

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MARTINA AMBROŽ

**ZDRAVLJENJE POOPERATIVNE BOLEČINE PO
POPOLNI ARTROPLASTIKI KOLENA IN KOLKA NA
ODDELKU ZA ORTOPEDIJO V UNIVERZITETNEM
KLINIČNEM CENTRU MARIBOR**

**Pooperative pain management after total knee and hip arthroplasty in
University clinical centre Maribor**

MAGISTRSKA NALOGA

Ljubljana, 2014

Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm., in v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor – Oddelek za ortopedijo pod somentorstvom Maje Petre, mag. farm. spec. klinični farmacevt.

Zahvala

Rada bi se zahvalila mentorju prof. dr. Alešu Mrharju, mag. farm. in somentorici Maji Petre, mag. farm. spec. klinični farmacevt za možnost izvedbe magistrske naloge ter njuno predano znanje, pomoč, nasvete in potrpežljivost pri izvajanju. Zahvala gre tudi zaposlenim na Oddelku za ortopedijo v UKC Maribor za možnost izvajanja raziskave in pomoč pri delu ter Mitji Pišlarju, mag. farm. za pomoč pri statistični obravnavi podatkov. Hvala tudi predsedniku in članu komisije za pregled magistrske naloge.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelala pod vodstvom mentorja prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm., in somentorice Maje Petre, mag. farm. spec. klinični farmacevt.

Martina Ambrož

Ljubljana, November 2014

Predsednik komisije: prof. dr. Stanko Srčič, mag. farm.

Član komisije: doc. dr. Tihomir Tomašič, mag. farm.

KAZALO VSEBINE

KAZALO VSEBINE	III
UVOD.....	1
1. BOLEČINA.....	1
1.1. VRSTE BOLEČIN	1
1.2. NOCICEPTIVNA BOLEČINSKA POT	2
1.3. AKUTNA POOPERATIVNA BOLEČINA (APB)	3
2. MERJENJE JAKOSTI BOLEČINE	3
2.1. ENODIMENZIONALNE LESTVICE	4
2.1.1. Vizualna analogna lestvica (VAL)	4
2.1.2. Numerična analogna lestvica (NAL).....	4
2.1.3. Kategorična besedna lestvica	5
2.1.4. Wong-Bakerjeva lestvica obrazov	5
2.2. VEČDIMENZIONALNE LESTVICE	5
3. ZDRAVLJENJE BOLEČINE	5
3.1. MULTIMODALNA ANALGEZIJA.....	5
4. OPIOIDNI ANALGETIKI	6
4.1. MOČNI OPIOIDI	7
4.1.1. Piritramid.....	7
4.1.2. Oksikodon.....	8
4.2. ŠIBKI OPIOIDI	8
4.2.1. Tramadol.....	8
4.3. NEŽELENI UČINKI OPIOIDNIH ANALGETIKOV	9
5. NEOPIOIDNI ANALGETIKI	10
5.1. NSAR.....	10
5.1.1. Diklofenak	11
5.1.2. Neželeni učinki NSAR	11
5.2. METAMIZOL	12
5.3. PARACETAMOL	12
6. KLINIČNE ŠTUDIJE	13

NAMEN IN CILJI.....	16
METODE DELA.....	18
1. OBRAVNAVANA POPULACIJA	18
2. STANDARDNA POOPERATIVNA ANALGETIČNA SHEMA ZA ODRASLE V ORTOPEDIJI	18
3. ZBIRANJE PODATKOV	20
4. ANALIZA PODATKOV	22
REZULTATI IN RAZPRAVA	23
1. DEMOGRAFSKI PODATKI	23
2. SPREMLJANJE BOLEČINE PO OPERACIJI	26
2.1 Dan operacije (dan 0)	26
2.2 Dan 1.....	28
2.3 Dan 2.....	30
2.4 Dan 3.....	32
2.5 Dan 4.....	34
2.6 Dan 5.....	37
2.7 Dan 6.....	39
2.8 Dan 7.....	41
2.9 Dan 8.....	43
2.10 PREDLOGI ZA USPEŠNEJŠE LAJŠANJE POOPERATIVNE BOLEČINE..	44
3. PREDPISOVANJE OPIOIDNIH ANALGETIKOV.....	45
4. NEŽELENI UČINKI.....	46
4.1 Dan operacije	46
4.2 Dan 1.....	47
4.3 Dan 2.....	48
4.4 Dan 3.....	48
4.5 Dan 4.....	49
4.6 Dan 5.....	49
4.7 Dan 6.....	49
4.8 Dan 7 in 8.....	50
5. DOLŽINA HOSPITALIZACIJE IN PREHOD NA P.O. ANALGETIKE	50
6. STROŠEK PROTIBOLEČINSKE TERAPIJE.....	51
7. NAPREDEK BOLNIKOV PRI FIZIOTERAPIJI PO ZAMENJAVI KOLENA.....	52

8. OMEJITVE RAZISKAVE.....	53
SKLEP	55
VIRI.....	57
PRILOGE	60

KAZALO SLIK

Slika 1: Vizualna analogna lestvica	4
Slika 2: Numerična analogna lestvica	4
Slika 3: Kategorična besedna lestvica.....	5
Slika 4: Wong – Bakerjeva lestvica obrazov.....	5

KAZALO GRAFIKONOV

Grafikon 1: Razlogi za izključitev bolnikov iz študije.....	23
Grafikon 2: Porazdelitev vključenih bolnikov glede na starost.....	24
Grafikon 3: Porazdelitev vključenih bolnikov glede na indeks telesne mase (ITM).....	25
Grafikon 4: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 1	28
Grafikon 5: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 1 po artroplastikah kolka.....	29
Grafikon 6: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 1 po artroplastikah kolena.....	29
Grafikon 7: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 2.....	31
Grafikon 8: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 2 po artroplastikah kolka.....	31
Grafikon 9: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 2 po artroplastikah kolena.....	32
Grafikon 10: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 3.....	33
Grafikon 11: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 3 po artroplastikah kolka.....	33
Grafikon 12: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 3 po artroplastikah kolena.....	34

Grafikon 13: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 4.....	35
Grafikon 14: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 4 po artroplastikah kolka.....	36
Grafikon 15: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 4 po artroplastikah kolena.....	36
Grafikon 16: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 5.....	37
Grafikon 17: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 5 po artroplastikah kolka.....	38
Grafikon 18: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 5 po artroplastikah kolena.....	38
Grafikon 19: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 6.....	39
Grafikon 20: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 6 po artroplastikah kolka.....	40
Grafikon 21: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 6 po artroplastikah kolena.....	40
Grafikon 22: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 7.....	41
Grafikon 23: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 7 po artroplastikah kolka.....	42
Grafikon 24: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 7 po artroplastikah kolena.....	42
Grafikon 25: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 8.....	43
Grafikon 26: Delež bolnikov, ki prejemajo opioidne analgetike.....	46
Grafikon 27: Delež bolnikov na PCA, ki prejemajo opioidne analgetike.....	46
Grafikon 28: Napredek bolnikov pri fizioterapiji (skrčenje kolena do 90 ⁰) po artroplastiki kolena.....	53

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Delitev bolečine glede na mehanizem nastanka.....	1
Preglednica II: Delitev bolečine glede na mesto.....	1
Preglednica III: Delitev bolečine glede na trajanje.....	2
Preglednica IV: Vrste aksonov primarnih nociceptorjev in njihove lastnosti.....	2
Preglednica V: Opioidni receptorji.....	6

Preglednica VI: Vrste encima COX.....	10
Preglednica VII: Neželeni učinki NSAR.....	11
Preglednica VIII: Skupine, v katere so bili razvrščeni bolniki glede na VAL vrednost.....	21
Preglednica IX: Lastnosti bolnikov, vključenih v raziskavo.....	24
Preglednica X: Vrednosti VAL na dan operacije za skupino 1.....	27
Preglednica XI: Vrednosti VAL na dan operacije za skupino 2.....	27
Preglednica XII: Deleži bolnikov, ki še prejemajo opioidne analgetike.....	45
Preglednica XIII: Prisotnost NU na dan operacije.....	47
Preglednica XIV: Prisotnost NU na dan 1.....	47
Preglednica XV: Prisotnost NU na dan 2.....	48
Preglednica XVI: Prisotnost NU na dan 3.....	48
Preglednica XVII: Dolžina hospitalizacije.....	50
Preglednica XVIII: Strošek protibolečinske terapije.....	52

POVZETEK

Namen raziskave in ozadje: Glede na smernice in priporočila iz literature ter izkušenj iz prakse smo sestavili shemo zdravljenja pooperativne bolečine po operacijah popolne artroplastike kolena in kolka. Namen sheme je izboljšati učinkovitost in varnost zdravljenja pooperativne bolečine. Namen študije je bil preizkus sheme v praksi in ugotoviti, kdaj po operaciji je najprimernejši čas prehoda iz i.v. na p.o. analgezijo.

Metode: V randomizirano prospektivno študijo smo vključili 100 bolnikov. Vključeni bolniki so prejeli analgezijo po operaciji glede na novo sestavljeno shemo, razlike so bile le v času prehoda na p.o. analgezijo. Po podpisu soglasja so bili bolniki razvrščeni v dve skupini: bolniki v skupini 1 so prešli na p.o. analgezijo dan 2 po operaciji, bolniki v skupini 2 pa na dan 4 ali 5 po operaciji. Kot cilj sheme smo si zastavili VAL vrednost bolečine manj kot 4. Spremljali smo tudi pojavnost neželenih učinkov, uporabo opioidov, strošek protibolečinskega zdravljenja in napredek bolnikov pri fizioterapiji po operaciji. Za statistično analizo podatkov smo uporabili program SPSS.

Rezultati: Iz raziskave smo izključili 33 bolnikov (prehod na p.o. analgezijo dan 3, mešana i.v. in p.o. terapija, odpovedana operacija, premestitev na drug oddelek). Vključenih je bilo 67 bolnikov (mediana starosti 68 let, 57.9% žensk): 29 v skupini 1 (69 let, 58.6%) in 38 v skupini 2 (67 let, 60.5%). Uspešnost lajšanja bolečine je bila med skupinama primerljiva, saj večino dni nismo odkrili statistično značilnih razlik v deležih bolnikov z VAL vrednostjo ves dan manj kot 4. Statistično značilna razlika je bila prisotna na dan 5 in 6 po operaciji kolena, kjer je bilo lajšanje bolečine bolj učinkovito v skupini 1. V pojavnosti neželenih učinkov nismo odkrili statistično značilnih razlik. Dolžina hospitalizacije se med skupino 1 (7,21 dni) in skupino 2 (7,58 dni) statistično značilno ni razlikovala. Strošek protibolečinske terapije je bil v skupini 1 (18,69€) statistično značilno manjši, kot v skupini 2 (28,14€), $p=0,000$. Primerjava povprečij dni, ko so bolniki dosegli cilj fizioterapije po operaciji, se med skupino 1 (4,30 dni) in skupino 2 (4,78 dni) statistično značilno ni razlikovala.

Zaključki: Hiter prehod na p.o. analgezijo se je izkazal za vsaj tako učinkovitega, kot kasnejši prehod, shema pa učinkovita in varna za lajšanje pooperativne bolečine. Zato priporočamo uporabo novo sestavljene sheme za lajšanje bolečine pri bolnikih po operacijah popolne artroplastike kolka ali kolena in prehod na p.o. analgezijo dan 2 po operaciji.

Ključne besede: popolna artroplastika kolka, popolna artroplastika kolena, pooperativna bolečina, multimodalna analgezija

ABSTRACT

Objectives and background: Based on guidelines, recommendations and experiences we created a scheme for the treatment of postoperative pain after total hip and knee arthroplasty. The aim of the scheme was to improve effectiveness and safety of postoperative pain treatment. The aim of our study was to test the new scheme in practice and to determine the best time to switch from intravenous (i.v.) to oral (p.o.) analgetics.

Methods: There were 100 patients included in the randomized prospective study. Included patients were treated according to the new scheme; the difference was the time of i.v. to p.o. switch. After signing the informed consent they were randomized into 2 groups: patients in group 1 switched from i.v. to p.o. analgesia day 2 after the surgery and patients in group 2 on day 4 or 5. Our goal was to achieve pain level on VAS less than 4. We also monitored side effects, opioid use, analgesic costs and progress of patients in physical therapy after surgery. For statistical analysis SPSS was used.

Results: 33 patients were excluded from the study (switch on p.o. on day 3, combination of i.v. and p.o. therapy, postponed operation, transfer). 67 patients were included (median of age 68 years, 57.9% women): 29 in group 1 (69 years, 58.6%) and 38 in group 2 (67 years, 60.5%). On most days there was no significant difference between groups when comparing the shares of patients with VAS less than 4. There was significant difference after total knee arthroplasty on days 5 and 6, when pain management was more effective in group 1. There was no significant difference between groups in side effects, length of hospital stay (group 1: 7,21 days; group 2: 7,58 days) and in progress of patients in physical therapy (group 1: 4,30 days; groups 2: 4,78 days). There was a significant difference in analgesics cost between group group 1 (18,69€) and group 2 (28,14€), $p=0,000$.

Conclusions: I.v. to p.o. switch on day 2 after surgery was found to be at least as effective as switch on day 4 or 5 and the scheme was found to be effective and safe. We recommend the use of the new scheme for the treatment of postoperative pain after total hip and knee arthroplasty and i.v. to p.o. switch on day 2 after surgery.

Key words: total hip artroplasty, total knee artroplasty, postoperative pain, multimodal pain management

SEZNAM OKRAJŠAV

AAGBI	Združenje anesteziologov Velike Britanije in Irske (ang. <i>Association of the Anaesthesiologists of Great Britain and Ireland</i>)
AP	akcijski potencial
ALT	alanin transferaza
APB	akutna pooperativna bolečina
AST	aspartat transferaza
CGRP	peptid povezan z genom za kalcitonin (ang. <i>calcitonin gene related peptide</i>)
COX	ciklooksigenaza (ang. <i>cyclooxygenase</i>)
CŽS	centralni živčni sistem
δ	delta
EAU	Evropsko združenje urologov (ang. <i>European Association of Urology</i>)
ε	epsilon
GABA	gama amino butirna kislina (ang. <i>gamma amino butiric acid</i>)
GGT	gama glutamil tranferaza
GIT	gastrointestinalni trakt
IE	intenzivna enota
i.m.	intramuskularno
ITM	indeks telesne mase
i.v.	intravensko
κ	kappa
KKS	Korejsko združenje za kolena (ang. <i>Korean Knee Society</i>)
LOX	lipooksigenaza (ang. <i>lypooxygenase</i>)
μ	mu
NAL	numerična analogna lestvica
NHS	ang. <i>National Health Service</i>
NSAR	nesteroidni antirevmatiki
oGF	ocena glomerulne filtracije
PCA	ang. <i>patient controlled analgesia</i>
PG	prostaglandin
p.o.	peroralno (per os)

RR	relativno tveganje (ang. <i>relative risk</i>)
s.c.	subkutano
$t_{1/2}$	razpolovni čas
VAL	vizualna analogna lestvica
VAS	vizualna analogna lestvica (ang. <i>visual analogue scale</i>)
TX	tromboksan (ang. <i>thromboxane</i>)
VHA/DoD	Zdravstvena uprava veteranov Ameriške vojske (ang. <i>Veterans health administration, Department of Defense, United states Army</i>)

UVOD

1. BOLEČINA

Mednarodna organizacija za preučevanje bolečine (ang. *International Association for the Study of Pain*) opredeljuje bolečino kot "neprijetno čutno in čustveno doživetje, povezano z dejansko ali potencialno okvaro tkiva, ali opisano z izrazi takšne poškodbe." (1)

1.1. VRSTE BOLEČIN

Bolečino lahko delimo na različne načine. Delitev glede na mehanizem nastanka, (preglednica I), je pomembna za izbiro pravilnega načina zdravljenja. Nociceptivna bolečina se običajno odzove na nesteroidne antirevmatike (NSAR) in opioidne analgetike, za nevropatsko bolečino pa to večinoma ne velja. (2)

Preglednica I: Delitev bolečine glede na mehanizem nastanka (2, 3)

VRSTA BOLEČINE	MEHANIZEM	ZNAČILNOSTI
NOCICEPTIVNA	Vzdraženje nociceptorjev, običajno zaradi okvare tkiva.	<u>Somatska</u> : dobro lokalizirana, ostra, utripajoča, goreča. <u>Visceralna</u> : difuzna, glodajoča, krči.
NEVROPATSKA	Okvara ali poškodba v perifernem ali centralnem živčnem sistemu (CŽS).	Goreča, mravljinčasta, skeleča.
IDIOPATSKA	Bolečina brez jasnega vzroka oz. pretirana bolečina glede na obseg poškodbe.	Takrat, ko za bolečino ne najdemo vzroka in je ne moremo opredeliti kot nociceptivno ali nevropatsko.

Delitev bolečine glede na mesto (preglednica II) ima diagnostičen pomen, saj je lahko bolečina prisotna drugje, kot na mestu poškodbe. Nociceptivno bolečino lahko glede na mesto delimo tudi na somatsko, ko je le ta prisotna na površini telesa, in visceralno, ko je izvor bolečine v notranjosti telesa. (2)

Preglednica II: Delitev bolečine glede na mesto (1)

VRSTA BOLEČINE	MESTO
LOKALNA	Občutenje bolečine na mestu draženja nociceptorjev.
PRENESENA	Občutenje bolečine visceralnega izvora na površini telesa, ki je oživčeno z istim hrbtenjačnim segmentom, kot prizadeti visceralni organ (nociceptivna bolečina).
PROJICIRANA	Nefiziološko draženje nevronov (nevropatska bolečina), občutenje bolečine v inervacijskem področju poškodovanega živca.

Bolečino lahko delimo tudi glede na trajanje (preglednica III).

Preglednica III: Delitev bolečine glede na trajanje (1, 2, 3, 4)

VRSTA BOLEČINE	TRAJANJE	VZROK NASTANKA	VLOGA
AKUTNA	<3 mesece	Največkrat kratkotrajno draženje nociceptorjev (poškodba tkiva, vnetje, bolezenski proces).	<u>Fiziološka</u> : opozarja na možnost poškodbe ali poškodbo samo, sproži refleks umika, omeji uporabo prizadetega dela in tako omogoči celjenje in okrevanje, mine z zacelitvijo okvare tkiva.
KRONIČNA	>3 mesece	Dolgotrajno draženje nociceptorjev (stalni patološki proces; nociceptivna bolečina), funkcijske ali strukturne spremembe živčevja (nevropatska bolečina).	<u>Patološka</u> : je bolnikova poglavitna težava in vzrok njegove nezmožnosti za delo, poslabša kakovost življenja, vpliva na čustvovanje (tesnoba, depresija) in vedenje (nespečnost, socialna izolacija).

1.2. NOCICEPTIVNA BOLEČINSKA POT

Vzrok za nastanek bolečine je običajno vzdraženje perifernih nociceptorjev, ki se nahajajo v koži, mišicah in visceralnih organih. Nociceptorji so prosti živčni končiči, ki jih vzdražijo mehanični, kemični in/ali termični dražljaji. Te dražljaje pretvorijo v zaporedja akcijskih potencialov (AP), ki po njihovih primarnih aferentnih aksonih potujejo v hrbtenjačo. Vsi nociceptorji imajo visok prag vzdražnosti, slabo prilagodljivost na dražljaj in možnost senzitizacije. Aksoni primarnih nociceptorjev so po debelini in mieliniziranosti dveh vrst: A δ in C. Podrobneje so opisani v preglednici IV. (5, 6)

Preglednica IV: Vrste aksonov primarnih nociceptorjev in njihove lastnosti (5)

TIP VLAKNA	PREMER	MIELINSKA OVOJNICA	HITROST PREVANANJA	BOLEČINA
Aδ	2-5 μ m	da	okoli 20 m/s	Zgodnja oz. epikritična (hitra, ostra, kratka, dobro lokalizirana).
C	0,2-1,5 μ m	ne	okoli 2 m/s	Zakasnjena oz. protopatična (daljša, difuzna, pekoča, bolj neprijetna).

Hkrati z vzdraženjem nociceptorjev se začnejo iz poškodovanega tkiva izločati endogeni algogeni (telesu lastne snovi, ki vzdražijo in/ali senzitizirajo nociceptorje: histamin, bradikinin, serotonin, prostaglandini (PG), kalij in snov P). Bradikinin je eden poglavitnih mediatorjev vnetja in eden najmočnejših algogenov. PG nociceptorjev ne vzburi neposredno, jim pa zmanjšajo prag vzdražnosti in tako drugi algogeni ali fizikalni ter kemični dražljaji lažje povzročijo bolečino. Bradikinin in citokini poleg draženja

nociceptorjev tudi stimulirajo nastanek PG, ki skupaj z drugimi mediatorji (npr. snov P in peptid povezan z genom za kalcitonin (ang. *calcitonin gene related peptide*, CGRP) vzdržujejo nocicepcijo.

Primarni nociceptorji v zadnjem rogu hrbtenjače vstopajo v sinapse s sekundarnimi nevroni, k istim nevronom pa se stekajo tudi vlakna visceralnih nociceptorjev, ki so praviloma tipa C. AP se nato prevajajo po spinotalamični progi v možgane. (5)

Na zaznavanje bolečine vpliva tudi aktivnost descendntnih inhibitornih poti, ki izhajajo iz talamusa in možganskega debla in zavirajo nocicepcijo na ravni hrbtenjače. Ko se vzdražijo, sproščajo inhibitorne živčne prenašalce (noradrenalin, serotonin, gama amino butirna kislina (GABA), glicin, endorfini, enkefalin). Ti zavirajo prenos dražljajev med primarnimi in sekundarnimi nevroni tako, da zavrejo sproščanje ekscitatornih živčnih prenašalcev (glutamat in snov P). (5, 7)

1.3. AKUTNA POOPERATIVNA BOLEČINA (APB)

Akutna bolečina po operacijah je posledica več različnih dejavnikov. Že sama poškodba tkiva vzdraži nociceptorje, temu pa sledi vnetje, kjer se sprostijo algogeni. APB je tako predvsem nociceptivna bolečina, spremljajo pa jo mehanizmi vnetne, visceralne in nevropatske bolečine. Bolečina je lahko tudi posledica morebitne poškodbe živcev med operacijo. (5, 6)

Fizična poškodba, do katere pride pri operacijah, in bolečina, ki ji sledi, nista fiziološko koristni. Bolečina je pričakovana, praviloma traja omejen čas (do 7 dni) in z zacelitvijo operiranih tkiv mine. Neizodostno lajšana pooperativna bolečina lahko podaljša rehabilitacijo in čas hospitalizacije, zviša stroške zdravljenja, poslabša zadovoljstvo bolnikov in zviša možnost nastanka zapletov. Pride lahko do tahikardije, slabšega celjenja rane, sprememb krvnega tlaka in slabšanja dihalne funkcije, kar lahko pripelje do novih zapletov (pljučnice, tromboze, odpovedi različnih organskih sistemov). Huda nelajšana akutna bolečina lahko povzroči tudi nastanek nevropatske bolečine. (1, 2, 4, 6, 8)

2. MERJENJE JAKOSTI BOLEČINE

Bolečina je subjektivna, zato je ne moremo točno izmeriti, kot na primer telesno temperaturo ali krvni tlak. Na občutenje bolečine vpliva veliko faktorjev, kot so spol, starost, pretekle izkušnje z bolečino, psihofizično stanje bolnika, etično ozadje, kultura in socialno-ekonomske razmere. Merjenje bolečine je še posebej pomembno po operacijah,

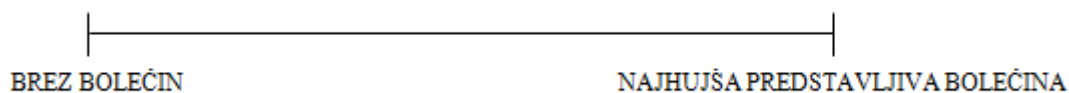
saj jo lahko ustrezno lajšamo le, če vemo kako močna je. Pomembno je, da bolniku način merjenja bolečine razložimo že pred operacijo, po operaciji pa ga aktivno vključimo v ocenjevanje jakosti bolečine, saj le on ve, koliko ga boli. Kljub mnogim razlikam med bolniki, in zato oteženo primerjavo izmerjene bolečine med njimi, imamo številne metode, s katerimi poskusimo bolečino objektivizirati. Tako obstajajo različne merilne lestvice, ki se uporabljajo za klinično merjenje bolečine. (4, 9)

2.1. ENODIMENZIONALNE LESTVICE

Enodimenzionalne lestvice so najpogostejše uporabljene zaradi preproste in hitre uporabe. Velikokrat se različne enodimenzionalne lestvice kombinirajo in uporabljajo hkrati.

2.1.1. Vizualna analogna lestvica (VAL)

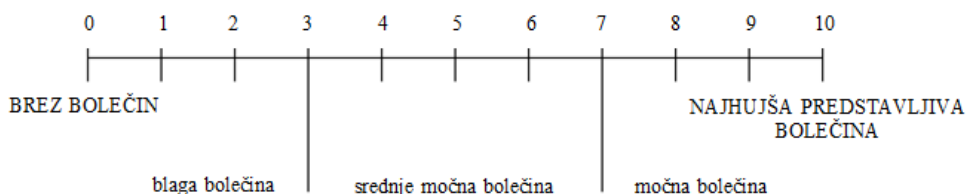
VAL (ang. *Visual analogue scale*; VAS) je najpogostejše uporabljena lestvica za merjenje jakosti bolečine. Običajno je 10 cm dolga črta, katere vsak konec predstavlja skrajnost jakosti bolečine: levi konec predstavlja stanje brez bolečine, desni pa najhujšo bolečino, ki si jo bolnik lahko predstavlja (Slika 1). Bolnik med skrajnostma sam označi mesto, ki odraža jakost njegove bolečine. (4) Velikokrat se VAL kombinira z numerično analognostvico, tako da se jakost bolečine na temperaturni list zapiše z vrednostjo od 0 do 10.



Slika 1: Vizualna analogna lestvica

2.1.2. Numerična analogna lestvica (NAL)

NAL so lestvice, ki imajo razpon števil od 0 do 10, lahko pa tudi od 0 do 100 (Slika 2). Za bolnike so lahko razumljive in zato zelo uporabne. V primerjavi s kategoričnimi besednimi lestvicami imajo večji razpon ocen, uporabljamo pa jih lahko v pisni ali ustni obliki. Po operativnem posegu je uporaba ustne številčne lestvice zaradi enostavnosti najbolj primerna. (2, 4)



Slika 2: Numerična analogna lestvica

2.1.3. Kategorična besedna lestvica

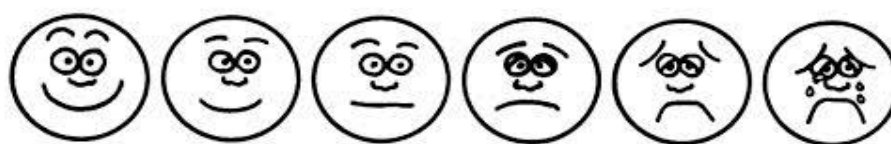
Kategorična besedna lestvica uporablja izraze za opis jakosti bolečine, bolnik pa izbere tisto, ki najbolje opisuje njegovo bolečino (Slika 3). (7)

BREZ BOLEČINE	BLAGA BOLEČINA	ZMERN BOLEČINA	HUDA BOLEČINA	NEZNOSNA BOLEČINA
--------------------------	---------------------------	---------------------------	--------------------------	------------------------------

Slika 3: Kategorična besedna lestvica

2.1.4. Wong-Bakerjeva lestvica obrazov

Lestvica je sestavljena iz šestih obrazov, od katerih vsak prikazuje razpoloženje ob določeni jakosti bolečine (Slika 4). Primerna je za otroke, starejše od 3 let, in odrasle, ki ne morejo govoriti.



BREZ BOLEČIN

NAJHUJŠA PREDSTAVLJIVA BOLEČINA

Slika 4: Wong-Bakerjeva lestvica obrazov

2.2. VEČDIMENZIONALNE LESTVICE

Večdimenzionalne lestvice so različni vprašalniki. S pomočjo le teh dobimo informacije o jakosti bolečine, njenih lastnostih (mesto, kakovost, trajanje), učinku bolečine na bolnika (na delo, hojo, spanje, razpoloženje, kakovost življenja) ter učinku analgetikov. Zaradi kompleksnosti in daljšega časa reševanja niso primerne za vsakodnevno uporabo. Primera takega vprašalnika sta Kratek vprašalnik o bolečini (ang. *Brief Pain Inventory*) in McGillov bolečinski vprašalnik. (7)

3. ZDRAVLJENJE BOLEČINE

Bolečino lahko zdravimo farmakološko (različni analgetiki) ali nefarmakološko (npr. hlajenje, alternativne metode). Pri hudi ali dolgotrajni bolečini nefarmakološko zdravljenje običajno ni dovolj in spremlja farmakološko.

3.1. MULTIMODALNA ANALGEZIJA

V zadnjih letih se je za lajšanje pooperativne bolečine razširila uporaba multimodalne analgezije. Pri tem načinu lajšanja bolečine uporabljamo kombinacijo analgetikov z različnimi mehanizmi delovanja. Tako naj bi dosegli boljšo analgezijo z manj neželenimi učinki, saj uporabimo manjše odmerke posameznih zdravil. (7)

4. OPIOIDNI ANALGETIKI

Opioidi so vse snovi, naravne, plosintezne ali sintezne, ki se vežejo na opioidne receptorje, njihove učinke pa zavre antagonist opioidnih receptorjev (npr. nalokson).

Poznamo 3 družine opioidnih receptorjev: μ (mu), κ (kappa) in δ (delta). V vsaki družini najdemo več podtipov receptorjev. Receptorji se nahajajo v CZS in na periferiji; v CZS jih je največ v limbičnem sistemu, možganskem deblu in hrbtenjači. Opisani so v preglednici V. (3)

Preglednica V: Opioidni receptorji (3)

TIP	UČINEK AGONISTA	MESTO
μ	Supraspinalna analgezija, bradikardija, euforia, sedacija, depresija dihanja, fizična odvisnost.	Hrbtenjača, mesto vnetja na periferiji, možganska skorja, periakveduktalna sivina, talamus.
κ	Spinalna analgezija, depresija dihanja, sedacija.	Hrbtenjača, hipotalamus.
δ	Spinalna analgezija, depresija dihanja.	Olfaktorni centri, možganska skorja, manj v področjih za nocicepcijo.

Pred kratkim sta bila odkriti še dve družini opioidnih receptorjev, ϵ (epsilon) in nociceptinski receptor (ang. *nociceptin orphanin FQ peptide receptor*), njuna vloga pa še ni popolnoma raziskana.

Opioidni receptorji spadajo v družino s proteinom G-sklopljenh receptorjev. Njihova aktivacija ima na celičnem nivoju naslednje učinke (3, 10):

1. Zaviranje adenilat ciklaze, kar presinaptično zavre sproščanje živčnih prenašalcev.
2. Odpiranje kalijevih kanalčkov, kar hiperpolarizira post-sinaptične nevrone in zmanjša transmisijo signala.
3. Zaviranje odpiranja napetostno odvisnih kalcijevih kanalčkov, kar presinaptično zavre sproščanje živčnih prenašalcev.

Opioidne analgetike delimo v tri skupine (3, 6, 10):

1. Čisti agonisti: imajo afiniteto in se vežejo na opioidne receptorje, s svojo vezavo povzročijo aktivacijo receptorja. Imajo visoko afiniteto za μ in večinoma manjšo za δ in κ (morfin, fentanil, piritramid, oksikodon, hidromorfon, hidrokodon).
2. Mešani agonisti-antagonisti: na nekatere tipe receptorjev delujejo agonistično, na druge pa antagonistično (pentazocin, buprenorfin).
3. Antagonisti: nimajo učinka, zavirajo pa učinke agonistov (nalokson, naltrekson).

Protibolečinski učinek opioidov je posledica agonističnega učinka na μ -opioidnih receptorjih. Vezava na μ_1 podtip opioidnih receptorjev naj bi povzročala analgezijo, vezava na μ_2 podtip receptorja pa povzročala neželene učinke (predvsem depresijo dihanja, tudi bradikardijo in odvisnost). So najučinkovitejša zdravila za lajšanje bolečine in posnemajo aktivnost endogenih opioidov, zato so zdravilo izbora pri hudi akutni in kronični bolečini. Glavna prednost čistih agonistov je, da lahko njihov odmerek povečujemo, dokler bolečina ne popusti, saj nimajo učinka zgornje meje. Uporaba čistih agonistov hkrati z mešanimi ni priporočena, saj s tem zmanjšamo protibolečinski učinek, povečamo pa pogostost neželenih učinkov. (5, 6)

Z delovanjem na supraspinalni nivo, najverjetneje na limbični sistem, dosežejo učinek, podoben evforiji in tako vplivajo tudi na čustveni vidik bolečine. To pripomore k analgetičnemu učinku opioidov, saj se na ta način zmanjša vznemirjenost in tesnoba, povezana s poškodbo ali boleznijo. (10)

Opioidne analgetike delimo na močne (morfin, hidromorfon, oksikodon, fentanil, piritramid, metadon, buprenorfin) in šibke (kodein, tramadol, dihidrokodein) opioide. Maksimalni učinek šibkih opioidov je manjši od morfina, manjša pa je tudi verjetnost nastanka odvisnosti. (10)

4.1. MOČNI OPIOIDI

Uporabljajo se za lajšanje hude akutne bolečine in kronične bolečine pri bolnikih z rakom. V nadaljevanju so opisani le tisti, ki so bili uporabljeni v raziskavi.

4.1.1. Piritramid

Piritramid spada v farmakoterapevtsko skupino N02AC: opioidni analgetiki, derivati difenilpropil amina. Protibolečinsko delovanje je posledica agonističnega delovanja na μ receptorje v hrbtenjači, talamusu in korteksu. Je sintezni opioidni analgetik. (11)

Uporabi se ga lahko v obliki intravenskih (i.v.) infuzij, intramuskularnih. (i.m) ali subkutanih (s.c.) injekcij ali v i.v. PCA (ang. *patient-controlled analgesia*). (2, 11)

Običajni enkratni i.v. odmerek za odrasle je 7,5–22,5 mg in ga je potrebno aplicirati počasi. Odmerek se lahko po potrebi aplicira na vsakih 6 do 8 ur. Pri starejših bolnikih (>65 let) in bolnikih z jetrnimi obolenji je potrebno uporabljati čim manjše odmerke. (11)

Po i.v. aplikaciji začne delovati po 1 do 2 minutah, po i.m. ali s.c. pa po 15 do 20 minutah. Učinek traja 4-6 ur. Najpogostejši neželeni učinki piritramida so tahikardija (15%), hipotenzija (13,1%) in stupor (9,9%). (11)

4.1.2. Oksikodon

Oksikodon spada v farmakoterapevtsko skupino N02AA: opioidni analgetiki, naravni opijeви alkaloidi. Je čisti agonist na opioidnih receptorjih in ima afiniteto za receptorje κ , μ in δ v možganih in hrbtenjači. Glavno terapevtsko delovanje je analgetično, anksiolitično in sedativno in je podobno delovanju morfija. (12)

Na tržišču je oksikodon dostopen sam ali v kombinaciji z naloksonom, v obliki filmsko obloženih tablet in tablet s podaljšanim sproščanjem.

Običajni začetni odmerek za bolnike, ki prvič prejmejo opioid, je 5 mg na 6 ur, za pripravke s takojšnjim sproščanjem, ali 10 mg na 12 ur, za pripravke s podaljšanim sproščanjem. Odmerek se lahko postopno zvišuje do 200 mg na 12 ur. Bolnikom, ki so predhodno prejeli drug opioid, je treba prilagoditi ekvivalenčni odmerek. (12)

Odmerjanja pri starejših ni potrebno prilagajati, saj je pri njih očistek oksikodona le nekoliko manjši, pojavnost neželenih učinkov pa je enaka. Pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro je priporočen začetni odmerek 5 mg na 12 ur. (12)

4.2. ŠIBKI OPIOIDI

4.2.1. Tramadol

Tramadol spada v farmakoterapevtsko skupino N02AX: opioidni analgetiki, drugi opioidi. Je neselektivni agonist na μ , δ in κ receptorjih, z največjo afiniteto na μ . K analgetičnemu učinku pripomore zaviranje ponovnega privzema noradrenalina in serotonina. Ima široko terapevtsko območje, ne povzroča depresije dihanja in ima manjši vpliv na peristaltiko. Je učinkovit in varen za lajšanje zmerne, lahko pa tudi hude bolečine. (7, 13)

Tramadol je na tržišču dostopen v obliki tablet s takojšnjim ali podaljšanim sproščanjem, orodisperzibilnih tablet, šumečih tablet, peroralnih kapljic, raztopine za injiciranje ali infundiranje in rektalnih oblik. Pogosto se pojavlja v kombinacijah s paracetamolom.

Običajni začetni enkratni odmerek za odrasle je 50 do 100 mg. Odmerek se lahko vzame na 4 do 6 ur, vendar ne več kot 400 mg dnevno. Če odmerek ne zadošča, se lahko poveša na 150-200 mg dvakrat dnevno. (13)

Odmerka starejšim bolnikom ni potrebno prilagajati, razen če imajo poslabšano delovanje jeter ali ledvic. Takrat se mora podaljšati čas med dvema odmerkoma na 12 ur. (13)

4.3. NEŽELENI UČINKI OPIOIDNIH ANALGETIKOV

Večina neželenih učinkov opioidov je odvisnih od odmerka le teh, z dolgotrajno uporabo pa se na večino razvije toleranca. Zdravljenje je zato treba prekiniti takoj, ko je le - to možno. Pogostost pojava neželenih učinkov se med opioidi razlikuje.

Najbolj težaven neželeni učinek opioidnih analgetikov je depresija dihanja, ki se pojavi že pri terapevtskih odmerkih. Tako analgezija kot depresija dihanja sta posledica aktivnosti na μ receptorjih, zato sta pri večini opioidov sorazmerna. Pride do zmanjšanja občutljivosti centra za dihanje na pCO_2 in tako zaviranja dihanja. Je najpogostejši vzrok smrti pri akutni zastrupitvi z opioidi. (7, 10)

Pojavi se lahko sedacija kot posledica delovanja na μ in κ receptorje. Običajno je blaga, njena prisotnost pa je manjša pri pogostejšem odmerjanju manjših odmerkov. (7, 10)

Slabost in bruhanje se pojavita pri približno 40% bolnikov pri prvi uporabi večine močnih opioidov. Je posledica delovanja opioidov na področje medulle, kemoreceptorsko prožilno cono (ang. *chemoreceptor trigger zone*). Prvih 10 dni naj bi se zato ob njihovi uporabi rutinsko uporabljali antiemetiki. (7, 10)

Opioidi povečajo tonus in zmanjšajo peristaltiko gastrointestinalnega trakta (GIT). Posledično se lahko pojavi zaprtje, ki za bolnika predstavlja veliko težavo, nanj pa se ne razvije toleranca. Zaprtje je posledica delovanja na μ , κ in δ receptorje v prebavnem traktu in je pri vsakem opioidu različno prisotno. Bolniki za rešitev težave potrebujejo odvajalo, saj spremembe v prehrani zaprtja ne odpravijo. (10)

Pri dolgotrajnem jemanju opioidnih analgetikov pogosto pride do tolerance in odvisnosti.

Pri uporabi opioidov se lahko pojavijo tudi drugi, manj pogosti, neželeni učinki. Nekateri opioidi sproščajo histamin iz mastocitov, tako lahko pride lokalno do srbenja ali urtikarije na mestu injiciranja ali sistemsko do bronhokonstrikcije ali hipotenzije. Hipotenzija je lahko tudi posledica delovanja na medullo, pojavi pa se pri visokih odmerkih večine opioidov. Posledica tega je lahko tudi bradikardija. Zaradi centralnega delovanja na μ in κ pride tudi do zoženja zenic, ta učinek pa je zelo pomemben pri predoziranju z opioidi, saj so pri večini ostalih vzrokov nezvesti in zaviranja dihanja zenice dilatirane (10).

5. NEOPIOIDNI ANALGETIKI

Sem prištevamo nesteroidne antirevmatike (NSAR), paracetamol in metamizol. Njihova velika prednost je, da ne povzročajo tolerance in odvisnosti. Kljub temu je njihova uporaba omejena, saj z večanjem odmerka čez priporočene vrednosti ne povečamo protibolečinskega učinka, le pogostost in jakost neželenih učinkov. Prav tako ne smemo istočasno uporabljati več kot en NSAR v polnih odmerkih, saj se tako seštevajo neželeni učinki. (6)

5.1. NSAR

Glavni mehanizem delovanja NSAR je zaviranje encima ciklooksigenaza (COX). Poznamo tri vrste tega encima: COX-1, COX-2 in COX-3. Podrobneje so opisani v preglednici VI.

Preglednica VI: Vrste encima COX (3, 7)

ENCIM	PRISOTNOST	MESTO	FUNKCIJA
COX-1	konstitutiven	GIT, ledvica, trombociti, druga tkiva.	Katalizira nastanek PG, ki so pomembni za hemostazo tkiv (želodčna sluznica, ledvična funkcija, agregacija trombocitov).
COX-2	inducibilen	Poškodovana tkiva (zlasti aktivirani makrofagi).	Katalizira nastanek vnetnih PG (vnetje, povišana telesna temperatura, bolečina).
COX-3	konstitutiven	CŽS.	Njegova vloga še ni popolnoma pojasnjena.

PG nastajajo iz fosfolipidov. V prvi stopnji se fosfolipidi z encimom fosfolipaza A₂ pretvorijo v arahidonsko kislino, iz te pa encimi COX katalizirajo nastanek različnih PG in tromboksana (TX). (3)

Posamezni PG se razlikujejo po svojih učinkih, kot skupina pa lokalno povzročajo vazodilatacijo in potencirajo delovanje drugih mediatorjev vnetja, ki povečujejo prepustnost venul. (5) V ledvicah povzročajo vazodilatacijo, ki v normalnih pogojih nima velikega pomena, je pa pomembna v primeru nizkega ledvičnega pretoka. PGI₂ ima pomembno vlogo v prebavilih, kjer varuje želodčno sluznico: skrbi za želodčni krvni pretok, sintezo mukusa, sekrecijo bikarbonata in regeneracijo epitelnih celic. Pomembna je tudi njegova funkcija v trombocitih, kjer deluje kot vazodilatator in tako preprečuje agregacijo trombocitov. V trombocitih je pomemben tudi tromboksan A₂ (TXA₂), ki kot močan vazokonstriktor in promotor agregacije deluje protrombotično. (3)

NSAR delujejo analgetično, antipiretično in protivnetno. Zaradi manjše sinteze PG na mestu vnetja ali poškodbe, in posledično manjše senzitivizacije nociceptorjev na vnetne

mediatorje, pride do analgetičnega učinka. Zato so najučinkovitejši za lajšanje vnetne bolečine in bolečine pri poškodbah. Protivnetni učinek je prav tako posledica manjše lokalne sinteze PG, posledično je manjša vazodilatacija in zmanjšan nastanek edemov. Zaviranje COX-2 in COX-3 v CŽS zmanjša sintezo PGE v hipotalamusu, kar zniža povišano telesno temperaturo, na normalno telesno temperaturo pa ne vpliva. (3, 10)

Vnetje pa ni posledica delovanja samo PG, ampak tudi levkotrienov, ki nastanejo iz arahidonske kisline preko encima lipooksigenaza (LOX). NSAR ne zavirajo LOX, kar lahko delno pojasni omejeno učinkovitost pri zdravljenju vnetja in vnetne bolečine. Levkotrieni so močni mediatorji vnetja, njihovi učinki vključujejo kemotakso, povečano prepustnost žil, hiperalgezijo in druge proinflamatorne učinke, vključeni pa so tudi v patogenezo bronhialne astme. (3)

5.1.1. Diklofenak

Diklofenak spada v farmakoterapevtsko skupino M01AB: nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila, derivati očetne kisline in sorodne učinkovine. Je derivat fenilocetne kisline in ima analgetično, antipiretično in protivnetno delovanje. Uporablja se pri zdravljenju bolečin in vnetja, povezanih z artritičnimi stanji, akutnimi boleznimi mišično-skeletnega sistema in bolečinami po poškodbah ali operacijah. (14)

Na voljo je v obliki p.o. (per os) oblik s takojšnjim ali podaljšanim sproščanjem, rektalnih oblik, kot raztopina za i.m. aplikacijo ali v kombinaciji z miotonolitikom orfenadrinom za i.v. aplikacijo.

Priporočen dnevni odmerek diklofenaka za odrasle je od 50 do 150 mg natrijevega diklofenakata. Enkratni odmerek ne sme preseči 75 mg. Odmerka pri starejših in bolnikih z okvaro ledvic in/ali jeter ni potrebno prilagajati. (14)

Pri diklofenaku so najpogosteje opaženi neželeni učinki v GIT, ki se lahko pojavijo kar pri 40% bolnikov. Pogosto (do 10% bolnikov) pride tudi do glavobola, omotice, vrtoglavice, kožnih izpuščajev in edemov. Ostali neželeni učinki se pojavijo pri <1% bolnikov. (14)

5.1.2. Neželeni učinki NSAR

Neželeni učinki NSAR so večinoma posledica neselektivnega zaviranja COX-2 in tako motnje hemostaze, ki jo vzdržuje COX-1. Neželeni učinki se pojavljajo na tistih delih telesa, kjer imajo PG pomembno vlogo.

Preglednica VII: Neželeni učinki NSAR (3, 10, 14)

MESTO	NEŽELENI UČINKI
PREBAVILA	Bolečine, slabost, erozije, razjede, krvavitve, bruhanje, diareja, zaprtje, dispepsija, vetrovi, gastritis, stomatitis, glositis.
LEDVICA	Zadrževanje vode in natrija, okvara ledvičnega tkiva.
CŽS	Omotica, glavobol, somnolenca, motnje zaznavanja in okušanja, krči, tremor, motnje spomina, depresija, tesnoba.
IMUNSKI SISTEM	Preobčutljivost, anafilaktična reakcija, edemi.
JETRA	Prehodno zvišanje transaminaz v serumu, hepatitis, zlatenica, okvarjeno delovanje jeter.
KRI	Anemija, levkopenija, agranulocitoza, trombocitopenija, pancitopenija, povečana verjetnost krvavitve.
SRČNE BOLEZNI	Palpitacije, srčno popuščanje, edemi, miokardni infarkt.
OSTALO	Motnje vida, poslabšanje vnetij zaradi okužbe, vrtoglavica, motnje sluha, astma, pljučnica, kožni izpuščaji, urtikarija, ekcemi.

Pogostost neželenih učinkov je odvisna od odmerka, trajanja uporabe in bolnika, razlikuje pa se med NSAR.

5.2. METAMIZOL

Metamizol spada v farmakoterapevtsko skupino N02BB: drugi analgetiki in antipiretiki, pirazoloni. Njegovo delovanje je posledica kombinacije dveh mehanizmov: centralnega in perifernega. V CŽS zmanjšuje občutek bolečine in zavira možgansko COX. Periferno delovanje je posledica zaviranja COX in tako zmanjšane sinteze PG. Deluje analgetično, antipiretično, spazmolitično in blago protivnetno. (2, 6, 15)

Običajni enkratni odmerek p.o. metamizola za odrasle je 500 do 1000 mg, ki se lahko po potrebi vzame do štirikrat na dan. Najvišji dnevni odmerek je 4 g. Raztopina se lahko uporablja za i.m. ali i.v. aplikacijo tudi v večjem enkratnem odmerku 2,5 g, vendar največ dvakrat na dan. (15)

Neželeni učinki metamizola so redki. Pride lahko do glavobola, kožnih izpuščajev, hipotenzije, anafilaktičnih reakcij in zaspanosti. Aplastične anemije, trombocitopenije in agranulocitoze so redke in bolj verjetne pri dolgotrajnem jemanju metamizola. (15) V nekaj primerih uporabe metamizola je prišlo do hudih in življenjsko ogrožajočih agranulocitoz, aplastičnih anemij in anafilaktičnih reakcij, zaradi česar so v nekaterih državah omejili njegovo uporabo ali pa uporabo celo prepovedali.

5.3. PARACETAMOL

Paracetamol spada v farmakoterapevtsko skupino N02B: drugi analgetiki in antipiretiki, anilidi. Kljub njegovi pogosti in dolgotrajni uporabi v praksi ter mnogim raziskavam

natančen mehanizem njegovega delovanja še ni popolnoma jasen. Verjetno temelji na zaviranju COX-3 v CŽS in tako zmanjšanem nastajanju PG ter vplivu na serotoninški in endogeni opioidni sistem, kar posledično deluje analgetično in antipiretično. Protivnetni učinek paracetamola je majhen. (3, 6, 10, 16)

Učinkovit je pri zdravljenju blagih do zmernih bolečin (glavobol, zobobol, menstrualne bolečine), bolečin po poškodbah in zdravniških posegih, prehodnih bolečin v mišicah in sklepih, pri prehladu in za lajšanje revmatičnih bolečin. (16) Zaradi majhnega perifernega vpliva na sintezo PG ne vpliva na aktivnost trombocitov in sluznico prebavil, zato ga lahko jemljejo tudi bolniki, ki imajo želodčne težave ali rano na želodcu ali dvanajstniku. (6)

Paracetamol je na voljo kot i.v. infuzija ter v obliki peroralnih in rektalnih pripravkov.

Običajen odmerek paracetamola za lajšanje akutne pooperativne bolečine za odrasle je 1 g. Najkrajši presledek med dvema uporabama mora biti vsaj 4 ure, največji dnevni odmerek pa ne sme preseči 4 g, saj lahko pri dolgotrajni uporabi visokih odmerkov pride do hepatotoksičnosti in drugih neželenih učinkov. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (ocena glomerulne filtracije (oGF) ≤ 30 ml/min) je priporočljivo interval odmerjanja podaljšati na 6 ur. Pri bolnikih s poškodbami jeter, kronično podhranjenostjo, dehidracijo ali kroničnim alkoholizmom največji dnevni odmerek ne sme preseči 3 g. (16)

Največji analgetični učinek je dosežen po 1 uri, analgezija pa običajno traja 4 do 6 ur.

Neželeni učinki paracetamola pri odmerjanju 4 g/dan ali manj so redki. Vključujejo bolezni imunskega sistema (izpuščaji, anafilaktične reakcije, eritem), hemolitično anemijo, zlatenico, hipotenzijo in povečano aktivnost jetrnih transaminaz. Zelo redko se pojavijo druge bolezni krvi in limfatičnega sistema (levkopenija, agranulocitoza, trombocitopenija, pancitopenija), bolj obširne preobčutljivostne reakcije (angioedem, dispneja, slabost, šok) in toksične jetrne okvare in analgetične nefropatije zaradi dolgotrajnega jemanja ali prevelikih odmerkov paracetamola. (16)

6. KLINIČNE ŠTUDIJE

Korejsko združenje za kolena (ang. *Koran knee society*; KKS) za lajšanje bolečin po artroplastiki kolena priporoča uporabo i.v. PCA. Svetujejo prehod na multimodalno p.o. analgezijo takoj, ko je to možno. Tako dosežemo učinkovito analgezijo in manjšo porabo opioidov, s tem pa zmanjšamo število zapletov in izboljšamo zadovoljstvo bolnikov. Najpogosteje v ta namen uporabljajo paracetamol, koksibe, tramadol in oksikodon. (8)

Zdravstvena uprava veteranov Ameriške vojske (ang. *Veterans health administration, Department of defense, US Army; VHA/DoD*) po artroplastiki kolka priporoča prehod na p.o. analgezijo drugi ali tretji dan po operaciji, glede na njihove izkušnje pa dobra kontrola bolečine olajša sodelovanje bolnika pri fizioterapiji in izboljša izid operacije. Priporočajo uporabo diklofenaka ali ibuprofena, ki naj bi v terapevtskih odmerkih zagotovila enako močno analgezijo kot 10 mg i.m. morfina. Prav tako naj bi bila, kar se tiče krvavitev v GIT, najvarnejša NSAR. Pri kratkotrajnem pooperativnem jemanju NSAR naj ne bi bilo veliko tveganja za nastanek razjed in krvavitev v GIT, če bolniki s tem še nikoli prej niso imeli težav. (17)

Združenje anesteziologov Velike Britanije in Irske (ang. *Association of the Anaesthetists of Great Britain and Ireland; AAGBI*) daje prednost i.v. PCA poti aplikacije i.v. analgetikov zaradi boljše kontrole bolečine in posledično višjega zadovoljstva bolnikov. Kot multimodalno p.o. analgezijo po ortopedski operaciji priporoča uporabo NSAR v kombinaciji s paracetamolom in močnimi opioidi za lajšanje hude bolečine, ali s šibkimi opioidi, za lajšanje zmerne bolečine. Uporabo opioidov priporočajo v primeru, da neopiodna analgezija ne zadošča ali pa je kontraindicirana. Pri uporabi NSAR priporočajo individualno oceno tveganja za bolnika, kot npr. tveganje za krvavitve, zgodovino razjed v GIT, tveganje za kardiovaskularne zaplete, prisotnost astme, občutljive na aspirin in jetrne in ledvične funkcije. (18)

Bono in sodelavci priporočajo uporabo paracetamola po vnaprej določenem urniku, vendar ne več kot 4 g dnevno (19).

Breitfeld in sodelavci so v študiji ugotavljali podobnost med piritramidom in morfinom. Ugotovili so, da ni bilo značilnih razlik v pogostosti pojava NU. Vrednosti VAS v mirovanju in med gibanjem so bile nižje pri morfinu, vendar razlika ni bila značilno velika. (20)

East Cheshire National Health Service (NHS) sklad prva dva dni po operaciji priporočajo i.v. aplikacijo, saj je pomembno hitro olajšanje bolečine (21).

Ameriško združenje anesteziologov (ang. *American society of anesthesiologists*) priporoča uporabo paracetamola kot varnega in učinkovitega analgetika za lajšanje bolečine po artroplastiki kolena ali kolka. Ker ima malo kontraindikacij in interakcij z drugimi zdravili, so ga v študiji dobro prenašali tudi starejši in bolniki z višjim tveganjem za zaplete. Ker so po artroplastiki prisotne hude bolečine, ne priporočajo uporabe paracetamola v monoterapiji, ampak kot sredstvo za zmanjšanje porabe opioidnih analgetikov. (22)

Večina podatkov iz literature in klinične prakse kot najmočnejša NSAR navaja diklofenak in ketorolak. Diklofenak je prav tako najpogostejše uporabljen NSAR, zato je o njegovi učinkovitosti in varnosti dostopnih največ podatkov. Njegova učinkovitost po ortopedskih, ginekoloških in oralnih operacijah je potrjena. (6)

Evropsko združenje urologov (ang. *European Association of Urology*; EAU) odsvetuje dolgotrajno uporabo metamizola, saj je pri nekaterih bolnikih prišlo do nevtropenije in agranulocitoze (23). Enkratni odmerek 2,5 g i.v. metamizola naj bi bil primerljiv s 100 mg i.v. tramadola. (6)

V klinični študiji, katero so izvedli Hynes in sodelavci so dokazali klinično učinkovitost paracetamola in diklofenaka za lajšanje bolečine po ortopedskih operacijah, saj je bilo zmanjšanje bolečine pri paracetamolu in diklofenaku značilno večje kot pri placebo. Med paracetamolom in diklofenakom niso odkrili statistično značilnih razlik kar se tiče lajšanja bolečine. (24)

Peduto in sodelavci so v študiji lajšanja bolečine po ortopedskih operacijah ugotovili, da je bila poraba morfina pri bolnikih, ki so hkrati prejeli še paracetamol, za kar 46% manjša kot pri bolnikih, ki so poleg morfina prejeli placebo. (25)

Korkmaz Dilmen in sodelavci so v študiji, kjer so primerjali učinkovitost paracetamola, metamizola in lornoksikama, ugotovili, da sta paracetamol in metamizol klinično učinkovita za lajšanje pooperativne bolečine. (26)

Lehmann in sodelavci so ugotovili, da je zdravljenje pooperativne bolečine z i.v. PCA piritamidom klinično učinkovito in dobro sprejeto pri bolnikih. Kar 73% bolnikov je PCA ljubši način aplikacije analgetikov od konvencionalne i.v. analgezije. (27)

NAMEN IN CILJI

Kljub zavedanju, da je zdravljenje pooperativne bolečine pomembno, je za hitro in učinkovito okrevanje ključno pravočasno in učinkovito lajšanje bolečine. Dobra kontrola bolečine je zato nujna pri vseh bolnikih po operacijah. Ker je večji delež starejšega prebivalstva je vse več ortopedskih operacij, zaradi mnogih diagnoz in polifarmakoterapije pri starejših pa je pri lajšanju bolečine večja verjetnost pojava neželenih učinkov. Učinkovito in varno lajšanje bolečine je zato še posebej pomembno pri starejših bolnikih (19, 24).

Na Oddelku za ortopedijo v UKC Maribor vsako leto opravijo veliko vstavitve endoprotez velikih sklepov, vedno več je tudi revizijskih operacij (zamenjav umetnih sklepov). Leta 2012 so opravili 871 takšnih operacij (384 vstavitve kolenskih in 487 kolčnih endoprotez). (29)

Glede na smernice in priporočila iz domače in tuje literature ter izkušenj iz prakse smo na Oddelku za ortopedijo v UKC (Univerzitetni klinični center) Maribor zasnovali shemo zdravljenja pooperativne bolečine. S to shemo multimodalnega zdravljenja bolečine želimo optimizirati kontrolo pooperativne bolečine, zmanjšati pojavnost neželenih učinkov, tako pa tudi skrajšati čas rehabilitacije.

Namen študije je preizkus sheme v praksi. V primeru, da se bo shema v praksi izkazala za učinkovito in varno, je naš cilj uvedba sheme v vsakdanjo prakso na omenjenem oddelku.

Poleg preverjanja učinkovitosti in varnosti sheme v praksi nas zanima predvsem, kdaj po operaciji je najprimernejši čas prehoda iz i.v. na p.o. analgezijo. Po novejših raziskavah naj bi bilo to čim prej, v praksi pa je še vedno pogosta aplikacija zdravil po i.v. poti skoraj do odpusta bolnikov v domačo oskrbo.

Pred začetkom študije smo si postavili štiri hipoteze:

H1: Bolniki bodo imeli v času hospitalizacije po ortopedski operaciji jakost bolečine na VAL ves čas manj kot 4.

H2: Analgetična terapija pri prehodu na p.o. analgetike dan 2 po operaciji ne bo manj učinkovita od analgetične terapije pri prehodu na p.o. analgetike dan 4 ali 5.

H3: Pri prehodu na p.o. terapijo dan 2 po operaciji bo pojavnost neželenih učinkov v času hospitalizacije manjša, kot pri prehodu na p.o. terapijo dan 4 ali 5, lajšanje bolečine pa bo enako učinkovito.

H4: Strošek analgezije v času hospitalizacije bo v primeru prehoda na p.o. terapijo dan 2 po operaciji nižji, kot v primeru prehoda na p.o. terapijo dan 4 ali 5.

METODE DELA

1. OBRAVNAVANA POPULACIJA

Vključili smo bolnike, ki so bili na Oddelek za ortopedijo v UKC Maribor sprejeti zaradi predvidene operacije popolne artroplastike kolena ali kolka. Vključili smo bolnike obeh spolov, starejše od 18 let. Sodelovanje bolnikov v raziskavi je bilo prostovoljno, kar so potrdili s podpisom izjave o zavestni in svobodni privolitvi v raziskavo. Za sodelovanje so se odločili po temeljiti razlagi namena in poteka raziskave ter odgovorih na morebitna vprašanja. Bolniki v sodelovanje niso bili prisiljeni, za sodelovanje pa niso prejeli denarnega nadomestila.

Bolnike smo ob vključitvi razporedili v dve skupini. Randomizacijo bolnikov smo izvedli pred začetkom raziskave z računalniškim programom Random Allocation Software 1.0. V vsako skupino smo vključili 50 bolnikov. Skupina 1 je po operaciji prejela protibolečinsko terapijo po novi shemi, s prehodom iz i.v. na p.o. terapijo dan 2 po operaciji. V skupini 2 so bolniki prejeli terapijo po novi shemi, vendar so prešli na p.o. terapijo šele dan 4 ali 5 po operaciji (taka je ustaljena praksa na oddelku).

V raziskavo nismo vključili bolnikov, ki so bili dementni ali zmedeni, saj je bilo pri izvedbi raziskave ključno sodelovanje z bolnikom.

2. STANDARDNA POOPERATIVNA ANALGETIČNA SHEMA ZA ODRASLE V ORTOPEDIJI

S pomočjo smernic, priporočil ter izkušenj iz prakse smo pripravili shemo za zdravljenje pooperativne bolečine (Priloga 1). Ustaljeno zdravljenje pooperativne bolečine na Oddelku za ortopedijo je temeljilo na lastni presoji zdravnikov, zato se nam je zdela pomembna uvedba sheme, ki bi na oddelek vnesla nek sistem in tako vsem bolnikom omogočila pravočasno in učinkovito lajšanje bolečine po operaciji. Shema priporoča uporabo analgetikov, ki so se že do sedaj vsakodnevno uporabljali na omenjenem oddelku, prinaša pa pojem osnovne analgezije, katero prejemaajo vsi bolniki ob rednih časovnih razmikih, ter analgezije po potrebi, v primeru, da osnovna analgezija ne zadošča. S tem naj bi dosegli

manjše bolečine po operacijah in zmanjšali porabo opioidnih analgetikov. Shema tudi predvideva prehod na p.o. terapijo dan 2 po operaciji.

Kot osnovno analgezijo smo, takrat ko so bolniki na i.v., kot tudi na p.o. analgeziji, uporabili paracetamol 1 g 3 – 4x dnevno. Zaradi varnosti in učinkovitosti je namreč primeren za večino bolnikov. Na dan operacije in dan 1, ko so bolečine najhujše, so bolniki prejeli še piritramid 7,5 – 15 mg, če je bilo možno v obliki PCA črpalke, drugače pa v obliki 1,5 – 2 uri trajajoče infuzije. V primeru uporabe PCA črpalke so si bolniki ob bolečinah s pritiskom gumba sami, preko venskega kanila, vbrizgali vnaprej določen odmerek piritramida (enkratni odmerek 2 mg, najkrajši čas med aplikacijo dveh odmerkov 10 min, najdaljši čas zdravljenja s PCA črpalko 48 ur). Pri hudih bolečinah so lahko bolniki prejeli še infuzijo metamizola 2,5 g. V primeru, da bolečina še vedno ni popustila, je bolnik lahko prejel še diklofenak 75 mg (priporočali smo i.v. aplikacijo v kombinaciji z miotonolitikom orfenadrinom, v primeru hipotenzije pa diklofenak i.m.).

Na dan 2 shema predvideva prehod na p.o. analgetike. Kot osnovno analgezijo smo priporočali paracetamol 1 g 3 - 4x dnevno, po potrebi pa še diklofenak 75 mg in/ali metamizol 500 mg ter opioidni analgetik. Glede na jakost bolečine v prejšnjih dneh smo se odločali za močni ali šibki opioid. V primeru, da šibki opioid ni zadoščal, smo ga lahko vedno zamenjali za močnejšega. Redno, vsaj na 2 dni, smo priporočali ocenitev učinkovitosti protibolečinskega zdravljenja in prilagoditev količine predpisanih analgetikov. Predvsem pomembna je bila pravočasna prekinitev zdravljenja z opiodi, da smo zmanjšali možnost pojava neželenih učinkov in pojava odvisnosti.

Vsi odmerki v shemi so priporočeni na podlagi SmPC-jev in smernic.

Na shemi je navedeno priporočeno odmerjanje ter priporočila za zmanjšanje odmerkov pri okvarah ledvic in jeter. Navedene so tudi alternative za zdravljenje bolečine pri bolnikih z določenimi boleznimi, kjer bi lahko uporaba priporočenih analgetikov poslabšala stanje teh bolnih.

Splošno sprejete razdelitve vrednosti VAL na blago, zmerno in hudo bolečino ni, zato v literaturi in člankih najdemo različne mejne vrednosti. Glede na večino raziskav je bolečina, ki jo bolniki na VAL označijo za manj kot 4, še znosna, to pomeni, da nimajo potrebe po dodatnih analgetikih. Zato je VAL vrednost 4 večinoma sprejeta za mejno vrednost med blago in zmerno bolečino. Zmerna bolečina se smatra kot bolečina, ki vpliva

na gibanje, spanje, razpoloženje in globoko dihanje, zato je potrebna aplikacija analgetikov. Kot cilj sheme smo si tako zastavili jakost bolečine manj kot 4 glede na VAL (30).

3. ZBIRANJE PODATKOV

Večino podatkov smo zbrali iz vsakodnevnega pogovora z bolnikom ter spremljanjem temperaturnega lista in druge bolnikove dokumentacije. Laboratorijske izvide smo poiskali v računalniškem programu MEDIS.

Pri vseh bolnikih, vključenih v raziskavo smo si zabeležili:

1. *Demografske podatke*: spol, starost, telesno maso in višino, datum sprejema na oddelek, vzrok hospitalizacije (vrsta operacije), jetrno (serumska aspartat aminotransferaza (s-AST), serumska alanin aminotransferaza (s-ALT), serumska gama-glutamil transpeptidaza (s-GGT)) in ledvično (s-kreatinin) funkcijo, prisotnost stranskih diagnoz (srčno popuščanje, astma, kronična obstruktivna pljučna bolezen, preobčutljivost na zdravila), datum premestitve na drug oddelek ali odpusta iz bolnišnice.
2. *Kronično zdravljenje z zdravili bolnika*.
3. *Merjenje in dokumentiranje bolečine z VAL*: dan pred operacijo smo bolnikom razložili način merjenja bolečine z VAL. Na dan operacije smo merili VAL v intenzivni enoti vsaj petkrat dnevno, po premestitvi na oddelek pa vsaj dvakrat dnevno (oz. vsaj enkrat dnevno med vikendom). Bolnike smo vsak dan povprašali tudi o bolečinah, katere so imeli dan prej (popoldne in ponoči, v primeru da vrednosti VAL ni bilo zabeleženih na temperaturnem listu). Vrednosti VAL smo beležili ves čas hospitalizacije oz. najkasneje do dne 8 po operaciji.
4. *Vrednost krvnega tlaka v času hospitalizacije*: Na temperaturnem listu smo spremljali krvni tlak bolnika. Pozorni smo bili na nizke (pod 100/70 mmHg) vrednosti krvnega tlaka, še posebej 30 do 60 min po aplikaciji analgetikov.
5. *Protibolečinsko zdravljenje z zdravili*: po dnevih in urah aplikacije smo si beležili protibolečinsko terapijo v času hospitalizacije oz. najkasneje do dne 8 po operaciji. Zabeležili smo si tudi aplikacijo antiemetikov in morebitnih odvajal. Pri vseh bolnikih smo preverili ustreznost predpisanih odmerkov in intervalov odmerjanja ter ustreznost predpisane kombinacije zdravil.

6. *Prisotnost neželenih učinkov:* v času hospitalizacije oz. najkasneje do dne 8 po operaciji smo spremljali pojav neželenih učinkov, ki so navedeni v navodilih za uporabo uporabljenih zdravil. Najbolj smo bili pozorni na pojav slabosti, bruhanja, zaprtja, anafilaktičnih reakcij, omotice, mišičnih krčev, tremorja, krvavitev iz GIT, kašlja, dispneje, znakov akutne odpovedi ledvic in jeter ter sprememb v razpoloženju.
7. *Napredek fizioterapije:* pri bolnikih po zamenjavi kolena smo na temperaturnem listu spremljali napredek fizioterapije z napravo za pasivno razgibavanje kolena. Zabeležili smo si dan, ko so bolniki na napravi dosegli 90°, kar je eden izmed pogojev odpusta iz bolnišnice.

Pri vseh bolnikih, katere smo vključili v analizo rezultatov, smo po odpustu izračunali še:

1. *Čas hospitalizacije:* šteli smo od dneva operacije (1. dan) do dneva odpusta.
2. *Čas prehoda na p.o. analgezijo:* dan operacije smo šteli kot dan 0, bolniki v skupini 1 so prešli na p.o. analgetike dan 2 (največ 48 ur) po operaciji, bolniki v skupini 2 pa na dan 4 ali 5 po operaciji.
3. *Kako dolgo je bolnik prejemal opioidne analgetike?*
4. *Strošek protibolečinske terapije:* Pri vsakem bolniku smo izračunali količino porabljenih analgetikov v času hospitalizacije oz. najkasneje do dne 8 po operaciji in iz tega izračunali strošek protibolečinske terapije. Za izračun smo uporabili cene, po katerih je lekarna v UKC Maribor v času izvajanja raziskave kupila zdravila.

Bolniki so bili premeščeni iz intenzivne enote na oddelek dan 1 po operaciji. Bolnike smo, glede na VAL vrednost, vsak dan razvrstili v 6 skupin. Predstavljene so v preglednici VIII.

Preglednica VIII: Skupine, v katere so bili razvrščeni bolniki glede na VAL vrednost.

Skupina	Lastnosti skupine
A	Vrednost VAL ves dan ni presegla vrednosti 4.
B	Vrednost VAL je bila večino dneva manj kot 4, največ dvakrat je presegla 4, vendar ne več kot 7.
C	Vrednost VAL je bila večino dneva manj kot 4, največ dvakrat je presegla 4, tudi več kot 8.
D	Vrednost VAL je bila večino dneva med 4 in 7, vendar ne več kot 7.
E	Vrednost VAL je bila večino dneva med 4 in 7, največ dvakrat tudi več kot 8.
F	Vrednost VAL je bila ves dan več kot 8.

4. ANALIZA PODATKOV

Zbrane podatke smo predstavili s pomočjo programov Microsoft Office Excel in SPSS 21.0 (Statistical Package for Social Sciences). S slednjim smo izvedli tudi statistično analizo zbranih podatkov. Za opis vzorca smo uporabili parametre opisne statistike. Za primerjavo jakosti bolečin med skupinama smo s pomočjo programa izvedli neparametričen hi – kvadrat test. Za izvedbo tega testa smo bolnike vsak dan razvrstili v dve skupini: v bolnike, pri katerih vrednost VAL ni presegla 4 (skupina A) in bolnike, pri katerih je vrednost VAL ena- ali večkrat presegla 4 (skupine B do F). Nato smo izvedli primerjavo med skupinama za vsak dan posebej. Za primerjavo učinkovitosti terapij v skupini 1 in 2 smo izračunali tudi relativno tveganje (angl. *relative risk*; RR) in razmerje obetov. Za statistično značilnost smo uporabili mejo intervala 0,8 – 1,25. Prav tako smo uporabili hi – kvadrat test za primerjavo pojava neželenih učinkov med skupinama. Za primerjavo starosti, indeksa telesne mase, vrednosti VAL na dan operacije, dolžine hospitalizacije in stroška protibolečinske terapije smo uporabili t – test za neodvisne vzorce. Vse parametre smo primerjali tudi glede na tip operacije. Za statistično značilen rezultat smo smatrali vrednost $p < 0,05$.

REZULTATI IN RAZPRAVA

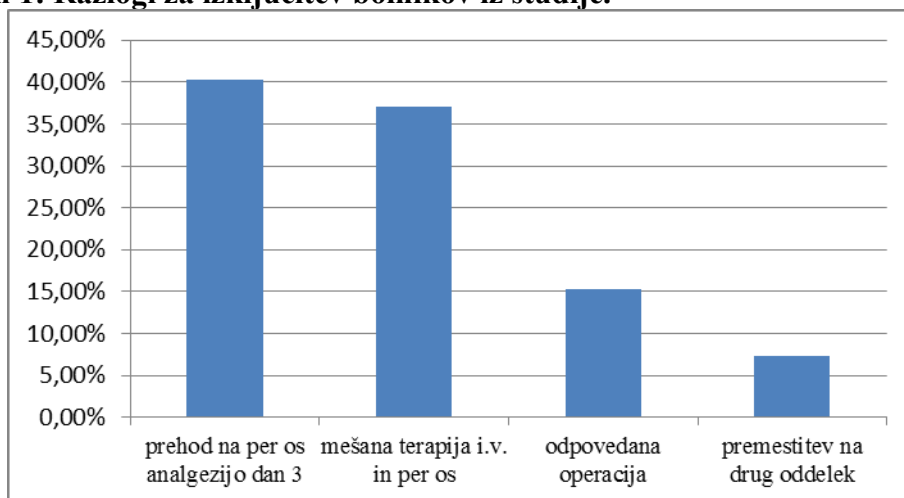
1. DEMOGRAFSKI PODATKI

Raziskava je bila izvedena na Oddelku za ortopedijo v UKC Maribor med novembrom 2013 in februarjem 2014.

V raziskavo smo vključili 100 bolnikov, ki so bili v tem času hospitalizirani zaradi predvidene operacije popolne artroplastike kolena ali kolka. Bolnike smo spremljali od dneva sprejema do vključno 8. pooperativnega dne. Bolnike smo ob vključitvi razvrstili v dve skupini glede na randomizacijo. Od vključenih 100 bolnikov smo jih v analizo podatkov vključili 67, izključili pa 33.

Za izključitev bolnikov je bilo več različnih vzrokov, najpogostejši je bil prehod na p.o. analgetike dan 3 po operaciji. Deleži razlogov, zaradi katerih so bili bolniki izključeni iz raziskave, so predstavljeni v grafikonu 1.

Grafikon 1: Razlogi za izključitev bolnikov iz študije.



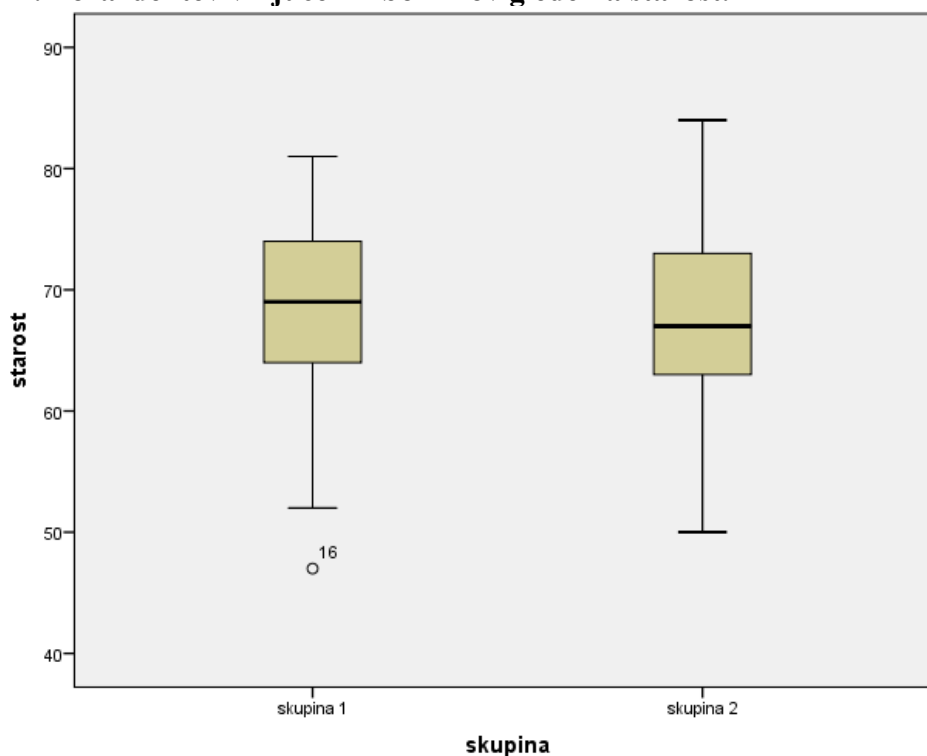
Od vključenih 67 bolnikov, jih je bilo 29 v skupini 1 (kar predstavlja 43,3% vključenih bolnikov) in 38 v skupini 2 (kar predstavlja 56,7% vključenih bolnikov). V preglednici IX smo prikazali lastnosti hospitaliziranih bolnikov, vključenih v raziskavo. V raziskavo je bilo vključenih več žensk kot moških, žensk je bilo več tudi v obeh skupinah. Skoraj 60% obravnavanih operacij je bila popolna artroplastika kolka.

Preglednica IX: Lastnosti bolnikov, vključenih v raziskavo

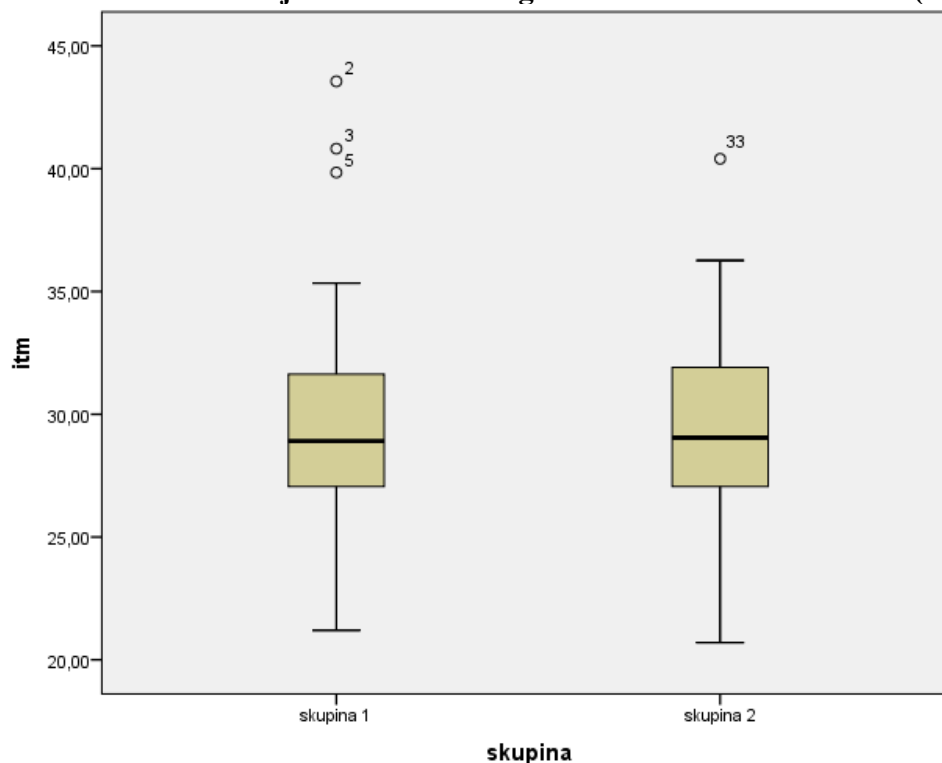
		Skupno	Skupina 1	Skupina 2
Število bolnikov	Ženske	40/67 (59,7%)	17/29 (58,6%)	23/38 (60,5%)
	Moški	27/67 (40,3%)	12/29 (41,4%)	15/38 (39,5%)
Starost	Mediana	68	69	67
	Razpon	47 – 84	47 - 81	50 - 84
Operacija	Kolk	39/67 (58,2%)	19/29 (65,5%)	20/38 (52,6%)
	Koleno	28/67 (41,8%)	10/29 (34,5%)	18/38 (47,4%)
Bolniki na PCA črpalki		6/67 (9,0%)	3/29 (10,3%)	3/38 (7,9%)

Od bolnikov na PCA črpalki sta bila v skupini 1 dva bolnika po operaciji kolka in en bolnik po operaciji kolena. V skupini 2 sta bila na PCA dva bolnika po operaciji kolena in en bolnik po operaciji kolka.

Grafikon 2: Porazdelitev vključenih bolnikov glede na starost.



Grafikon 3: Porazdelitev vključenih bolnikov glede na indeks telesne mase (ITM).



Primerjali smo skupini glede na starost bolnikov, indeks telesne mase (ITM), spol ter tip operacije, da bi ugotovili, ali se lastnosti skupin statistično značilno razlikujejo oz. če sta skupini primerljivi. S pomočjo neodvisnega t testa smo ugotovili, da se povprečni starosti skupine 1 ($68,70 \pm 4,81$ let) in skupine 2 ($67,28 \pm 8,49$ let) statistično značilno ne razlikujeta ($t(65)=0,380$, $p=0,705$). Prav tako se skupina 1 ($33,29 \pm 6,03$) statistično značilno ne razlikuje od skupine 2 ($30,46 \pm 4,17$) v povprečju ITM bolnikov ($t(65)=0,875$, $p=0,386$). Statistično značilnih razlik v starosti in ITM tudi nismo odkrili, ko smo ločeno primerjali bolnike med skupina glede na tip operacije. Pri primerjavi deležev bolnikov glede na tip operacije nismo ugotovili statistično značilnih razlik med skupinama ($X^2(1, N=67)=1,123$, $p=0,289$). Prav tako med skupinama nismo ugotovili statistično značilnih razlik v porazdelitvi bolnikov glede na spol ($X^2(1, N=67)=0,025$, $p=0,875$). Glede na te rezultate tako sklepamo, da je bila randomizacija uspešna in sta skupini primerljivi.

Pri sprejemu bolnikov smo preverili njihovo jetrno in ledvično funkcijo ter prisotnost ostalih diagnoz. Ti dejavniki lahko vplivajo na metabolizem in/ali izločanje zdravil ter pojavnost neželenih učinkov. Pri bolnikih s hujšimi jetrnimi in/ali ledvičnimi težavami bi bilo potrebno spremeniti analgetično terapijo in/ali zmanjšati odmerke zdravil.

Za ugotavljanje jetrne funkcije smo preverili vrednosti jetrnih encimov s-AST, s-ALT in s-GGT. Vrednost s-AST je bila povišana pri 2 bolnikih (3,5%), s-ALT ni bila povišana pri nobenem bolniku, vrednost s-GGT pa je bila povišana pri 16 bolnikih (28%). Nobena od povišanih vrednosti ni za več kot 2-krat prekoračila mejne vrednosti, kar ne kaže na hude jetrne okvare. Prilagajanje terapije oz. odmerkov tako ni bilo potrebno pri nobenem bolniku. Pri 11 bolnikih (16,2%) podatkov o vrednosti jetrnih encimov nismo imeli.

Ledvično funkcijo smo ugotavljali na podlagi vrednosti kreatinina v serumu. Le ta je bila znana pri 61 bolnikih (91,0%), pri 6 bolnikih (9,0%) pa je presegla zgornjo mejno vrednost, kar kaže na zmanjšano funkcijo ledvic. Funkcija ledvic v nobenem primeru ni bila tako oslABLJena (oGF<30 ml/min), da bi bilo potrebno zmanjšati odmerke uporabljenih analgetikov ali spremeniti analgetično terapijo.

Pozorni smo bili tudi na bolnike z astmo, KOPB (kronična obstruktivna pljučna bolezen), srčnim popuščanjem in preobčutljivostmi na analgetike, saj bi lahko pri teh bolnikih prišlo do poslabšanja bolezni ali anafilaktičnih reakcij, večje pa je tudi tveganje pojava neželenih učinkov. Astmo je imelo 5 bolnikov (7,4%), preobčutljivost na diklofenak 2 bolnika (3%), KOPB 1 bolnik (1,5%), srčno popuščanje 1 bolnik (1,5%) in alergijo na metamizol 1 bolnik (1,5%).

Pri bolnikih s preobčutljivostmi ali alergijami na določena zdravila tistih analgetikov nismo uporabili. Pri bolnikih z astmo, KOPB ali srčnim popuščanjem terapije nismo spreminjali, saj so bile bolezni pri teh bolnikih blage oz. dobro urejene. Kljub temu smo bili pozorni na znake poslabšanja bolezni, saj bi v tem primeru analgetično terapijo prilagodili. Do poslabšanja bolezni ni prišlo pri nobenem bolniku.

2. SPREMLJANJE BOLEČINE PO OPERACIJI

2.1 Dan operacije (dan 0)

Na dan 0 so bili vsi bolniki po operaciji pripeljani na intenzivno enoto (IE) oddelka, kjer so ostali do naslednjega jutra. Bolnikom smo na dan operacije 5- do 10-krat izmerili vrednost VAL, prvič vedno takoj ob prihodu na intenzivno enoto oddelka. Večina bolnikov je na dan operacije čutila največjo bolečino. Vsi bolniki, vključeni v raziskavo, so na dan operacije vsaj enkrat čutili bolečino vrednosti VAL več kot 4. Bolniki, ki so opioidni

analgetik prejeli preko PCA črpalke, so imeli manj bolečin na dan operacije, prav tako pa bolečina pri teh bolnikih nikoli ni presegla vrednosti VAL 5. Rezultati za posamezno skupino so predstavljeni v preglednicah X in XI.

Preglednica X: Vrednosti VAL na dan operacije za skupino 1.

		Povprečje	Mediana	Razpon
VAL ob prihodu na IE oddelka	Skupno	2,66	2,00	0 – 9
	Zamenjava kolka	3,16	3,00	0 – 9
	Zamenjava kolena	1,70	0,50	0 – 6
	Bolniki s PCA	3,28	4,00	2 - 4
Povprečje VAL na dan operacije	Skupno	3,65	3,80	1,8 – 6,5
	Zamenjava kolka	3,66	3,80	1,8 – 6,5
	Zamenjava kolena	3,63	3,50	1,8 – 5,7
	Bolniki s PCA	2,32	2,10	1,8 – 2,8
Najvišji dosežen VAL na dan operacije	Skupno	6,55	7,00	4 – 10
	Zamenjava kolka	6,53	6,00	4 – 10
	Zamenjava kolena	6,60	7,00	4 - 8
	Bolniki s PCA	5,00	5,00	5 - 5

Preglednica XI: Vrednosti VAL na dan operacije za skupino 2.

		Povprečje	Mediana	Razpon
VAL ob prihodu na IE oddelka	Skupno	2,74	2,00	0 – 10
	Zamenjava kolka	2,75	2,50	0 – 9
	Zamenjava kolena	2,72	1,50	0 – 10
	Bolniki s PCA	1,31	0	0 - 4
Povprečje VAL na dan operacije	Skupno	3,80	3,75	1 – 7,5
	Zamenjava kolka	3,59	3,20	1 – 7,5
	Zamenjava kolena	4,03	4,28	1,2 – 6,8
	Bolniki s PCA	2,03	2,10	1,2 – 2,8
Najvišji dosežen VAL na dan operacije	Skupno	6,55	7,00	3 – 10
	Zamenjava kolka	6,35	6,00	3 – 10
	Zamenjava kolena	6,78	7,00	3 - 10
	Bolniki s PCA	4,00	4,00	3-5

Na podlagi statistične analize med skupinama nismo ugotovili statistične razlike v vrednostih VAL na dan operacije. Ob prihodu na IE se VAL vrednost v skupini 1 ($2,66 \pm 2,53$) statistično ni razlikovala od vrednosti VAL v skupini 2 ($2,74 \pm 2,82$), $t(65)=-0,125$, $p=0,901$. Prav tako ni bilo statističnih razlik med skupino 1 ($3,65 \pm 1,29$) in skupino 2 ($3,80 \pm 1,56$), $t(65)=-0,416$, $p=0,679$ v povprečnem VAL na dan operacije. Razlik tudi nismo odkrili v najvišjih doseženih vrednostih VAL skupine 1 ($6,55 \pm 1,59$) in skupine 2

(6,55±1,67), $t(65)=-0,002$, $p=0,998$. Prav tako nismo odkrili statistično značilnih razlik na dan operacije pri ločeni primerjavi vrednosti VAL med skupinama glede na tip operacije.

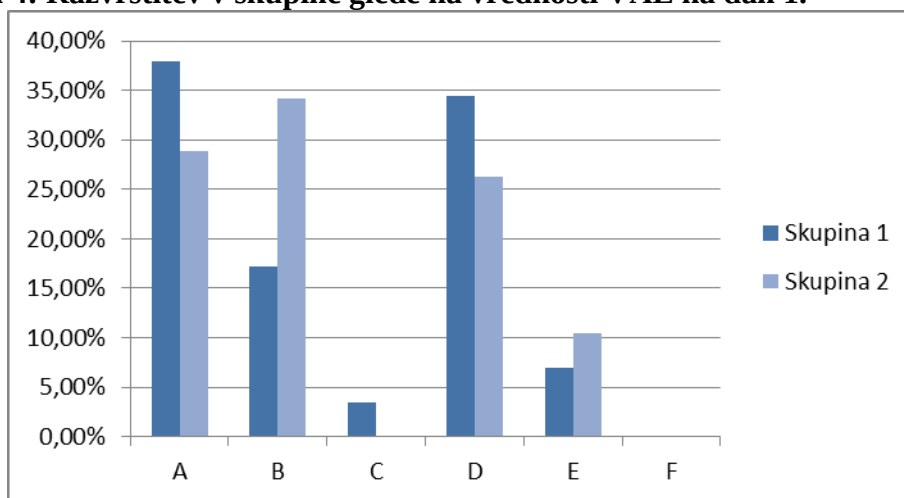
2.2 Dan 1

Analgetična terapija je bila na dan 0 in 1 enaka v obeh skupinah, zato med skupinama nismo pričakovali razlik v učinkovitosti lajšanja bolečine. Na dan 1 so bili vsi bolniki premeščeni iz IE na oddelek.

Veliko bolnikov v skupini D in E kaže na slabo kontrolo bolečine na dan 1 po operaciji. Podrobnejša razvrstitev deležev bolnikov v posameznih skupinah je predstavljena v grafikonu 4.

Pri bolnikih na PCA je bila kontrola bolečine v obeh skupinah dobra. V skupini 1 VAL na dan 1 ni presegel 4 pri nobenem bolniku. V skupini 2 VAL pri dveh bolnikih ni presegel 4, pri enem bolniku pa največ dvakrat, vendar nikoli več kot 7.

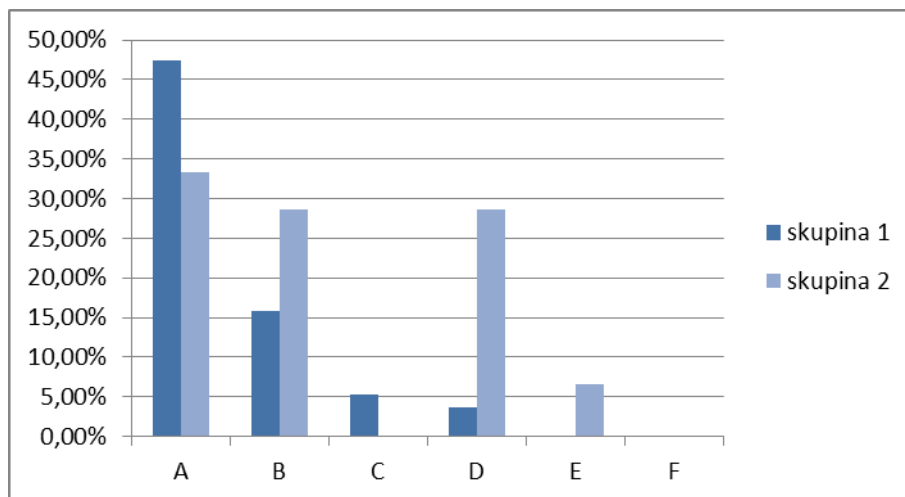
Grafikon 4: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 1.



Na dan 1 po operaciji nismo odkrili statistično značilne razlike v deležih bolnikov v podskupinah "VAL je bil ves dan pod 4" in "VAL ni bil ves dan pod 4" v skupinah 1 in 2 ($X^2(1, N=67)=0,602$, $p=0,438$). Glede na deleže bolnikov v podskupini "VAL je bil ves dan pod 4" v skupini 1 (37,9%) in skupini 2 (28,9%) smo izračunali RR 1,310, 95% CI: 0,663 – 2,591. Iz tega izračuna lahko sklepamo, da terapija v skupini 1 na dan 2 ni značilno bolj učinkovita od terapije v skupini 2.

Ločeno smo primerjali tudi vrednosti VAL pri posameznih tipih operacij. Rezultati so predstavljeni v grafikonih 5 in 6.

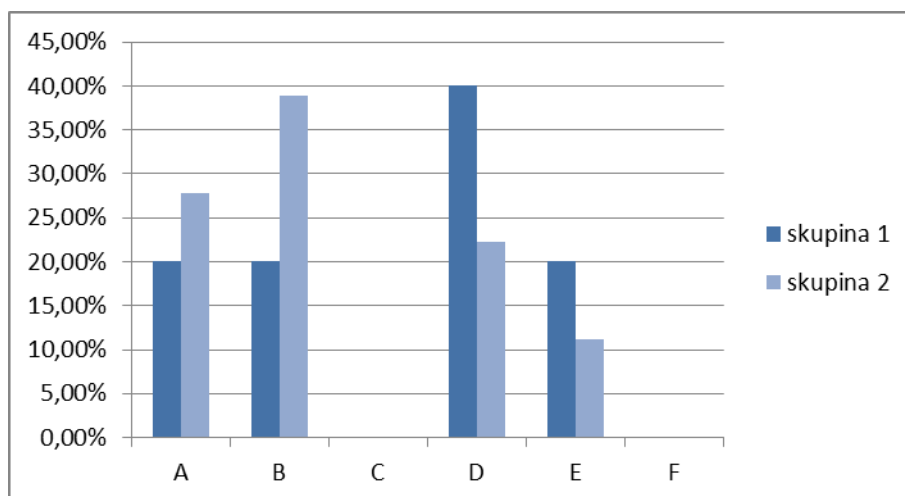
Grafikon 5: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 1 po artroplastikah kolka.



Pri operacijah kolka so bile bolečine na dan 1 manjše v skupini 1, kjer pri več kot 45% bolnikov bolečina ves dan ni presegla VAL vrednosti 4. V skupini 2 je bilo takšnih bolnikov manj kot 35%. Skoraj 30% bolnikov v skupini 2 je imelo bolečino večino dneva med 4 in 7 na VAL, kar je več kot v skupini 1, kjer je bilo takih bolnikov manj kot 5%.

Na dan 1 po popolni artroplastiki kolka nismo odkrili statistično značilne razlike v deležih bolnikov v podskupinah "VAL je bil ves dan pod 4" in "VAL ni bil ves dan pod 4" v skupinah 1 in 2 ($\chi^2(1, N=39)=1,242, p=0,265$).

Grafikon 6: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 1 po artroplastikah kolena.



Pri bolnikih po operaciji kolena je bilo v skupini 1 kar 40% bolnikov, ki so imeli večino dneva bolečine na VAL med 4 in 7. Takih bolnikov je bilo v skupini 2 dobrih 20%. Prav tako je bilo v skupini 1 več bolnikov, ki so občasno presegli VAL 8. V primerjavi s skupino 2, kjer je bilo teh bolnikov dobrih 10%, jih je bilo v skupini 1 kar 20%.

Na dan 1 po popolni artroplastiki kolena nismo odkrili statistično značilne razlike v deležih bolnikov v podskupinah "VAL je bil ves dan pod 4" in "VAL ni bil ves dan pod 4" v skupinah 1 in 2 ($X^2(1, N=28)=0,207, p=0,649$).

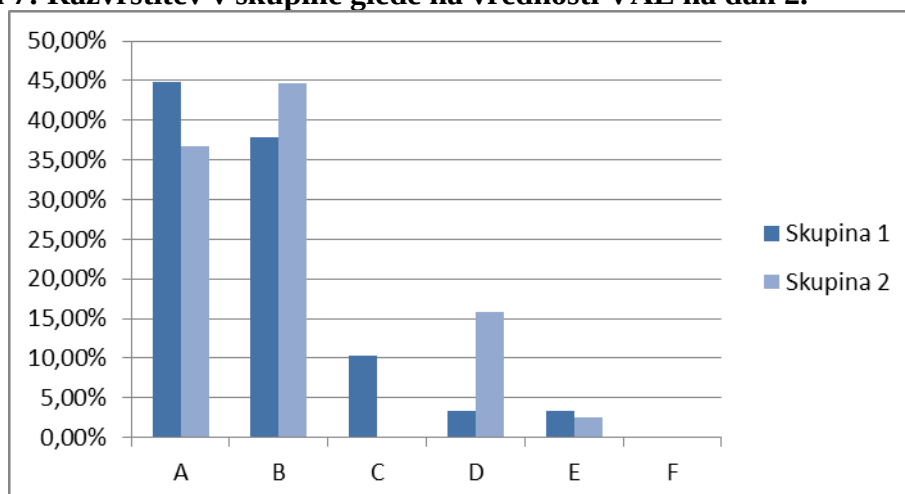
2.3 Dan 2

Bolniki v skupini 1 so na dan 2 začeli prejemati analgetike v obliki tablet in/ali kapsul. Kontrola bolečine je bila pri teh bolnikih boljša, kot pri bolnikih na i.v. analgeziji, kar je razvidno iz grafikona 7. V skupini bolnikov na p.o. analgetikah je bil VAL večino dneva višji kot 4 le pri 7% bolnikov, pri bolnikih na i.v. analgeziji pa je bilo takšnih bolnikov skoraj 18%. Kljub temu pa so bolniki na i.v. analgeziji redkeje presegli VAL vrednosti 8.

Kar 53% bolnikov v skupini 1 je doseglo najvišje vrednosti VAL zjutraj. V skupini 2 je bilo takih bolnikov slabih 6%. To si razlagamo s tem, da je pri bolnikih v skupini 1 preteklo več časa od i.v. analgetika na dan 1 zvečer in časom, ko so na dan 2 dobili p.o. analgetike. Na oddelku namreč zjutraj najprej razdelijo i.v., nato pa še p.o. terapijo, p.o. analgetiki pa potrebujejo tudi več časa, da začnejo delovati. Dopoldne imajo bolniki tudi fizioterapijo, v nekaterih primerih tudi preden dobijo analgetike. Vse to lahko pripelje do tega, da bolniki v jutranjem času dosežejo višje vrednosti VAL.

Pri bolnikih na PCA sta bila v skupini 1 in 2 po dva bolnika z zelo dobro kontrolo bolečine, torej VAL ni nikoli presegel vrednosti 4. V skupini 1 je bil en bolnik v skupini C, v skupini 2 pa je bil en bolnik v skupini B.

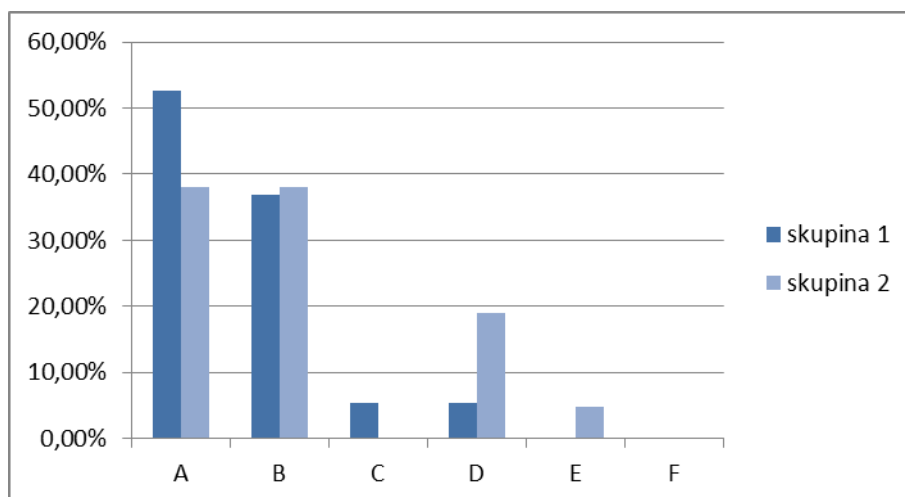
Grafikon 7: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 2.



Na dan 2 po operaciji nismo odkrili statistično značilne razlike v deležih bolnikov v podskupinah "VAL je bil ves dan pod 4" in "VAL ni bil ves dan pod 4" v skupinah 1 in 2 ($X^2(1, N=67)=0,436$, $p=0,509$). Glede na deleže bolnikov v podskupini "VAL je bil ves dan pod 4" v skupini 1 (44,8%) in skupini 2 (36,8%) smo izračunali RR 1,217, 95% CI: 0,681 – 2,173. Iz tega izračuna lahko sklepamo, da terapija v skupini 1 na dan 2 ni značilno bolj učinkovita od terapije v skupini 2.

Ločeno smo primerjali tudi vrednosti VAL pri posameznih tipih operacij. Rezultati so predstavljeni v grafikonih 8 in 9.

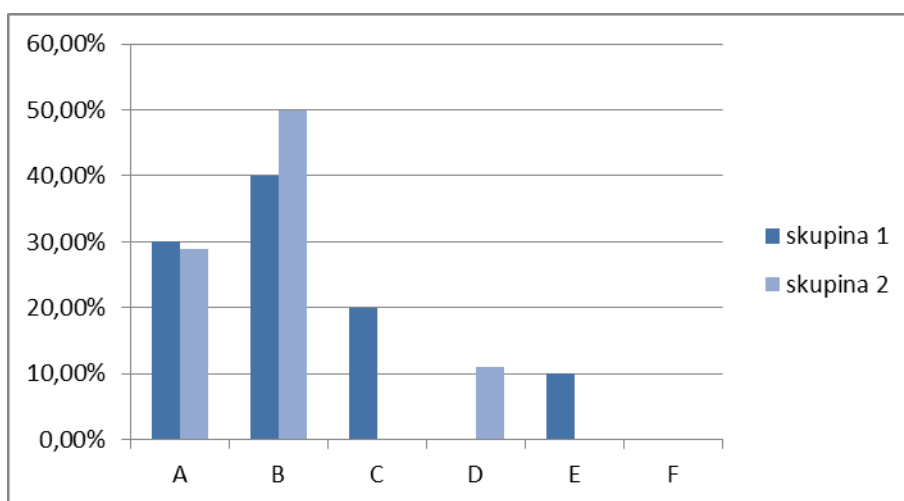
Grafikon 8: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 2 po artroplastikah kolka.



Na dan 2 je imelo okoli 95% bolnikov po operaciji kolka v skupini 1 jakost bolečine na VAL večino dneva manj kot 4, dobrih 50% pa te vrednosti sploh ni preseglo. Le pri manj kot 40% bolnikov v skupini 2 na ta dan bolečina nikoli ni presegla vrednosti VAL 4.

Na dan 2 po popolni artroplastiki kolka nismo odkrili statistično značilne razlike v deležih bolnikov v podskupinah "VAL je bil ves dan pod 4" in "VAL ni bil ves dan pod 4" v skupinah 1 in 2 ($\chi^2(1, N=39)=1,232$, $p=0,267$).

Grafikon 9: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 2 po artroplastikah kolena.



Bolniki v obeh skupinah so na dan 2 po operaciji kolena doživljali podobne jakosti bolečine. V obeh skupinah je bilo okoli 30% bolnikov, pri katerih jakost bolečine glede na VAL ves dan ni presegla 4. Prav tako je bilo v obeh skupinah okoli 10% bolnikov, ki so imeli jakost bolečine glede na vrednost VAL večino dneva med 4 in 7. V skupini 1 je bilo 30% bolnikov, pri katerih je vrednost VAL občasno presegla 8, v skupini 2 pa takih bolnikov ni bilo.

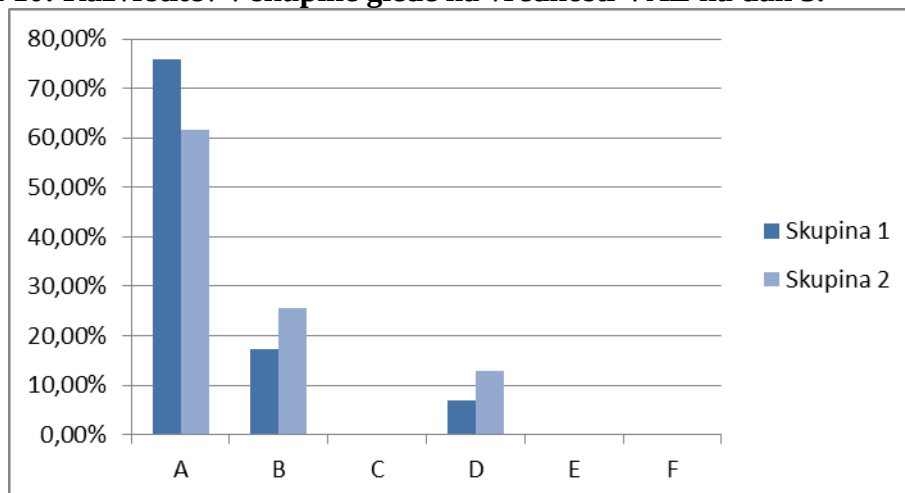
Na dan 2 po popolni artroplastiki kolena nismo odkrili statistično značilne razlike v deležih bolnikov v podskupinah "VAL je bil ves dan pod 4" in "VAL ni bil ves dan pod 4" v skupinah 1 in 2 ($\chi^2(1, N=28)=0,221$, $p=0,638$).

2.4 Dan 3

Na dan 3 pri več kot 75% bolnikov v skupini 1 bolečina ni presegla VAL vrednosti 4. V skupini 2 je bila bolečina ves dan manj kot 4 na VAL pri dobrih 60%. Rezultati so predstavljeni v grafikonu 10.

Na dan 3 je bila situacija pri bolnikih na PCA v obeh skupinah enaka. Od treh bolnikov v vsaki skupini bolečina pri dveh ni presegla vrednosti VAL 4, pri enem pa le občasno, vendar nikoli več kot 7.

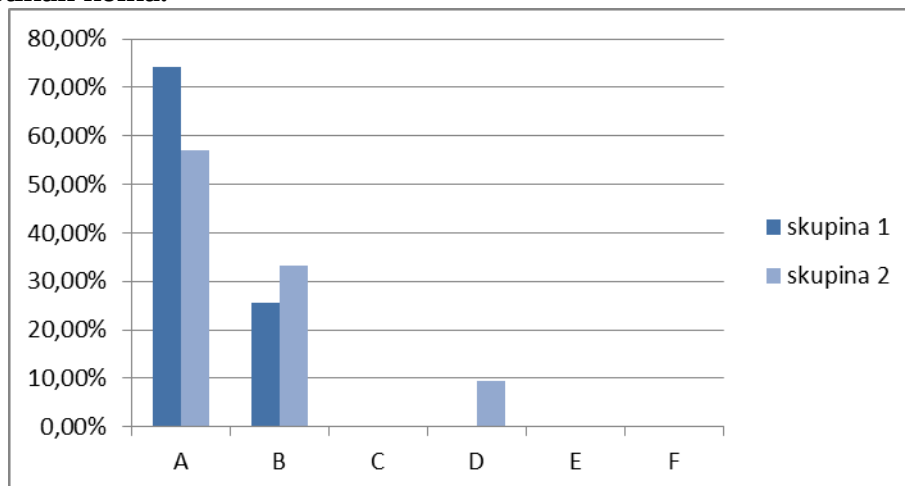
Grafikon 10: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 3.



Na dan 3 po operaciji nismo odkrili statistično značilne razlike v deležih bolnikov v podskupinah "VAL je bil ves dan pod 4" in "VAL ni bil ves dan pod 4" v skupinah 1 in 2 ($X^2(1, N=67)=1,754$, $p=0,185$). Glede na deleže bolnikov v podskupini "VAL je bil ves dan pod 4" v skupini 1 (75,9%) in skupini 2 (60,5%) smo izračunali RR 1,253, 95% CI: 0,902 – 1,741. Iz tega izračuna lahko sklepamo, da terapija v skupini 1 na dan 3 ni značilno manj učinkovita od terapije v skupini 2.

Ločeno smo primerjali tudi vrednosti VAL pri posameznih tipih operacij. Rezultati so predstavljeni v grafikonih 11 in 12.

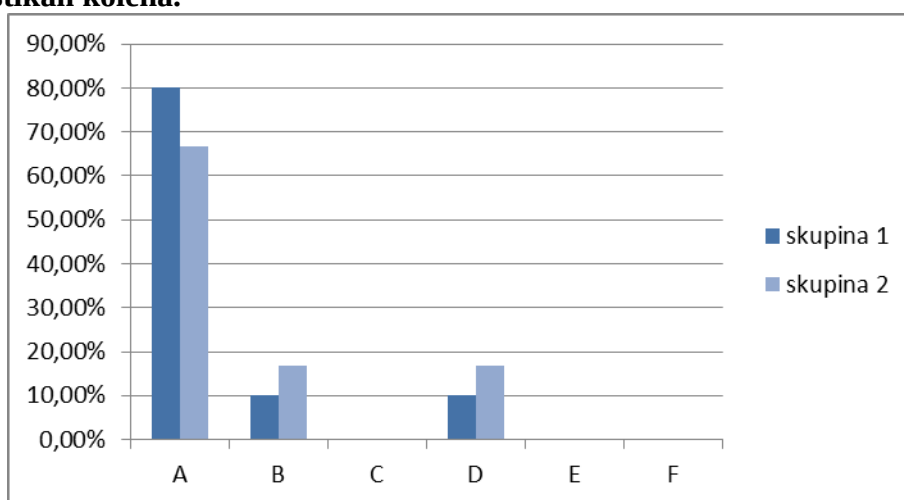
Grafikon 11: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 3 po artroplastikah kolka.



Pri bolnikih po operaciji kolka na dan 3 bolečina več ni presegla vrednosti VAL 4 pri skoraj 75% bolnikov v skupini 1. V skupini 2 je ta delež bolnikov znašal dobrih 55%. V skupini 1 so imeli vsi bolniki VAL vrednost večino dneva nižjo od 4, pri slabih 30% pa je VAL največ dvakrat presegel to vrednost. V skupini 2 je bilo skoraj 10% bolnikov, ki so imeli bolečino cel dan med 4 in 7.

Na dan 2 po popolni artroplastiki kolka nismo odkrili statistično značilne razlike v deležih bolnikov v podskupinah "VAL je bil ves dan pod 4" in "VAL ni bil ves dan pod 4" v skupinah 1 in 2 ($X^2(1, N=39)=1,487, p=0,224$).

Grafikon 12: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 3 po artroplastikah kolena.



Po operaciji kolena je bilo na dan 3 v skupini 1 kar 80% bolnikov, pri katerih VAL vrednost nikoli ni presegla 4. V skupini 2 je bilo takih bolnikov dobrih 65%. Bolnikov, pri katerih je VAL vrednost večino dneva znašala med 4 in 7, je bilo v skupini 1 10%, v skupini 2 pa dobrih 15%.

Na dan 3 po popolni artroplastiki kolena nismo odkrili statistično značilne razlike v deležih bolnikov v podskupinah "VAL je bil ves dan pod 4" in "VAL ni bil ves dan pod 4" v skupinah 1 in 2 ($X^2(1, N=28)=0,560, p=0,454$).

2.5 Dan 4

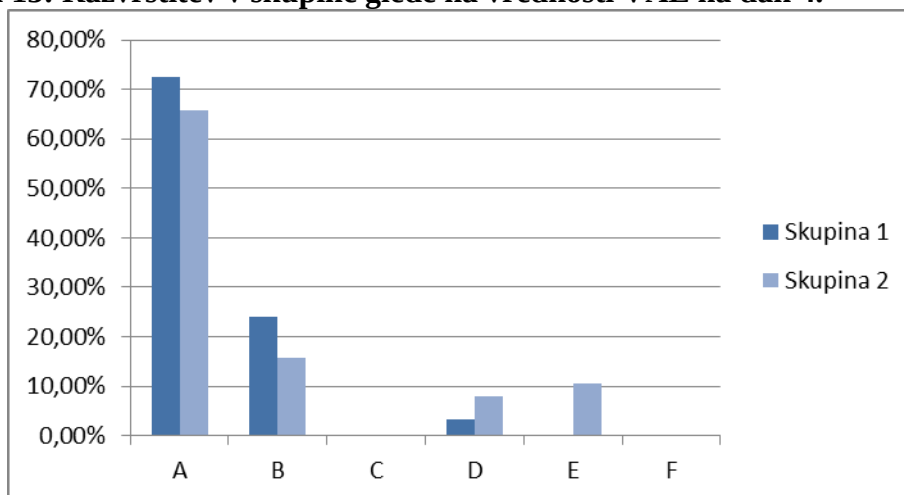
Na dan 4 je v skupini 2 18 (47,4%) bolnikov začelo prejemati p.o. terapijo.

V skupini 1 je bila bolečina na dan 4 le še pri enem bolniku večino dneva večja od VAL vrednosti 4, kar govori o dobri kontroli bolečine pri ostalih bolnikih. Kljub temu je pri

slabih 25% bolečina še vedno občasno presegla VAL vrednost 4, v 70% primerov je to bilo zjutraj. Dobrih 27% bolnikov v skupini 2 je imelo največje vrednosti na VAL zjutraj. Rezultati so predstavljeni v grafikonu 13.

Pri bolnikih na PCA v obeh skupinah VAL od dne 4 naprej več ni presegla vrednosti 4.

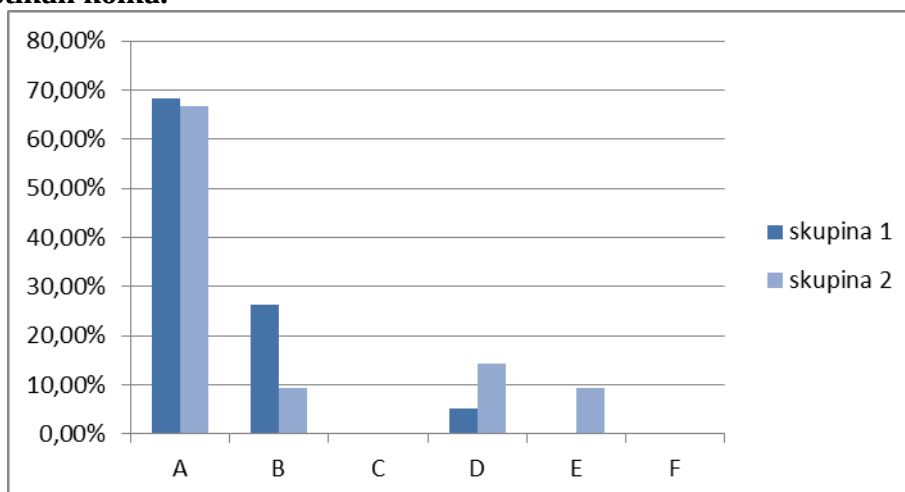
Grafikon 13: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 4.



Na dan 4 po operaciji nismo odkrili statistično značilne razlike v deležih bolnikov v podskupinah "VAL je bil ves dan pod 4" in "VAL ni bil ves dan pod 4" v skupinah 1 in 2 ($X^2(1, N=67)=0,335$, $p=0,562$). Glede na deleže bolnikov v podskupini "VAL je bil ves dan pod 4" v skupini 1 (72,4%) in skupini 2 (65,8%) smo izračunali RR 1,101, 95% CI: 0,798 – 1,517. Iz tega izračuna lahko sklepamo, da terapija v skupini 1 na dan 4 ni značilno manj učinkovita od terapije v skupini 2.

Ločeno smo primerjali tudi vrednosti VAL pri posameznih tipih operacij. Rezultati so predstavljeni v grafikonih 14 in 15.

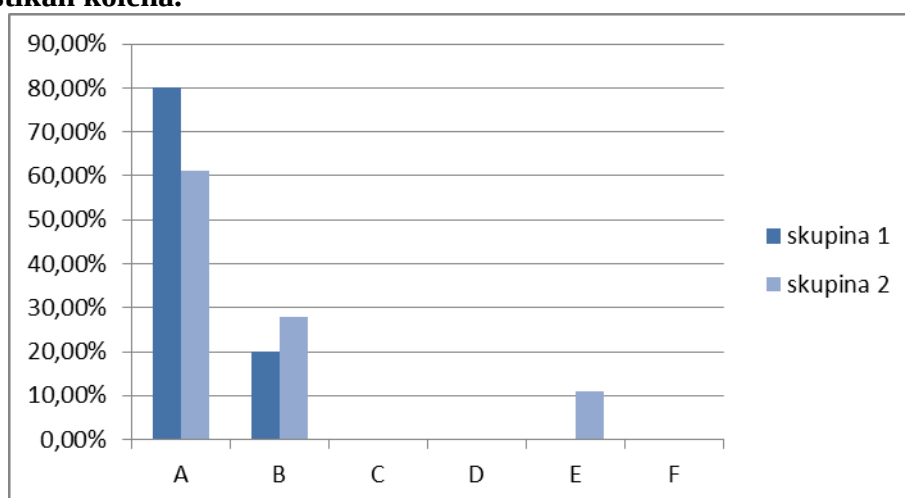
Grafikon 14: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 4 po artroplastikah kolka.



Na dan 4 po operaciji kolka je imelo slabih 70% bolnikov iz vsake skupine jakost bolečine manjšo kot 4 glede na VAL. Dobrih 25% bolnikov v skupini 1 je imelo večino časa jakost bolečine glede na VAL manj kot 4, občasno pa je bolečina dosegla VAL vrednost do 7. V skupini 2 je bilo skoraj 25% bolnikov, ki so imeli VAL ves dan med 4 in 7, nekateri občasno tudi več. Takih bolnikov je bilo v skupini 1 le malo več kot 5%.

Na dan 4 po popolni artroplastiki kolka nismo odkrili statistično značilne razlike v deležih bolnikov v podskupinah "VAL je bil ves dan pod 4" in "VAL ni bil ves dan pod 4" v skupinah 1 in 2 ($X^2(1, N=39)=0,011$, $p=0,915$).

Grafikon 15: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 4 po artroplastikah kolena.



Kar 80% bolnikov po popolni artroplastiki kolena v skupini 1 je na dan 4 čutilo le še blage bolečine, saj VAL pri njih ni presegel 4. Takih bolnikov je bilo v skupini 2 dobrih 60%. V

skupini 2 je bilo več kot 10% bolnikov, ki so imeli vrednosti bolečine v VAL območju med 4 in 7, občasno pa so presegle tudi 8.

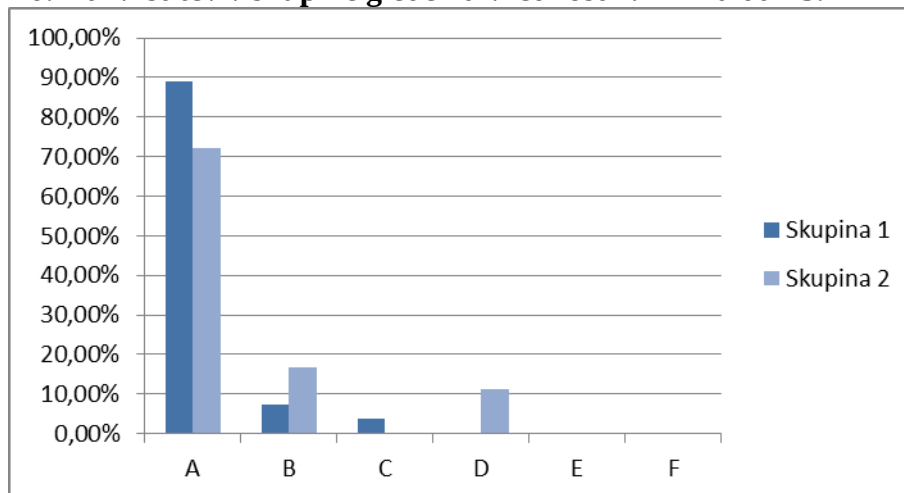
Na dan 4 po popolni artroplastiki kolena nismo odkrili statistično značilne razlike v deležih bolnikov v podskupinah "VAL je bil ves dan pod 4" in "VAL ni bil ves dan pod 4" v skupinah 1 in 2 ($X^2(1, N=28)=1,052$, $p=0,305$).

2.6 Dan 5

Na dan 5 je bilo hospitaliziranih še 63 (94,0%) bolnikov, vključenih v raziskavo. Od tega jih je bilo 27 (93,1%) v skupini 1 in 36 (94,7%) v skupini 2.

Na dan 5 so bili vsi bolniki, vključeni v raziskavo, na p.o. analgetični terapiji. Vsi bolniki v skupini 1 so imeli na ta dan jakost bolečine glede na vrednost VAL večino dneva manjšo kot 4, pri skoraj 90% pa te vrednosti sploh ni presegla. V skupini 2 je še vedno imelo več kot 10% bolnikov jakost bolečine glede na VAL večino dneva več kot 4. Rezultati so predstavljeni v grafikonu 16.

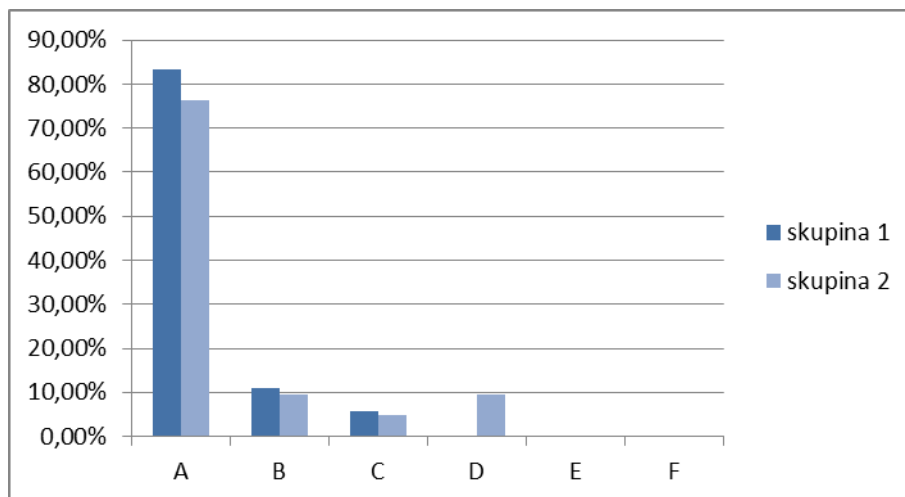
Grafikon 16: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 5.



Na dan 5 po operaciji nismo odkrili statistično značilne razlike v deležih bolnikov v podskupinah "VAL je bil ves dan pod 4" in "VAL ni bil ves dan pod 4" v skupinah 1 in 2 ($X^2(1, N=63)=2,617$, $p=0,106$). Glede na deleže bolnikov v podskupini "VAL je bil ves dan pod 4" v skupini 1 (88,9%) in skupini 2 (72,2%) smo izračunali RR 1,231, 95% CI: 0,966 – 1,569. Iz tega izračuna lahko sklepamo, da terapija v skupini 1 na dan 5 ni značilno manj učinkovita od terapije v skupini 2.

Ločeno smo primerjali tudi vrednosti VAL pri posameznih tipih operacij. Rezultati so predstavljeni v grafikonih 17 in 18.

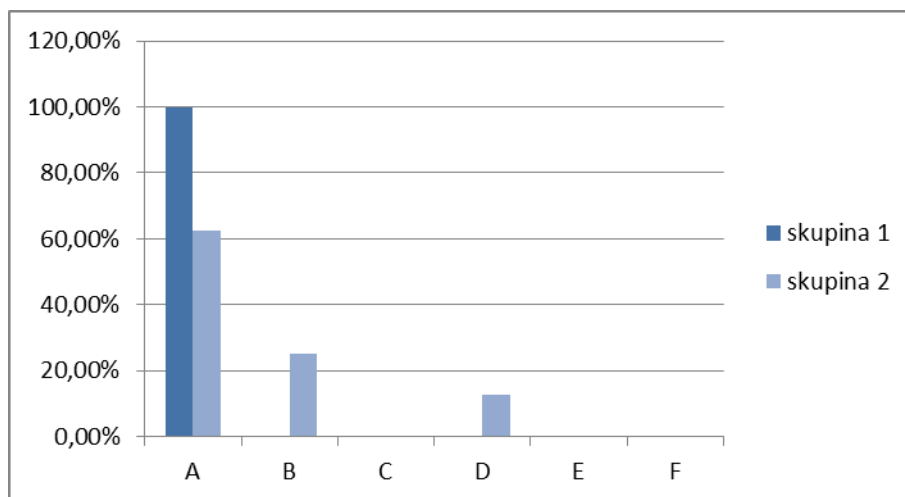
Grafikon 17: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 5 po artroplastiki kolka.



Vsi bolniki v skupini 1 so imeli po popolni artroplastiki kolka bolečine večino dneva manjše kot VAL vrednost 4. Pri dobrih 15% je jakost bolečine občasno preseгла VAL 4, pri dobrih 5% celo čez 8. Bolečine manjše od VAL vrednosti 4 jih je imelo v skupini 2 dobrih 75%, 10% bolnikov pa je imelo bolečino ves dan v območju VAL vrednosti med 4 in 7.

Na dan 5 po popolni artroplastiki kolka nismo odkrili statistično značilne razlike v deležih bolnikov v podskupinah "VAL je bil ves dan pod 4" in "VAL ni bil ves dan pod 4" v skupinah 1 in 2 ($\chi^2(1, N=38)=0,070$, $p=0,791$).

Grafikon 18: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 5 po artroplastiki kolena.



Pri nobenem od bolnikov v skupini 1 po operaciji kolena na dan 5 bolečina na VAL več ni preseгла 4. Takih bolnikov je bilo v skupini 2 dobrih 60%, še vedno pa je bilo v tej skupini dobrih 12% bolnikov, ki so imeli bolečino na VAL večino dneva med 4 in 7.

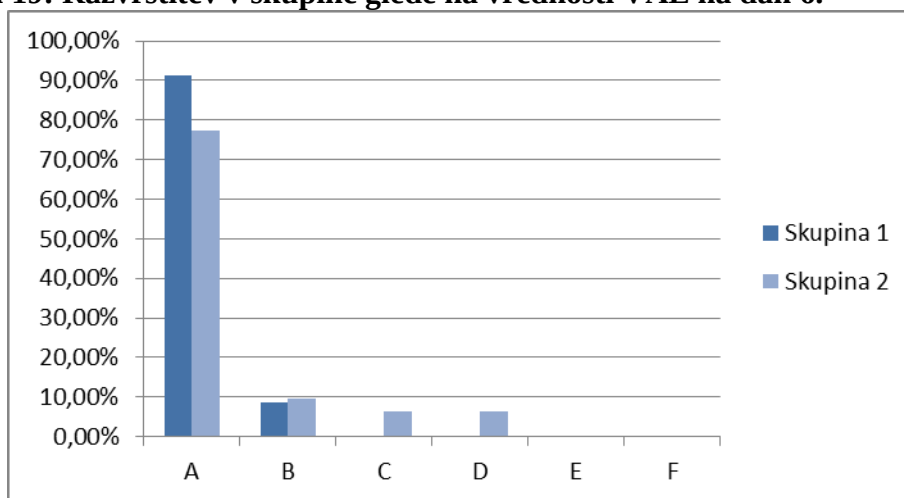
Na dan 5 po popolni artroplastiki kolena je bilo v **skupini 1 statistično značilno več bolnikov v podskupini "VAL je bil ves dan pod 4"** kot v skupini 2 ($X^2(1, N=25)=4,441, p=0,035$).

2.7 Dan 6

Na dan 6 je bilo hospitaliziranih še 54 (80,6%) bolnikov, vključenih v raziskavo. Od tega jih je bilo 23 (79,3%) v skupini 1 in 31 (81,6%) v skupini 2.

Na dan 6 je že več kot 90% bolnikov iz skupine 1 in skoraj 80% bolnikov iz skupine 2 imelo bolečine na VAL ves dan manj kot 4. 40% bolnikov v skupini 2 je doseglo najvišje vrednosti VAL zjutraj. Rezultati so predstavljeni v grafikonu 19.

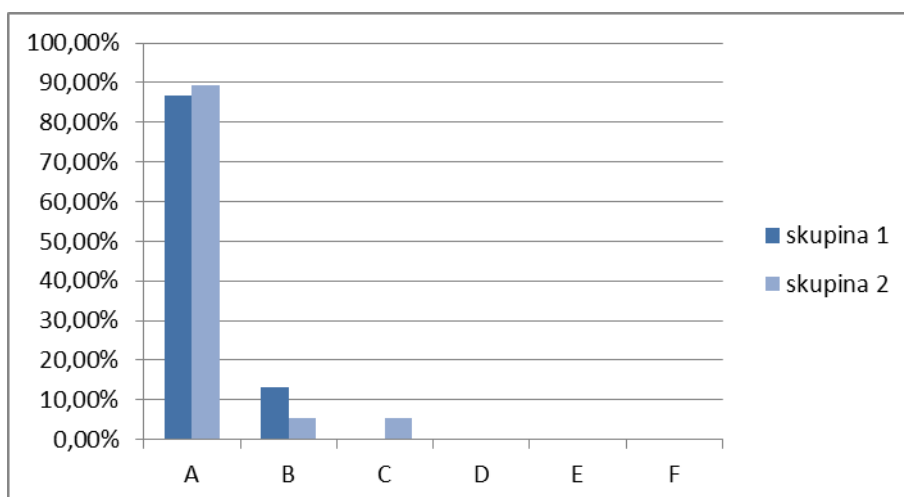
Grafikon 19: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 6.



Na dan 6 po operaciji nismo odkrili statistično značilne razlike v deležih bolnikov v podskupinah "VAL je bil ves dan pod 4" in "VAL ni bil ves dan pod 4" v skupinah 1 in 2 ($X^2(1, N=54)=1,833, p=0,176$). Glede na deleže bolnikov v podskupini "VAL je bil ves dan pod 4" v skupini 1 (91,3%) in skupini 2 (77,4%) smo izračunali RR 1,179, 95% CI: 0,939 – 1,482. Iz tega izračuna lahko sklepamo, da terapija v skupini 1 na dan 6 ni značilno manj učinkovita od terapije v skupini 2.

Ločeno smo primerjali tudi vrednosti VAL pri posameznih tipih operacij. Rezultati so predstavljeni v grafikonih 20 in 21.

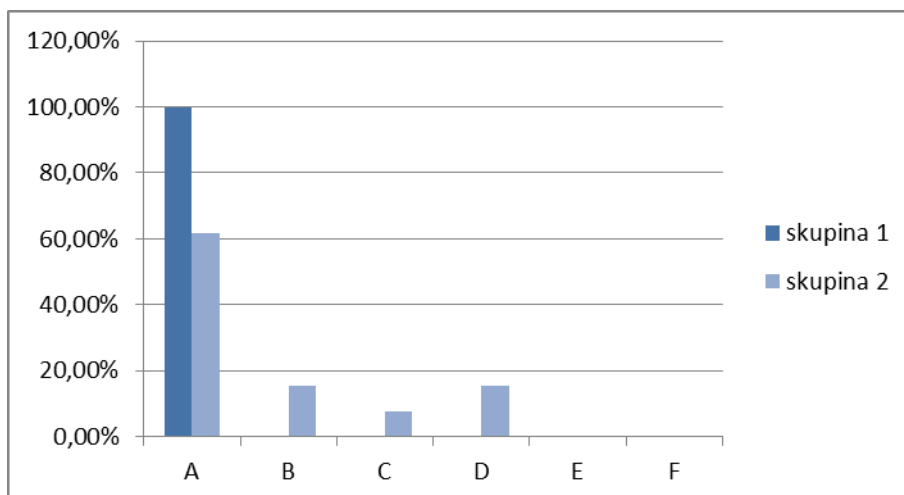
Grafikon 20: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 6 po artroplastiki kolka.



Na dan 6 je bilo pri bolnikih po artroplastiki kolka v obeh skupinah slabih 90% bolnikov, pri katerih bolečina na VAL ves dan ni presegla 4. V skupini 2 je bilo še dobrih 5% bolnikov, pri katerih je bolečina na VAL občasno presegla 8.

Na dan 6 po popolni artroplastiki kolka nismo odkrili statistično značilne razlike v deležih bolnikov v podskupinah "VAL je bil ves dan pod 4" in "VAL ni bil ves dan pod 4" v skupinah 1 in 2 ($\chi^2(1, N=33)=0,038, p=0,846$).

Grafikon 21: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 6 po artroplastiki kolena.



Po popolni artroplastiki kolena v skupini 1 pri nobenem od bolnikov bolečina na VAL več ni presegla 4. V skupini 2 je bilo takih bolnikov okoli 60%, dobrih 15% pa je še vedno večino dneva občutilo bolečino glede na VAL med 4 in 7. Pri dobrih 7% bolnikov v skupini 2 je bolečina na VAL občasno tudi presegla 8.

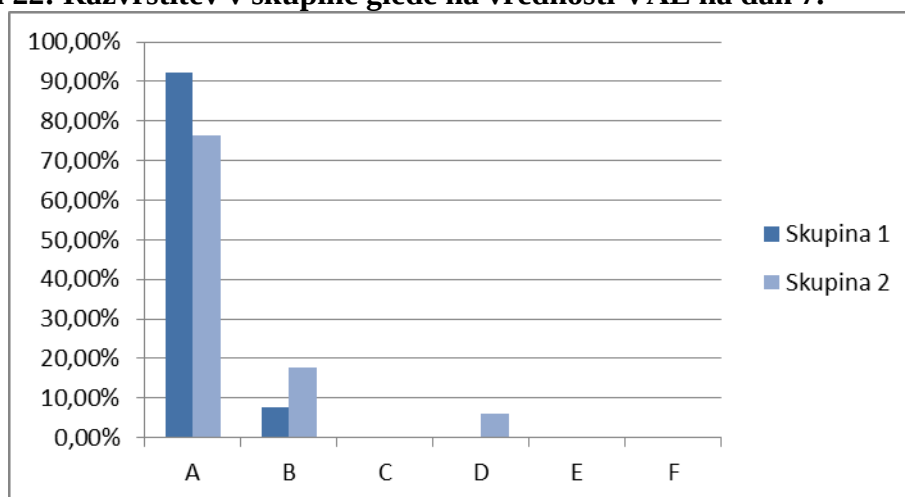
Na dan 6 po popolni artroplastiki kolena je bilo v skupini 1 statistično značilno več bolnikov v podskupini "VAL je bil ves dan pod 4" kot v skupini 2 ($X^2(1, N=21)=4,038, p=0,044$).

2.8 Dan 7

Na dan 7 je bilo hospitaliziranih še 30 (44,8%) bolnikov, vključenih v raziskavo. Od tega jih je bilo 13 (44,8%) v skupini 1 in 17 (44,7%) v skupini 2.

Tudi na dan 7 pri nobenem od vključenih v raziskavo bolečina na VAL ni presegla vrednosti 8, le še 5% bolnikov iz skupine 2 je imelo večino dneva bolečino na VAL višjo od 4. Rezultati so predstavljeni v grafikonu 22.

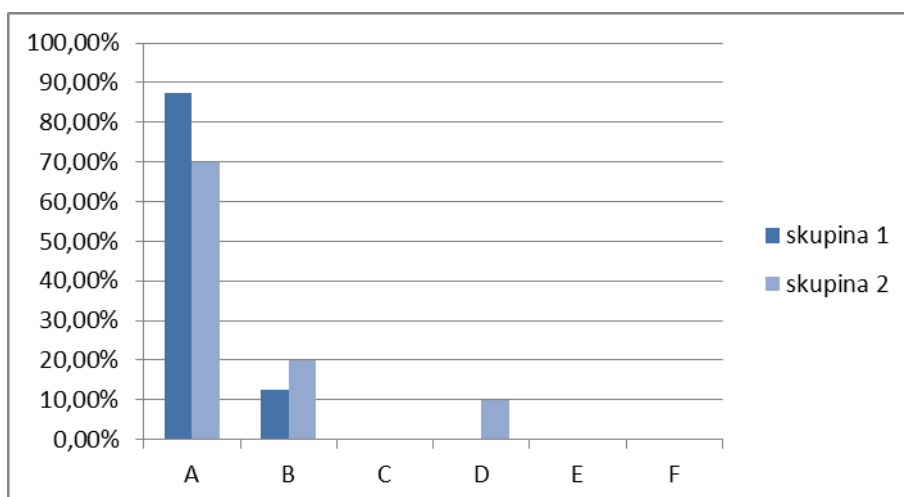
Grafikon 22: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 7.



Na dan 7 po operaciji nismo odkrili statistično značilne razlike v deležih bolnikov v podskupinah "VAL je bil ves dan pod 4" in "VAL ni bil ves dan pod 4" v skupinah 1 in 2 ($X^2(1, N=30)=1,330, p=0,249$). Glede na deleže bolnikov v podskupini "VAL je bil ves dan pod 4" v skupini 1 (92,3%) in skupini 2 (76,5%) smo izračunali RR 1,207, 95% CI: 0,888 – 1,641. Iz tega izračuna lahko sklepamo, da terapija v skupini 1 na dan 7 ni značilno manj učinkovita od terapije v skupini 2.

Ločeno smo primerjali tudi vrednosti VAL pri posameznih tipih operacij. Rezultati so predstavljeni v grafikonih 23 in 24.

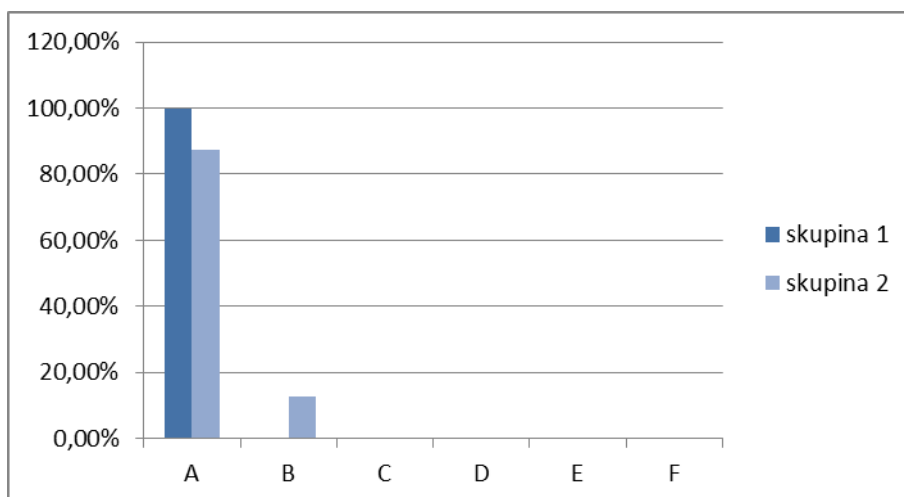
Grafikon 23: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 7 po artroplastiki kolka.



Pri skoraj 90% bolnikov iz skupine 1 bolečina na VAL več ni presegla 4, pri dobrih 10% pa je bila ta vrednost presežena le občasno. V skupini 2 je imelo 70% bolnikov bolečino na VAL cel dan manjšo kot 4, pri 20% je bila ta vrednost le občasno presežena, 10% pa jih je še vedno imelo bolečine večino dneva med 4 in 7 na VAL.

Na dan 7 po popolni artroplastiki kolka nismo odkrili statistično značilne razlike v deležih bolnikov v podskupinah "VAL je bil ves dan pod 4" in "VAL ni bil ves dan pod 4" v skupinah 1 in 2 ($\chi^2(1, N=17)=1,022, p=0,312$).

Grafikon 24: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 7 po artroplastiki kolena.



Po operaciji kolena bolniki v skupini 1 na dan 7 niso čutili bolečine višje od VAL vrednosti 4. Takih bolnikov je bilo v skupini 2 slabih 90%, pri dobrih 10% pa je bolečina le občasno presegla to vrednost.

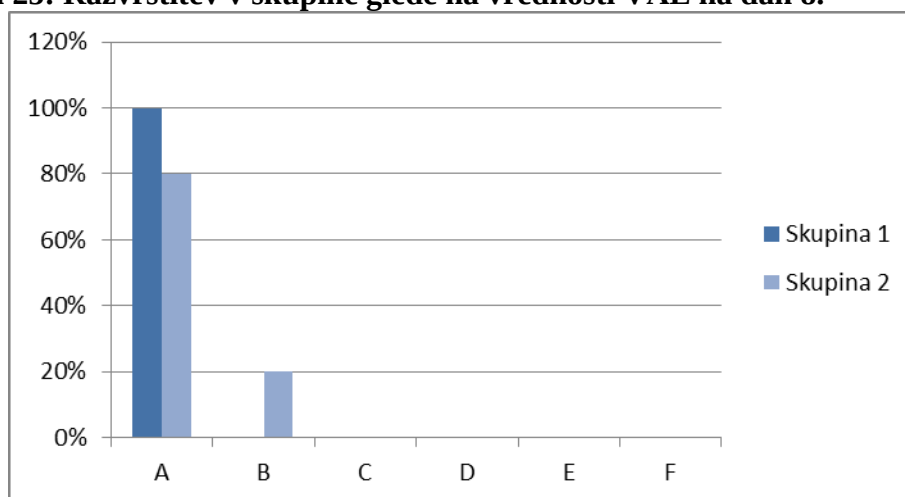
Na dan 7 po popolni artroplastiki kolena nismo odkrili statistično značilne razlike v deležih bolnikov v podskupinah "VAL je bil ves dan pod 4" in "VAL ni bil ves dan pod 4" v skupinah 1 in 2 ($X^2(1, N=13)=0,677, p=0,411$).

2.9 Dan 8

Na dan 8 je bilo hospitaliziranih še 8 (11,9%) bolnikov, vključenih v raziskavo. Od tega so bili 3 (10,3%) v skupini 1 in 5 (13,2%) v skupini 2.

Na dan 8 bolečina na VAL pri nobenem bolniku v skupini 1 ni več presegla 4. V skupini 2 je bolečina na VAL vsaj občasno presegla 4 pri skoraj 20% bolnikov. Rezultati so predstavljeni v grafikonu 25.

Grafikon 25: Razvrstitev v skupine glede na vrednosti VAL na dan 8.



Na dan 8 po operaciji nismo odkrili statistično značilne razlike v deležih bolnikov v podskupinah "VAL je bil ves dan pod 4" in "VAL ni bil ves dan pod 4" v skupinah 1 in 2 ($X^2(1, N=8)=0,686, p=0,408$). Glede na deleže bolnikov v podskupini "VAL je bil ves dan pod 4" v skupini 1 (100,0%) in skupini 2 (80,0%) smo izračunali RR 1,250, 95% CI: 0,806 – 1,938. Iz tega izračuna lahko sklepamo, da terapija v skupini 1 na dan 8 ni značilno manj učinkovita od terapije v skupini 2.

Ločeno smo primerjali tudi vrednosti VAL pri posameznih tipih operacij. Nobeden od vključenih bolnikov po operaciji kolka več ni čutil bolečin na VAL večjih od 4. Edina bolnika, ki sta bila po operaciji kolena na dan 8 še hospitalizirana, sta imela bolečine manjše od VAL 4. Pri bolniku v skupini 1 bolečina na VAL več ni presegla 4, pri bolniku v skupini 2 pa le enkrat, vendar ne za več kot 7.

Na dan 8 po popolni artroplastiki kolka nismo odkrili statistično značilne razlike v deležih bolnikov v podskupinah "VAL je bil ves dan pod 4" in "VAL ni bil ves dan pod 4" v skupinah 1 in 2 ($X^2(1, N=6)=.$).

Na dan 8 po popolni artroplastiki kolena nismo odkrili statistično značilne razlike v deležih bolnikov v podskupinah "VAL je bil ves dan pod 4" in "VAL ni bil ves dan pod 4" v skupinah 1 in 2 ($X^2(1, N=2)=2,000, p=0,157$).

2.10 PREDLOGI ZA USPEŠNEJŠE LAJŠANJE POOPERATIVNE BOLEČINE

Jakost bolečine pri nobenem bolniku ni bila ves čas hospitalizacije manj kot 4, saj je vsaj na dan operacije to vrednost občasno presegla. Glede na to, da sta popolna artroplastika kolka in kolena veliki ortopedski operaciji, je temu primerna tudi jakost pooperativne bolečine. Za uspešno lajšanje le te je potrebno stalno spremljanje bolnika in dobro sodelovanje med zdravnikom, medicinsko sestro in farmacevtom. Sklepamo, da bi pri rednejšem merjenju bolečine po aplikaciji analgetikov dosegli boljšo kontrolo bolečine, saj bi lahko v primeru močnejših bolečin le to takoj ustrezno lajšali. Tudi bolnike bi bilo treba spodbuditi, da bi v primeru naraščanja jakosti bolečine o tem sami obvestili sestre in tako prejeli analgetik.

Kljub temu, da je bilo število bolnikov, ki so prejeli močni opioid preko PCA črpalke majhno, se v primerjavi z ostalimi pri teh bolnikih kaže bolj učinkovita kontrola bolečine.

Večina bolnikov je imela na dan prehoda na p.o. analgezijo (dan 2) najhujše bolečine zjutraj. Najbolj verjeten razlog je daljši čas med i.v. odmerkom dan prej in jutranjim odmerkom analgetikov na dan prehoda na p.o..

Za rešitev tega problema predlagamo:

- da bi bolniki pozno zvečer na dan 1 ali zgodaj zjutraj na dan 2 (ko/če začne jakost bolečine naraščati) prejeli i.v. analgetik (najbolje paracetamol) in tako brez hujših bolečin pričakali dan 2, torej dan, ko začnejo prejemati p.o. analgetike ali
- da bi bolniki na dan 2 dovolj zgodaj zjutraj prejeli p.o. analgetike (deljenje p.o. terapije pred i.v. terapijo).

3. PREDPISOVANJE OPIOIDNIH ANALGETIKOV

Zaradi hudih bolečin so vsi bolniki prejeli tako neopioidne kot opioidne analgetike.

Preglednica XII: Deleži bolnikov, ki so še prejeli opioidne analgetike.

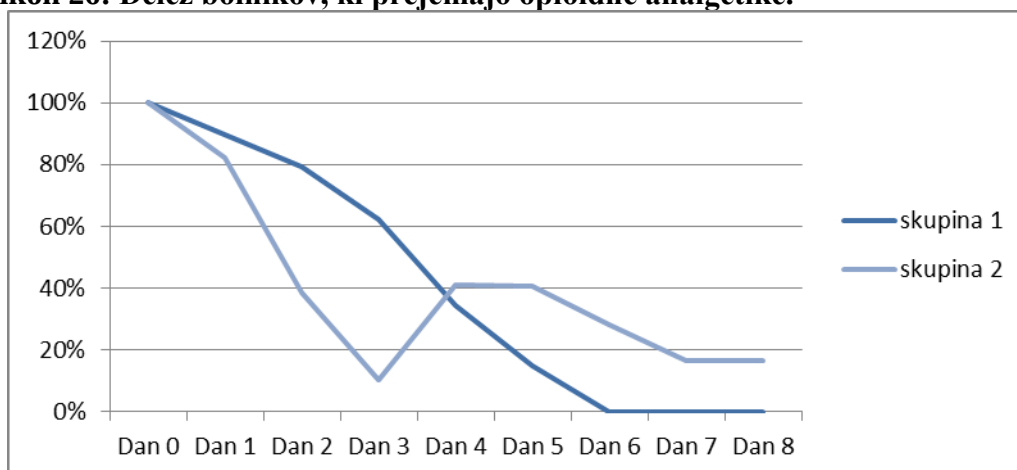
	Skupina 1		Skupina 2	
	Delež	Odstotek	Delež	Odstotek
Dan 0	29/29	100%	39/39	100%
Dan 1	26/29	89,7%	32/39	82,1%
Dan 2	23/29	79,3%	15/39	38,5%
Dan 3	18/29	62,1%	4/39	10,3%
Dan 4	10/29	34,5%	16/39	41,0%
Dan 5	4/27	14,8%	15/37	40,5%
Dan 6	0/23	0%	9/32	28,1%
Dan 7	0/13	0%	3/18	16,7%
Dan 8	0/3	0%	1/6	16,7%

Zaradi neželenih učinkov smo svetovali ukinitve opioidnih analgetikov takoj, ko so za lajšanje bolečine zadoščali neopioidni analgetiki.

Delež bolnikov, ki so še prejeli opioidne analgetike, v skupini 1 po dnevih pada. Od dne 6 naprej nobeden od bolnikov v skupini 1 več ni prejel opioidnih analgetikov. V skupini 2 odstotek bolnikov v prvih dneh po operaciji strmo pade, nato pa se v dneh 4 in 5 ponovno zviša. Takrat so bolniki prešli na p.o. analgetike, predpisan pa so dobili tudi opioidni analgetik s podaljšanim delovanjem. Ta delež okoli 6 in 7 dne pade zaradi manjših bolečin in manjše potrebe po tako močnih analgetikih in odhoda bolnikov v domačo oskrbo. Rezultati so predstavljeni tudi v grafikonu 26.

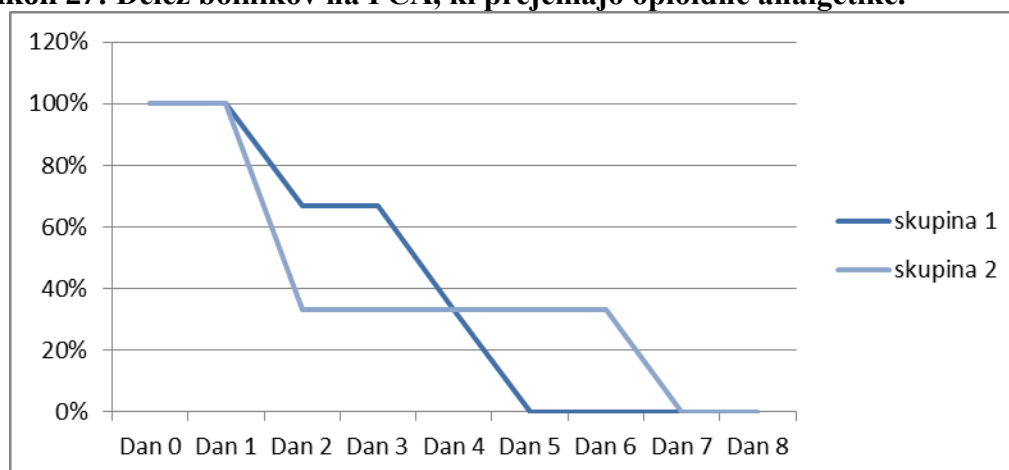
Na dan 2 in 3 po operaciji je med skupinama velika razlika v deležu bolnikov, ki še prejemajo opioidne analgetike. Veliko več bolnikov v skupini 1 je na dan 2 in 3 še prejemalo opioidne analgetike, medtem ko je bilo takih bolnikov v skupini 2 malo. Kljub temu, da ta dva dni ni bilo statistično značilnih razlik v vrednosti VAL med skupinama, so imeli bolniki v skupini 1 manj bolečin. Bolečine so na dan 2 in 3 še dokaj močne, zato je pomembno lajšanje bolečin z opioidnimi analgetiki, če neopioidna analgezija ne zadošča.

Grafikon 26: Delež bolnikov, ki prejemajo opioidne analgetike.



Nihče od bolnikov na PCA črpalki ni prejemal opioidnih analgetikov več kot 7 dni. V skupini 1 nobeden od bolnikov na PCA ni prejemal opioidov dlje, kot do dneva 4, v skupini 2 pa je en bolnik prejemal opioide do dne 6 po operaciji.

Grafikon 27: Delež bolnikov na PCA, ki prejemajo opioidne analgetike.



4. NEŽELENI UČINKI

Neželeni učinki, ki so se v času hospitalizacije najpogosteje pojavili, so bili slabost, bruhanje, hipotenzija, zaprtje in omotica.

4.1 Dan operacije

Največ neželenih učinkov je bilo na dan operacije. Le ti so lahko posledica operacije in stresa za telo ali pa aplikacije zdravil (anestetikov, analgetikov, antibiotikov). Točen vzrok pojava določenih NU je zato težko določiti.

Preglednica XIII: Prisotnost NU na dan operacije.

	Skupina 1	Skupina 2
Hipotenzija	2/29 (6,9%)	5/39 (12,8%)
Slabost	4/29 (13,8%)	2/39 (5,1%)
Bruhanje	2/29 (6,9%)	1/39 (2,6%)
Skupno	6/29 (20,7%)	7/39 (17,9%)

Bolniki med operacijo izgubijo veliko krvi, zato jih ima večina po operaciji še nekaj časa nižji krvni tlak. Znižanje krvnega tlaka smo kot neželen učinek analgetikov šteli v primeru, da se je krvni tlak znižal pod 100/70mmHg približno eno uro po aplikaciji katerega od analgetikov, kasneje pa je spet narasel nad to vrednost. Do hipotenzije je največkrat prišlo po aplikaciji piritramida (v 5 od 7 primerov oz. 71,4%). V enem primeru je prišlo do hipotenzije po aplikaciji metamizola, v drugem pa po aplikaciji paracetamola. Drugi najpogostejši NU na dan operacije je bila slabost, ki je v polovici primerov pripeljala do bruhanja.

Na dan operacije med skupinama nismo odkrili statistično značilnih razlik v pogostosti pojavljanja neželenih učinkov ($X^2(3, N=67)=2,714, p=0,438$).

Pri bolnikih na PCA v skupini 1 so bili neželeni učinki prisotni pri 2 bolnikih (66,7%), pri obeh je bila prisotna slabost, pri enem še bruhanje. Pri bolnikih na PCA v skupini 2 na dan operacije neželenih učinkov nismo zasledili.

4.2 Dan 1

Na dan 1 so bili neželeni učinki redkejši (preglednica XIV).

Preglednica XIV: Prisotnost NU na dan 1

	Skupina 1	Skupina 2
Slabost	2/29 (6,9%)	3/39 (7,7%)
Bruhanje	1/29 (3,4%)	3/39 (7,7%)
Omotica	1/29 (3,4%)	1/39 (2,6%)
Zmedenost	0/29 (0%)	1/39 (2,6%)
Skupno	3/29 (10,3%)	5/39 (12,8%)

Najpogostejši NU na dan 1 je bila slabost, ki je pri štirih bolnikih povzročila tudi bruhanje. Vzrok za slabost je lahko aplikacija analgetikov, pogosta pa je bila tudi slabost po aplikaciji antibiotikov, katerega zadnji odmerek dobijo zjutraj na dan 1 po operaciji. Omotica in zmedenost sta verjetno neželena učinka opioidnih analgetikov.

Na dan 1 po operaciji med skupinama nismo odkrili statistično značilnih razlik v pogostosti pojavljanja neželenih učinkov ($\chi^2(4, N=67)=1,472, p=0,832$).

Pri bolnikih na PCA je bila v skupini 1 prisotna slabost pri 2 bolnikih (66,7%), pri enem tudi bruhanje (33,3%). Pri bolnikih na PCA v skupini 2 neželenih učinkov na dan 1 nismo zasledili.

4.3 Dan 2

Preglednica XV: Prisotnost NU na dan 2

	Skupina 1	Skupina 2
Slabost	2/29 (6,9%)	1/39 (2,6%)
Omotica	2/29 (6,9%)	1/39 (2,6%)
Skupno	4/29 (13,8%)	2/39 (5,1%)

Na dan 2 sta bila v enakih delih prisotna slabost in omotica, oba sta bila bolj pogosta v skupini 1. Na dan 2 po operaciji med skupinama nismo odkrili statistično značilnih razlik v pogostosti pojavljanja neželenih učinkov ($\chi^2(2, N=67)=1,468, p=0,480$).

Na dan 2 je bila pri bolnikih na PCA v skupini 1 slabost prisotna pri enem bolniku (33,3%), v skupini 2 neželenih učinkov ni bilo.

4.4 Dan 3

Neželenih učinkov na dan 3 je bilo več kot na dan 1 in 2, saj je zaradi uporabe opioidnih analgetikov prihajalo do zaprtja. Pri bolnikih smo zabeležili zaprtje kot NU tisti dan, ko so bili zadnji dan zaprti.

Preglednica XVI: Prisotnost NU na dan 3

	Skupina 1	Skupina 2
Slabost	1/29 (3,4%)	0/39 (0%)
Omotica	1/29 (3,4%)	0/39 (0%)
Zaprtje	1/29 (3,4%)	5/39 (12,8%)
Glavobol	1/29 (3,4%)	0/39 (0%)
Skupno	4/29 (13,8%)	5/39 (12,8%)

Zaprtje, ki je NU opioidnih analgetikov, v skupini 1 ni bilo tako pogosto, saj so bolniki opioid v večini primerov dobili v kombinaciji z opioidnim antagonistom naloksonom. V skupini 1 so se pojavili še drugi neželeni učinki; omotica in glavobol sta bila verjetno

neželen učinek opioida (po ukinitvi opioidnega analgetika teh NU več ni bilo). V skupini 2 je bil edini neželeni učinek zaprtje, ki je najverjetneje posledica opioidnih analgetikov.

Možni razlog večjega deleža neželenih učinkov v skupini 1 na dan 2 in 3 je lahko večji delež bolnikov, ki so prejeli opioid. To teorijo podpira dejstvo, da v naslednjih dneh, ko se je delež bolnikov na opioidnih analgetikih v skupini 1 zmanjšalo, neželenih učinkov v skupini 1 skoraj nismo zasledili. Kljub temu med skupinama nismo odkrili statistično značilne razlike v pogostosti pojava neželenih učinkov, saj bi za dokaz statistične razlike potrebovali večji vzorec bolnikov.

Na dan 3 po operaciji med skupinama nismo odkrili statistično značilnih razlik v pogostosti pojavljanja neželenih učinkov ($\chi^2(4, N=67)=5,663, p=0,226$)

Na dan 3 pri bolnikih na PCA v skupini 1 neželenih učinkov ni bilo, v skupini 2 pa je bilo pri enem bolniku prisotno zaprtje.

4.5 Dan 4

Na dan 4 v skupini 1 nismo zasledili pojava NU. V skupini 2 so bili NU prisotni pri 4 bolnikih (10,3%): pri treh bolnikih (7,7%) je bilo prisotno zaprtje in pri enem bolniku (2,6%) slabost.

Na dan 4 po operaciji med skupinama nismo odkrili statistično značilnih razlik v pogostosti pojavljanja neželenih učinkov ($\chi^2(2, N=67)=3,246, p=0,197$)

Pri bolnikih na PCA od dne 4 naprej neželeni učinki več niso bili prisotni.

4.6 Dan 5

Na dan 5 v skupini 1 nismo zasledili pojava NU. V skupini 2 so bili NU prisotni pri 4 bolnikih (10,8%): pri dveh je bila prisotna slabost (5,4%) in tudi bruhanje (5,4%), pri enem zaprtje (2,7%) in pri enem kožni izpuščaj (2,7%).

Na dan 5 po operaciji med skupinama nismo odkrili statistično značilnih razlik v pogostosti pojavljanja neželenih učinkov ($\chi^2(3, N=55)=2,876, p=0,411$)

4.7 Dan 6

Na dan 6 sta po en bolnik iz vsake skupine bruhal.

Na dan 6 po operaciji med skupinama nismo odkrili statistično značilnih razlik v pogostosti pojavljanja neželenih učinkov ($X^2(1, N=32)=0,034, p=0,854$)

4.8 Dan 7 in 8

Na dan 7 in 8 neželenih učinkov nismo zasledili.

5. DOLŽINA HOSPITALIZACIJE IN PREHOD NA P.O. ANALGETIKE

Bolniki v obeh skupinah so bili v povprečju hospitalizirani okoli 7,5 dni. Dolžino hospitalizacije smo šteli od dneva operacije (1. dan) do dneva odpusta. Povprečje dni hospitalizacije je bilo v skupini 1 nekoliko manjše (0,4 dneva), medtem ko je mediana v obeh skupinah enaka (7 dni).

Preglednica XVII: Dolžina hospitalizacije

		Povprečje (dni)	Mediana (dni)	Razpon (dni)
Skupina 1	Skupno	7,2	7	5 - 9
	Zamejava kolka	7,2	7	5 - 9
	Zamenjava kolena	7,3	7,5	5 - 8
	Bolniki s PCA	7,3	8	5 - 9
Skupina 2	Skupno	7,6	7	5 - 13
	Zamejava kolka	8,0	7	6 - 13
	Zamenjava kolena	7,1	7	5 - 9
	Bolniki s PCA	7	7	6 - 8

Skupina 1 ($7,21 \pm 1,01$ dni) in skupina 2 ($7,58 \pm 1,62$ dni) se statistično značilno ne razlikujeta glede na dolžino hospitalizacije bolnikov ($t(65)=-1,150, p=0,250$). Prav tako ni statistično značilnih razlik v dolžini hospitalizacije med skupinama pri primerjavi posameznega tipa operacije.

Bolniki v skupini 1 so prešli na p.o. analgetike na dan 2 po operaciji, bolniki v skupini 2 pa na dan 4 ali 5 po operaciji. V povprečju je bil prehod 4,6 dni po operaciji, mediana 5 dni, razpon 4 – 7 dni.

Pri bolnikih na PCA črpalkah je bil čas hospitalizacije v skupini 1 krajši le za 0,1 dneva, mediana pa je bila pri bolnikih na PCA večja za 1 dan. V skupini 2 je bil čas hospitalizacije pri bolnikih na PCA manjši za 0,6 dneva, mediana pa je bila enaka.

Bolnike smo spremljali najkasneje do dne 8 po operaciji oz. 9 dni. Trije bolniki v skupini 2 (7,7%) so bili hospitalizirani dlje kot 9 dni. Pri dveh bolnikih je bil razlog slabše celjenje rane, pri enem pa težave z dihanjem.

6. STROŠEK PROTIBOLEČINSKE TERAPIJE

Rezultati so predstavljeni v preglednici XVIII. Strošek protibolečinske terapije na bolnika je bil v skupini 1 v povprečju za skoraj 10€ manjši, kot v skupini 2. Protibolečinsko zdravljenje v skupini 1 je bilo tako povprečno 33,9% cenejše, kot v skupini 2. Manjša razlika je bila v primeru zamenjav kolka, kjer je bil strošek v skupini 1 manjši za 7,4€. V tem primeru je bilo zdravljenje v skupini 1 ugodnejše za 27,8%. Največja razlika je pri bolnikih po zamenjavi kolen, kjer je bila razlika med povprečji skupin kar 12,6€ na bolnika, kar pomeni, da je bila protibolečinska terapija pri bolnikih v skupini 1 ugodnejša za kar 41,6%.

V računanje stroška protibolečinske terapije smo všteli uporabljen material, potreben za aplikacijo i.v. analgetikov (brizge, igle, sistemi, fiziološka raztopina). Všteli nismo antiemetikov, ki so predpisani pri terapiji z i.v. opioidi in odvajal, ki jih bolniki na i.v. opioidih pogosto potrebujejo zaradi pojava zaprtja. Le ti še podražijo dolgotrajno i.v. terapijo. Prav tako je treba upoštevati dejstvo, da i.v. raztopine pripravljajo diplomirane medicinske sestre, p.o. terapijo pa delijo sestre s srednješolsko izobrazbo. Ta del je težko stroškovno ovrednotiti, je pa vsekakor pomemben vidik pri delu na oddelku.

Vidimo lahko tudi razliko v najcenejšem in najdražjem protibolečinskem zdravljenju. Najnižji strošek protibolečinske terapije je v skupini 1 za skoraj 4€ nižji, kot v skupini 2. Razlika v najvišjem strošku je veliko večja; v skupini 1 je le ta za več kot 21€ nižji, kot v skupini 2.

Primerjava stroška protibolečinske terapije je pokazala statistično značilno razliko med skupino 1 ($18,69 \pm 4,42$ €) in skupino 2 ($28,14 \pm 7,34$ €), $t(65) = -6,533$, $p = 0,000$.

Preglednica XVIII: Strošek protibolečinske terapije

		Povprečje (€)	Mediana (€)	Razpon (€)
Skupina 1	Skupno	18,7	18,1	9,6 – 30,4
	Zamenjava kolka	19,2	18,1	9,6 – 30,4
	Zamenjava kolena	17,7	16,8	13,2 – 22,1
	Bolniki s PCA	16,4	16,9	14,3 – 18,1
Skupina 2	Skupno	28,3	27,9	13,3 – 51,7
	Zamenjava kolka	26,6	24,0	16,2 – 36,5
	Zamenjava kolena	30,3	31,0	13,3 – 51,7
	Bolniki s PCA	20,3	20,1	16,4 – 24,4

Strošek protibolečinske terapije pri bolnikih na PCA je bil pri obeh skupinah manjši od povprečja skupine. Največja razlika je v skupini 2, kjer je bilo zdravljenje pri bolnikih na PCA za kar 8€ oz. skoraj 30% cenejše kot povprečje skupine.

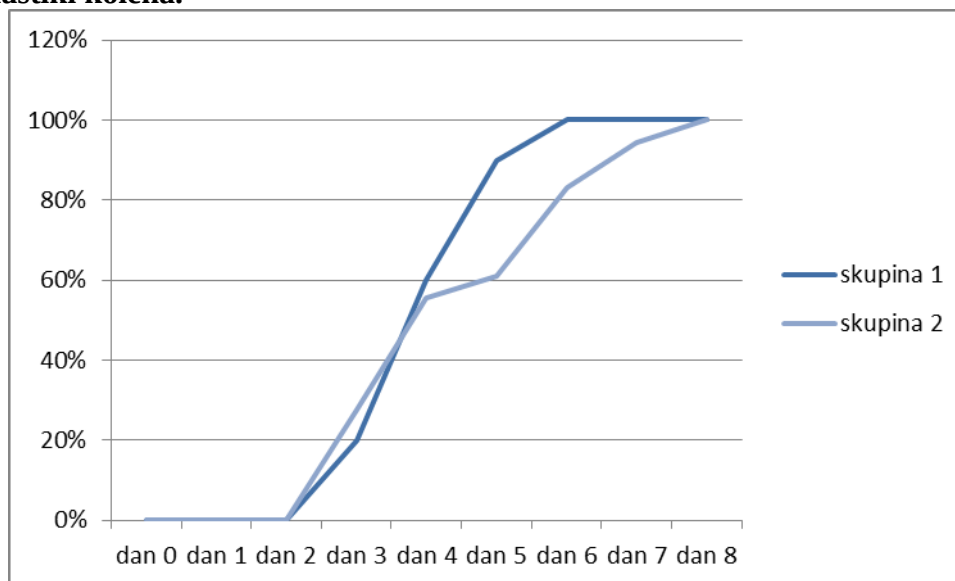
7. NAPREDEK BOLNIKOV PRI FIZIOTERAPIJI PO ZAMENJAVI KOLENA

Po popolni artroplastiki kolena se kot del rehabilitacije uporablja tudi naprava za pasivno gibanje kolenskega sklepa. Kot merilo za odpust domov je eden izmed pogojev ta, da bolniki na tej napravi dosežejo skrčenje kolena do 90°. Pri bolnikih po operacijah kolena smo si zato zabeležili čas, ko so bolniki dosegli 90°. Hitrost napredka je namreč odvisna tudi od bolečin.

Nihče od bolnikov, vključenih v raziskavo, ni dosegel skrčenja 90° prej kot na dan 3. Okoli 60% bolnikov je to doseglo na dan 4, večina pa do dneva 6 ali 7. Vsi bolniki iz skupine 1 so dosegli skrčenje 90° do dneva 6, medtem ko je v skupini 2 zadnji bolnik dosegel ta rezultat na dan 8. Rezultati so podrobneje predstavljeni v grafikonu 28.

Na dan 5 in 6 je vidna velika razlika v deležu bolnikov, ki so dosegli skrčenje kolena do 90°. Na dan 5 je 90% bolnikov v skupini 1 doseglo skrčenje kolena do 90°, medtem ko je bilo takih bolnikov v skupini 2 dobrih 60%. Primerjava povprečij dni, ko so bolniki po operaciji dosegli skrčenje 90° ni pokazalo statistično značilnih razlik med skupino 1 ($4,30 \pm 0,95$ dni) in skupino 2 ($4,78 \pm 1,63$ dni), $t(26) = -0,981$, $p = 0,336$. Zaradi majhnega števila bolnikov nismo mogli dokazati statistično značilne razlike.

Grafikon 28: Napredek bolnikov pri fizioterapiji (skrčenje kolena do 90°) po artroplastiki kolena.



Bolnik na PCA v skupini 1 je dosegel 90° na dan 4 po operaciji. Bolnika na PCA v skupini 2 sta dosegla 90° eden na dan 3, drugi pa na dan 4.

8. OMEJITVE RAZISKAVE

Pri izvajanju raziskave smo naleteli na nekaj težav, ki so morda vplivale na izid rezultatov.

Kot prvo, merjenje jakosti bolečine z lestvico VAL je relativno novo, zato so imeli bolniki, še posebej starejši, občasno težave z ocenitvijo jakosti bolečine na tak način. Kljub temu, da jim je bil način merjenja z VAL razložen (in so ga razumeli) že pred operacijo, včasih niso znali oceniti kako močno jih boli na lestvici od 0 do 10. V takšnih primerih smo jim pomagali z razvrstitvijo bolečine na blago, zmerno in hudo bolečino ali primerjanjem bolečine glede na dan prej, približno pa smo lahko ocenili tudi z opazovanjem bolnika med pogovorom in gibanjem. Tako smo skupaj z bolnikom našli ustrezno vrednost na VAL glede na jakost njihove bolečine. Pri merjenju z VAL je bil prisoten tudi subjektiven vpliv merilcev VAL, saj so jakost bolečine merile različne medicinske sestre (sploh v primerih, ko bolnik sam ni znal točno oceniti jakosti bolečine na lestvici od 0 do 10).

Merjenje vrednosti VAL tudi ni bilo izvedeno vsak dan ob istih urah, velikokrat merjenja VAL po aplikaciji odmerka sploh ni bilo. Ko na oddelku nismo bili prisotni (popoldnevi, vikendi), smo upoštevali meritve VAL, ki so jih opravljale medicinske sestre. Medicinske sestre so vrednost VAL merile pri razdeljevanju terapije, po aplikaciji odmerkov pa zaradi

pomanjkanja časa le redko. Velikokrat smo zato bolnike spraševali "za nazaj", torej o jakosti bolečin po tem, ko so prejeli analgetik (npr. prejšnji večer).

Bolniki so bili velikokrat tudi mnenja, da je bolečina po operaciji normalna in da se temu ne da izogniti. Zato, in zato ker niso hoteli dodatno obremenjevati medicinskega osebja, pogosto niso povedali, da jih boli. Kljub temu, da so imeli možnost dobiti še kak dodaten analgetik, so trpeli bolečino in čakali. Šele ob vprašanju, če jih boli in kako močno, so prosili za dodatno zdravilo. Veliko bolnikov je bilo tudi prepričanih, da je i.v. analgezija učinkovitejša od tablete in kapsule, kljub temu, da so bili odmerki primerljivi. Zato je pomembno izobraževanje bolnikov, k čemur veliko pripomore tudi prisotnost kliničnega farmacevta na oddelku.

Na jakost bolečine je lahko vplivala tudi fizioterapija, predvsem v primeru, da so bolniki zjutraj opravljali fizioterapijo še preden so dobili analgetike. Tako se je lahko noga razbolela, za lajšanje močnejše bolečine pa so potem potrebovali tudi več analgetikov. Temu primerne so bile tudi višje vrednosti VAL in višji strošek protibolečinske terapije.

P.o. analgetiki so se na oddelku delili dvakrat dnevno. Bolniki so prejeli predpisane analgetike, katere so večinoma jemali ob obrokih. Kljub temu, da to morda ne bi bilo potrebno, so bolniki velikokrat vzeli vsa zdravila naenkrat (npr. paracetamol 1g + metamizol 500mg + diklofenak 75 mg + oksikodon 10mg). Bolečina je sicer popustila, vendar so analgetiki do naslednjega obroka in novega odmerka vsi približno istočasno popustili, bolečina pa je takrat narasla in morda presegla VAL vrednost 4. Potrebno bi bilo bolnikom ob razdeljevanju terapije razložiti način jemanja analgetikov (vedno naj vzamejo paracetamol ob obroku, če so bolečine močnejše tudi metamizol in/ali diklofenak, oksikodon pa si lahko shranijo in vzamejo v primeru, da neopioidni analgetiki ne bi zadostovali – količino analgetikov bi si tako odmerjali glede na jakost bolečine. Na dan 2, ko so bolečine še zelo močne smo vedno svetovali, da naj bolniki zjutraj in zvečer vzamejo paracetamol in opioidni analgetik, po potrebi pa še metamizol in/ali diklofenak.) To bi morale bolnikom razložiti sestre ob razdeljevanju analgetične terapije ali pa na oddelku prisoten klinični farmacevt. Sklepamo, da bi s takšnim načinom odmerjanja bolje kontrolirali bolečino.

Kljub temu menimo, da naštetih razlogov niso imeli vpliva na izid raziskave, saj so se naključno pojavljali v obeh skupinah.

SKLEP

Po analizi rezultatov lahko potrdimo dve hipotezi:

H2: Analgetična terapija pri prehodu na p.o. analgetike dan 2 po operaciji ni bila manj učinkovita od analgetične terapije pri prehodu na p.o. analgetike dan 4 ali 5.

H4: Strošek analgetične terapije v času hospitalizacije je bil v primeru prehoda na p.o. terapijo dan 2 po operaciji nižji, kot v primeru prehoda na p.o. terapijo dan 4 ali 5.

Drugi hipotezi moramo zavrniti:

H1: Bolniki v času hospitalizacije po ortopedski operaciji niso imeli jakosti bolečine na VAL ves čas manj kot 4.

H3: Pri prehodu na p.o. terapijo dan 2 po operaciji pojavnost neželenih učinkov v času hospitalizacije ni bila manjša, kot pri prehodu na p.o. terapijo dan 4 ali 5, lajšanje bolečine pa je bilo vsaj enako učinkovito.

Uspešnost lajšanja bolečine je bila med skupinama primerljiva, saj večino dni nismo odkrili statistično značilnih razlik v deležih bolnikov z VAL vrednostjo ves dan manj kot 4. Statistično značilna razlika je bila prisotna le na dan 5 in 6 po popolni artroplastiki kolena, kjer je bilo zdravljenje bolečine bolj učinkovito v skupini 1. Kljub temu, da so bili na dan 5 in 6 bolniki v obeh skupinah že na p.o. analgeziji sklepamo, da je ta statistična razlika posledica učinkovitejšega lajšanja bolečine v skupini 1 prejšnje dni.

Sklepamo, da je novo sestavljena shema vsaj tako učinkovita in varna kot ustaljen način zdravljenja. Rezultati so pokazali smiselnost prehoda na p.o. analgezijo dan 2 po operaciji, saj je bilo lajšanje bolečine primerljivo, če ne bolj učinkovito, strošek analgetičnega zdravljenja statistično značilno nižji za kar 33,9%, v dolžini hospitalizacije, pojavnosti neželenih učinkov in napredku fizioterapije pa med skupinama ni bilo statistično značilnih razlik. Hiter prehod se je izkazal za vsaj enako učinkovitega in varnega kot prehod na p.o. analgezijo kasneje, kljub temu pa zaradi majhnega števila vključenih bolnikov nismo mogli dokazati, če je tudi bolj učinkovit.

Glede na rezultate raziskave priporočamo uporabo novo sestavljene sheme za lajšanje bolečine pri bolnikih po operacijah popolne artroplastike kolka ali kolena in prehod na p.o.

analgezijo dan 2 po operaciji. Verjamemo, da bi s takim načinom zdravljenja bolnikom zagotovili pravočasno in zadostno lajšanje bolečine po teh operacijah in izboljšali njihovo izkušnjo bivanja v bolnišnici, hkrati pa tudi zmanjšali stroške bolnišnične oskrbe. Vlogo kliničnega farmacevta pri zdravljenju pooperativne bolečine vidimo v svetovanju glede optimizacije analgetične terapije ter pri izobraževanju bolnikov.

VIRI

1. Bajrović F, Ribarič S: Seminarji iz patološke fiziologije, 1. izdaja, UL MF Inštitut za patološko fiziologijo, Ljubljana, 2008: 202 - 207.
2. Lajšanje akutne pooperativne bolečine, zbornik predavanj, Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v anesteziologiji, intenzivni terapiji in transfuziologiji, 2005: 1 – 18, 36 – 43, 50 – 53, 66 – 72, 92 – 96.
3. Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K: Oxford Textbook of Palliative Medicine, 4. izdaja, Oxford University Press, New York, 2010: 587 – 621, 661 - 704.
4. Obrhan S: Ocenjevanje in merjenje akutne pooperativne bolečine. Obzornik Zdravstvene Nege, 2000; 34: 215 – 220.
5. Ribarič S: Temelji patološke fiziologije, 2. izdaja, UL MF Inštitut za patološko fiziologijo, Ljubljana, 2011: 250 - 255.
6. Farmacevtski vestnik, april 2012; 63: 3 – 6, 10 – 14, 28 – 33.
7. Walker R, Whittlesea C: Clinical Pharmacy and Therapeutics, 5. izdaja, Churchill Livingstone, 2011: 325 - 368.
8. Korean Knee Society: Guidelines for the Management of Postoperative Pain after Total Knee Arthroplasty. Knee Surgery & Related Research 2012; 24 (4): 201 – 207.
9. DeLoach LJ, Higgins MS, Caplan AB, Stiff JL: The visual analog scale in the immediate postoperative period: intrasubject variability and correlation with a numeric scale. Anesthesia and analgesia, 1998 Jan; 86(1): 102 – 106.
10. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G: Rang and Dale's Pharmacology, 5. izdaja, Elsevier, 2012: 244 - 260, 562 - 584.
11. SmPC: Dipidolor, Janssen – Cilag Pharma, Dunaj, 2010.
12. SmPC: OxyContin, Medis d.o.o., Ljubljana, 2011.
13. SmPC: Tramal, Grunenthal GmbH, Aachen, 2011.
14. SmPC: Neodolpasse, Medias International d.o.o., Ljubljana, 2011
15. SmPC: Analgin, Alkaloid Int. d.o.o., Ljubljana, 2011.
16. SmPC: Paracetamol Kabi, Frasenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg, 2012.
17. The Management of Postoperative Pain Working Group: VHA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Postoperative Pain. Veterans Health Administration, Department of Defense, 2002; 68 – 73.

18. Fischer HBJ, Simanski CJP, Sharp C, Bonnet F, Camu F, Neugebauer EAM, Rawal N, Joshi GP, Schug SA, Kehlet H: A procedure-specific systematic review and consensus recommendations for postoperative analgesia following total knee arthroplasty. *Anaesthesia*, 2008; 63: 1105 – 1123.
19. Bono JV, Robbins CE, Mehio AK, Aghazadeh M, Talmo CT: Pharmacologic Pain Management Before and After Total Joint Replacement of the Hip and Knee. *Clinics in Geriatric Medicine*, 2012; 28: 459 – 470.
20. Breitfeld C, Peters J, Vockel T, Lorenz C, Eikermann M: Emetic effects of morphine and piritramide. *British Journal of Anaesthesia*, 2003; 91: 218 – 223.
21. East Cheshire NHS Trust: Paracetamol IV to oral switch protocol. The Medicines Management Group, 2012.
22. Sinatra RS, Jahr JS, Reynolds LW, Viscusi ER, Groudine SB, Payen-Champenois C: Efficacy and Safety of Single and Repeated Administration of 1 Gram Intravenous Acetaminophen Injection (Paracetamol) for Pain Management after Major Orthopedic Surgery. *Anesthesiology*, 2005; 102: 822 – 831.
23. Bader P, Echtle D, Fonteyne V, Livadas K, De Meerleer G, Paez Borda A, Papaioannou EG, Vranken JH. Guidelines on pain management. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology (EAU), 2010; 88: 61 – 82.
24. Hynes D, McCarroll M, Hiesse-Provot O: Analgesic efficacy of parenteral paracetamol (proparacetamol) and diclofenac in post-operative orthopaedic pain. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2006; 50: 374 – 381.
25. Peduto VA, Ballabio M, Stefanini S: Efficacy of propacetamol in the treatment of postoperative pain: morphine-sparing effect in orthopedic surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 1998; 42: 293 – 298.
26. Korkmaz Dilen O, Tunali Y, Cakmakkaya OS, Yentur E, Tutuncu A Tureci E, Bahar M: Efficacy of intravenous paracetamol, metamizol and lornoxicam on postoperative pain and morphine consumption after lumbar disc surgery. *European Journal of Anaesthesiology*, 2010; 27: 428 – 432.
27. Lehmann KA, Tenbuhs B, Hoeckle W: Patient-controlled analgesia with piritramid for the treatment of postoperative pain. *Acta Anaesthesiologica Belgica*, 1986; 37(4): 247 – 257.
28. Sivrikaya GU: Multimodal Analgesia for Postoperative Pain Management. *Pain Management – Current Issues and Opinions*, Dr. Gabor Racz, 2012.

29. Univerzitetni klinični center Maribor: Letno poročilo 2012, 39.
30. Gerbershagen HJ, Rothaug J, Kalkman CJ, Meissner W: Determination of moderate-to-severe postoperative pain on the numeric rating scale: a cut-off point analysis applying four different methods. British Journal of Anaesthesia, 2011; 107(4): 619 – 626.

PRILOGE

Priloga 1: Standardna pooperativna analgetična shema za odrasle v ortopediji (na naslednji strani)

STANDARDNA POOPERATIVNA ANALGETIČNA SCHEMA ZA ODRASLE V ORTOPEDIJI

REDNO, NA 2 DNI, JE POTREBNO OCENITI MOŽNOST ZA SESTOP ANALGETIČNE TERAPIJE (PREDVSEM OPIOIDOV) - TAKRAT JE POTREBNO SCHEMO SESTAVITI NA NOVO. ČE PREDPISANA ANALGEZIJA NE ZADOŠČA, JE POTREBNO NAREDITI PONOVRNO OCENO IN SCHEMO. OCENO BOLEČINE DOLOČAMO Z VAS.

OSNOVNA ANALGEZIJA DAN 0-1	ČE OSNOVNA ANALGEZIJA NE ZADOŠČA DAN 0-1	PREHOD NA PERORALNO ZDRAVLJENJE (<u>paracetamol</u> je osnovna analgezija)							
Paracetamol 1g na 6h + PCA	plus Metamizol 2,5g največ 2x dnevno plus Diklofenak + orfenadrin 75mg/30mg 1x do največ 2x dnevno	močna bolečina VAS >6 PLUS/ ALI Paracetamol 1g največ 4x dnevno ALI Diklofenak 75mg največ 2x dnevno PLUS Metamizol 500mg največ 4x dnevno PLUS Oksikodon 10mg največ 2x dnevno	1						
Paracetamol 1g na 6h + Piritramid 7,5-15mg /6-8h	plus Metamizol 2,5g največ 2x dnevno plus Diklofenak + orfenadrin 75mg/30mg 1x do največ 2x dnevno	močna bolečina VAS>6 PLUS/ ALI Paracetamol 1g največ 4x dnevno ALI Diklofenak 75mg največ 2x dnevno PLUS Metamizol 500mg največ 4x dnevno PLUS Oksikodon 10mg največ 2x dnevno	2						
PARACETAMOL: EO= 500-1000mg DO= 2000-4000mg Pozor: - okvara ledvic (<30ml/min) ali jeter: max DO=3000mg (do 3 dni), oz. 2000mg (daljše zdravljenje)	DIKLOFENAK: EO=75mg na prazen želodec DO=75-150mg IBUPROFEN: EO=400mg DO=do 1200mg Pozor: - ob preobčutljivosti izbrati alternativo. - ob KLB, SP, astmi in KOPB alternativa <u>paracetamol/opioidi</u>	TRAMADOL: EO= 50-100mg DO= 100-200mg (v 2 do 4 odmerkih) Pozor: - ob uvedbi naj bo prvi odmerek vedno samo 50mg (zaradi tveganja za slabost). - pri okvari ledvic (<15ml/min): maksimalno 50mg/12h.	OKSIKODON: EO= 10-20mg DO= 20-40mg Pozor: - pri hudi jetrni okvari: max EO=10mg - pri okvari ledvic: →(<30ml/min):max EO=10mg →(<10ml/min):max EO=5mg	PIRITRAMID: shema 1: PCA: EO=2mg, čas zapore=10min, maxDO=60mg, čas zdravljenja s PCA=48h shema 2 (starejši od 75 let, zmeheni, šibki, hujša okvara ledvic, majhna telesna masa): EO=7,5mg-15mg					

Legenda: EO=enkratni odmerek, DO=dnevni odmerek, KLB=kronična ledvična bolezen, SP=srčno popuščanje, OSNOVNA ANALGEZIJA: velja kot časovno fiksno vnaprej določena shema in ne po potrebi