav tako se je, ekvivalentno kot smo to storili v telefonskem pogovoru, s pacienti pogovorila o uporabi kreme in jih ob morebitnem prenehanju uporabe kreme prosila za izpolnitev vprašalnika o razlogih za prenehanje uporabe kreme. Poleg tega je s pogovorom preverila, ali se je terapija nevropatske bolečine v času zdravljenja s študijsko kremo kakor koli spremenila (novo uvedena zdravila, povečanje odmerka uporabljenih zdravil, uporaba enakih zdravil višje jakost, uporaba drugih metod zdravljenja nevropatske bolečine, ki jih pacienti do sedaj niso uporabljali).

Slednje je pomembno, saj predpis dodatnega zdravila za zdravljenje bolečine ali dvig odmerka zdravila proti bolečini, kakor tudi uporaba drugih metod zdravljenja nevropatske bolečine, ki jih pacienti do sedaj niso uporabljali, predstavlja razlog za prenehanje sodelovanja v klinični študiji. So pa pacienti ves čas študije poleg terapije s kremo prejeli vso predhodno terapijo, vključno z zdravili za lajšanje bolečine.

3.1.3. Ugotavljanje učinkovitosti in varnosti

Med študijo smo za posameznega pacienta pridobili oceno jakosti bolečine po lestvici NRS in rezultate vprašalnika PainDetect pred uporabo kreme, po dveh tednih uporabe in po štirih tednih uporabe kreme. Učinkovitost kreme smo po zaključku študije ugotavljali s primerjavo zmanjšanja vrednosti NRS in rezultata PainDetecta med skupino s kremo z vgrajenimi učinkovinami in skupino s placebo kremo.

Neželene učinke smo beležili po dveh in po štirih tednih uporabe kreme. Varnost kreme smo ugotavljali s primerjavo števila opaženih neželenih učinkov med skupino s kremo z vgrajenimi učinkovinami in skupino s placebo kremo.

3.2. PRIPRAVA KREME

V raziskavi smo kot kremo z vgrajenimi učinkovinami uporabili kremo s sledečo sestavo: 5 % baklofen, 5 % gabapentin, 5 % ketoprofen in 5 % lidokain z 10 % propilenglikola v PENTRAVAN®-u. Kot placebo kremo pa smo uporabili 10 % propilenglikol PENTRAVAN®-u. Tako kreme z vgrajenimi učinkovinami, kot placebo kreme so pripravili farmacevti v galenskem laboratoriju bolnišnične lekarne Splošne bolnišnice Celje.

3.2.1. Substance za kreme

Za izdelavo kreme z vgrajenimi učinkovinami smo uporabili:

- BAKLOFEN (Fagron)
- GABAPENTIN (Fagron)
- KETOPROFEN (Fagron)
- LIDOKAINJEV HIDROKLORID (Caelo)
- PROPILENGLIKOL (Fagron)
- PENTRAVAN® Transdermal cream base (Fagron)

Za izdelavo placebo kreme smo uporabili:

- PENTRAVAN[®] (Fagron)
- PROPYLENGLIKOL (Fagron)

3.2.2. Laboratorijska oprema

Laboratorijska oprema, ki smo jo uporabili pri izdelavi kreme:

- Tehnica; Mettler toledo PG2002-S
- Lonček: Aponorm[®] TopiTec[®]
- Mešalo: Aponorm[®] TopiTec[®] Automatic 400W

3.2.3. Postopek izdelave kreme

Pri izdelavi kreme z vgrajenimi učinkovinami smo v lonček Aponorm[®] TopiTec[®] natehtali praškaste substance (5 g baklofena, 5 g gabapentina, 5 g ketoprofena in 5 g lidokaina) ter dodali 10 g propilenglikola. Lonček smo vstavili v napravo Aponorm[®] TopiTec[®] Automatic in na tisoč obratih mešali dve minuti. Dobili smo omočen prašek, kateremu smo do 100 g dodali Pentraivan[®] in ponovno vstavili v napravo Aponorm[®] TopiTec[®] Automatic ter mešali pri tisoč obratih dve minuti. Na koncu smo na lonček prilepili signaturo s številko kreme in rokom uporabe.

Pri izdelavi placebo kreme smo v lonček Aponorm[®] TopiTec[®] natehtali 10 g propilenglikola in do 100 g dodali Pentraivan[®]. Lonček smo vstavili v napravo Aponorm[®] TopiTec[®] Automatic ter mešali pri tisoč obratih dve minuti. Ekvivalentno kot pri kremi z vgrajenimi učinkovinami smo na lonček nalepili signaturo s številko kreme in rokom uporabe.

3.3. METODE OBDELAVE PODATKOV IN VREDNOTENJA REZULTATOV

V klinični študiji pridobljene podatke smo analizirali s pomočjo računalniških programov IBM SPSS Statistics in Microsoft Excel. S programom SPSS smo rezultate statistično ovrednotili, s programom MS Excel pa grafično predstavili.

Pri vseh statističnih testih smo izbrali stopnjo tveganja $\alpha = 0,05$. Za primerjavo razporejenosti neodvisnih spremenljivk med skupinama smo večinoma uporabili χ^2 -test oz. Fisherjev natančni test (ang. Fisher exact test), kadar je bila pričakovana frekvenca v posamezni celici kontingenčne tabele manj kot 5. V enem primeru smo uporabili tudi dvostranski t-test.

Za preverjanje učinkovitosti kreme smo prvotno uporabili dvostranski t-test, s katerim pa nismo uspeli dokazati večje učinkovitosti kreme z vgrajenimi učinkovinami v primerjavi s placebo kremo. Zaradi heterogenosti pacientov v raziskavi in majhnega števila podatkov smo se nadalje odločili za uporabo multivariantne linearne regresije, s katero smo ugotavljali vpliv posameznih neodvisnih spremenljivk na odvisno spremenljivko.

4. REZULTATI

4.1. SPLOŠNI PODATKI O PACIENTIH

V raziskavo je bilo vključenih 40 pacientov, od tega 23 v skupino s kremo z vgrajenimi učinkovinami in 17 v skupino s placebo kremo. Povprečna starost vseh pacientov je znašala 59,3 leta. Pacienti v skupini s kremo z vgrajenimi učinkovinami so bili v povprečju mlajši od pacientov v skupini s placebo kremo, vendar pa razlika v povprečni starosti ni statistično pomembna. V raziskavi je sodelovalo dvakrat več žensk kot moških, enak vzorec pa se odraža tudi v obeh skupinah. Tudi glede na spol med skupinama ni statistično pomembnih razlik. Podatki o starosti in spolu so zbrani v Tabeli I.

Tabela I: Podatki o starosti in spolu pacientov skupno ter ločeno po skupinah

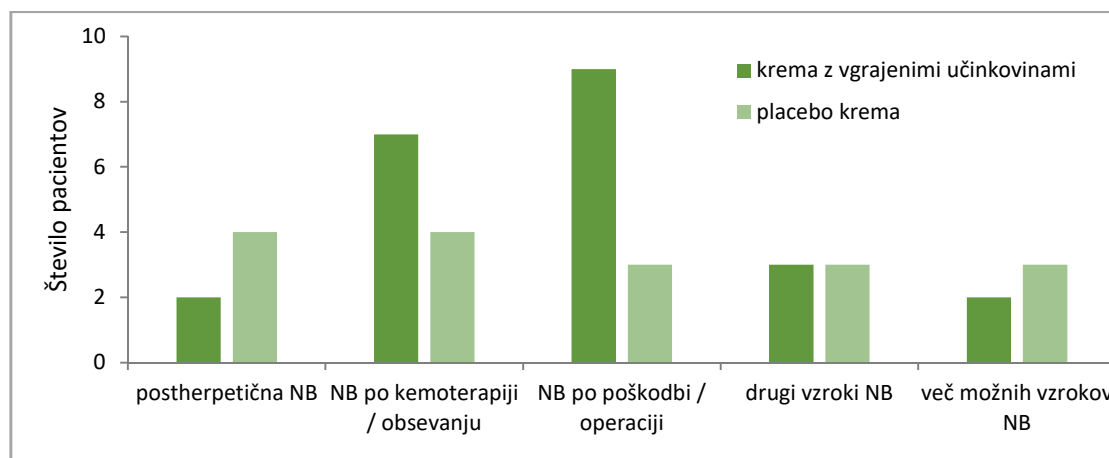
		Vsi pacienti N = 40	Skupina s kremo z vgrajenimi učinkovinami N = 23	Skupina s placebo kremo N = 17	Uporabljeni test	P-vrednost
STAROST	povprečje	59,3	56,2	63,5	t-test	0,147
	razpon	22–86 let	22–84	31–86		
SPOL	moški	13 (32,5 %)	7 (30,4 %)	6 (35,3 %)	χ^2 -test	0,746
	ženske	27 (67,5 %)	16 (69,6 %)	11 (64,7 %)		

Pri pacientih smo ob vključitvi v raziskavo med drugim zabeležili jakost bolečine na numerični lestvici (NRS) in glede na to opredelili začetno jakost bolečine kot zmerno ali močno. Pri četrtini vseh pacientov je bila začetna jakost bolečine zmerna, podobno velja tudi za skupino s kremo z vgrajenimi učinkovinami, kakor tudi za skupino s placebo kremo. Med skupinami torej ni statistično pomembnih razlik v začetni jakosti bolečine, kar dokazuje tudi P-vrednost. Podatki o začetni jakosti bolečine so predstavljeni v Tabeli II.

Tabela II: Podatki o začetni jakosti bolečine po lestvici NRS

		Vsi pacienti N = 40	Skupina s kremo z vgrajenimi učinkovinami N = 23	Skupina s placebo kremo N = 17	Uporabljeni test	P-vrednost
ZAČETNA JAKOST BOLEČINE	zmerna (4–6)	10	6	4	Fisherjev natančni test	1,000
	močna (7–10)	30	17	13		

V raziskavo so bili vključeni pacienti z, glede na vzrok za nastanek nevropatske bolečine, različnimi vrstami nevropatske bolečine. Največ je bilo pacientov, katerih nevropatska bolečina je bila posledica poškodbe ali operacije, tesno sledi nevropatska bolečina kot posledica kemoterapije ali obsevanja in nadalje postherpetična nevropatska bolečina. Ostale manj pogoste vzroke, kot na primer možgansko kap, sladkorno bolezen in multiplo sklerozo, smo uvrstili med druge vzroke nevropatske bolečine. Posebej smo beležili še paciente, pri katerih je do nevropatske bolečine privedlo več zgoraj že omenjenih vzrokov. Podatke o vrsti nevropatske bolečine prikazuje Graf 1.



Graf 1: Vrsta nevropatske bolečine

Kljub temu, da smo predpis dodatnega zdravila za zdravljenje bolečine ali dvig odmerka zdravila proti bolečini, kakor tudi uporabo drugih metod zdravljenja nevropatske bolečine, ki jih pacienti do sedaj niso uporabljali, opredelili kot razlog za prenehanje sodelovanja v klinični študiji, smo omenjene paciente na koncu vseeno upoštevali pri obdelavi rezultatov študije. Razloge za to podajamo v razpravi, v Tabeli III pa so zbrani podatki o številu pacientov s spremenjeno terapijo v posamezni skupini. Glede sprememb v terapiji nevropatske bolečine tekom študije med skupinama ni statistično pomembnih razlik.

Tabela III: Spremembe v terapiji za zdravljenje nevropatske bolečine v času poteka študije

		Vsi pacienti N = 40	Skupina s kremo z vgrajenimi učinkovinami N = 23	Skupina s placebo kremo N = 17	Uporabljeni test	P-vrednost
SPREMEMBE V TERAPIJI	ne	30	17	13	Fisherjev natančni test	1,000
	da	10	6	4		

Od 40 pacientov, vključenih v raziskavo, so trije le-to predčasno zaključili. Ena pacientka je študijo prekinila po treh dneh, saj je menila, da se ji je ob uporabi kreme bolečina povečala. Druga pacientka, rakava bolnica, je študijo prekinila po enem tednu zaradi poslabšanja zdravstvenega stanja, še pred koncem študije pa je gospa umrla. Tretja pacientka, ki je prekinila študijo, je bila sicer po dveh tednih z učinkom kreme zelo zadovoljna, vendar se je zaradi neupoštevanja navodil (izpostavljenost sončni svetlobi) po treh tednih uporabe na mestu nanosa kreme razvil kontaktni dermatitis (rdečica, srbečica, izpuščaji, razbarvanje kože). V Tabeli IV so povzeti odgovori Vprašalnika o razlogih za prenehanje uporabe kreme zgoraj omenjenih treh pacientov, ki so s študijo predčasno zaključili.

Tabela IV: Povzetek odgovorov z Vprašalnika o razlogih za prenehanje uporabe kreme

	Pacient 1	Pacient 2	Pacient 3
Vrsta uporabljene kreme	Krema z vgrajenimi učinkovinami	Placebo krema	Krema z vgrajenimi učinkovinami
Čas uporabe kreme pred prenehanjem uporabe	3 dni	1 teden	3 tedni
Rednost uporabe kreme pred prenehanjem uporabe	Pred prenehanjem uporabe kremo uporabljali 3x dnevno v skladu z navodili.		
Razlog prenehanja uporabe kreme	Ni opaziti izboljšanja. Stanje se je celo poslabšalo.	Ni opaziti izboljšanja. Zaradi poslabšanja osnovne bolezni je imela tudi težave z nanosom kreme.	Pojavili so se neželeni učinki, ki bi lahko bili posledica uporabe kreme.

4.2. PODATKI O UČINKOVITOSTI KREME

Za analizo učinkovitosti kreme smo najprej izvedli t-test, katerega rezultati so predstavljeni v Tabeli V. Primerjali smo vrednosti na numerični lestvici (NRS) in vrednosti PainDetect (PD) ob koncu študije (28. dan uporabe kreme) in ob začetku študije (pred prvo uporabo kreme – dan 0) in ugotavljali razliko v zmanjšanju NRS in PD. Poleg tega smo preverjali tudi razliko med koncem študije (dan 28) in polovico študije (dan 14), kakor tudi razliko med polovico študije (dan 14) in začetkom študije (dan 0), oboje tako za vrednosti NRS, kot tudi za vrednosti PD.

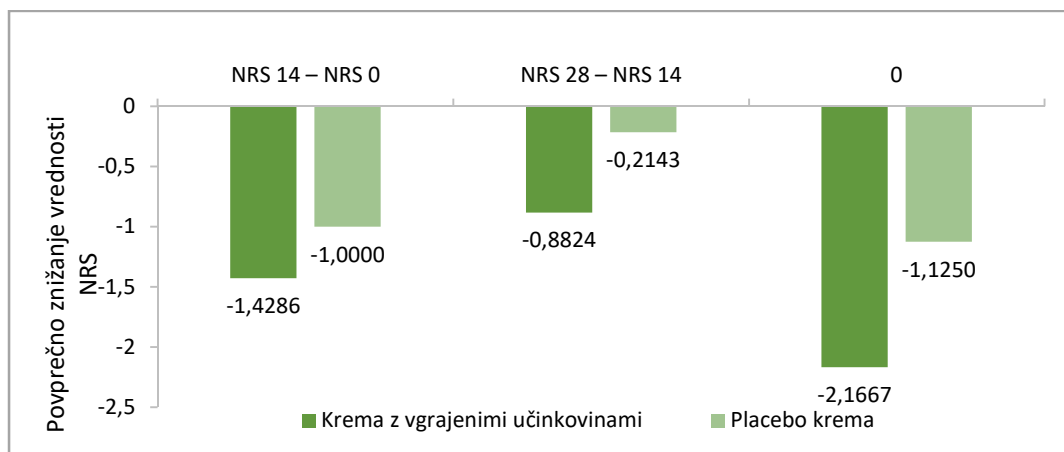
Tabela V: Rezultati t-testa

		Povprečno zmanjšanje	Standardni odklon	P-vrednost
NRS 14 – NRS 0	krema z vgrajenimi učinkovinami	–1,43	2,06	0,521
	placebo krema	–1,00	1,66	
NRS 28 – NRS 14	krema z vgrajenimi učinkovinami	–0,88	1,41	0,186
	placebo krema	–0,21	1,31	
NRS 28 – NRS 0	krema z vgrajenimi učinkovinami	–2,17	2,12	0,096
	placebo krema	–1,13	1,26	
PD 14 – PD 0	krema z vgrajenimi učinkovinami	–4,76	5,00	0,654
	placebo krema	–5,64	6,51	
PD 28 – PD 14	krema z vgrajenimi učinkovinami	0,76	3,60	0,893
	placebo krema	0,50	7,04	
PD 28 – PD 0	krema z vgrajenimi učinkovinami	–3,50	4,02	0,464
	placebo krema	–4,94	7,05	

Kot je razvidno iz Tabele V, s t-testom ne ugotovimo statistično pomembnih razlik v zmanjšanju ocene jakosti bolečine po lestvici NRS, kakor tudi ne statistično pomembnega zmanjšanja vrednosti PainDetect.

Iz trenda padanja vrednosti NRS je mogoče razbrati, da se v prvih dveh tednih uporabe kreme bolečina močneje zmanjša, kot v drugih dveh tednih uporabe, vendar pa razlika med kremo z vgrajenimi učinkovinami in placebo kremo narašča s časom uporabe (Graf 2). Tako je razlika med kremo z vgrajenimi učinkovinami in placebo kremo še največja pri primerjavi

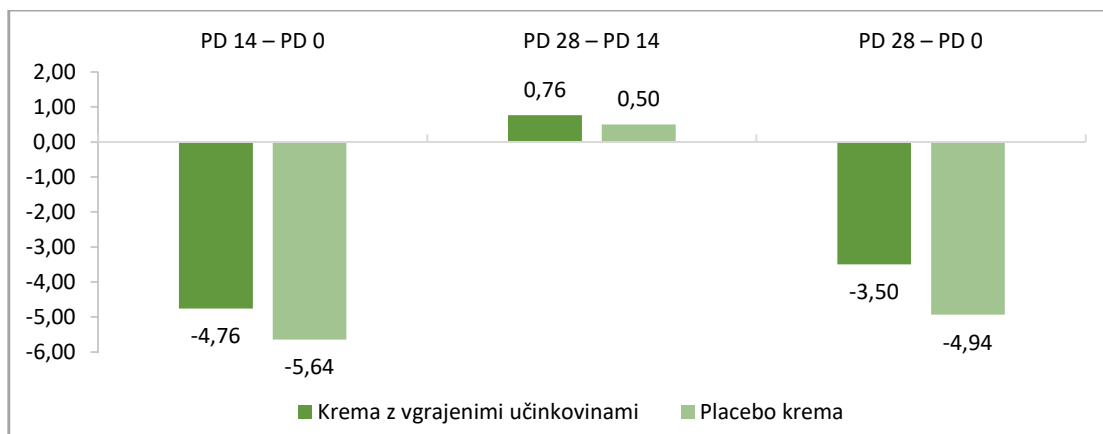
vrednosti NRS med koncem študije in začetkom študije (NRS 28 – NRS 0), kjer se tudi P-vrednost najbolj približa meji za opredelitev rezultata kot statistično pomembnega. Glede na vrednosti NRS lahko ugotovimo, da hipoteze »Povprečno znižanje ocene jakosti bolečine na lestvici NRS je v skupini s kremo z vgrajenimi učinkovinami kremo večje kot v skupini s placebo kremo.« nismo uspeli dokazati, saj razlika med kremo z vgrajenimi učinkovinami in placebo kremo ni statistično značilna. Kljub temu pa lahko ugotovimo, da se nakazuje trend, ki ga zagovarja omenjena hipoteza.



Graf 2: Povprečno zmanjšanje vrednosti NRS v prvih dveh tednih, v drugih dveh tednih in skupno.

Vendar pa v nasprotju s pričakovanji vrednosti PainDetect ne sledijo trendom, ki smo jih opazili pri vrednostih NRS. V prvih dveh tednih sicer podobno kot pri NRS opazimo precejšen padec vrednosti, vendar pa je v tem primeru padec večji pri placebo kremi. Proti pričakovanjem se v drugih dveh tednih terapije vrednosti PD celo zvišajo, in sicer celo bolj pri kremi z vgrajenimi učinkovinami (Graf 3). Skupno se v štirih tednih terapije vrednosti PD vseeno znižajo, vendar močneje pri placebo kremi. Hipoteze »Povprečno znižanje rezultata na vprašalniku PainDetect je v skupini s kremo z vgrajenimi učinkovinami večje kot v skupini s placebo kremo.« nismo uspeli dokazati, saj so P-vrednosti mnogo večje od 0,05. Nasprotno kot pri vrednostih NRS tokrat trendi ne nakazujejo večjega znižanja vrednosti PD pri kremi z vgrajenimi učinkovinami.

Tabela V nam poleg povprečnega zmanjšanja in P-vrednosti podaja tudi standardni odklon. Ugotovimo lahko, da so standardni odkloni pri razlikah vrednosti PD mnogo višji kot pri razlikah vrednosti NRS, čeprav so tudi standardni odkloni le-teh visoki. Iz tega lahko ugotovimo, da so vrednosti močno razpršene okrog izračunanega povprečja, za kar lahko razloge iščemo v veliki variabilnosti pacientov.



Graf 3: Povprečno znižanje vrednosti PD v prvih dveh tednih, v drugih dveh tednih in skupno.

Ker s t-testom nismo uspeli dokazati statistično pomembnih razlik in ker smo želeli ugotoviti razloge za nepričakovane trende, ki so se pokazali pri analizi vrednosti PainDetect-a, smo se odločili za dodatno analizo podatkov z uporabo multivariantne linearne regresije. Poleg tega smo se za omenjeno analizo odločili zaradi heterogenosti pacientov, glede na vrsto nevropatske bolečine, prisotnost sprememb v terapiji nevropatske bolečine in začetno jakost bolečine po NRS.

Z omenjenim testom smo preverjali, ali med neodvisnimi spremenljivkami (spol, starost, tip kreme, sočasna terapija, začetna jakost bolečine, vrsta nevropatske bolečine) in odvisnimi spremenljivkami (razlike vrednosti NRS in PD v vseh časovnih točkah) obstaja statistično pomembna povezava. V Tabeli VI in Tabeli VII so predstavljeni rezultati multivariantne linearne regresije, vendar so v tabeli vključene le tiste spremenljivke, katerih P-vrednost je manjša ali enaka 0,10. Gre torej za spremenljivke s statistično pomembno povezanostjo (v tabelah zapisane odebeljeno) in tiste, pri katerih se nakazuje možnost statistično pomembnega vpliva na odvisno spremenljivko.

Tabela VI: Rezultati multivariantne linearne regresije – razlike vrednosti NRS

	Neodvisne spremenljivke ($P \leq 0,10$)	Koeficient premice	P-vrednost
NRS 14 – NRS 0	/	/	/
NRS 28 – NRS 14	začetna jakost bolečine	0,354	0,051
NRS 28 – NRS 0	tip kreme	-0,290	0,096

Tabela VII: Rezultati multivariantne linearne regresije – razlike PD vrednosti

PD 14 – PD 0	/	/	/
PD 28 – PD 14	NB po kemoterapiji/obsevanju	–0,493	0,006
	sočasna terapija	–0,362	0,038
	začetna jakost bolečine	0,324	0,049
	spol	0,328	0,058
PD 28 – PD 0	sočasna terapija	–0,485	0,004
	začetna jakost bolečine	0,292	0,065
	NB po kemoterapiji/obsevanju	–0,290	0,072

Iz Tabele VI in Tabele VII lahko razberemo, da v prvih dveh tednih uporabe kreme nobena neodvisna spremenljivka nima statistično pomembnega vpliva na odvisno spremenljivko (tako na razliko NRS vrednosti, kot na razliko vrednosti PD).

Razlike vrednosti NRS za razliko od razlik vrednosti PD niso statistično značilno povezane z nobeno od neodvisnih spremenljivk. Se pa pri razliki vrednosti NRS med koncem in začetkom študije (NRS 28 – NRS 0) nakazuje trend večjega upada jakosti bolečine v primeru kreme z vgrajenimi učinkovinami, ki smo ga opazili tudi pri analizi podatkov s t-testom. Pri razliki vrednosti NRS med koncem in sredino (NRS 28 – NRS 14) študije je začetna jakost blizu meje za statistično pomembno povezanost spremenljivk. Iz smeri koeficienta pa razberemo, da je upad vrednosti NRS večji pri pacientih z nižjo začetno jakostjo bolečine (zmerna bolečina: NRS med 4 in 6).

Več statistično pomembnih povezav se kaže v povezavi z razlikami vrednosti PD. In sicer sočasna terapija pomembno vpliva na zmanjšanje vrednosti PD, kar je pričakovano, saj gre za že uveljavljene metode zdravljenja nevropatske bolečine. Nadalje na zmanjšanje vrednosti PD pomembno vpliva začetna jakost bolečine, in sicer v enaki smeri kot na zmanjšanje vrednosti NRS. Glede na vrsto nevropatske bolečine pa statistično največje zmanjšanje vrednosti PD zasledimo pri nevropatski bolečini po kemoterapiji ali obsevanju.

4.3. PODATKI O VARNOSTI KREME

Varnost smo ugotavljali s pomočjo vprašalnika o pojavu neželenih učinkov (NU). V Tabeli VIII so predstavljeni podatki o številu poročenih neželenih učinkov skupno in v posamezni skupini. Kot je razvidno iz tabele, med skupinama ni statistično pomembnih razlik v pojavnosti neželenih učinkov, kar pomeni, da smo dokazali, da pojav neželenega učinka ni

odvisen od vrste uporabljene kreme. Hipoteza »Pogostost pojava neželenega učinka ni odvisna od vrste uporabljene kreme.« torej drži.

Tabela VIII: Število neželenih učinkov skupno in ločeno po skupinah

		Vsi pacienti N = 40	Skupina s kremo z vgrajenimi učinkovinami N = 23	Skupina s placebo kremo N = 17	Uporabljeni test	P-vrednost
NEŽELEN UČINEK	ne	29	16	13	Fisherjev natančni test	0,730
	da	11	7	4		

Pacienti, ki so poročali o pojavu neželenih učinkov, so nato odgovorili še na naslednjih pet vprašanj z Vprašalnika o pojavu neželenih učinkov ob uporabi kreme za zdravljenje nevropatske bolečine. Njihovi odgovori so zbrani v Tabeli IX, v kateri so prikazani le tisti odgovori, ki so bili s strani pacientov vsaj enkrat izbrani.

Tabela IX: Odgovori z Vprašalnika o pojavu neželenih učinkov ob uporabi kreme za zdravljenje nevropatske bolečine.

	Vsi pacienti N = 11	Skupina s kremo z vgrajenimi učinkovinami N = 7	Skupina s placebo kremo N = 4
Kdaj se je NU pojavil?			
po 1–4 dneh	7	5	2
po 1 tednu	2	/	2
po 3 tednih	2	2	/
Kakšen NU ste opazili?			
pekoč občutek (prehoden)	9	6	3
izpuščaji	2	2	/
rdečica,	1	1	/
srbečica,	3	2	1
razbarvanje kože	1	1	/
V kolikšni meri je bil NU za Vas moteč?			
sploh ni bil moteč	1	1	/
malo	3	3	/
srednje	3	/	3
precej	2	1	1
zelo	2	2	/
Ali ste zaradi pojava NU prenehali z uporabo kreme?			
Da	2	2	/
Ne, a sem o tem razmišljal/-a	2	1	1
Ne, na to nisem pomislil/-a	7	4	3

Kako ocenjujete razmerje tveganja za pojav NU in pozitivnega protibolečinskega učinka, ki ga prinaša krema?			
Protibolečinski učinek <u>povsem odtehta</u> možnost pojava NU.	3	2	1
Protibolečinski učinek <u>delno odtehta</u> možnosti pojava NU.	3	3	/
Protibolečinski učinek <u>ne odtehta</u> možnosti pojava NU, lažje prenašam prvotno stanje (bolečino) kot NU.	1	/	1
Protibolečinski učinek <u>ne odtehta</u> možnost pojava NU, saj nisem opazil/-a pozitivnega učinka kreme.	4	2	2

Neželeni učinki so se večinoma pojavili v prvih dneh uporabe kreme, najpogosteje se je pojavil pekoč občutek ob nanosu kreme, ki pa je ob nekajdnevni uporabi kreme večinoma izzvenel. Le pri treh pacientih se je pojavil drug neželen učinek, in sicer enkrat srbečica, enkrat izpuščaji od sočasno prisotnem pekočem občutku ter enkrat skupek pekočega občutka, izpuščajev, rdečice, srbečice in razbarvanja kože (kontaktni dermatitis zaradi neupoštevanja navodil za uporabo kreme – izpostavljanje kože sončni svetlobi) (Slika 3). Neželeni učinek je bil za paciente različno moteč. V dveh primerih, ko so neželeni učinek ocenili kot zelo motečega, so pacienti zaradi tega tudi prenehali z uporabo kreme. Po pričakovanjih so pacienti s kremo z vgrajenimi učinkovinami, v primerjavi s pacienti s placebo kremo, večkrat navedli, da pozitivni učinek vsaj delno odtehta možnost pojava neželenega učinka. Medtem ko so se pacienti v skupini s placebo kremo večkrat odločili za odgovore, da protibolečinski učinek ne odtehta



Slika 3: Kontaktni dermatitis, ki se je razvil zaradi neupoštevanja navodil za uporabo kreme

možnosti pojava neželenega učinka, bodisi ker je le-ta v primerjavi z jakostjo neželenega učinka prešibek ali pa ga pacienti sploh niso občutili.

4.4. PRIMERI POSAMEZNIH PACIENTOV

V nadaljevanju predstavljam posamezne primere pacientov. Izbrani primeri prikazujejo vse možnosti, ki smo jih zasledili med študijo. Primer pacienta 1 kaže izjemno učinkovitost kreme z vgrajenimi učinkovinami, kar smo s študijo tudi želeli dokazati. Drugi primer je primer pacientke, ki je prejela oba tipa kreme. Le-ta nakazuje, da je sicer krema z vgrajenimi učinkovinami verjetno nekoliko učinkovitejša, a ima tudi placebo krema določen protibolečinski učinek. V tretjem primeru pa predstavljam pacienta, ki je konkretno zmanjšanje bolečine dosegel s placebo kremo.

Da je primerjava posameznih primerov lažja, so izbrani pacienti, ki se jim protibolečinska terapija med terapijo s kremo ni spreminjala. Hkrati pa imajo vsi trije pacienti tip nevropatske bolečine, ki je posledica zdravljenja rakavega obolenja, torej nevropatsko bolečino po kemoterapiji ali obsevanju. Kljub temu, da smo za predstavitev izbrali primere pacientov z enakimi oz. vsaj podobnimi neodvisnimi spremenljivkami in tako zmanjšali heterogenost med pacienti, pa lahko ugotovimo, da je to, kakšen učinek bo krema imela, težko napovedati.

4.4.1. Pacient 1

Prvi primer je primer pacientke z nevropatsko bolečino, ki je bila posledica kemoterapije z dvema nevrotoksičnima snovema. Ob vključitvi v študijo je prejela lonček s kremo z vgrajenimi učinkovinami, ki jo je trikrat dnevno nanašala na boleče področje. Že po dveh tednih terapije je gospa poročala o velikem zadovoljstvu s kremo, kar je razvidno tudi z zmanjšanja ocene jakosti bolečine po lestvici NRS za 50 % glede na začetno jakost. Prav tako je izboljšanje opazno tudi glede na vprašalnik PainDetect, in sicer je tu v prvih dveh tednih opaziti skoraj 30 % zmanjšanje vrednosti glede na izhodiščno vrednost. V štirih tednih uporabe je rezultat še nekoliko boljši. Ocena jakosti bolečine po lestvici NRS se je v štirih tednih glede na začetno jakost znižala za dve tretjini, vrednost PD pa za 30 %. Pri gospe se niso pojavili neželeni učinki. Podatki o pacientki so povzeti v Tabeli X.

Tabela X: Podatki pacient 1

STAROST	TIP KREME	NRS 0	NRS 14	NRS 28	PD 0	PD 14	PD 28	NU
52 let	krema z vgrajenimi učinkovinami	6	3	2	18	13	12	ne

4.4.2. Pacient 2

Kot drugi primer predstavljam primer pacientke, ki je bila v študijo vključena dvakrat. In sicer je prvič prejela placebo kremo, drugič pa kremo z vgrajenimi učinkovinami. V tem primeru je bila nevropatska bolečina posledica obsevanja. Rezultati po uporabi placebo kreme kažejo glede na vrednost NRS minimalno izboljšanje, glede na PD pa ni opaziti izboljšanja. Gospa je sicer navedla, da ji je krema za približno eno uro po nanosu ublažila bolečino, nato pa je njen učinek izzvenel. Ob uporabi kreme z vgrajenimi učinkovinami se kažejo zelo podobni rezultati, kot pri placebo kremi. Vrednost NRS se je minimalno znižala, medtem ko je vrednost PD ostala nespremenjena. Gospa je sicer ponovno podala tudi subjektivno oceno, kjer je navedla, da ji je druga krema pomagala še bolj kot prva, saj je bil čas delovanja kreme daljši. Neželenih učinkov kreme gospa ni opazila. Podatki o pacientki so povzeti v Tabeli XI.

Tabela XI: Podatki pacient 2

STAROST	TIP KREME	NRS 0	NRS 14	NRS 28	PD 0	PD 14	PD 28	NU
31 let	placebo krema	8	7	7	22	21	22	ne
	krema z vgrajenimi učinkovinami	7	6	6	22	23	22	

4.4.3. Pacient 3

V tretjem primeru gre za pacienta z nevropatsko bolečino, ki je posledica kemoterapije. Gospod je uporabljal placebo kremo. Ob tem se je ocena jakosti bolečine po lestvici NRS znižala za več kot 25 %, prav tako se je znižala vrednost PD, in sicer za kar 70 %. Omenjeni primer kaže na velik placebo učinek, ki ga ima krema. Gospod namreč tudi subjektivno oceni kremo kot odlično in bi jo bil pripravljen kupiti. Rezultati so izključno posledica uporabe kreme, saj gospod ne prejema nobenih drugih zdravil za lajšanje bolečine. Pri pacientu se je po približno enem tednu uporabe kreme ob večernem nanosu le-te pojavil pekoč občutek. Šlo je za enkratni dogodek, pacient pa je navedel, da neželeni učinek zanj ni bil moteč in ni razmišljal o prekinitvi uporabe kreme, saj protibolečinski učinek, ki ga ima krema, povsem odtehta možnost pojava neželenega učinka. Podatki o pacientu so povzeti v Tabeli XII.

Tabela XII: Podatki pacient 3

STAROST	TIP KREME	NRS 0	NRS 14	NRS 28	PD 0	PD 14	PD 28	NU
61 let	placebo krema	7	5	5	24	13	7	da

5. RAZPRAVA

S klinično študijo smo želeli dokazati učinkovitost kreme (5 % baklofen, 5 % gabapentin, 5 % ketoprofen in 5 % lidokain z 10 % propilenglikola v PENTRAVAN®-u) v terapiji nevropatske bolečine ter ob tem preveriti tudi varnost omenjene kreme. V kremi smo združili štiri različne učinkovine, za katere so v študijah (posamezne učinkovine, kot tudi kombinacije z drugimi učinkovinami) že dokazali učinkovitost v dermalnih pripravkih. Razlog za izbiro tovrstne farmacevtske oblike je bilo dejstvo, da se pri velikem deležu bolnikov z nevropatsko bolečino ob uporabi peroralnih zdravil za zdravljenje nevropatske bolečine pojavijo neželeni učinki. Le-ti omejujejo višanje odmerkov zdravil do polnega učinka in s tem njihovo uporabo pri dotičnem pacientu. V izogib sistemskemu krvnemu obtoku in s tem neželenim učinkom se v terapiji nevropatske bolečine uveljavlja dermalna pot dostave učinkovin. Z dermalnimi pripravki tako ob minimalni sistemski absorpciji in nizki serumski koncentraciji zagotovimo visoko koncentracijo učinkovine na mestu aplikacije (16, 27, 29).

5.1. UČINKOVITOST KREME

V študiji smo v prvi vrsti ugotavljali učinkovitost kreme z vgrajenimi učinkovinami v primerjavi s placebo kremo. Po statistični obdelavi pridobljenih podatkov smo ugotovili, da ni dokazov o večji učinkovitosti kreme z vgrajenimi učinkovinami v primerjavi s placebo kremo. Rezultati na osnovi vrednosti NRS sicer nakazujejo trend večjega upada jakosti bolečine pri kremi z vgrajenimi učinkovinami, vendar pa rezultati vrednosti PD tej ugotovitvi nasprotujejo.

Razloge za tovrstne rezultate lahko iščemo na več nivojih. Kot prvo je pomembno, da smo v kremi uporabili učinkovine, za katere lahko upravičeno pričakujemo pozitivne učinke pri zdravljenju nevropatske bolečine. Nadalje je pomembno, da le-te dostavimo na mesto učinkovanja, kar dosežemo z ustrezno mazilno podlago. Poleg tega na končni rezultat učinkovitosti kreme vpliva način in rednost uporabe kreme, spremembe v protibolečinski terapiji med študijo, izbira orodja oz. pripomočka za ugotavljanje učinkovitosti in variabilnost med pacienti.

5.1.1. Učinkovine v kremi

V kremi z vgrajenimi učinkovinami smo uporabili kombinacijo učinkovin, ki se posamično v različnih dermalnih farmacevtskih oblikah že uspešno uporabljajo za lajšanje bolečin, tudi nevropatske bolečine. Učinkovine, ki so sestavljale našo kremo z vgrajenimi učinkovinami, so ketoprofen, lidokain, gabapentin in baklofen.

- Ketoprofen

je nesteroidni antirevmatik, ki deluje preko zaviranja encima ciklooksigenaza 2 (COX-2) in ima protivnetne, protibolečinske in antipiretične učinke (29). Uporabljamo ga v farmacevtskih oblikah za peroralno, rektalno, intravensko in dermalno uporabo (30). V prvi vrsti se sicer uporablja za lajšanje nociceptivne bolečine, a ga uporabljamo tudi pri nevropatski bolečini, saj se nevropatska bolečina mnogokrat prepleta z neciceptivno (mešana bolečina). Iz dermalnih pripravkov je absorpcija ketoprofena v kri zanemarljiva, dosega pa visoke koncentracije na mestu aplikacije (29, 31). Dejstvo, da se ketoprofen že vrsto let uspešno uporablja za lajšanje bolečin (dokazana učinkovitost tudi dermalnih pripravkov) in napoved zdravnice, da bodo v študijo verjetno vključeni tudi bolniki z mešano bolečino, je botrovalo odločitvi za pripravo večkomponentne kreme, v katere sestavi bo tudi ketoprofen. Glede na registrirane produkte na trgu in glede na študije se v dermalnih pripravkih ketoprofen uporablja v koncentraciji od 2,5 do 10 % (29). Mi smo izbrali srednjo pot in v večkomponentno kremo vgradili 5 % ketoprofena.

Kljub dokazani učinkovitosti ketoprofena in učinkom drugih zdravilnih učinkovin v kremi pa rezultat študije ni pokazal učinkovitosti večkomponentne kreme. Razlog je verjetno v tem, da pacienti, vključeni v raziskavo, niso imeli sočasno prisotne komponente neciceptivne bolečine, ali pa so le-to že uspešno lajšali z različnimi že predhodno predpisanimi zdravili.

- Lidokain

je lokalni anestetik, ki je podobno kot ketoprofen, že uveljavljena učinkovina z dokazano učinkovitostjo. Za razliko od ketoprofena je lidokain dokazano učinkovit tudi pri terapiji nevropatske bolečine. Za zdravljenje nevropatske bolečine se sicer večinoma uporablja v obliki dermalnih obližev (pri nas registrirano zdravilo Versatis 5 % obliž), vendar pa se v študijah, pa tudi v obliki registriranih zdravil za druge indikacije, prav tako uporablja tudi v obliki dermalnih krem ali gelov (25). V le-teh se njegove koncentracije gibljejo med 2 in 5 % (29, 32). Omenjena dejstva so nas vodila v uporabo 5 % lidokaina tudi v naši študijski kremi.

Razlog, zakaj nismo uspeli dokazati učinkovitosti naše kreme, je ozirajoč se na lidokain, verjetno v kratkotrajnem analgetičnem učinku lidokaina, na kar lahko sklepamo iz podatkov o zdravlilu z lidokainom v obliki gela, kjer je navedeno, da njegov anestetični učinek traja od 20 do 30 minut (32). Pacienti so namreč navajali ugoden protibolečinski učinek kreme, ki pa je bil omejen na čas od 1 do 3 ur po nanosu kreme. Zaradi nanosa kreme trikrat dnevno je bila torej bolečina v vmesnem času še vedno tako moča, da se celokupna ocena jakosti bolečine, ki so jo pacienti podali po štirinajstih oz. osemindvajsetih dneh, ni zadostno zmanjšala za statistično pomembno znižanje jakosti bolečine. Tu lahko torej iščemo tudi glavne prednosti obliža kot farmacevtske oblike v primerjavi s kremo ali gelom. Iz obliža se namreč učinkovina nadzorovano sprošča čez daljše časovno obdobje in tako zagotavlja ustrezno lajšanje bolečine (25). Vendar pa vseeno obstaja študija, ki ji je uspelo dokazati signifikantno zmanjšanje bolečine z uporabo 5 % lidokaina v sicer drugi mazilni podlagi (PLO gel, angl. Pluronic Lecithin Organogel), a ob le enotedenski uporabi, dvakrat dnevno. In sicer na vzorcu petintridesetih pacientov z enim od naslednjih stanj: postherpetična nevropatija, diabetična nevropatija, nevropatska bolečina po operaciji (33).

Iz tega lahko sklepamo, da bi bilo v prihodnosti smiselno v prvi vrsti preveriti sproščanje lidokaina iz naše mazilne podlage in nadalje ugotoviti čas analgetičnega učinka samega lidokaina v tej mazilni podlagi. Nadalje bi bilo potrebno glede na ugotovitve razmisliti o potrebi po večkratnem nanosu kreme.

- Gabapentin

je analog GABA, ki ima v peroralni obliki dokazano učinkovitost in sodi v prvo linijo zdravlil za zdravljenje nevropatske bolečine (23, 24). Glede na dokazano učinkovitost gabapentina je za raziskovalce zanimiv tudi za vgradnjo v dermalne pripravke, zato se v le-teh pogosto pojavlja, večinoma kot ena izmed sestavin večkomponentnih dermalnih pripravkov (27, 29).

Primer večkomponentne kreme, pri kateri so uspeli dokazati učinkovitost, vsebuje poleg 6 % gabapentina še 10 % ketamina, 2 % baklofena, 4 % amitriptilina, 2 % bupivakaina in 0,2 % klonidina. Pri kremi z omenjeno kombinacijo so ob povprečnem času trajanja študije 5,4 meseca in nanosu kreme tri do štirikrat dnevno na vzorcu 78 pacientov dokazali 35 % znižanje jakosti bolečine glede na vizualno lestvico (34).

Obstaja tudi študija, kjer so s kremo z zgolj s 6 % gabapentinom ob enomesečni terapiji dokazali učinkovitost kreme. Vzorec je sicer majhen, a rezultati kažejo na izboljšanje pri 20

od 23 vključenih pacientov, med temi pa je klinično pomembno zmanjšanje jakosti bolečine (zmanjšanje za 30 %) doseglo 11 pacientov (35).

Tudi gabapentin je bil torej upravičeno izbran kot sestavina naše kreme. Razlog za to, da nismo uspeli dokazati učinkovitosti kreme, je verjetno skupek več dejavnikov. V našem primeru smo sicer v kremo vgradili za odstotek nižjo koncentracijo gabapentina kot v zgoraj omenjenih študijah, vendar to verjetno ni razlog za izid naše študije. Glede na omenjene študije je mogoče smiselno razmisliti o daljši uporabi kreme ob morebitni novi študiji in pa vsekakor o zmanjšanju heterogenosti med pacienti. Poleg tega bi, kljub temu da so nekatere študije dokazale njegovo učinkovitost v primeru dermalne aplikacije, veljalo razmisliti o tem ali smo z našo kremo, glede na polarnost gabapentina, uspeli zagotoviti penetracijo le-tega v kožo. V kolikor nam to ni uspelo, je z vidika gabapentina ključni razlog za to, da nismo uspeli dokazati učinkovitosti kreme, odsotnost prehoda gabapentina skozi roženo plast kože.

- Baklofen

se kot agonist receptorjev GABA v prvi vrsti uporablja za lajšanje mišičnih spazmov. Poleg tega ga kot dodatek k terapiji ali pa samostojno, kadar so druge možnosti zdravljenja izčrpane, uporabljajo tudi za zdravljenje nevropatske bolečine (36). Prav tako se mnogokrat pojavlja kot sestavina večkomponentnih krem za zdravljenje nevropatske bolečine, opisan pa je tudi primer kreme samo z baklofenom (5 % krema), ki je simptome nevropatske bolečine po dveh tednih uporabe zmanjšala za kar 95 % (34, 37).

Upravičeno smo torej sklepali, da je v študijsko kremo smiselno dodati tudi baklofen, a kljub temu nismo dosegli zelenih rezultatov. Razlogi in nadaljnje usmeritve bi lahko bile torej podobne, kot so zapisane že pri gabapentinu.

Iz zgoraj navedenega lahko zaključimo, da so bile učinkovine za pripravo kreme skrbno izbrane na podlagi dosedanjih dokazov o učinkovitosti tovrstnih pripravkov. Na podlagi izbranih učinkovin bi torej lahko upravičeno pričakovali, da bi s študijo uspeli dokazati statistično pomembno večjo učinkovitost kreme z vgrajenimi učinkovinami v primerjavi s placebo kremo. Razloge, zakaj temu ni bilo tako, je torej potrebo iskati v drugih dejavnikih.

5.1.2. Mazilna podlaga

Kot mazilno podlago smo uporabili PENTRAVAN[®] podjetja Fagron, za katero je dokazano, da zagotavlja penetracijo učinkovin skozi kožo na mesto delovanja. Gre za emulzijski sistem tipa olje v vodi, ki omogoča dostavo učinkovin skozi kožo na osnovi prisotnih liposomov, v

katere se vgradi učinkovina. PENTRAVAN[®] predstavlja novo generacijo PLO gela (angl. Pluronic Lecithin Organogel). Primerjava PLO gela in PENTRAVAN[®]-a je pokazala, da PENTRAVAN[®] omogoča hitrejšo penetracijo učinkovin skozi kožo in hkrati tudi penetracijo nekoliko večje količine učinkovine (39).

V naši študiji smo se torej pri izbiri mazilne podlage zavedali problema dostave učinkovin preko kože. Z izbiro PENTRAVAN[®]-a kot mazilne podlage naj bi torej zagotovili dostavo učinkovin na mesto delovanja, kljub temu, da same penetracije učinkovin v PENTRAVAN[®]-u v kožo niso preverjali. Prav tako nismo preverjali, ali so se učinkovine res vgradile v liposome. V kolikor ni prišlo do vgradnje učinkovin v liposome, ali pa so se učinkovine le delno vgradile v liposome, je tu potrebno iskati glavni razlog neučinkovitosti kreme. V prihodnjih študijah je torej smiselno pred izvedbo študije preveriti mesto vgradnje učinkovin v kremi in nadalje penetracijo kreme z učinkovinami v kožo.

5.1.3. Stabilnost učinkovin v večkomponentni kremi

Dodaten razlog za nepričakovane rezultate študije bi morebiti lahko iskali tudi v nestabilnosti učinkovin v naši večkomponentni kremi. Študij stabilnosti namreč nismo izvajali, kar pomeni, da je mogoče, da kombinacija učinkovin med seboj v kombinaciji s propilenglikolom ali PENTRAVAN[®]-om ni zadosti stabilna.

Na tem mestu se poraja tudi vprašanje, ali je propilenglikol ustrezen močljivec ali pa bi bilo morebiti potrebno uporabiti katerega drugega. Fagron kot proizvajalec PENTRAVAN[®]-a navaja nekaj primerov vgradnje učinkovin v PENTRAVAN[®], kjer med drugim na primer za vgradnjo 3 % progesterona predlaga uporabo propilenglikola kot močljivca. V splošnem pa navaja, da je vgradnja učinkovin v PENTRAVAN[®] sestavljena iz štirih korakov, kjer najprej natehtamo potrebne količine učinkovin, jih v drugem koraku homogeno zmešamo in poenotimo velikost praškastih delcev ter dodamo ustrezno topilo oz. močljivec, da dobimo pasto. V tretjem koraku dobljeno pasto vmešamo v majhno količino PENTRAVAN[®]-a in v četrtem koraku dodamo preostali PENTRAVAN[®] (38). Iz opisa tega postopka lahko razberemo, da je, kot že omenjeno, ključna izbira pravih učinkovin in dodatno ustrezna izbira močljivca, čemur bo v morebitnih prihodnjih študijah potrebno posvetiti dodatno pozornost. Morebiti bi bilo smiselno v prihodnje razmisliti o pripravi raztopin posameznih učinkovin in vgrajevanju le-teh v PENTRAVAN[®], kljub temu da proizvajalec mazilne podlage v navodilih za pripravo krem s PENTRAVAN[®]-om predvideva vgradnjo omočenih učinkovin, torej v obliki paste, kot smo naredili tudi v našem primeru.

5.1.4. Adherenca pacientov

Pacienti so ob kremi prejeli tudi navodila za uporabo, v katerih je bilo navedeno, da naj si kremo nanašajo trikrat dnevno. Omenjeno pogostost smo izbrali na podlagi že prej omenjenih študij, kjer so kreme nanašali od dvakrat do štirikrat dnevno (33, 34). Izbrali smo vmesno pot, saj se nam je zdelo, da nam bo s tem uspelo dokazati učinek kreme, hkrati pa bi s težnjo po več kot trikratnem dnevnem nanosu verjetno zmanjšali adherenco pacientov in morebiti celo povečali pogostost ali intenziteto neželenih učinkov.

Kolikšen delež pacientov je kremo res uporabljal trikrat dnevno in v skladu z navodili, je težko oceniti. Na začetku študije smo sicer razmišljali tudi o preverjanju adherence pacientov s tehtanjem preostanka kreme, a smo to misel opustili, saj velikost mest, kamor so si pacienti nanašali kremo, med pacienti močno variira. Ob tem pa je tudi težko oceniti njihovo dejansko velikost, kar onemogoča preračun potrebne kreme za enkraten nanos.

Adherenco smo torej, kolikor je to sploh mogoče, preverjali s pogovorom. Od vseh 40 pacientov, vključenih v študijo, sta le dva pacienta priznala, da sta odmerjanje kreme zmanjšala na dvakrat dnevno, saj nista opazila njenega učinka. Oba omenjena pacienta sta prejela placebo kremo.

Ker smo med študijo zaznali, da je učinek kreme kratkotrajen, smo v navodila za uporabo kreme dodali odstavek, kjer je navedeno, da lahko pacienti v primeru kratkotrajnega učinka kreme povečajo pogostost nanosov, vendar ne pogosteje kot na vsaki dve uri. Kljub temu, da je bilo torej dovoljeno povečati pogostost nanosov kreme, pacienti te možnosti niso izkoristili oz. vsaj v pogovoru tega niso navedli.

Dodatno je v dodanem odstavku navedena tudi možnost nanosa kreme na mestu vstopa spinalnega živca, ki oživčuje mesto bolečine, v hrbtenjačo. Omenjeno možnost smo dodali, saj smo v nekaterih študijah zasledili tudi možnost nanosa kreme na omenjeno področje (40). Pacienti niso navajali, da bi si kremo nanašali še na katero drugo mesto kot na mesto bolečine. Razlog je verjetno v tem, da dodatnega navodila zaradi kompleksnosti le-tega niso razumeli. Glede na to, da imajo pacienti premalo anatomskega znanja, da bi sami ugotovili, kje se to mesto nahaja, bi jim bilo potrebno v prihodnje posebej pokazati, na katero mesto poleg mesta bolečine naj si kremo nanašajo.

5.1.5. Sočasna terapija

Kot je že omenjeno v rezultatih, smo se na koncu odločili, da paciente, ki se jim je med študijo spremenila protibolečinska terapija (predpis dodatnega zdravila za zdravljenje

bolečine ali dvig odmerka zdravila proti bolečini ali uporaba drugih metod zdravljenja nevropatske bolečine, ki jih pacienti do sedaj niso uporabljali), vseeno upoštevamo pri obdelavi rezultatov študije.

Za to smo se odločili zaradi majhnega števila pacientov, vključenih v študijo, in zaradi dokaj velikega števila pacientov, katerih terapija bolečine se je spremenila v času poteka študije. Razlog za veliko število pacientov s spremembo v terapiji je dejstvo, da so v ambulantno za diagnostiko in terapijo bolečin napoteni predvsem pacienti, katerih bolečina ni zadostno lajšana kljub dolgotrajnim poskusom zdravljenja s strani osebnega zdravnika. Gre torej za kompleksnejše primere zdravljenja nevropatske bolečine, kjer so mnogi pristopi zdravljenja že bili preizkušeni, a so se izkazali za neuspešne ali ne zadosti uspešne. Tovrstnim primerom je torej zdravnica poskušala kljub uvrstitvi v študijo zagotoviti po njeni strokovni presoji najboljšo in najbolj optimalno terapijo, četudi je to pomenilo spremembo terapije v času zdravljenja s kremo. Poleg tega je zdravnica uvedbo ali spremembo terapije utemeljevala z dejstvom, da sodelovanje v raziskavi ne sme vplivati na obravnavo in potek zdravljenja in je torej dolžna bolniku ponuditi ustrezno zdravljenje neodvisno od uporabe kreme, saj ne ve, katera krema je krema z vgrajenimi učinkovinami in katera placebo.

5.1.6. Orodja za ugotavljanje učinkovitosti

Učinkovitost kreme smo ugotavljali z numerično lestvico in vprašalnikom PainDetect, ki sta orodji, ki se v študijah protibolečinskih pripravkov široko uporabljata (16). Kljub temu imata tudi določene pomanjkljivosti.

Osnovni problem vrednotenja bolečine je njena subjektivna narava. Na pacientovo oceno jakosti bolečine namreč vpliva mnogo dejavnikov, kot so trajanje bolečine, psihični status pacienta (nespečnost, utrujenost, depresija), njegova pričakovanja, zaupanje v zdravnikovo razlago itd. Z uporabo pripomočkov, kot so različne lestvice in vprašalniki, bolečino sicer poizkušamo nekako vrednotiti, a subjektivnost ostaja.

Zavesten vpliv pacientov na rezultate je torej v primeru vrednotenja bolečine nemogoče izključiti. Ga pa lahko zmanjšamo z uporabo kompleksnejših vprašalnikov (v našem primeru je bil to vprašalnik PainDetect), pri katerih je končni rezultat seštevek več vprašanj, ki različno vplivajo na končni rezultat, ki ga vprašalnik podaja. V primerjavi s PainDetect-om je na rezultat ocene jakosti bolečine po lestvici NRS lažje zavestno vplivati, saj je podana ocena jakosti bolečine tudi že končni rezultat. Pri uporabi lestvice NRS torej pacienti lažje prirejajo svoj rezultat.

Poleg tega je končni rezultat pri vprašalniku PainDetect številka na lestvici, ki je v primerjavi z lestvico NRS bolj razdrobljena in je torej tudi na ta način omogočeno natančnejše beleženje prisotnosti komponente nevropatske bolečine. Dodatno na lestvici NRS pacienti hote ali nehoti večinoma podajajo cela števila, kljub temu, da to od njih ni zahtevano. S tem lestvica NRS kot metoda za oceno jakosti bolečine izgublja na natančnosti, kar vpliva na končni rezultat.

Glede na navedene prednosti in slabosti ene in druge metode je torej mogoče reči, da bi v naši študiji večjo težo lahko pripisali rezultatom na osnovi vprašalnika PainDetect.

5.1.7. Heterogenost pacientov

Heterogenost pacientov glede na vrsto nevropatske bolečine, glede na spremembe v terapiji bolečine tekom študije in glede na začetno jakost bolečine je bila v naši študiji velika, kar je najverjetneje ključni razlog za neuspešnost dokaza o učinkovitosti kreme. V prihodnje bi bilo zato smiselno natančneje določiti kriterije za uvrstitev pacientov v študijo, kar pa je izvedljivo in smiselno le v primeru večjega števila vključenih pacientov.

Poleg tega je zdravica pri delu s pacienti opazala tudi razlike v motiviranosti za zdravljenje, v njihovih pričakovanjih in njihovem psihološkem stanju. Največja motiviranost za zdravljenje je bila opazena pri pacientih z nevropatsko bolečino po kemoterapiji ali obsevanju. To bi lahko bil eden od razlogov za ugotovljeno povezavo med znižanjem vrednosti NRS in omenjenimi pacienti, kajti motiviranost pacienta pozitivno vpliva na njegovo adherenco in končno na učinek zdravljenja. Prav tako bi v opažanjih zdravnice lahko iskali razloge za učinek placebo kreme. Visoka pričakovanja od zdravljenja s študijsko kremo in psihološka nestabilnost pacientov so namreč lahko razlog za opažen protibolečinski učinek pri placebo kremo.

5.2. VARNOST

Dermalni pripravki imajo zaradi svojega lokalnega delovanja in nizke sistemske absorpcije dober varnosti profil in malo interakcij z drugimi učinkovinami (41). Le-to smo potrdili tudi v naši študiji, saj med opaženimi neželenimi učinki ni sistemskih neželenih učinkov, čeprav je mogoče tudi, da sistemskih neželenih učinkov nismo zaznali iz enakih razlogov, kot nismo opazili učinkov kreme, torej zaradi morebiti neuspešne dostave učinkovin na mesto delovanja.

Po pričakovanjih pa smo opazili neželene učinke, ki so vezani na dermalni način aplikacije. Gre za neželene učinke, ki se pojavijo na mestu aplikacije kreme. Običajno gre za iritacijo kože, ki se kaže z rdečico in srbečico (29).

Omenjene najpogostejše neželene učinke, vezane na dermalni način aplikacije, smo zasledili tudi v naši študiji, vendar pa je bil prevladujoč neželen učinek pekoč občutek. Le-tega je mogoče pripisati mazilni podlagi ali propilenglikolu, saj se je omenjeni neželen učinek pojavil tako pri kremi z vgrajenimi učinkovinami, kot tudi pri placebo kremi. Bolj verjetno je pekoč občutek posledica propilenglikola, kajti znano je, da lahko le-ta povzroča draženje kože, kar je navedeno tudi v povzetku glavnih značilnosti zdravila, kadar le-ta vsebuje propilenglikol (42).

Kontaktni dermatitis, ki se je pojavil pri eni pacientki, je posledica neupoštevanja navodil za uporabo. Pacientka namreč mesta nanosa ni zaščitila pred sončno svetlobo, kot je navedeno v navodilu za uporabo. Posledično se je, ker krema vsebuje ketoprofen, za katerega je znano, da poveča občutljivost kože na svetlobo, pojavil kontaktni dermatitis (31).

5.3. OMEJITVE ŠTUDIJE IN MOGOČE IZBOLJŠAVE

Kot je razvidno že iz rezultatov, pa tudi iz dosedanje razprave, ima naša klinična študija mnogo omejitev.

Najpomembnejša je zagotovo majhnost in heterogenost vzorca. V prihodnjih raziskavah bo torej ključno pridobiti več pacientov. Le-to bi na primer lahko izvedli z izvedbo študije v več protibolečinskih ambulantah po Sloveniji in tako pridobili večji vzorec, ki bi omogočal tudi zmanjšanje heterogenosti le-tega. Paciente bi v primeru večjega števila le-teh lahko v študiji razvrstili po podskupinah glede na vrsto nevropatske bolečine ali kateri drugi kriterij. Druga možnost pa je, da bi se študija izvedla le na pacientih z, glede na etiološki vzrok, eno vrsto nevropatske bolečine. Na ta način bi dobili bolj homogeno skupino bolnikov, vendar pa bi glede na mnogo možnih vzrokov nevropatske bolečine in omejeno število pacientov v protibolečinski ambulantni to zahtevalo izvedbo študije, ki bi trajala daljše časovno obdobje.

Nadalje je omejitev v naši študiji sama uporaba kreme, saj pacienti le-to uporabljajo samostojno doma, kar otežuje ugotavljanje adherence. Ker so to pacienti, ki se zdravijo ambulantno, je težko pričakovati, da bi bilo mogoče izvesti študijo, v kateri bi kremo pacientom večkrat dnevno nanašale na primer medicinske sestre v bolnišnici. Mogoče pa je v prihodnje vendarle smiselno razmisliti o dozatorjih za kremo. S pomočjo teh bi ob

vključitvi pacienta v študijo preverili, koliko pritiskov na dozator zadošča za en nanos kreme na obolelo območje ter nato iz podatka o skupnem številu pritiskov v embalaži kreme ugotovili količino, ki bi jo pacienti ob upoštevanju navodil naj porabili.

Dodatna omejitev študije je bilo dejstvo, da smo zaradi velikega števila pacientov, ki jih zdravnica dnevno obravnava v Ambulanti za diagnostiko in terapijo bolečin v Splošni bolnišnici Celje, vrednotenje učinkovitosti in varnosti po štirinajstih dneh uporabe kreme izvedli s telefonskim pogovorom. Predvsem se je to izkazalo za problem pri izpolnjevanju kompleksnejšega vprašalnika PainDetect. V prihodnje bi bilo torej dobro, da se vrednotenje učinkovitosti v vseh časovnih točkah izvede v ambulanti.

Dodatno pozornost bo v prihodnjih študijah potrebno posvetiti tudi pripravi kreme, ki bo dokazano zagotavljala tako prehod skozi kožo kot tudi sproščanje učinkovin s kreme. V ta namen bo pred izvedbo študije v prihodnje potrebno za pripravljeno kremo izvesti študije permeabilnosti in sproščanja na modelnih sistemih.

V prihodnjih študijah bi bilo torej po eni strani smiselno zmanjšanje variabilnosti med pacienti, po drugi strani pa se v študijah pojavljajo tudi možnosti sprotnega prilagajanja terapije posameznemu pacientu (43, 44). Omenjen pristop daje v primeru nezadostnega učinka kreme možnost prilagajanja sestave kreme z dodajanjem in odvzemanjem učinkovin ali z dvigovanjem odmerka. Z namenom dosega večjega učinka se v tem primeru lahko povečuje frekvenca nanosov kreme ali dodajajo dodatna mesta nanosa (npr. na mestu vstopa hrbtenjačnega živca, ki oživčuje dotični dermatom, v hrbtenjačo). V tem primeru gre torej za optimizacijo terapije posameznemu pacientu ali skupini pacientov (npr. pacienti z isto vrsto nevropatske bolečine), kar je običajno dolgotrajen proces, ki temelji na principu poskusov in napak. Tovrstno zdravljenje je kompleksen proces, ki v prvi vrsti zahteva zdravnika z bogatimi izkušnjami na področju protibolečinske terapije, poleg njega pa uigran in izkušen tim sodelavcev, vključno s, predvsem na tehnološkem področju, podkovanimi farmacevti, ki v primeru tovrstnih optimizacij skrbijo za pripravo novih krem.

6. SKLEP

S klinično študijo smo želeli pridobiti novo možnost zdravljenja nevropatske bolečine z manj neželenimi učinki. To nam v celoti ni uspelo, saj v prvi vrsti nismo uspeli dokazati večje učinkovitosti kreme z vgrajenimi učinkovinami v primerjavi s placebo kremo.

Kljub temu pa iz študije lahko ugotovimo naslednje:

- opaziti je velik učinek placebo kreme, kar nakazuje na to, da je placebo učinek močan;
- rezultati delno nakazujejo trend učinkovitosti kreme z baklofenom, gabapentinom, s ketoprofenom in z lidokainom;
- obstaja verjetnost, da se učinkovine iz oblike niso sproščale v zadostnem obsegu, zaradi česar niso dosegle mesta delovanja, posledično pa so izostali tudi učinki kreme;
- resnih neželenih učinkov nismo opazili, iz česar sklepamo, da je krema verjetno varna za uporabo.

Čeprav z rezultati tokratne študije nismo dosegli zastavljenih ciljev, gre vendarle za prvo študijo večkomponentne kreme za zdravljenje nevropatske bolečine pri nas, ki bo nadalje služila za osnovo, na kateri bo mogoče izvesti nove, kakovostnejše študije s tega področja.

Vsekakor je področju zdravljenja nevropatske bolečine v prihodnosti potrebno posvečati posebno pozornost, z namenom izboljšanja učinkovitosti zdravljenja, kakor tudi z namenom zmanjšanja neželenih učinkov zdravljenja. Glede na to, da so neželeni učinki eden glavnih problemov zdravljenja nevropatske bolečine, se bodo nove možnosti zdravljenja verjetno osredotočale predvsem na lokalno dostavo učinkovin na mesto delovanja. Med njimi pa bodo verjetno v ospredju prav dermalni pripravki.

7. LITERATURA

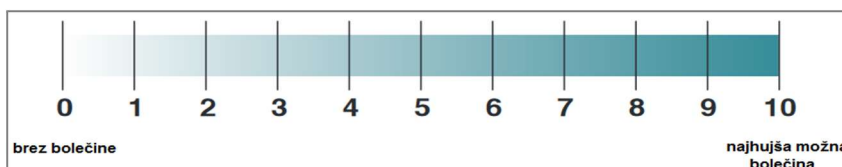
1. Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a Global Public Health Priority. BMC PH 2011; 11: 1–5.
2. Paineurope: Infographic: the cost of chronic pain across Europe:
<http://www.paineurope.com/tools/infographic-the-cost-of-chronic-pain-across-europe>
(dostop: 31. 10. 2016).
3. Pirc J, Cesar Komar M, Bizilj S. Kronična bolečina v Sloveniji: poročilo o prevalenci kronične bolečine in primerjava z evropskimi podatki. SZZB 2007: 1–37.
4. Hill L, Schug SA. Recent advances in the pharmaceutical management of pain. Expert Rev Clin Pharmacol 2009; 2: 543–557.
5. International Association for the Study of Pain – IASP Taxonomy:
<http://www.iasp-pain.org/Taxonomy?navItemNumber=576#Pain> (dostop: 24. 10. 2016).
6. World Health Organization: WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses, WHO, Geneva, 2012.
7. Ribarič S.: Seminarji iz patološke fiziologije. 2. izdaja. Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani. Ljubljana, 2012: 197–203.
8. Ribarič S: Temelji patološke fiziologije. 2. izdaja. Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani. Ljubljana, 2011: 249–255.
9. Toni J. Patofiziološki vidiki bolečine. Farm vestn 2012; 63: 3–5.
10. Berman A, Kozier B: Kozier & Erb's fundamentals of nursing : concepts, process, and practice, 9. izdaja, Pearson, Boston, 2012: 1227.
11. Zelman DC, Dukes E, Brandenburg N, Bostrom A, Gore M. Identification of cut-points for mild, moderate and severe pain due to diabetic peripheral neuropathy. Pain. 2005; 115: 29–36.
12. Krčevski-Škvarč N. Usmeritve za uporabo opioidov pri bolnikih s kronično bolečino, ki ni posledica rakave bolezni. Zdrav Vestn 2007; 76: 381–387.
13. International Association for the Study of Pain - IASP Taxonomy:
<http://www.iasp-pain.org/Taxonomy?navItemNumber=576#Neuropathicpain> (dostop: 06. 11. 2016).
14. Vintar N. Nevropatska bolečina. Farm Vestn 2016; 67: 321–324.
15. Haanpää M, Treede FD. Diagnosis and classification of neuropathic pain. IASP Clinical Updates. 2010; 18: 1–6.
16. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. Lancet Neurol 2010; 9: 807–819.
17. Posso IP, Palmeira CC, Vieira ÉB. Epidemiology of neuropathic pain. Revista Dor, 2016; 17: 11–14.
18. Obrán S. Ocenjevanje in merjenje akutne pooperativne bolečine. Obzor Zdr N 2000; 34: 215–220.
19. Paineurope: Pain scales:
<http://www.paineurope.com/tools/pain-scales> (dostop: 13. 11. 2016).
20. Wong-Baker FACES Foundation: Wong-Baker faces rating scale:

- <http://wongbakerfaces.org/> (dostop: 13. 11. 2016).
21. Mathieson S., Lin C. painDETECT Questionnaire. *J Physiother.* 2013; 59: 211.
 22. Freynhagen R., Baron R., Gockel U., Tölle TR. PainDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin.* 2006; 22: 1911–1920.
 23. Urbanc M., Locatelli I. Zdravila za zdravljenje nevropatske bolečine. *Farm Vestn* 2016; 67: 325–332.
 24. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162–173.
 25. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Versatis 5% zdravilni obliž:
[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/7456CC3F0EFD2C34C12579C2003F6831/\\$File/s-015829.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/7456CC3F0EFD2C34C12579C2003F6831/$File/s-015829.pdf) (dostop: 30. 12. 2016).
 26. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Qutenza 179 mg dermalni obliž:
http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000909/WC500040453.pdf (dostop: 30. 12. 2016).
 27. Zur E. Topical treatment of neuropathic pain using compounded medications. *Clin J Pain.* 2014; 30: 73–91.
 28. Slovensko združenje za zdravljenje bolečine SZZB: Priporočila za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom:
http://www.drmed.org/wp-content/uploads/2015/12/Priporocila-pri-zdravljenju-zbolnikov-z-rakom_2015_predogled_v8.pdf (dostop: 30. 12. 2016).
 29. Animescu M, Benzon HT, Argoff CE. Advances in topical analgesics. *Curr Opin Anesthesiol.* 2013; 26: 555–561.
 30. Centralna baza zdravil: Ketoprofen:
[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search?SearchView&Query=\(%5BSEZNAMUCIN%5BKNAZIV%5D=_ketoprofen*\)&SearchOrder=4&SearchMax=301](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search?SearchView&Query=(%5BSEZNAMUCIN%5BKNAZIV%5D=_ketoprofen*)&SearchOrder=4&SearchMax=301) (dostop: 20. 1. 2017).
 31. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ketonol® 25 mg/g gel:
[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/DB08B89F19A7A729C12579EC00200153/\\$File/s-014849.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/DB08B89F19A7A729C12579EC00200153/$File/s-014849.pdf) (dostop: 20. 1. 2017).
 32. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Xylocaine 20 mg/g gel:
[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/70C12A1F9EB0BDC6C12579C2003F5C50/\\$File/s-009871.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/70C12A1F9EB0BDC6C12579C2003F5C50/$File/s-009871.pdf) (dostop: 20. 1. 2017).
 33. Ho KY, Huh BK, White WD. Topical amitriptyline versus lidocaine in the treatment of neuropathic pain. *Clin J Pain.* 2008; 24: 51–55.
 34. Somberg JC, Molnar J. Retrospective Study on the Analgesic Activity of a Topical (TT-CTAC) Cream in Patients With Diabetic Neuropathy and Other Chronic Pain Conditions. *Am J Ther* 2015; 22: 214–221.
 35. Hiom S, Patel G, Newcombe R, Khot S. Severe postherpetic neuralgia and other neuropathic pain syndromes alleviated by topical gabapentin. *British Journal of Dermatology.* 2015; 173: 300–302.
 36. Premuš Marušič A. Sheme zdravljenja pri kronični bolečini in mehanizmi interakcij z analgetiki. *Farm Vestn;* 2012; 63: 21–27.

37. Kopsky DJ, Keppel Hesselink JM. Neuropathic pain as a result of acromegaly, treated with topical baclofen cream. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46 (4): 4–5.
38. Pentravan® Transdermale Basiscreme:
https://de.fagron.com/sites/default/files/product/document/fagron_folder_pentravan.pdf
(dostop: 20. 1. 2017).
39. Lehman PA, Raney SG. In vitro percutaneous absorption of ketoprofen and testosterone: comparison of pluronic lecithin organogel vs. Pentravan cream. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*. 2012; 16 (43): 248–252.
40. Safaeian P, Mattie R, Hahn M, Plastaras CT, McCormick ZL. Novel Treatment of Radicular Pain With a Multi-Mechanistic Combination Topical Agent: A Case Series and Literature Review. *Anesth Pain Med*. 2016; 6(2): e33322.
41. de Leon-Casasola OA. Multimodal approaches to the management of neuropathic pain: The role of topical analgesia. *J Pain Symp Manag*. 2007; 33: 356–364.
42. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lamisil 10 mg/g dermalno pršilo, raztopina:
[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/BFFC7AB1B3058BF6C12579C2003F5CC7/\\$File/s-017136.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/BFFC7AB1B3058BF6C12579C2003F5CC7/$File/s-017136.pdf) (dostop: 20. 1. 2017).
43. Hohmeier KC, Almon LM. Topical and intranasal analgesic therapy in a woman with refractory postherpetic neuralgia. *Case Reports in Medicine*. 2015:Article ID 392874; 1–5.
44. Weinbroum AA, Zur E. Patient-tailored combinations of systemic and topical preparations for localized peripheral neuropathic pain: a two-case report. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother*. 2015; 29: 27–33.

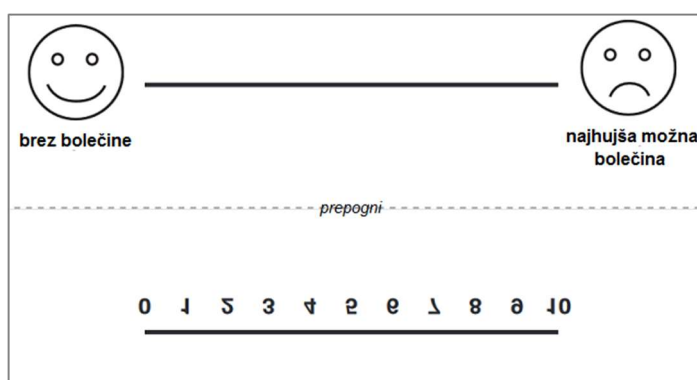
PRILOGA 1: Enodimenzionalne lestvice za merjenje intenzitete bolečine

- **Besedna lestvica** (VRS, angl. Verbal Rating Scale) je sestavljena iz določenega števila besed oz. besednih zvez, ki opisujejo jakost bolečine. Iz nabora besed nato pacient izbere tisto, ki ustreza njegovemu občutenju bolečine. Primer pet-besedne lestvice: brez bolečine, blaga bolečina, zmerna bolečina, huda bolečina, zelo huda bolečina (1, 2).
- **Numerična lestvica** (NRS, angl. Numeric Rating Scale, Slika 1) ocenjuje bolečino s pomočjo števil od 0 do 10, kjer nič pomeni stanje brez bolečine, 10 pa najhujšo možno oz. nevzdržno bolečino (1, 2).



Slika 1: Numerična lestvica (2)

- **Vizualna analogna lestvica** (VAS, angl. Visual Analogue Scale, Slika 2) je kartonček, ki ima na eni strani običajno 10 centimetrov dolgo daljico brez številčnih oznak, katere levi konec predstavlja stanje brez bolečine, desni pa stanje najhujše možne bolečine. Na drugi

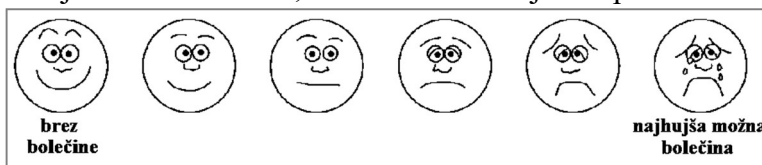


Slika 2: Vizualna analogna lestvica (2)

strani kartončka je enako dolga daljica, na kateri so v enakomernem razmaku z leve proti desni nanizane številke od 10 do 0. Pacient na daljici izbere mesto, ki ustreza njegovi oceni bolečine, zdravnik pa njegovo oceno s pomočjo oštevilčene

daljice na nasprotni strani pretvori v številčno vrednost (1, 2).

- **Wong-Bakerjeva obrazna lestvica** (angl. Wong-Baker faces rating scale, Slika 3) je najbolj uporabljena lestvica obrazov, ki jo sestavlja šest sličic obrazov z različnimi izrazi glade na jakost bolečine. Razvita je bila z namenom, da bi otrokom olajšala opis občutene bolečine. Danes se uporablja ne le pri otrocih, ampak tudi pri drugih starostnih skupinah (3).



Slika 3: Wong-Bakerjeva obrazna lestvica (3)

1. Obrán S. Ocenjevanje in merjenje akutne pooperativne bolečine. Obzor Zdr N 2000; 34: 215–220.

2. Paineurope: Pain scales: <http://www.paineurope.com/tools/pain-scales> (dostop: 13. 11. 2016).

3. Wong-Baker FACES Foundation: Wong-Baker faces rating scale: <http://wongbakerfaces.org/> (dostop: 13. 11. 2016).

PRILOGA 2: Vprašalnik PainDetect

Vprašalnik PainDetect (Slika 1 in Slika 2) je hiter, enostaven in zanesljiv pripomoček, ki je bil razvit za ugotavljanje prisotnosti komponente nevropatske bolečine pri pacientih z bolečinami v križu. Sestavljen je iz več sklopov vprašanj.

- Prvi sklop vsebuje tri vprašanja o jakosti bolečine (jakost bolečine v danem trenutku, najhujša bolečina v zadnjih 4 tednih, povprečna jakost bolečine v zadnjih 4 tednih), kjer pacient oceni jakost bolečine na lestvici od 0 do 10.
- Sledi drugi sklop z vprašanjem o izžarevajoči bolečini in sliko človeškega telesa, na kateri pacient s križcem označi glavni predel bolečine in smer izžarevanja bolečine, v kolikor bolečina izžareva v druge predele telesa.
- Tretji sklop tvorijo grafi z opisi, ki prikazujejo in opisujejo časovni potek bolečine. Med danimi možnostmi pacient izbere tisto, ki najbolje opisuje potek njegove bolečine.
- Zadnji sklop sestavlja sedem vprašanj o prisotnih simptomih nevropatske bolečine, kjer za vsako vrsto simptoma (pekoč občutek, mravljinčenje ali zbadanje, bolečina ob rahlem dotikanju, nenadni napadi bolečine, hlad ali toplota kot sprožitelj bolečine, odrevenelost, rahel pritisk kot sprožitelj bolečine) pacient na lestvici od 0 do 5 (0 = nikakor ne, 1 = komaj, 2 = malo, 3 = zmerno, 4 = močno, 5 = zelo močno) opredeli, v kolikšni meri je le-ta pri njem prisoten (1, 2).

Odgovori pacienta se številčno ovrednotijo. V zadnjem sklopu vsaka vrsta simptoma prispeva od 0 do 5 točk, tretji sklop prispeva od -1 do +1 točke, odvisno do izbranega poteka bolečine. Dodatni 2 točki prispeva prisotnost izžarevajoče bolečine. Prvi sklop vprašanj o jakosti bolečine in na sliki označeno mesto bolečine na prinašata točk k končnemu rezultatu, saj so bila omenjena vprašanja vprašalniku dodana naknadno in prispevajo le k boljšemu pregledu nad bolečino na splošno. Končni rezultat podaja verjetnost prisotnosti komponente nevropatske bolečine. Če je seštevek točk pod 12, je komponenta nevropatske bolečine malo verjetna (manj kot 15 % verjetnost za prisotnost nevropatske bolečine), rezultat 19 točk ali več pa pomeni, da je komponenta nevropatske bolečine verjetna (več kot 90 % verjetnost, da je prisotna nevropatska bolečina). Rezultat med 13 in 18 točk je nejasen, a je komponenta nevropatske bolečine lahko prisotna (1, 2).

1. Mathieson S, Lin C. painDETECT Questionnaire. J Physiother. 2013; 59: 211.

2. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR: PainDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. Curr Med Res Opin. 2006, 22: 1911–1920.

Datum: _____ Bolnik: priimek: _____ ime: _____

Kako bi ocenili svojo bolečino **zdaj**, v tem trenutku?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Bolečine ni Najhujša bolečina
Kako huda je bila **najhujša** bolečina v preteklih 4 tednih?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Bolečine ni Najhujša bolečina
Kako huda je bila v **povprečju** bolečina v preteklih 4 tednih?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Bolečine ni Najhujša bolečina

Označite sliko, ki najbolje prikazuje potek vaše bolečine:



Stalne bolečine z manjšimi nihanji

☐


Stalne bolečine z občasnimi bolečinskimi napadi

☐

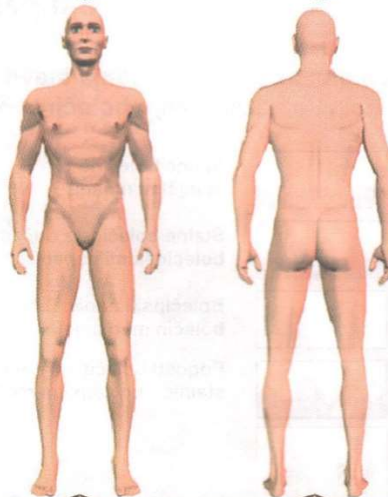

Bolečinski napadi brez bolečin med njimi

☐


Pogosti bolečinski napadi s stalnimi bolečinami med njimi

☐

Prosimo, označite s križcem **glavni predel bolečine**



Ali bolečina izžareva v druge predele telesa?

Da ☐ Ne ☐

Če da, prosim s puščico vrišite smer, v katero bolečina izžareva.

Ali imate v označenem predelu pekoč občutek (npr. pekoča kopriva)?

Nikakor ne ☐ Komaj ☐ Malo ☐ Zmerno ☐ Močno ☐ Zelo močno ☐

Ali imate v predelu bolečine občutek mravljinčenja ali zbadanja (kot plazenje mravelj ali električno pikanje)?

Nikakor ne ☐ Komaj ☐ Malo ☐ Zmerno ☐ Močno ☐ Zelo močno ☐

Ali je rahlo dotikanje (oblačila, odeje) na tem predelu boleče?

Nikakor ne ☐ Komaj ☐ Malo ☐ Zmerno ☐ Močno ☐ Zelo močno ☐

Ali imate v predelu bolečine nenadne napade bolečine, podobno, kot če bi vas stresla električna?

Nikakor ne ☐ Komaj ☐ Malo ☐ Zmerno ☐ Močno ☐ Zelo močno ☐

Ali hlad oziroma toplota (npr. voda pri tuširanju) v tem predelu včasih povzroči bolečino?

Nikakor ne ☐ Komaj ☐ Malo ☐ Zmerno ☐ Močno ☐ Zelo močno ☐

Ali v označenem predelu občutite odrevenelost?

Nikakor ne ☐ Komaj ☐ Malo ☐ Zmerno ☐ Močno ☐ Zelo močno ☐

Ali rahel pritisk, na primer s prsti, na ta predel sproži bolečino?

Nikakor ne ☐ Komaj ☐ Malo ☐ Zmerno ☐ Močno ☐ Zelo močno ☐

(Izpolni zdravnik)

Nikakor ne	Komaj	Malo	Zmerno	Močno	Zelo močno
☐ x 0 = 0	☐ x 1 =	☐ x 2 =	☐ x 3 =	☐ x 4 =	☐ x 5 =

Skupaj točk od 35

Slika 1: Vprašalnik PainDetect – prva stran

Datum: _____ Bolnik: priimek: _____ ime: _____

Prosimo, prenesite skupne točke iz vprašalnika o bolečini:

Skupaj točk

Prosimo, seštejte naslednja števila, ki ustrezajo označenemu vzorcu obnašanja bolečine in izžarevanju bolečine. Nato točke seštejte za končni rezultat:



Stalne bolečine z manjšimi nihanji

0



Stalne bolečine z občasnimi bolečinskimi napadi

-1

če je označeno, ali



Bolečinski napadi brez bolečin med njimi

+1

če je označeno, ali



Pogosti bolečinski napadi s stalnimi bolečinami med njimi

+1

če je označeno



Izžarevajoča bolečina?

+2

če, obstaja

Končni rezultat:

Rezultat pregleda

za ugotavljanje prisotnosti komponente nevropatske bolečine



Ta vprašalnik ne nadomešča zdravnikove diagnoze!
Uporablja se pri pregledu za ugotavljanje prisotnosti komponente nevropatske bolečine.



Freyhagen R, Baron R, Gockel U, et al. Pain DETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. Curr Med Res Opin. 2006; 22(10):1911-20.



Tisk omogočilo: farmacevtsko podjetje Pfizer
Vse pravice pridržane!

PF-05-13

Slika 2: Vprašalnik PainDetect – druga stran

PRILOGA 3: Izjava o zavestni in svobodni privolitvi za sodelovanje v raziskavi



IZJAVA O ZAVESTNI IN SVOBODNI PRIVOLITVI **ZA SODELOVANJE V RAZISKAVI**

Izjavljam, da sem seznanjen/-a in se strinjam:

- S sodelovanjem v raziskavi z naslovom Varnost in učinkovitost topikalne kreme za zdravljenje nevropatske bolečine za magistrsko nalogo študentke Maje Starič.
- Da je moje sodelovanje v raziskavi povsem prostovoljno.
- Da bo zagotovljena zaupnost osebnih podatkov.
- Z dostopom raziskovalcev do celotne medicinske dokumentacije.
- Da lahko kadarkoli od raziskave odstopim.
- Da bom lahko imel/-a dostop do rezultatov raziskave.
- Da sem seznanjen/-a z namenom obdelave mojih podatkov.
- Da je sporazum sestavljen v dveh enakih izvodih.

S podpisom se obvezujem, da sem izjavo prebral/-a in da potrjujem privolitev v sodelovanje v raziskavi.

Udeleženec(-ka):

Ime in priimek

Datum

Podpis

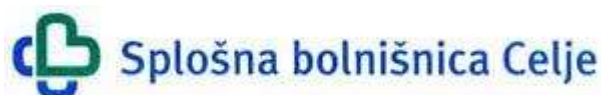
Raziskovalec(-ka):

Ime in priimek

Datum

Podpis

PRILOGA 4: Informacije o poteku raziskave



INFORMACIJE O POTEKU RAZISKAVE

V splošni bolnišnici Celje začenjamo z raziskavo varnosti in učinkovitosti topikalne kreme za zdravljenje nevropatske bolečine.

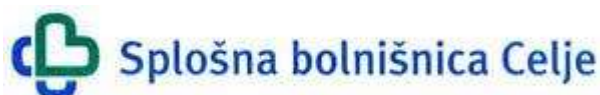
Prosim Vas, da se pridružite in sodelujete pri tej raziskavi, kjer bomo izvajali naslednje dejavnosti:

- Pri obisku ambulate za diagnostiko in terapijo bolečin Vas bo pregledala zdravnica in ocenila velikost področja nevropatske bolečine. Prosili Vas bomo tudi, da ocenite jakost bolečine po numerični lestvici (NRS, v obliki številke na lestvici 0–10, tako da, „0“ pomeni stanje brez bolečine in „10“ stanje nevzdržne, neznosne bolečine) in izpolnite vprašalnik:
 - Vprašalnik o bolečini PainDetectV pogovoru Vas bomo povprašali o tem, katera zdravila jemljete (zdravila na recept, zdravila brez recepta in prehranska dopolnila) ter o načinu jemanja zdravil. Zdravnica Vam bo dala kremo, ki jo boste 4 tedne, 3-krat dnevno nanašali na mesto bolečine. Poleg kreme boste prejeli tudi natančnejša navodila za uporabo.
- Po 2 tednih terapije Vas bo študentka farmacije Maja Starič poklicala in Vas prosila, da odgovorite na nekaj vprašanj. Študentka bo na ta način zabeležila vašo oceno jakosti bolečine na numerični lestvici in izpolnila 2 vprašalnika:
 - Vprašalnik o bolečini PainDetect
 - vprašalnik o pojavu neželenih učinkov ob uporabi kreme.
- Po 4 tednih terapije boste vabljeni v ambulantno za diagnostiko in terapijo bolečin. Prosim Vas, da s seboj prinesete kremo za zdravljenje nevropatske bolečine oziroma prazno embalažo kreme. V ambulaniti Vas bo pregledala zdravnica in ocenila velikost področja nevropatske bolečine. Prosili pa Vas bomo tudi, da ocenite jakost bolečine po numerični lestvici in izpolnite 2 vprašalnika:
 - Vprašalnik o bolečini PainDetect
 - vprašalnik o pojavu neželenih učinkov ob uporabi kreme.

- V tem času boste lahko kontaktirali:
 - farmacevta Jureta Bračuna vsak dan med 14. in 15. uro na telefonsko številko: 03 423 39 62 ali na elektronski naslov jure.bracun@sb-celje.si;
 - zdravnico Vesno Papuga vsak ponedeljek in četrtek med 8. in 9. uro na telefonsko številko: 03 423 33 83.

Podatki se bodo zbirali v elektronski obliki in ne bodo vključevali imen in priimkov pacientov, datuma rojstva, katere koli izmed šifer bolnika (matična številka, kartica zdravstvenega zavarovanja) ali kakršnih koli drugih podatkov o bolnikih, preko katerih bi bila mogoča identifikacija. S tem bo zagotovljena anonimnost bolnikov. Ti podatki se bodo uporabili v magistrski nalogi Maje Starič ter v morebitnih drugih publikacijah.

PRILOGA 5: Navodilo za uporabo kreme



NAVODILO ZA UPORABO KREME ZA ŠTUDIJO: **„VARNOST IN UČINKOVITOST TOPIKALNE KREME** **ZA ZDRAVLJENJE NEVROPATSKE BOLEČINE“**

Sestava kreme:

Krema za študijo je magistralno izdelano zdravilo, ki ga za namen študije izdelujejo v Bolnišnični lekarni Splošne bolnišnice Celje.

100 g kreme vsebuje: 5 g baklofena, 5 g gabapentina, 5 g ketoprofena in 5 g lidokaina.

Krema vsebuje kot omočilo propilenglikol in Pentravan® kot osnovo za kremo.

Odmerjanje kreme:

Krema se odmerja glede na površino obolelega mesta (npr. za površino 5 cm x 5 cm potrebujemo za konico prsta kreme) 3x dnevno.

Če je čas lajšanja bolečine kratek, lahko odmerjate kremo bolj pogosto do na vsaki 2 uri. Ali pa uporabite več kreme na večji površini kože. Dodatno se lahko mažete tudi na mestu vstopa hrbtenjačnega živca, ki oživčuje območje, na katerem se nahaja predel z nevropatsko bolečino, v hrbtenjačo. In sicer predel vstopa živca v hrbtenjačo ter dodatno do enega cm na vsako stran hrbtenjačnega živca.

Način odmerjanja:

1. Odvijemo beli zamašek na lončku.
2. Previdno potisnemo premično dno navzgor do izstopa zelene količina kreme.
3. S konico prsta prenesemo kremo na obolelo območje.
4. Vtiramo kremo z nežnimi krožnimi gibi 30 s oziroma dokler se krema ne vpije v kožo.

Posebna opozorila:

Mesto nanosa kreme naj ne bo izpostavljeno sončni svetlobi. Pred sončno svetlobo ga zaščitite npr. z oblačili, ki prekrivajo mesto nanosa kreme.

V prvih dneh uporabe se lahko pojavi pekoč občutek na mestu aplikacije, ki pozneje izzveni.

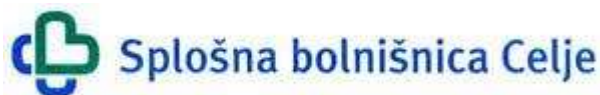
Rok uporabe:

Krema je uporabna **90 dni na sobni temperaturi do 25° C in zaščiteno pred svetlobo**. Po prvem odprtju je krema uporabna 30 dni oz. do roka uporabnosti, navedenega na signaturi.

Shranjevanje:

Kremo je potrebno hraniti na suhem mestu, ki je zaščiteno pred svetlobo.

PRILOGA 6: Vprašalnik o pojavu neželenih učinkov



VPRAŠALNIK

o pojavu neželenih učinkov ob uporabi kreme za zdravljenje nevropatske bolečine

Ime in priimek pacienta: _____

Številka kreme: ____

Datum: _____

“Neželeni učinek zdravila je škodljiva in nenamerna reakcija, do katere lahko pride pri odmerkih, ki se pri ljudeh ali živalih običajno uporabljajo za preprečevanje, diagnosticiranje ali zdravljenje bolezni ali za ponovno vzpostavitev, izboljšanje ali spremembo fiziološke funkcije. Gre torej za neželene učinke, ki se pojavijo pri normalni uporabi zdravila, ki je skladna z glavnimi značilnostmi zdravila. Neželeni učinki zdravila so običajno znani in pričakovani neželeni učinki, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih in se lahko izrazijo pri posameznikih v različnih jakostih.”

V tem vprašalniku bi Vam radi zastavili nekaj vprašanj o neželenih učinkih, ki ste jih morda izkusili ob uporabi kreme za zdravljenje nevropatske bolečine.

Prosimo Vas, da sledite navodilom pri posameznih vprašanjih.

1. Ali ste ob uporabi kreme za zdravljenje nevropatske bolečine opazili kakšen neželen učinek?

Prosimo Vas, da izmed ponujenih izberete en odgovor.

☐ Da, vsaj enega

☐ Ne, nobenega

Če ste na zgornje vprašanje odgovorili z DA, Vas prosimo, da odgovorite še na nekaj vprašanj, ki sledijo.

2. Kdaj po začetku terapije s kremo za zdravljenje nevropatske bolečine se je neželeni učinek pojavil?

Prosimo Vas, da izmed ponujenih izberete en odgovor.

- ☐ po 1–4 dneh
- ☐ po 1 tednu
- ☐ po 2 tednih
- ☐ po 3 tednih

3. Kakšen neželeni učinek ste opazili ob uporabi kreme?

Prosimo Vas, da med ponujenimi odgovori izberete enega ali več odgovorov. V primeru, da med ponujenimi odgovori ni neželenega učinka, ki se je pojavil pri Vas, prosimo, da označite odgovor »drugo« in zraven na črto napišete neželeni učinek.

- ☐ rdečica
- ☐ srbečica
- ☐ izpuščaji
- ☐ razbarvanje kože
- ☐ zaspanost
- ☐ utrujenost
- ☐ omotica
- ☐ glavobol
- ☐ slabost
- ☐ živčnost
- ☐ drugo: _____

4. V kolikšni meri je bil neželeni učinek za Vas moteč?

Prosimo Vas, da izmed ponujenih izberete en odgovor.

- ☐ sploh ni bil moteč
- ☐ malo
- ☐ srednje
- ☐ precej
- ☐ zelo

5. Ali ste zaradi pojava neželenega učinka prenehali z uporabo kreme?

Prosimo Vas, da izmed ponujenih izberete en odgovor.

- ☐ Da.
- ☐ Ne, vendar sem o tem razmišljal/-a.
- ☐ Ne, na to sploh nisem pomislil/-a.

6. Kako ocenjujete razmerje tveganja za pojav neželenega učinka in pozitivnega protibolečinskega učinka, ki ga prinaša uporaba kreme?

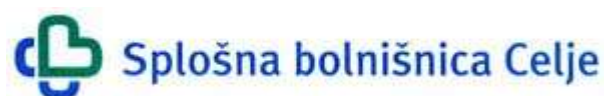
Prosimo Vas, da izmed ponujenih izberete en odgovor.

- ☐ Protibolečinski učinek, ki ga ima krema, povsem odtehta možnost pojava oz. pojav neželenega učinka. Učinek kreme je ključen, neželeni učinek v primerjavi s tem ni omembe vreden.
- ☐ Protibolečinski učinek, ki ga ima krema, delno odtehta možnost pojava oz. pojav neželenega učinka. Neželeni učinek je sicer neprijeten, vendar manj neprijeten kot stanje pred uporabo kreme.
- ☐ Protibolečinski učinek, ki ga ima krema, ne odtehta možnosti pojava oz. pojav neželenega učinka. Lažje prenašam stanje pred uporabo kreme (bolečino), kot pa neželene učinke kreme, kljub temu da se je bolečina ob njeni uporabi zmanjšala.
- ☐ Protibolečinski učinek, ki ga ima krema, ne odtehta možnosti pojava oz. pojav neželenega učinka, saj nisem opazil/-a učinka kreme. Jakost bolečine se ob uporabi kreme ni zmanjšala, se je pa pojavil neželeni učinek, ki me je še dodatno obremenil.

7. Je morda še kaj, kar bi nam radi povedali v povezavi z neželenimi učinki kreme, pa Vas o tem v zgornjih vprašanjih nismo povprašali?

Prosimo Vas, da v tem primeru to zapišete v naslednjih vrsticah.

PRILOGA 7: Vprašalnik o razlogih za prenehanje uporabe kreme



VPRAŠALNIK **o razlogih za prenehanje uporabe kreme**

Ime in priimek pacienta: _____

Številka kreme: ____

Datum: _____

V pogovoru ste navedli, da ste z uporabo kreme prenehali. Prosili bi Vas, da v povezavi s tem odgovorite na nekaj vprašanj. Pri vsakem vprašanju Vas prosimo, da med predlaganimi odgovori izberete tistega (enega), ki najbolje opiše vaš primer.

1. Kako dolgo ste uporabljali kremo?

- ☐ 1–4 dni
- ☐ 1 teden
- ☐ 2 tedna
- ☐ 3 tedne

2. Ali ste do prenehanja uporabe kreme upoštevali navodila za uporabo in kremo redno uporabljali?

- ☐ da, kremo sem redno uporabljal/-a 3-krat na dan v skladu z navodili
- ☐ da, kremo sem redno uporabljal/-a, vendar se mi je v celotnem času uporabe 1-krat ali 2-krat zgodilo, da sem nanos kreme nenamerno izpustil/-a
- ☐ ne, kremo sem uporabljal/a le občasno

3. Zakaj ste prenehali z uporabo kreme?

- ☐ pozabil/-a sem nanjo
- ☐ imel/-a sem težave z nanosom kreme na opredeljeno območje
- ☐ nisem opazil/-a izboljšanja
- ☐ pojavili so se neželeni učinki, za katere sem predvideval/-a, da so posledica uporabe kreme

- 4. Je morda še kaj, kar bi nam radi povedali v povezavi s prenehanjem uporabe kreme, pa Vas o tem v zgornjih vprašanjih nismo povprašali?**

Prosimo Vas, da v tem primeru to zapišete v naslednjih vrsticah.

PRILOGA 8: Pregled uveljavljenih farmakoloških načinov zdravljenja nevropatske bolečine

	ZDRAVILNA UČINKOVINA		MEHANIZEM DELOVANJA	DNEVNI ODMEREK	NEŽELENI UČINKI	PREVIDNOSTI UKREPI IN KONTRAINDIKACIJE	VRSTA NB, ZA KATERO SE PRIPOROČA
I. LINIJA ZDRAVLJENJA	ANTIDEPRESIVI	• AMITRIPTILIN	inhibicija ponovnega privzema serotonina in noradrenalina, blokada Na ⁺ kanalčkov	30–300 mg v treh deljenih odmerkih	sedacija ortostatska hipotenzija antiholinergični neželeni učinki (suha usta, motnje vida, zaprtje in krči v prebavilih, retencija urina)	previdnost pri sočasni uporabi peroralnih antikoagulantov; previdnosti pri sočasni uporabi zaviralcev centralnega živčevja izogibanje sočasni uporabi zaviralcev monoaminske oksidaze (MAO inhibitorji) in zdravil, ki podaljšujejo QT interval. kontraindiciran pri bolnikih z zastojem seča, ozko kotnim glavkomom, stenozo pilorusa, hipertofijo prostate	diabetična nevropatija postherpetična nevralgija
		• DULOKSETIN	inhibicija ponovnega privzema serotonina in noradrenalina	60–120 mg v dveh deljenih odmerkih	slabost	previdnost pri bolnikih s povišanim intraokularnim tlakom, z jetrnimi in ledvičnimi boleznimi, z nenadzorovano hipertenzijo previdnost pri sočasni uporabi peroralnih antikoagulantov	diabetična nevropatija
		• VENLAFAKSIN		75–225 mg v enem do treh deljenih odmerkih			
	ANTIPILEPTIKI	• GABAPENTIN	zmanjšanje sproščanja glutamata, noradrenalina, substance P	900–3600 mg v treh deljenih odmerkih	sedacija, omotica, zmedenost	prilagajanje odmerkov v primeru ledvične insuficience	diabetična nevropatija, postherpetična nevralgija
		• PREGABALIN		150–600 mg v treh deljenih odmerkih			diabetična nevropatija, postherpetična nevralgija

	ZDRAVILNA UČINKOVINA		MEHANIZEM DELOVANJA	DNEVNI ODMEREK	NEŽELENI UČINKI	PREVIDNOSTI UKREPI IN KONTRAINDIKACIJE	VRSTA NB, ZA KATERO SE PRIPOROČA
2. LINIJA ZDRAVLJENJA	DERMALNI OBLIŽI	• Z LIDOKAINOM	blokada Na ⁺ kanalčkov	do trije 5 % lidokainski obliži hkrati za 12 ur	srbečica, rdečica na mestu aplikacije obliža	obliža se ne sme nalepiti na vneto ali poškodovano kožo	postherpetična nevralgija
		• S KAPSAICINOM	izčrpanje zalogsnovi P	do štirje 8 % kapsaicinski obliži hkrati za 30–60 min na mesto bolečine ponovna aplikacija mogoča po devetdesetih dneh	lokalno draženje na mestu aplikacije obliža	obliža se ne sme nalepiti na vneto ali poškodovano kožo	postherpetična nevropatija
	OPIOIDI	• TRAMADOL	agonist μ-opioidnega receptorja zaviranje privzema serotonina in noradrenalina	50–400 mg			diabetična nevropatija, fantomska bolečina
3. LINIJA ZDRAVLJENJA	OPIOIDI	• MORFIN	agonist μ-opioidnega receptoja	priporočeni dnevni odmerek je odvisen od vrste opioida z večanjem odmerka se analgetični učinek ves čas povečuje, zato	slabost, bruhanje, zaprtje, omotica, glavobol, zaspanost	ne uporabljalo pri osebah nagnjenih k odvisnosti ne uporabljajo se skupaj z MAO inhibitorji potrebna pa je previdnost pri uporabi skupaj z drugimi skupinami zdravil, ki delujejo na centralni živčni sistem.	diabetična nevropatija, postherpetična nevralgija, fantomska bolečina, bolečina različnih vzrokov
		• OKSIKODON	agonist μ-opioidnega receptoja antagonist κ-opioidnega receptorja	lahko odmerek povečujemo do zadostnega analgetičnega učinka, če se medtem ne pojavijo resni neželeni učinki			