

Krooniline valu

Ülla Linnamägi – TÜ närvikliinik

Võtmesõnad: krooniline valu, püsiv valu, patoloogiline valu, ravi, antidepressandid

Mõeldes meditsiinistuudiumi aastatele, ei meenu, et mõne õppeaine raames oleks käsitletud valu kui kliinilist probleemi tervikuna. Kes peaks spetsialistidest tegelema kroonilise valu kui iseseisva haigusega? Kas perearstid? Närviarstid? Reumatoloogid? Psühhiaatrid? Artikli eesmärk on anda märku, et paljudel juhtudel on krooniline valu ehk täpsemalt kroonilise valu üks alavariant – patoloogiline valu – närvisüsteemist lähtuv sündroom, mis on otseselt seotud neurobioloogiliste muutustega ajus ning millest võiks lähtuda ka ravitaktika.

Kroonilise valuga patsient kui probleem meditsiinis on laiemalt teadvustumas. Valuravi spetsialistide arvates on valu kõige sagedasem kannatuste ja töövõimetuse põhjus, pidev valuaistingu tajumine häirib elukvaliteeti.

Ajalooliselt vaadates on kroonilist valu alaravitud või eiratud. Viimastel aastakümnetel on tekkinud valuravi alaeriala, organiseeritud on valukabinetide süsteem, asutatud spetsiaalsed valuküsimustega tegelevate arstide organisatsioonid. Millise eriala esindajad on aktiivsemad probleemiga tegelejad, on riigiti erinev. Juhirolli kannavad anestezioloogid, kuna nende erialaga on

seotud olnud ägeda valu ravi, s.t valutustamine ehk anesteesia kitsamas mõttes. Olu-line osa on reumatoloogidel, kes puutuvad kokku liigesehaiguste kui valupõhjuste seas sageduselt 1.–2. kohal olevate haigustega ja peavad ravima kroonilist notsitseptiivset liigesevalu, mis oma püsivast kestusest tingituna võimendub närvirakkude sekundaarse sensitisatsiooni tõttu. Neuroloogidel on oluline osa patsientide küsitlemisel, kuna valu saab tekkida ainult närvisüsteemi vahendusel. Kuid konkreetselt peaks närviarstide pärusmaa olema närvisüsteemi haaratusest tingitud valud: neuropaatilised ja radikulopaatilised valud, neuralgiad, tsentraalne valu ning eraldi grupina peavalud (nii vas-kulaarne kui ka notsitseptiivne). Nende haigetega tegelevad ka psühhiaatrid – depressiooni somaatiliste sümptomitega kaasnevad sageli valud.

Erialast sõltub ka ravimeelistus. Anestezioloogide huviorbiidis on põhiliselt opioidid ja nende eri ravimivormid; reumatoloogid tegelevad notsitseptiivse liigesevalu probleemiga, mida ravitakse eeskätt mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega (MSPVR); neuroloogide eelistus on anti epileptilised ravimid ja antidepressandid, MSPVRe ja opioide kasutavad nad pigem ägedate seisundite ravis.

DEFINITSIOON JA KLASSIFIKATSIOON

Rahvusvaheline Valu uurimise Selts (*The International Society for the Study of Pain*, IASP) organiseeris 1980ndatel komitee, et luua kroonilise valu klassifikatsioon. Praeguseks on levinuim valu definitsioon järg-

mine: valu on “ebameeldiv tunde- ja emotsionaalne kogemus, mis on seotud tegeliku või potentsiaalse koekahjustusega”.

Valu klassifitseeritakse valu kestuse ja tekkemehhanismi alusel.

JAOTUS VALU KESTUSE ALUSEL

Äge valu on elutähtis kaitsemehhanism, et hoiatada inimest potentsiaalselt kahjustavate tegurite eest. Kroonilisel valul sellist füsioloogilist tähendust ei ole: see ei ole mitte sümptom, vaid haigusseisund. Tavaliselt defineeritakse kroonilise valuna valusündroomi, mis kestab kauem kui vigastus ja/või mille jooksul peaks koekahjustus tavalises olukorras paranema, see tähendab umbes nelja kuni kuut nädalat. Valu püsimisel üle kolme kuu on tegu kroonilise valuga.

JAOTUS VALU TEKKEMECHANISMI ALUSEL

Notsitseptiivne on koekahjustusest tulenev valu, mis omakorda võib olla somaatiline ja vistseraalne. Näidetena võib jalavalu põhjusena tuua vastavalt artriidist tuleneva (somaatiline) või veresoonte ateroskleroosist tuleneva (vistseraalne) valusündroomi jalgade piirkonnas. Samuti võib näitena siia lisada migreeni (vistseraalne, veresoonte ülevenitusest tulenev) ja pingepeavalu (somaatiline, kõõluste kinnituskohdade venitusest tulenev valu).

Neuropaatiline valu tekib närvisüsteemi eri osade otsese kahjustuse tagajärjel. See jääb püsima ka valu põhjustava haiguse paranedes või selle leevenedes, nt kolmiknärv neuralgia, talaamiline valu, diabeetiline neuropaatia. Neuropaatilist valu omakorda jagatakse sümpaatilise närvisüsteemi poolt edasikantavaks valuks ja mittesümpaatiliseks valuks, s.t lihtsalt tundenärvi kahjustusest tingitud valuks. Siia kuulub ka kesknärvisüsteemi häirunud reaktsioonist tingitud tsentraalne valu (valu seljaajukahjustuse korral, insuldijärgne valu, fantoomjäseme valu) (1).

PATOLOGILINE VALU VS FÜSIOLOGILINE VALU

Probleemi süvenedes tekib semantiline segadus. Osalise selguse tooks vastus küsi-

musele, kas kroonilist ja ägedat valu oleks otstarbekas käsitleda koos või oleks õigem käsitleda neid kaht valu liiki juba algul eraldi, sest nii tekkemehhanism kui ka ravi on paljuski erinevad. On välja pakutud mõte, et kroonilist valu võiks jaotada omakorda kaheks: püsiv valu ja patoloogiline valu.

Patoloogiline valu, ebaotstarbekalt intensiivne ja ebameeldiv või kauakestev valukogemus vähese koekahjustuse korral, olekski selle artikli põhiliseks käsitlusobjektiks. Loomulikult ei anna ka see käsitlus vastuseid mitmetele küsimustele, millest peamine on, kuivõrd valu üldse on normaalne aisting. Küsimusele konkreetselt vastust praegu anda ei saagi, see on olnud senini pigem sõnadesse panematu osa arstikunstist. Valu intensiivsuse ja ebameeldivuse tajumise määra on indiviiditi erinev ning arsti põhiline oskus on patsiendi vaevusi mõista. Probleemi on nüüd juba asunud eksperimentaalselt uurima psühholoogid uute neurovisualiseerimise meetoditega, mõõtes aju eri osade aktiveerumist valu korral ning seostades seda emotsioonide, isiksuseomaduste (katastroofireaktsioon, vältiv käitumine) ja kognitiivsete protsessidega (tähelepanuvõime) (2).

KROONILISE VALU TEKKE NEUROBIOLOOGILINE ALUS

Valuimpulssi vastuvõtivatest notsitseptiivsetest süsteemidest seljaajus on aastate jooksul palju kirjutatud. Olulist rolli mängib kroonilise valu tekkes nii esmane kui ka teisene sensibiliseerumine, s.t biokeemiliste protsesside ümberkorraldamine rakumembraanidel viisil, et välisärritused, mis tavaliselt valuläve ei ületaks, saavad selleks võimaluse. Kauakestval valuärritusel on ka võime notsitseptiivsete neuronite retseptoreid muuta nõnda, et potentsiaalselt alalävised välisärritused tekitavad valuärritust. Lisaks võib aktiveerunud olekusse jääda valuga seotud rakusisene signaali ülekande jada, tekivad püsivad muutused kullersüsteemides ning signaali ülekanne valuga seotud sünaptsides hõlbustub. Seda on kokkuvõtvalt nimetatud ka perifeerseks ja tsentraalseks sensibilisee-

rumiseks. Kindlasti on see üheks kroonilise valu põhjuseks nii osteoartriooni kui ka reumatoidartriidi korral, nii alaselja- kui ka kaelavalu korral, s.t juhtudel, kui esialgu intensiivset valu tekitanud piirkond lõplikult ei tervenegi.

Miks aga paljudel inimestel siiski kroonilist valu ei teki ja vaatamata näiteks korduvatele alaseljavaluepisoodidele elavad nad enamiku aja oma elust valuvabalt? Kuigi valu definitsioon määrab üheselt, et valu näol on tegemist emotsionaalse kogemusega, peatatakse valumehhanisme kirjeldades tavaliselt notsitseptiivsel süsteemil ning jäetakse tähelepanuta individuaalse emotsionaalse kogemuse ja selle intensiivsuse analüüs. Tavalisel valu mõõtskaalal, visuaalsel analoogskaalal, palutakse valu tundva isiku subjektiivset hinnangut oma valule kümne palli süsteemis, s.t võrreldes kõige suurema valuga, mida ta üldse on tundnud. Tegelikult peegeldab see paljuski emotsioone, mille valu tekitab või millise tähenduse inimene valule annab.

Kuhu jõuab ülenev valuimpulss ajus liiks ajutüve ja somatosensoorse ajukoore piirkondadele, mille otsene funktsioon on seda vastu võtta? Loetleda võib mitmeidki piirkondi, mis tänaseks teada. Valuimpulss jõuab näiteks otsmikusagarasse, mandelkehasse, frontobasaalsesse piirkonda. Mandelkeha vastutab teadaolevalt emotsionaalse reaktsiooni eest, otsmikusagar aga info otsustarbekohase mõtestamise ja adekvaatse vastuse eest. Frontobasaalpiirkond omakorda reguleerib kognitiivsete protsesside ja valu omavahelisi seoseid (3, 4).

Valumehhanisme kirjeldades on tähelepanu pööratud alanevate moduleerivate juhteteede funktsioonile, mis peaksid aju eri tasanditel valuaistingut pärssima. Juhul kui pärssiv süsteem on üle kurnatud ega funktsioneerigi, siis võib valuimpulsi ülekannet aju lihtsustada. See võib juhtuda näiteks depressiooni korral, kui serotoniini ja noradrenaliini ainevahetus on häirunud. Jällegi on tulemuseks krooniline valu. See ei pruugi aga tuleneda mingist konkreetsest koekah-

justusest, vaid olla juba iseseisev haigus, s.t patoloogiline valu, näiteks fibromüalgia (5).

Lisaks juba ammu teadaolevale keskaju ajuveejuha ümbruse hallainele kui valu moduleerivale alanevate juhteteede olulisimale piirkonnale on teada ka teisi ajupiirkondi, mis seotud valu moduleerimisega seljaajus. Nendeks on *insula* (saaresagar), otsmikusagara mediaalne osa, ka vöötkäärude eesmine osa, millel on näiteks oluline osa vältiva käitumise tekkes (3, 4).

Nende teadmiste alusel saab öelda, et info valuretseptoritelt jõuab aju kõrgematesse struktuuridesse, mille roll on seda info adekvaatselt töödelda ja analüüsida ning situatsioonist lähtudes reguleerida inimese käitumist. Ajukoore funktsiooni muutuste tõttu tekib kroonilise valu korral näiteks vältiv käitumine ning samuti katastroofi-reaktsioon vastuseks mõõdukale füsioloogilisele valule (6–9). Ajukoorel on oluline osa füsioloogilise valu transformeerumisel patoloogiliseks krooniliseks valuks. Lisaks on suurajul oma alanevate ühenduste kaudu võimalik mõjutada valuaistingu vastuvõtmist seljaaju tasemel.

KROONILISE VALUGA HAIGE KÜSITLUS

Kroonilise valuga haige, eriti aga patoloogilise valuga haige äratundmine arsti esmasvisiidil ei ole keeruline. Patsiendi kaebuste esitamise viis kipub olema laialivalgud ning sageli ei osata välja tuua peamist kaebust. Arsti konkreetset ja loogilist küsimust võivad patsiendi segadusse viia, kuna ta ei oska neile vastata. Intervjuu haigega peaks sisaldama küsimusi valu lokalisatsiooni, iseloomu, kestuse, intensiivsuse ja ebameeldivuse, progresseerumise ja leevendumise kohta. Oluline on välja selgitada ka valu vallandavad ning valu leevendavad tegurid. Kui selgub, et tegemist on kroonilise valuga, siis kindlasti tuleb kasuks lisada skriiningküsimused depressiooni võimaliku esinemise kohta (meeleolu, elurõõm, huvikaotus, uni, isu). Üle kolmandiku patoloogilise (kroonilise) valuga patsientidest kurdab, et nad on depressiivsed, tunnevad end abituna ja va-

nemana oma tegelikust vanusest, s.t oluliselt on häiritud nende emotsionaalne tervis.

Kuigi juba algusest peale võib olla selge, et tegemist ei ole ägeda haigestumisega, vaid pigem kroonilise probleemi ägenemisega, on põhjalik erialaspetsiifikast tulenev läbivaatus ilmtingimata vajalik. Selle grupi haiged vajavad eriti arsti loodud kindlustunnet, et neid on korralikult uuritud ja kinnitust mõnele raskele haigusele ei ole leitud. Tähtis on haiguse olemuse selgitamine patsiendile arusaadavas keeles ja võimaluste kättenäitamine, mida ta ise oma haiguse vastu võitlemiseks ära saaks teha, ning kinnitamine, et just sellest sõltub oluliselt haigusega toimetulek. Järgnema peaks kindlasti julgustamine aktiivseks eluks, sest teadaolevalt kaasneb kroonilise valuga hirm valutekitavate situatsioonide ees ning sellest tulenev vältiv käitumine ja elukvaliteedi halvenemine.

KROONILISE VALU RAVI

Selles artiklis on käsitletud kroonilise, eeskätt patoloogilise valuga patsiendi ravitaktikat. Teadaolevalt peab farmakoloogilisele ravile eelnema **mittefarmakoloogiline**. Ka valuhaiguse puhul on see esmatähtis. Multidistsiplinaarse lähenemise oluliseks osaks on õpetamine valuga toime tulema ning ebasobivate käitumisstrateegiatega väljakujunemise vältimine. Kui valu vältiv käitumine on juba kujunenud, siis on edasiminek küll raskem, kuid põhieesmärgiks on järjepidev julgustamine. Ravivõimlemine on enesestmõistetavalt üks ravi peakomponentidest, eriti soodus oleks see väljaõppinud füsioterapeudi juhendamisel. Passiivsed meetodid ei tohiks asendada aktiivset osalust nõudvaid tegevusi. Samas peab valuga patsiendi korral arvestama, et ei saa seada kindlaid jäiku juhi-seid, käsitus peab olema väga paindlik ning juhinduma konkreetse inimese vajadustest, eesmärkidest ja võimalustest (10–13). Julgelt võib väita, et kroonilise valu puhul on oluline ravi osa kognitiiv-käitumisteraapia (14).

FARMAKOLOOGILINE RAVI

Kroonilise valu eri vormide ravi sõltub esialgselt põhjusest. Liigesevaluga haige-

le jäävad raviskeemi oma kohale ikka nõutseptiivse valu raviks sobivad MSPVRid, neuropaatilise valu ravi haigele antiepileptilised preparaadid. Ebatüüpiliste valude korral, näiteks ebatüüpiline näovalu, on järeleproovitud tõhusaks ravimiks amitriptüliin.

Kui krooniline valu on muutunud juba patoloogiliseks, s.t seos esialgse valu põhjusega on minimaalne, siis peaksid esimeseks ravimivalikuks olema kas tritsüklilised või serotoniini ja noradrenaliini tagasihaaret pärssivad antidepressandid. Amitriptüliinile on viimastel aastatel edukalt konkurents hakanud pakkuma duloksetiin ja venlafaksiin, samuti wellbutriin (15).

Raskematel ja ravimile mittealluvatel juhtudel peaks katsetama ravimikombinatsioonidega, nt antiepileptilise ja antidepressiivse ravi kombinatsiooniga. Selliseid haigeid peaks aga üldsomaatilisest aspektist sagedamini jälgima, sest sõltuvalt valitud preparaadist ja organismi seisundist võib kõrvaltoimete spekter osutada ebasobivaks (nt hüponatreemia teke karbamasepiinravi korral). Läheldes vajadusest ja eelnevast kogemusest, on kombinatsioonis loomulikult ka haiguspetsiifikast tulenev ravi, nt vitamino-teraapia diabeetilise neuropaatia korral või MSPVRid ja liigese ainevahetust toetav ravi artriitide korral.

Teadaolevalt kasutatakse Eestis võrreldes Skandinaavia maadega valuravis vähe opioidseid ravimeid (16). Kroonilise valu korral ei ole need kindlasti esmavalikupreparaadiks, kuid siiski julgustaks opioidseid ravimeid kasutama juhtudel, kui patsiendid on kroonilise valu tõttu võimetud osalema nt taastusravis või aktiivses füsioterapias ning kui elukvaliteet on valu tõttu oluliselt häiritud. Optimaalne oleks, kui selle ravimi väljakirjutamisega tegeleks spetsialiseerunud allüksus (17).

KIRURGILISE RAVI VÕIMALUSED

Kui medikamentoosne ravi osutub siiski ebatõhusaks, siis on sobivatel põhjendatud juhtudel võimalik ka kirurgiline ravitaktika. Näitena võib tuua seljaaju stimulatsiooni

programmeeritavate elektroodidega kroonilise seljavalu korral või neuromodulatsiooni stereotaktiliselt aju paigutatud elektroodidega (18–20).

KOKKUVÕTE

Notsitseptiivset süsteemi käsitletakse praegusel ajal kui iseseisvat sensorset süsteemi alates esmastest aferentsetest lülidest kuni erinevate ajuosadeni. Valukogemust moduleeritakse ülenevate ja alanevate juhteteede kaudu. Ägeda valu vastuvõtmisel osaleva närvivõrgustiku talitus erineb vähemalt osaliselt tervetel ja kroonilise valu all kannatavatel isikutel. Kroonilise valu korral on häiritud nende ajupiirkondade funktsioon, mis

vastutavad ka kognitiivsete funktsioonide ja emotsioonide eest. Seega, nii emotsioonide kui ka kognitiivsete protsesside eest vastutavate piirkondade haaratus võibki olla ägedat valu kroonilisest eristavaks teguriks. Häired nende ajupiirkondade töös võivad viia kroonilise patoloogilise valu tekkeni. Nende mehhanismide tundmaõppimine tervetel indiviididel ja haiguse korral on olulise tähendusega parima tõhususega ravimeetodite leidmiseks valu ravis. Neurokeemilised uuringud näitavad, et valule reageerimise süsteemi on kaasatud katehoolamiinsed virgatsained ja vastavad retseptorid, sellest tuleneb antidepressantide tõhusus valuravis.

KIRJANDUS

1. IASP Task Force on Taxonomy: Classification of chronic pain: description of pain terms. In: Merskey H, Bogduk N, eds. IASP Press. 2nd ed. Seattle;1994.
2. Seminowicz DA, Davis KD. Cortical responses to pain in healthy individuals depends on pain catastrophizing. *Pain* 2006;120:297–306.
3. Apkarian A, Bushnell M, Treede R., et al. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005;9:463–84.
4. Rainville P. Brain mechanisms of pain affect and pain modulation. *Curr Opin Neurobiol* 2002;12:195–204.
5. Linnamägi Ü, Braschinsky M, Tikk A. Fibromüalgia. *Eesti Arst* 2007;86:201–7.
6. Woby SR, Urmston M, Watson PJ. Self efficacy mediates the relation between pain-related fear and outcome in chronic low back pain patients. *Eur J Pain* 2007;11:711–8.
7. Vowles KE, McCracken LM, Eccleston C. Processes of change in treatment for chronic pain: the contributions of pain, acceptance, and catastrophizing. *Eur J Pain* 2007;11:779–87.
8. Woby SR, Urmston M, Watson PJ. Self-efficacy mediates the relation between pain-related fear and outcome in chronic low back pain patients. *Eur J Pain* 2007;11:711–8.
9. McCracken LM, Vowles KE, Gauntlett-Gilbert J. A prospective investigation of acceptance and control-oriented coping with chronic pain. *J Behav Med* 2007;30:339–49.
10. Moss-Morris R, Humphrey K, Johnson MH, et al. Patients' perceptions of their pain condition across a multidisciplinary pain management program: do they change and if so does it matter? *Clin J Pain* 2007;23:558–64.
11. Michaelson PR, Sjolander PP, Johansson HP. Factors predicting pain reduction in chronic back and neck pain after multimodal treatment. *Clin J Pain* 2004;20:447–54.
12. Jordan KM et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145–55.
13. Jordan KM et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2005;64:669–81.
14. Kroenke K, Swindle R. Cognitive-behavioral therapy for somatization and symptom syndromes: a critical review of controlled clinical trials. *Psychother Psychosom* 2000;69:205–15.
15. Jann MW, Slade JH. Antidepressant agents for the treatment of chronic pain and depression. *Pharmacotherapy* 2007;27:1571–87.
16. Valu ravi. *Ravimiinfo Bülletään* 2007;41:245–51.
17. Wiedemer NL, Harden PS, Arndt IO, et al. The opioid renewal clinic: a primary care, managed approach to opioid therapy in chronic pain patients at risk for substance abuse. *Pain Medicine* 2007;8(7):573–84.
18. Rainov NG, Demmel W, Heidecke V. Dual electrode spinal cord stimulation in chronic leg and back pain. *Acta Neurochirurg* 2007;97(S1):85–9.
19. Nicholson CL, Korfiás S, Jenkins A. Spinal cord stimulation for failed back surgery syndrome and other disorders. *Acta Neurochirurg* 2007;97(S1):71–7.
20. Sakas DE, Panourias IG, Simpson BA. An introduction to neural networks surgery, a field of neuromodulation which is based on advances in neural network science and digitised brain imaging. *Acta Neurochirurg* 2007;97(S1):3–13.

SUMMARY**Chronic pain**

The nociceptive system is now recognized as a sensory system in its own right, from primary afferents to multiple brain areas. The ascending nociceptive pathway and the descending modulatory pathway contribute to the affective-motivational aspects of pain and play a critical role in the modulation of pain. Perception of pain due to an acute injury or in clinical pain states undergoes substantial processing at supraspinal levels. Supraspinal brain mechanisms are increasingly recognized as playing a major role in the representation and modulation of pain experience. These neural mechanisms may then contribute

to interindividual variations and disabilities associated with chronic pain conditions. Activity within the anterior cingulate cortex and possibly in other limbic structures, appears to be closely related to the subjective experience of pain unpleasantness and may reflect the regulation of endogenous mechanisms of pain modulation. Pain experience is modulated by interactions of the ascending and descending pathways. An understanding of these modulatory mechanisms in health and in disease is critical for developing fully effective therapies for treatment of clinical pain conditions.

LP KOLLEEG

Lugedes tähelepanelikult artiklit ja vastates õigesti artikli lõpus esitatud küsimustele, on võimalik saada täienduskoolituse punkte. Selleks tuleb vastata kõigile küsimustele, märkides õige vastuse (nt 3a, 4b jne; esitatud näited on suvalised), ning saata vastused Eesti Arsti toimetusele kirja teel või elektroonselt. Vastuste esitamise viimane tähtaeg on 31. märts 2008. Vastaja peab teatama oma nime, töökohta, ameti, eriala ja aadressi, kuhu saata tõend koolituse läbimise kohta. Vastused saata aadressil Eesti Arst, Pepleri 32, 51010 Tartu või e-postiaadressil eeestiartst@eestiartst.ee.

Küsimused (õige on üks valikvastustest)

- Kui kaua kestnud valu saab pidada krooniliseks?
 - 3 nädalat
 - 3 kuud
 - 30 päeva
- Milline on alajäsemete veresoonte ateroskleroosist tingitud valu?
 - neuropaatiline
 - patoloogiline
 - vistseraalne

- Milline nendest valudest on neuropaatiline?
 - fantoomjäseme valu
 - tservikalgia
 - kolmiknärvi neuralgia
- Milline nendest valudest on notsitseptiivne?
 - diabeedist põhjustatud hulginärvikahjustusest tingitud valu
 - talamuse insultist põhjustatud valu-sündroom
 - põlveliigese osteoartroosist tingitud valu
- Millega on mõtet ravida kroonilist patoloogilist valu?
 - mittesteroidsete põletikuvastaste vahenditega
 - glükokortikoidhormoonidega
 - serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitoritega

Ylla.Linnamagi@kliinikum.ee