



HEPMP

HIGHER EDUCATION PAIN MEDICINE PROJECT



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union

Међународни научни скуп организује Одељење медицинских наука Српске академије наука и уметности (САНУ) у сарадњи са Еразмус+ програмом Европске комисије у области јачања капацитета високо школских установа кроз пројекат:

“Јачање капацитета високо школског образовања у области медицине бола у земљама западног Балкана – ХЕПМП”

(Пројекат број: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001))

An International Scientific Meeting is organized by the Department of Medical Sciences Serbian Academy of Sciences and Arts in partnership with European Union, Erasmus+ program – Capacity building for higher education (CBHE) through the project:

“Strengthening Capacities for Higher Education of Pain Medicine in Western Balkan countries - HEPMP”

(Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109/001 – 001))

Одрицање од одговорности :

Овај пројекат је финансиран уз подршку Европске комисије .

Ова публикација одражава само ставове аутора, а Комисија се не може сматрати одговорном за сваку употребу која се може састојати од ин-формација садржаних у њој.

Disclaimer

This project has been funded with support from the European Commission. This publication [communication] reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein.

Међународни научни скуп **„БОЛ - ЗАСТРАШУЈУЋИ ГОСПОДАР ЖИВОТА“**

2018

Издавач: Медицински факултет Универзитета у Београду

За издавача: Бранко Шантрић, управник ЦИБИД-а

Технички уредник: Александар Мандић

Штампа: Пекограф, Београд

Тираж: 500

ISBN 978-86-7117-568-5

Међународни научни скуп
„БОЛ - ЗАСТРАШУЈУЋИ ГОСПОДАР ЖИВОТА“

Српска академија наука и уметности
22. октобар 2018. Београд

Организатори
Медицински факултет, Универзитета у Београду

Уредници:
Академик проф. др Драган Мицић
Проф. др Предраг Стевановић



International scientific conference
„PAIN - TERRIFYING LORD OF LIFE“

Serbian Academy of Sciences and Arts
October 22, 2018. Belgrade

Organizer:
Faculty of Medicine, University of Belgrade

Editors
Academician Prof. Dragan Micić,
Prof. Predrag Stevanović

САДРЖАЈ / CONTENT

ЕВОЛУЦИЈА СХВАТАЊА БОЛА (ОНТОЛОШКО И ФЕНОМЕНОЛОШКО ЛИЦЕ БОЛА)	1
Предраг Стевановић, Драган Мицић	
<i>EVOLUTION OF PAIN COMPREHENSION (ONTOLOGICAL AND PHENOMENOLOGICAL FACE OF PAIN)</i>	1
<i>Predrag Stevanović, Dragan Micić</i>	
ЕГЗИСТЕНЦИЈАЛНИ СМИСАО ПАТЊЕ	29
Душица Лечић-Тошевски, Оливера Вуковић	
<i>EXISTENTIAL DIMENSION OF SUFFERING</i>	29
<i>Dušica Lečić-Toševski, Olivera Vuković</i>	
АКУТНА БОЛНА СЕНЗИТИЗАЦИЈА И НОЦИЦЕПТОРНА АКТИВНОСТ - СТАРИ ОДГОВОРИ, НОВЕ ДИЛЕМЕ	45
Дејан Нешић, Небојша Лађевић, Предраг Стевановић, Игор Пантић, Драган Мицић	
<i>ACUTE PAIN SENSITATIONS AND NOCICEPTOR ACTIVITY - OLD ANSWERS, NEW DILEMMAS</i>	45
<i>Dejan Nešić, Nebojša Lađević, Predrag Stevanović, Igor Pantić, Dragan Micić</i>	
ЗНАЧАЈ РАНОГ ПРЕПОЗНАВАЊА ВАСКУЛАРНОГ БОЛА	65
Ђорђе Радак, Михаило Нешковић, Ненад Ђукић, Игор Атанасијевић	
<i>THE IMPORTANCE OF EARLY RECOGNITION OF VASCULAR PAIN</i>	65
<i>Đorđe Radak, Mihailo Nešković, Nenad Đukić, Igor Atanasijević</i>	
ЕФИКАСНО УКЛАЊАЊЕ ПОСТОПЕРАТИВНОГ БОЛА ЈЕ КЉУЧ УСПЕШНОГ ХИРУРШКОГ ЛЕЧЕЊА	83
Маја Шоштарич, Нели Винтар	
<i>EFFECTIVE MANAGEMENT OF POSTOPERATIVE PAIN IS THE KEY TO SUCCESSFUL SURGICAL TREATMENT</i>	83
<i>Maja Šoštarič, Neli Vinčar</i>	

БЕЗБОЛНИ ПОРОЂАЈ ЈЕ НАЈЛЕПШИ И НАЈУЗБУДЉИВИЈИ ДОГАЂАЈ У МЕДИЦИНИ	95
Лара Валенчић, Данијел Кнежевић, Влатка Сотошек Токмаџић	
<i>PAIN-FREE DELIVERY IS ONE OF THE MOST EXCITING AND REWARDING MOMENTS IN MEDICINE</i>	95
<i>Lara Valenčić, Danijel Knežević, Vlatka Sotošek Tokmadžić</i>	
ДВЕ СТОТИНЕ ЛИЦА ГЛАВОБОЉЕ	109
Јасна Зидверц-Трајковић	
<i>TWO HUNDRED FACES OF HEADACHE</i>	109
<i>Jasna Zidverc-Trajković</i>	
ОПИОИДИ У ЛЕЧЕЊУ ХРОНИЧНОГ НЕ МАЛИГНОГ БОЛА.....	123
Ангело Раффаеле Де Гаудио, Леонардо Фортунати Росси, Тхомас Саитта, Јацопо Ланини, Гианлуца Вилла, Стефано Ромагноли, Роццо Доменицо Медиати	
<i>OPIOIDS IN CHRONIC NON-MALIGNANT PAIN</i>	123
<i>Angelo Raffaele De Gaudio, Leonardo Fortunati Rossi, Thomas Saitta, Jacopo Lanini, Gianluca Villa, Stefano Romagnoli, Rocco Domenico Mediati</i>	
ОПИОФОБИЈА.....	159
Соња Вучковић	
<i>OPIOFOBIA</i>	159
<i>Sonja Vučković</i>	

ЕВОЛУЦИЈА И ПОИМАЊЕ БОЛА (ОНТОЛОШКО И ФЕНОМЕНОЛОШКО ЛИЦЕ БОЛА)

THE EVOLUTION AND UNDERSTANDING OF PAIN (ONTOLOGICAL AND PHENOMENOLOGICAL FACE OF PAIN)

Предраг Стевановић¹, Драган Мицић²
Predrag Stevanović¹, Dragan Micić²

¹ Медицински факултет Универзитета у Београду

² Српска академија наука и уметности, Београд, Србија

¹ Faculty of Medicine University of Belgrade, predrag.stevanovic@med.bg.ac.rs

² Serbian Academy of Sciences and Arts, Belgrade, Serbia, micicd@eunet.rs

SUMMARY

Pain is the basic evolutionary mechanism and one of the oldest stressors known. Nevertheless, unlike other medical problems, today, in the 21st century, the pain remains on the margin of interest of healthcare professionals and society in general. A person usually does not think about pain until it happens to him or until someone from his close environment suffers from pain. And then, the pain becomes a terrifying master of life. He seizes the whole personality, seizes all attention and changes life from its foundations. In the practice of today's medicine, the dominant role belong to a scientific concept over three centuries old, whose roots can be found in the ancient era. Recognizing physical signs and symptoms and treating them, alongside suppression of mental problems that cause pain, more than any other illness, is still the primary form of treatment for patients with pain. Such an approach has its own evolution that we are often unaware of. Only by its deliberation we become aware of the significance of this problem and the relative inability to deal with it. Even today, when medical knowledge is on a high level, we are not able to fully control the pain. Although science has long been viewed comprehensively,

САЖЕТАК

Бол је основни еволуциони механизам и један од најстаријих познатих стресора. И поред тога, за разлику од других медицинских проблема, данас, у 21. веку, бол је и даље на маргини интересовања здравствених радника и друштва уопште. Човек природно не размишља о болу док му се не догоди или док од бола не пати неко из његове околине. А тада, бол постаје застрашујући господар живота. Обузима целу личност, заокупља сву његову пажњу и мења живот из основа. У пракцизму данашње медицине доминантну улогу има научни концепт стар преко три века, а чији корени се могу наћи и у античком добу. Уочавање физикалних знакова и симптома и лечење на основу њих, уз потискивање психичких проблема које бол изазива, више од било које друге болести, и данас је примарни образац лечења пацијената с болом. Такав приступ има своју еволуцију које често нисмо свесни. Тек њеним размевањем постајемо свесни значаја овог проблема и релативне немоћи у суочавању с њим. И данас, када је медицинско знање велико, нисмо у стању да у потпуности контролишемо бол. Иако наука већ дуго бол сагледава свеобухватно,

doctors in practice have not found a way to apply such a comprehensive systemic approach on the patient. The first step towards the solution is certainly the change in the attitude of professionals who deal with pain, which includes: extended pain education, raising awareness about the importance of the problems and treatment options, as well as the need to engage those who are not having a professional task, but who certainly, at some point in their lives, become aware of how nice painless life is.

Key words: Chronic Pain, Ontology, Phenomenology, Psychosomatic, Pain model

лекари у пракси нису нашли начин како да такав свеобухватни приступ системски примене на пацијента. Први корак ка решењу је свакако промена става професионалаца који се болом баве, а која подразумева: проширену едукацију о болу, подизање свести о значају проблема и могућностима лечења, као и о потреби да се ангажују и они којима то није професионални задатак, али који свакако, у неком моменту живота постају свесни колико је живот без бола леп.

Кључне речи: Хронични бол, Онтологија, Феноменологија, Психосоматика, Модел бола

1. INTRODUCTION

The International Association for the Study of Pain (IASP) defines pain as: “An unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or expressed by terms of such damage” [1].

Defining pain in this way has enabled over 50 years of significant progress in fundamental pain research and understanding of the numerous phenomena that accompany it.

What we know for certain from the definition of pain is the fact that pain usually occurs in the body, but it is shaped by brain activity. That the pain is an unpleasant subjective experience, that's what the patient tells us to feel. Ever since Homer's time, pain is closely related to the notion of suffering. Therefore, it is necessary to distinguish painful sensations (noxious stimulus awareness) from painful experience (the general subjective experience of suffering due to pain), which makes it primary and secondary components of pain. Primary includes the following: sensation, perception, discrimination and recognition of the noxious stimulus, while secondary involves suffering and reactive aspects (anxiety, depression, and other emotional-affective and cognitive-discriminatory pain responses). The emotional component is inextricably involved in all aspects of painful experience [2, 3].

Pain is probably one of the oldest phylogenetic stressors, as old as the life itself. At the same time, it is also the most comprehensive form of stress and suffering that follows man from the very beginning. Despite the long-lasting awareness of the pain and suffering caused by him, as well as the effort to eliminate it, pain is not fully understood today and can not be controlled comprehensively.

We can agree we are living and working in the time of medical miracles. While it is quite easy to break down molecules, mark receptors, affect the genome, or even go to the Moon, we can not say that we have simple, safe, universal and effective options for treating pain conditions and pain.

Pain is, therefore, an integral part of life, present during the entire evolution of the human race. As such, it significantly affects the survival of the human race, contem-

1. Увод

Међународна Асоцијација за изучавање бола (*International Association for the Study of Pain – IASP*) дефинише бол као: „Непријатно сензорно и емоционално искуство удружено са актуелним или потенцијалним ткивним оштећењем, или изражено терминима таквог оштећења” [1].

Дефинисањем бола на овакав начин омогућено је преко 50 година значајног напретка у фундаменталним истраживањима бола и разумевању бројних феномена који га прате.

Оно што из дефиниције бола поуздано знамо је чињеница да бол најчешће настаје у телу, али се обликује можданом активношћу. Да је бол непријатан субјективни доживљај (искуство), то је оно што нам пацијент саопшти да осећа. Бол је још од Хомеровог времена уско везан за појам патње. Стога треба разликовати болне сензације (свест о ноксичном стимулусу) од болног искуства (опште субјективно искуство патње услед бола), што чини примарну и секундарну компоненту бола. Примарна укључује: сензацију, перцепцију, дискриминацију и препознавање ноксичног стимулуса, док секундарна укључује патњу и реактивне аспекте (анксиозност, депресију и друге емоционално-афективне и когнитивно-дискриминативне одговоре на бол). Емоционална компонента је нераскидиво укључена у све аспекте болног искуства [2, 3].

Бол је вероватно један од филогенетски најстаријих стресора, стар колико и сам живот. Истовремено, то је и најобухватнији облик стреса и патње који човека прати од самог постања. И поред тако дуге свести о феномену бола, муке и патње коју он изазива, као и напора да се уклони, бол се ни данас у потпуности не разуме и не може се свеобухватно контролисати.

Можемо се сложити да живимо и радимо у времену медицинских чуда. Док се сасвим лако могу рашчланити молекули, обележити рецептори, утицати на геном или отићи на Месец, не можемо рећи да имамо једноставне, безбедне, универзалне и ефикасне могућности лечења бола и болних стања.

porary life in general, to the same extent as, for example, climate and/or latitude.

2. THE MOST IMPORTANT PAIN CLASSIFICATION

Pain is classified for didactic reasons in order to facilitate communication between researchers, healthcare professionals and patients. The most common division is on acute and chronic pain [4].

Acute pain is caused by tissue damage and lasts until its healing, from a few moments to a few weeks. It has a significant protective function during illness, trauma, inflammation or numerous medical procedures. Acute pain indicates a disorder, reminding the person that something is wrong. It is a complex process that activates a variety of neurophysiological, hormonal and psychological mechanisms, which can be described as preparing the body for a *fight and flight* response.

Unlike the previous one, chronic pain lasts longer than the causes that led to it. Even after healing, chronic pain is maintained and lasts over three months, sometimes for months, even years. It is interesting that sometimes the cause of chronic pain can not be found. This way, chronic pain transforms from the symptoms into the disease itself. It is complex, comprehensive, and it can even be said to be a systemic pathophysiological process and a complicated diagnostic-therapeutic situation. That is why it is extremely important to have an adequate understanding and knowledge of this pain. In a number of expert papers of various scientific disciplines, it is considered how difficult it is to identify, evaluate and treat chronic pain. The list of chronic pain conditions is long and is usually determined by structures that are affected (back, head, muscles) or the type of damage (neuropathic, diabetic, myofascial, carcinoma etc.). A clinical manifestation is usually a combination of numerous painful conditions. Seldom, the expression of painful conditions is a combination of the patient's inter-connection to the specialist whom it is reported. It is often impossible to define peripheral parameters that determine pain,

Бол је, дакле, саставни део живота, присутан током целокупног развоја људског рода. Као такав, он значајно утиче на опстанак људског рода, на данашњи живот уопште, у истој мери нпр. као клима и/или географска ширина.

2. НАЈЗНАЧАЈНИЈА КЛАСИФИКАЦИЈА БОЛА

Бол се класификује из дидактичких разлога у намери да се олакша комуникација између истраживача, здравствених радника и пацијената. Најчешћа подала је на акутни и хронични бол [4].

Акутни бол настаје оштећењем ткива и траје до његовог зацељења, од неколико тренутака до неколико недеља. Он има значајну заштитну функцију током болести, у трауми, запаљењу или при бројним медицинским процедурама. Акутни бол указује на поремећај, опомиње особу да нешто није у реду. Он је комплексан процес који активира читав низ неурофизиолошких, хормоналних и психолошких механизма, који се могу описати као припрема тела за *fight and flight* одговор.

За разлику од претходног, хронични бол траје дуже од узрока који је до њега довео. И после зацељења хронични бол се одржава и траје преко три месеца, а некада и више месеци, па и година. Интересантно је да се некада и не може наћи узрок хроничног бола. Хронични бол се на тај начин из симптома трансформише у болест саму по себи. Он је сложен, свеобухватан, може се чак рећи системски патофизиолошки процес и компликована дијагностичко-терапијска ситуација. Управо зато је веома значајно адекватно разумевање и познавање оваквог бола. У бројним стручним радовима различитих научних дисциплина неподељено је мишљење о томе колико је тешко препознати, проценити и лечити хронични бол. Листа хроничних болних стања је дуга и уобичајено је одређена структурама које су захваћене (леђа, глава, мишићи) или врстом оштећења (неуропатски, дијабетични, миофасцијални, карциномски итд.). Клиничка манифестација је обично ком-

with the lack of effective treatment. This frustrating situation influences the patients to often change the physicians who treat them.

When a patient refers to a doctor, it rarely comes with a clear diagnosis. It is usually a complaint of some kind of suffering expressed by certain symptoms. It should never be forgotten that pain and suffering are the primary reasons why patients refer to a doctor. That's how it was from the beginning of the world. At a time when medicine was not yet recognized, a man was injured and sickened. Since then, the attempts to remove both the pain and suffering caused by it have been dated. Today this is considered as one of the fundamental human rights, and in the third millennium, the pain was recognized as the "fifth vital sign" [5].

3. THE EVOLUTION OF THE KNOWLEDGE OF PAIN

Our knowledge of pain, its causes and consequences, was not always the same. In accordance with the knowledge and understanding of pain in a certain time, the principles of its treatment were set. It can be said that understanding of chronic pain is a process that reflects the sole understanding of disease and treatment. Understanding of pain is a typical function of knowledge and science in general. As in other fields of science, a number of facts in medicine accumulate as sand grains that increase the amount of knowledge, and then at some point in evolution a certain theory explodes, that at that level of knowledge can best explain a certain process or phenomenon. On the basis of such theory, many principles of treatment are defined very quickly. The shortcomings of established principles are soon recognized, critical thinking arises and a new cycle of accumulation of scientific evidence begins to confirm or deny the existing knowledge. Such circles of scientific thought meet in the entire history of the human race. As the pain is a fundamental problem, it is recognized since forever as the cause of suffering, and in the area of a scientific view of the pain, the situation is similar. Therefore, today we can, historically, recognize more pain theories, whose significance

бинација бројних болних стања. Неретко је експресија болних стања комбинација међуутицаја пацијента и лекара специјалисте коме се он јави. Често је немогуће дефинисати периферне параметре који одређују бол, уз недостатак ефикасног лечења. Ова фрустрирајућа ситуација утиче на то да пацијенти учестало мењају лекаре код којих се лече.

Када се пацијент обрати лекару, ретко долази с јасном дијагнозом. Уобичајено се жали на некакву патњу изражену одређеним симптомима. Не треба никада изгубити из вида да су бол и патња примарни разлози због којих се пацијенти обраћају лекару. Тако је било од како је света и века. У доба када медицина није још ни препозната, човек се повређивао и разбољевао. Од тада датирају и покушаји да се уклоне и бол и патња коју он изазива. Данас се то сматра једним од основних права човека, те је бол почетком трећег миленијума препознат као „пети витални знак” [5].

3. ЕВОЛУЦИЈА ЗНАЊА О БОЛУ

Наше знање о болу, његовим узроцима и последицама, није увек било исто. Сходно знању и схватању бола у одређеном времену, постављали су се и принципи његовог лечења. Може се рећи да је разумевање хроничног бола процес који одражава само схватање болести и лечења. Разумевање бола је типична функција знања и науке уопште. Као и у другим научним областима и у медицини се с временом накупљају бројне чињенице које као зрна песка повећавају суму знања, а онда у неком моменту еволуције експлодира одређена теорија, којом се на том нивоу знања може најбоље објаснити одређени процес или појава. Веома брзо се на основу такве теорије изроде бројни принципи лечења. Убрзо се препознају мањкавости успостављених ставова, јављају се критичка мишљења и почиње нови циклус нагомилавања научних доказа којима се потврђује или негира постојеће знање. Овакви кругови научне мисли срећу се током целокупне историје људског рода.

is that they have influenced the way of assessment, monitoring and treatment of pain, as well as the level of priority given to this treatment in practical life.

Even the emergence of medicine itself can be linked to attempts to remove pain. Seeking adequate help and making efforts to explain the pain, a man gradually discovers a vast field of medical science since ancient times. Chronic pain today, in the 21st century medicine, is a consequence of the historical and epistemological construction. Developing knowledge and thinking about pain is a reflection of the prevailing biomedical approach and understanding of the disease.

In the beginning, medicine was reduced to magical rituals with elements of witchcraft. Pain itself is perceived as a punishment of gods or the action of ghosts. This has ceased to be the dominant form of pain perception when a person has been able to explain the causes of the disease and has come to know the initial ways and purposes of healing.

The first attempts at rational explanation of pain occurred in Greece (Hippocrates) and Rome (Galen) [6, 7]. The attitudes of the rationalistic approach initiated by Galen extend to the Middle Ages, complemented by the teaching of Avicenna [8]. Pain receives significant attention as an important factor in the prognosis of the disease, and not only of the resulting damage. At the end of the Middle Ages, there were significant discoveries in chemistry, the substances that can affect the pain are identified, and we recognized power of opium.

However, the concept of understanding the disease, even the pain, did not change significantly in relation to the ancient understanding. It was necessary to identify a new scientific model that, on the basis of new starting points, methods and goals, would change the basics of knowledge, both in science in general and in medicine in particular. During the Renaissance period, new facts about the material of the human body were learned. In the 18th and 19th centuries, new medical knowledge accumulated. A person gets acquainted with microorganisms and the advancement of the technique allows the discovery of the microscope. The significance of the antiseptic is recognized, and the need

Како је бол исконски проблем, препознат одвајкада као узрочник патње, и у области научног погледа на бол ситуација је слична. Зато данас можемо, историјски гледано, препознати више теорија о болу, чији значај лежи у томе да су битно утицале на начин процене, праћења и лечења бола, као и на ниво приоритета који је овом лечењу додељиван у практичном животу.

Чак и сам настанак медицине може се везати за покушаје уклањања бола. Тражећи адекватну помоћ и улажући напоре да објасни бол, човек од давнина, постепено открива огромно поље медицинске науке. Хронични бол данас, у медицини 21. века, последица је историјске и епистемолошке конструкције. Развијање знања и размишљања о болу је одраз преовлађујућег биомедицинског приступа и схватања обољевања.

У почетку се медицина сводила на магијске ритуале са елементима вештичарења. Сам бол је доживљаван као казна богова или деловање духова. То је престао бити доминантни облик поимања бола када је човек успео да објасни узроке настајања болести и спознао почетне начине и сврху лечења.

Први покушаји рационалног објашњења бола настају у Грчкој (Хипократ) и Риму (Гален) [6, 7]. Ставови рационалистичког приступа које је зачео Гален протежу се до средњег века, употпуњени учењем Авицене [8]. Бол добија значајну пажњу као битан чинилац прогнозе болести, а не само насталог оштећења. Крајем средњег века догађају се значајна открића у хемији, изналазе се супстанце које могу да утичу на бол, и препознаје се снага опијума.

Ипак, концепт схватања болести, па и бола, није се значајно променио у односу на античко поимање. Било је потребно изнаћи нови научни модел, који би на основу нових полазишта, метода и циљева, променио основе знања, како у науци уопште тако и у медицини посебно. Током ренесансе се сазнају нове чињенице о грађи људског тела. У 18. и 19. веку нагомилава се ново медицинско знање. Човек се упознаје с микроорганизмима, напредак технике омогућава откриће микроскопа. Схвата се значај антисепсе, а увиђа се и потреба

for the discovery of drugs is also required to provide for analgesia and anesthesia. The new scientific concept, whose outlines originated at the end of the Middle Ages, defines its attitudes in a new, classical era, trying to reject occult beliefs and nominal explanations of previous periods.

The psychic component of the pain has been recognized by the Greeks in the ancient world (Homer), yet in the first records of health and disease that date 500-300 years before the new era, the mind and body are observed separately. Hippocrates advises doctors to treat what can be spotted and palpated [6].

Such a scientific concept (supported by works of Galen and Avicenna) had a decisive influence until the first half of the 17th century. In the 17th century, the philosopher and mathematician René Descartes (1596-1650) laid the foundations of a new understanding of science, and his teaching probably had the greatest impact on science in the next three centuries, even today [6]. The views of Descartes and his followers laid the foundations of modern rationality. He experienced man as a symbiosis of two substances: soul (abstract, spiritual, thinking and indivisible) and body (physical components, concrete and divisible). For Descartes, the soul was so different from the body that it could exist completely independently. The only connection between the soul and the body is seen in the pineal gland (epiphysis), as the place where our soul is hiding or where the gate of our mind is. To understand Descartes as a true philosopher, a mathematician, and above all a thinking man, one needs to understand the context of the time and relations he lived in. The influence of religion was crucial at that time, both to everyday life and to scientific thought. By defending its position and attitudes, religion suppressed scientific thought for centuries. Since the interest of religion was primarily related to the human soul, from the moment when Descartes presented his philosophy, the conditions have been created for science and religion to develop independently without compromising one another.

The obsession of the Descartes with immortality produced one of the most significant outcomes of his opus. It can be said that this is a new look at medicine, a medicine

за открићем лекова који би омогућили аналгезију и анестезију. Нови научни концепт, чији обриси су настали крајем средњег века, дефинише своје ставове у новој, класичној ери, покушавајући да одбаци окултна веровања и номинална објашњења претходних периода.

Психичка компонента бола је препозната још у старом веку од стране Грка (Хомер), али ипак у првим записима о здрављу и болести који датирају 500-300 година пре нове ере, ум и тело се посматрају одвојено. Хипократ саветује лекарима да лече оно што се може уочити и палпирати [6].

Овакав научни концепт (подржан радовима Галена и Авицене) има пресудни утицај до прве половине 17. века. У 17. веку, филозоф и математичар Рене Декарт (1596-1650) поставља темеље новог схватања науке, и његово учење је вероватно највише утицало на науку у следећа три века, па и данас [6]. Ставови Декарта и његових следбеника су поставили темеље модерне рационалности. Он је човека доживео као симбиозу две супстанце: душе (апстрактне, духовне, мислеће и недељиве) и тела (физичке компоненте, конкретне и дељиве). За Декарта је душа била толико различита од тела да је могла постојати и егзистирати потпуно независно. Једину везу душе и тела је видео у пинеалној жлезди (епифизи), као месту где се крије наша душа или где се налази капија нашег ума. Да би се разумео Декарт као прави филозоф, математичар, а пре свега мислећи човек, треба схватити у каквом контексту времена и односа је он живео. Утицај религије у том времену је био пресудан, како на свакодневни живот тако и на научну мисао. Бранећи своју позицију и ставове, религија је до тада већ вековима гушила научну мисао. Како се интересовање религије пре свега односило на људску душу, од момента када је Декарт презентовао своју филозофију, створили су се услови да се наука и религија могу развијати независно, не угрожавајући једна другу.

Опседнутост Декарта бесмртношћу произвела је један од најзначајнијих исхода његовог опуса. Може се рећи да је то нови поглед на медицину, медицину која је лечила болести и тиме одлагала смрт. Декарт се бавио

that has been curing the diseases and delaying death. Descartes dealt with the methodology of body dissection, seeking to understand its functioning. He concluded that the body can be seen as a machine whose various parts perform different functions. As a consequence of such an attitude, that is, a human body separated from its life, a Cartesian metaphysical and scientific form of research emerged [10, 11]. That way, Descartes could preserve the “soul” (“Mind”) in the field of theology, and legitimately deal with scientific research of the body. This Cartesian dualism enabled a materialistic scientific approach, removing the mind (soul) from clinical practice for almost three following centuries.

Leder quotes a fine example of how Cartesian dualism of Descartes was rooted in the development of medicine and was kept until today: “Medical education still begins with the dissection of a cadaver, just as the clinical case ends in the pathologist’s lab” [12].

Today we are not only learning the human body by dissection. We have at our disposal a number of new methods enabled by technology, starting with the simplest stethoscope through biochemical, radiological and many other techniques. Patients are often asked to act like living bodies (without the influence of their mind), lying quietly, passively and relaxed while being examined, and the questions we ask them refer to the function of certain parts of the body: does your knee hurt during movement? The stomach is palpated and pressed to determine the pain. As in the Cartesian sense, the body can be regarded as a machine; medicine also proposes a treatment based on the mechanistic principle. In surgery, the human body is opened and the damaged part is removed or replaced, and the broken blood vessels are connected. Cardiology saves or strengthens the weakened heart muscle. Doctors affect the disease by engaging in numerous pathophysiological processes, removing or replacing body parts.

The medical thought, based on the newly established scientific concept, sees the human body as a complex machine, composed of parts that, like in a musical ensemble, work synchronously. The concept of medical evidence-based conclusion begins to prevail. In this period,

методологијом дисекције тела желећи да разуме његово функционисање. Он закључује да се тело може посматрати као машина чији различити делови обављају различите функције. Као последица таквог става, дакле, људског тела одвојеног од живота, настао је картезијански метафизички и научни облик истраживања [10, 11]. На тај начин је Декарт могао да сачува „душу” („Ум”) у области теологије, а да се легитимно бави научним истраживањем тела. Овај картезијански дуализам је омогућио материјалистички научни приступ, уклањајући ум (душу) из клиничке праксе скоро три следећа века.

Ледер наводи леп пример како се Декартов картезијански дуализам укоренио у развој медицине и задржао до наших дана: „Medical education still begins with the dissection of a cadaver, just as the clinical case ends in the pathologist’s lab” (p. 121). „Медицинска едукација још увек почиње дисекцијом кадавера, као што се и клинички случајеви завршавају у патолошкој лабораторији” [12].

Данас људско тело не изучавамо само дисекцијом. На располагању су нам бројне нове методе које је омогућила технологија, почев од најједноставнијег стетоскопа преко биохемијских, радиолошких и бројних других техника. Од пацијената се често тражи да се понашају као жива тела (без уплива ума), да мирно, пасивно и опуштено леже док их прегледамо, а питања која им постављамо се односе на функцију појединих делова тела: да ли вас колена боли при покрету? Стомак се палпира и притиска да се утврди болност. Као што се у картезијанском схватању тело може посматрати као машина, тако и медицина предлаже лечење засновано на механицистичком принципу. У хирургији се отвори људско тело и извади или замени оштећени део, повежу покидани крвни судови. У кардиологији се штеди или јача ослабљени срчани мишић. Лекари утичу на болести тако што се укључују у бројне патофизиолошке процесе, одстрањују или замењују делова тела.

Медицинска мисао, заснована на новоуспостављеном научном концепту, посматра људско тело као комплексну машину, састављену из делова који, као у музичком ансамблу, раде синхроно. Почиње да прео-

new substances that can be used for the treatment of pain are also discovered. The discovery of ether and the discovery of anesthesia in 1846 provide conditions for the incredible progress of surgery, which still happens. A better knowledge of the anatomy of the central and peripheral nervous system, the discovery of receptors and the understanding of nerve conduction also affects the treatment of pain. Pain is seen as a purely biological phenomenon that can be explained by physiological processes.

This approach to science, especially medicine, has led to significant success. In the 19th and 20th centuries, numerous revolutionary discoveries in medicine were emerging. More and more diseases are being treated more effectively. A curative approach leads to the prevailing of the paternalistic attitude of most physicians and becomes a form of our action. Priority place in the education of a doctor takes an exact, practical way of thinking, based on evidence only. From the place of priority, during the last two centuries, former important scientific disciplines such as ethics have been slowly suppressed, and there is less and less space for compassion in contemporary life and the work of doctors.

4. THE MOST RELEVANT THEORIES OF PAIN

In this concept of understanding of health and illness, the first theories of pain arise [13]. They are best illustrated through the Specificity theory and the Pattern theor. The Specificity theory implies the existence of painful receptors, which are projected from the periphery of the body to the pain centers in the brain. Despite apparent simplicity, this theory explicitly points to the evolution of specialized physiological processes, and implicitly implies the assumption of the significance of psychological processes associated with pain. The discovery of pain receptors (free nerve endings), pathways of transmission, and the observation of brain parts that could correspond to pain centers, confirm the physiological explicitness of the Specificity theory, in which lies its strength and significance for the further development of pain medicine. However, the assumption

владава концепт медицинског закључивања заснован на доказима. У овом периоду се откривају и нове супстанце које се могу користити за лечење бола. Откриће етера и откриће анестезије 1846. године, обезбеђује услове за невероватан напредак хирургије, који и даље траје. Боље познавање анатомије централног и периферног нервног система, откриће рецептора и разумевање нервног спровођења, утиче и на лечење бола. Бол се посматра као чисто биолошко феномен који се може објаснити физиолошким процесима.

Овакав приступ науци, а посебно медицини, довео је до значајних успеха. У 19. и 20. веку настају бројна револуционарна открића у медицини. Све ефикасније се лече многе болести. Куративни приступ доводи до преовладавања патерналистичког става код већине лекара и постаје образац нашег деловања. Приоритетно место у едукацији лекара заузима егзактни, практични начин размишљања, заснован на доказима. С места приоритета се лагано, током два последња века, неприметно потискују некада значајне научне дисциплине као што је етика, а за саосећање има све мање времена у савременом животу и раду лекара.

4. НАЈВАЖНИЈЕ ТЕОРИЈЕ БОЛА

У важећем концепту схватања здравља и болести настају и прве теорије бола [13]. Најлепше су илустроване кроз теорију специфичности и теорију узорка. Теорија специфичности подразумева постојање болних рецептора, који се с периферије тела пројектују до центра за бол у мозгу. И поред очигледне једноставности, ова теорија експлицитно указује на еволуцијом достигнуте специјализоване физиолошке процесе, а имплицитно подразумева претпоставку о значајности психолошких процеса везаних за бол. Открића рецептора за бол (слободни нервни завршеци), путева преноса, као и учовање делова мозга који би могли одговорати центрима за бол, потврђују физиолошку експлицитност теорије специфичности, а у томе лежи њена снага

and implicitness of the psychological component are the essential weakness of this theory.

In reaction to this weakness, new pain theories are emerging that can be grouped under one common name: The Pattern theory. The basis for this group of theories is set by Goldscheider in 1894, assuming that the intensity of the stimulus and the central summation are basic determinants of pain. From this concept, two types of pain theory have developed, which in their basis carry the model of the sample as the essence of explaining painful phenomena, but while one group ignores the fact of physiological specificity, other theories put a central summation at the central spot. Weddell and Sinclar base their theory on the assumption that all the qualities of the skin stimulus are formed by a special spatio-temporal pattern rather than specialized pathways for pain.

Evidence of the existence of specialized receptors and pathways of pain has undermined this theory. The other Pattern theories seek an explanation primarily in central summation mechanisms (Livingston) and recognize evidence in clinical phenomena. According to these theories, special control systems usually prevent the formation of a summation, and the disorder of these systems causes pain.

Without going into details of these theories (which marked a long period of pain management based on them) it should be pointed out that the override of the Pattern theory over the Specificity theory (Nordenbos) led to one significant change. It distanced itself from the psychological quality of the pain as such, which also led to the treatment of pain. For decades, in clinical practice, pain treatment has been approached from these points of view, and the dominant therapeutic attempts involved numerous neuro-surgical techniques, specific drugs, and the personality of the patient remained at the margin of the priorities that the clinicians dealt with.

Different theories failed to provide unique attitudes about the view and understanding of pain. It should be stated that the amount of experimental data that would confirm such concepts was insufficient. Over time, accumulated physiological knowledge enabled the emergence of a new theory: *Gate Control Theory of Pain* [14].

и значај за даљи развој медицине бола. Ипак, претпоставка и имплицитност психолошке компоненте су суштинска слабост ове теорије.

Као реакција на овакву слабост јављају се нове теорије бола које се могу груписати под једним заједничким именом: теорије узорка. Основу овој групи теорија поставља Голдшајдер (Goldscheider) 1894. године, претпостављајући да су интензитет стимулуса и централна сумација основне детерминанте бола. Из оваквог концепта развиле су се две врсте теорија бола, које у својој основи носе модел узорка као есенцију објашњења болних феномена, али док једна група игнорише чињеницу физиолошке специфичности, друге теорије у центар збивања стављају централну сумацију. Ведел (Weddell) и (Синклар (Sinclar) своју теорију заснивају на претпоставци да сви квалитети кожных стимулуса настају посебним просторно-временским узорком, а не специјализованим путевима за бол.

Докази о постојању специјализованих рецептора и путева бола обарају ову теорију. Друге теорије узорка објашњење траже пре свега у централним механизмима сумације (Ливингстон) (Livingston) и за то препознају доказе у клиничким феноменима. Према овим теоријама специјални контролни системи уобичајено превенирају настајање сумације, а поремећај тих система узрокује бол.

Не улазећи у детаље ових теорија (које су обележиле дуг период лечења бола на основу њих) треба истаћи да је превага теорија узорка над теоријом специфичности (Норденбос) (Nordenbos) довела до једне значајне промене. Удаљило се од психолошких квалитета бола као таквих, а то је условило и начин лечења бола. Деценијама се у клиничкој пракси лечењу бола приступало са ових становишта, а доминантни терапијски покушаји су подразумевали бројне неурохируршке технике, специфичне лекове, а сама личност пацијента је остајала на маргини приоритета којима су се клиничари бавили.

Различите теорије нису успеле да обезбеде јединствене ставове о погледу и схватању бола. Треба рећи да је количина експерименталних података који би по-

Without dealing with the details of this theory, the work of Melzack and Wall brought about a revolution, both in understanding pain and in the possibilities of clinical ways of pain relief. The basic benefit of this theory is the fact that it shifted the focus of our attention from the periphery to the central nervous system. Introducing new terms and accenting processes in the back horns of the spinal cord as well as descendent pathways, and at the same time directing our attention to the neuromatrix located in the brain, this theory also provides significant clinical transformation. In addition to the dominant surgical pain management techniques, new methods of healing are introduced in practice: behavioral therapy, work therapy, psychological techniques, hypnosis, placebo and a long series of techniques that return the long-pressed, psychological component of pain to the center of attention. Today it all seems a little odd. Young doctors arising from the clinical practice in the 21st century are surely wondering what the debate is all about, or how it is possible to neglect the mental component of the pain entirely. This can be understood if one knows the epistemological-ontological aspect of the evolution of knowledge of pain, which has followed the prevailing scientific-philosophical concepts of the time in question [15].

5. TOWARDS ONTOLOGY OF PAIN AND PAIN PHENOMENA

Epistemologically speaking, contemporary attitudes about pain are the result of understanding the knowledge of the pain accumulated over centuries and caused by numerous successes and failures in its treatment. Over time, numerous data has been accumulated that were only ontologically classified, analyzed and integrated in the form of various biomedical data. Such an approach has made great success in numerous medical fields. Progress in most of the medical opus has not been adequately monitored in the area of pain medicine. Certain problems have been identified when we are faced with the pain and other symptoms of the disease whose main characteristic is subjectivity. Specifically, there is a certain physical component of the pain,

тврдили овакве концепте ипак била недовољна. С временом је нагомилано физиолошко знање омогућило настанак нове теорије: *Gate Control Theory of Pain* - теорије врата [14].

Не бавећи се детаљима ове теорије, рад Мелзака и Вола (Melzack R, Wall DP) је ипак донео револуцију, како у схватању бола тако и у могућностима клиничких начина уклањања бола. Основна корист ове теорије је чињеница да се с њом фокус наше пажње помера с периферије ка централном нервном систему. Уводећи нове термине и акцентујући процесе у задњим роговима кичмене мождине као и десцендентним путевима, а у исто време усмеравајући нашу пажњу на неуроматрикс лоциран у великом мозгу, ова теорија омогућава и значајну клиничку трансформацију. Поред доминантних хируршких техника лечења бола, у праксу се тихо, али сигурно, уводе нови начини лечења: бихејвиорална терапија, радна терапија, психолошке технике, хипноза, плацебо и дуги низ техника које у центар пажње враћају дуго потискивану, психолошку компоненту бола.

Данас све то изгледа необично. Млади лекари, стасали за клиничку праксу у 21. веку се сигурно питају чему уопште и расправа о томе, или како је уопште могуће запоставити психичку компоненту бола. То се може схватити уколико се разуме епистемолошко-онтолошки аспект еволуције знања о болу, које је само пратило преовлађујуће научно-филозофске концепте актуелног времена [15].

5. КА ОНТОЛОГИЈИ БОЛА И БОЛНИХ ФЕНОМЕНА

Епистемолошки гледано, данашњи ставови о болу су последица сагледавања сазнања о болу нагомиланог вековима и узрокованог бројним успесима и неуспесима у лечењу. С временом се нагомилало много података који су само онтолошки могли да се класификују, анализирају и интегришу у облику различитих биомедицинских података. Такав приступ је омогућио велики успех у бројним медицинским пољима. Напре-

Table 1: Types of Pain and of Pain-Related Phenomena

	Symptom	Signs (= Objectively Observable Features)	Physical Basis	Examples
CP: Canonical Pain				
PCT: Pain with Concordant Tissue Damage	Pain	Manifestation of tissue damage Report of pain concordant with stimulus sufficient to cause this tissue damage Protective response	Activation of nociceptive system through peripheral tissue damage	Primary sunburn Pain from strained muscle Pain from fracture Pulpitis
VP: Variant Pain				
PNT: pain with peripheral trauma but no concordant tissue damage	Pain	Report of pain associated with stimulus intensity insufficient to cause tissue damage	Activation of pain system through cognitive mechanisms regarding threat of tissue damage, the latter often based on peripheral non-nociceptive input to the CNS	Secondary sunburn without tissue damage Myofascial pain disorder Tension-type headache Chronic back pain
NN: neuropathic nociception (pain with no peripheral trauma)	Pain	Report of pain No identifiable pathological peripheral stimulus History of probable causes	Disordered nociceptive system Neuropathic (for example in result of demyelination of nerve fibers)	Trigeminal neuralgia Post-herpetic neuralgia Diabetic neuropathy
PRP: Pain-Related Phenomena Without Pain				
PBWP: pain behavior without pain		Sick role behaviors accompanied by normal clinical examination Report of pain discordant with physical signs Grossly exaggerated pain behaviors Identified external incentives	Description of pain relates to mental states such as anxiety, rather than peripheral tissue locus Misinterpretation of sensory signals by the emotional or cognitive systems Deception by patient	Factitious pain Malingering Anxiety-induced pain report
TWP: tissue damage without pain		Manifestation of tissue damage normally of the sort to cause pain No reported pain	Suppression of pain system by one or other mechanism	Stress associated with sudden emergencies Physiological damping of the pain process caused by adrenalin Placebo induced opioid analgesia Genetic insensitivity to pain

Табела 1: Типови бола и болних феномена

	Симп- том	Знаци (Објективно уочљиве одлике)	Физиолошка основа	Примери
Класични бол				
Бол са одговарајућим ткивним оштећењем	Бол	Манифестно ткивно оштећење; Бол који се јавља на стимулус који доводи до оштећења; Протективни одговор	Оштећењем активиран ноцицептивни систем	Сунчана опекотина; Истегнуће мишића; Фрактура; Пулпитис
Спонтани бол				
Бол са периферном траумом али без адекватног пратећег ткивног оштећења	Бол	Бол удружен са стимулусом недовољног интензитета да изазове ткивно оштећење	Активација система за бол путем когнитивних механизма услед претње ткивним оштећењем; последње је често засновано на периферним неноцицептивним надражајима ЦНСа	Сунчане опекотине без ткивног оштећења; Миофасцијални бол; Тензиона главобоља; Хронични бол у леђима
Неуропатски бол (бол без периферне трауме)	Бол	Бол; Без препознатљивог патолошког периферног стимулуса; Анамнестичко постојање вероватног узрока	Поремећен ноцицептивни систем Неуропатски (нпр. демиелинизација нервних влакана)	Тригеминална неуралгија; Постхерпетичка, Дијабетичка неуралгија
Болни феномени без бола				
Болно понашање без бола		Болно понашање и поред нормалног клиничког прегледа; Несклад бола и физикалних знака; Претерано болно понашање; Потврђен спољни подстицај	Ментална стања као нпр. анксиозност уместо периферног ткивног оштећења; Погрешна интерпретација сензорног сигнала емоционалним или когнитивним системима	Лажни бол; Симулирање; Анксиозност
Ткивно оштећење без бола		Манифестно ткивно оштећење које уобићајено узрокује бол, али без бола	Супресија система за бол	Стрес; Физиолошко умањење бола адреналином; Плацебодом индукована опиоидна аналгезија; Генетска несензитивност за бол

which is reflected in the damaged structure of the painful area. Sometimes this disorder is manifest and can be explained by the changed architecture of the painful area, and sometimes it is not visible, which does not mean that it is not present. The disorder can be at the level of nerve membranes, receptors, nucleotides, within a genome, but it certainly does exist. Symptoms that we recognize (pain, agony, disgust, anxiety, sleepiness) are just a part of the phenomenon that we see as doctors. There are also changes that relate to behavior and some qualities of the body that we can see and recognize. But we are not able to adequately measure the qualitative/quantitative aspects of these symptoms. For these reasons, we must rightly trust a patient when he says he is in pain. The patient's experience of pain is interpreted in his words and the clinician is to accept it, since he is not in a position to judge that experience, except in the case of a clear simulation.

In order to better understand the language of pain used by patients, the types of pain and the phenomena that result from it can be classified [16] (*Table 1*). This ontologically based approach enables better integration of data obtained from the patient relating to its pain. It helps especially in categorizing patients and analyzing different types of pain data. Because pain has complex characteristics, its examination may have a heuristic value for ontological consideration of symptoms in general. The individual pain experience obviously imposes different approaches to the study of this phenomenon, which are not based solely on a complex scientific method, but also correlated, with the domain of experiential collaboration in a scientific approach.

6. MODIFICATION OF PARADIGM

The subjective feeling of pain is still an unknown fact for science. Over time and through different cultures, understanding and expressing of pain reflects the contemporary spirit of the epoch. Usually, the human experience begins with a painful birth and during ones lifetime this painful experience is repeated and exists in its physical,

дак у највећем делу медицинског опуса није едекватно праћен у подручју медицине бола. Указали су се извесни проблеми када смо се суочили с болом и другим симптомима болести чија је главна одлика субјективност. Наиме, неспорно је присутна одређена физичка компонента бола, која се огледа у нарушеној структури болног подручја. Некада је тај поремећај манифестан и може се објаснити измењеном архитектуром болног подручја, а некада се то не види, али не значи и да га нема. Поремећај може бити на нивоу нервних мембрана, рецептора, нуклеотида, у склопу неког гена, али свакако постоји. Симптоми које ми препознајемо (бол, мука, гађење, узнемиреност, поспаност) само су део феномена који ми као лекари уочавамо. Ту су и промене које се односе на понашање и неке квалитете тела које можемо уочити и препознати. Али ми нисмо у могућности да адекватно меримо квалитативно/квантитативне аспекте тих симптома. Управо из тих разлога, с правом морамо веровати пацијенту када каже да га нешто боли. Искуство пацијента о болу је интерпретирано његовим речима и на клиничару је да га прихвати, јер није у позицији да о том искуству суди, осим у случају јасне симулације.

Да би се боље разумео језик бола који користе пацијенти, дидактички се могу класификовати типови бола и феномени који су његова последица [16] (*Табела 1*). Овакав онтолошки заснован приступ омогућује бољу интеграцију података које добијамо од пацијената, а који се односе на бол. Нарочито помаже у категоризацији пацијената и анализи различитих типова података о болу. Будући да бол има сложене карактеристике, његово испитивање може имати хеуристичку вредност за онтолошко разматрање симптома уопште. Индивидуални доживљај бола очигледно намеће различите приступе проучавању овог феномена, који нису базирани само на сложеном научном методу, већ залазе и у домен искуственог у садејству с научним приступом.

emotional and spiritual form. It is an integral part of life in every sense of the word. It is followed by the universal experience of suffering.

A compartmentalized view of a man from Greek times, enhanced by dualism of Descartes, created the conditions that in the treatment of pain the focus is on the damaged part of the body, without significant attention to individual identity. Such a biomedical paradigm of pain could not survive because it neglected individual experience and other non-physical aspects of pain. The turning point was enabled by Freud's theory, with which he put unconsciously to the focus of our attention and its effects on the perception of pain and behavior [17]. The consequent expansion of the understanding of the importance of psychological and social factors in the disease is presented in psychoanalysis, and later through psychosomatics. The explanation of the relationship between unconscious and physical sensations in hysteria has served as a basis for explaining psychogenic pain. In 1970, George L. Engel explained the link between chronic pain and psychiatric illnesses [18]. Depression and anxiety, alongside physiological basis of pain, became the focus of our attention, and since the 1980's, cognitive-behavioral approach to pain and consequently the way of treatment has been associated with this. [19] Such therapy, by learning the methods of coping with stress and avoiding a catastrophic scenarios, became the basic component of the interdisciplinary treatment of pain that we have today [20].

Nevertheless, the holistic, biopsychosocial model of pain described above did not give revolutionary advances in the field of chronic pain treatment. It must be acknowledged that this model of pain theory contains Cartesian dualism and the positivistic premise of seeking a unique reality based on scientific methods. This is also reflected in the definition of the pain that we are using today. In addition to the still existing division of body and soul, which is present in this concept, it must be said that such an approach nevertheless made significant progress, pointing to the fact that pain is a completely private, individual experience. When living with the painful experience, the individual's life is

6. ПРОМЕНА ПАРАДИГМЕ

Субјективни осећај бола је и даље велика непознаница науке. Током времена и кроз различите културе, разумевање и изражавање бола одражава савремени дух епохе. Уобичајено, људско искуство почиње болним порођајем и током живота се то болно искуство понавља и постоји у свом физичком, емоционалном и духовном облику. Оно је интегрални део живота у сваком смислу те речи. Прати га универзално искуство патње.

Компартментализовани поглед на човека је од грчког времена, појачан Декартовим дуализмом, створио услове да у лечењу бола фокус лоцирамо на оштећени део тела, без значајног посвећивања пажње индивидуалном идентитету. Таква, биомедикална парадигма бола није могла опстати јер је занемаривала индивидуално искуство и друге нефизикалне аспекте бола. Прекретницу је омогућила Фројдова теорија, којом је он у фокус наше пажње усмерио ка несвесном и његовом утицајима на перцепцију бола и понашање [17]. Последица експанзија разумевања значаја психолошких и социјалних фактора у обољевању представљена је у психоанализи, а касније кроз психосоматику. Објашњење везе између несвесног и физичких сензација у хистерији је послужило као основа за објашњење психогеног бола. Џорџ Л. Енџел је 1970. објаснио везу хроничног бола и психијатријских болести [18]. Депресија и анксиозност, заједно с физиолошком основом бола постају центар наше пажње, а од осамдесетих година 20. века се томе прикључује когнитивно-дихејвиорални поглед на бол и последично начин лечења [19]. Таква терапија, са учењем метода суочавања са стресом и избегавања катастрофичног сценарија, постаје основна компонента интердисциплинарног програма лечења бола данас [20].

Ипак, ни овако постављен холистички, биопсихосоцијални модел бола, није дао револуционарне напретке у пољу лечења хроничног бола. Мора се признати да и овај модел теорије бола у себи садржи картезијански дуализам и позитивистичку премису тражења јединствене реалности, засновану на научним методама. То

attacked to the extent that his previous experience intertwines and defines both the origin and the expression of one's own pain. The patient's experience now includes pain, but from the perspective of a physician, the patient himself remains divided, compartmentalized.

7. PHENOMENOLOGICAL ASPECTS OF PAIN

In the situation in which we are today, and in the way of perceiving the pain that is dominant in today's medicine, one should not dismiss the phenomenological view of pain [21, 22]. Phenomenology seeks to master the essence of a painful experience, trying to understand a person (individual) who, in his characteristic, overcomes a simple sum of different parts (compartmentalism). A man is not the product of the world in which he lives – it is a part of it. The body, mind and the world surrounding them are in constant interaction and influence [23]. This makes human life an integral function, rather than a set of simple mathematical equations.

The phenomenological view of the pain is based on the concept of intentionality, derived from Brentano's scholasticism, elaborated in the works of Husserl and other authors who attempted to propose a different view of a man from Cartesian [24, 25]. The principle of intentionality, according to Husserl, implies that consciousness is an unambiguous consciousness of something, and that consciousness is conscious only if it is directed at an object. Conversely, an object can only be defined if it is in relation to the consciousness of it. Intentionality is the relation of the individual and its world, and not just the individual or individual object, that is, the relation that the subject and object are creating. Intentionality is the meaning that arises from the contact of a man with the world in a constant dialectical relation, whereby the dichotomy of that relationship transcends. The singularity of the relationship between the body, the mind, and the world was most reminiscent of Merleau-Ponty, saying: "I am conscious of the world through my body" [26].

се читава и у дефиницији бола коју данас користимо. Поред и даље постојеће поделе на тело и дух, која је присутна у овом концепту, мора се рећи да је овакав прилаз ипак омогућио значајан напредак, указујући на чињеницу да је бол сасвим приватно, индивидуално искуство. Живећи са искуством бола, индивидуални живот човека је нападнут до те мере да се његово додашње искуство уплиће и дефинише, како порекло тако и експресију сопственог бола. Искуство пацијента сада обухвата и бол, али из перспективе лекара, сам пацијент остаје подељен, компартментализован.

7. ФЕНОМЕНОЛОШКИ АСПЕКТИ БОЛА

У ситуацији у којој се данас налазимо и у начину поимања бола који је доминантан у данашњој медицини, не треба одбацити феноменолошки поглед на бол [21, 22]. Феноменологија се труди да докучи есенцију болног доживљаја, покушавајући да разуме човека (индивидуу) који у својој особености превазилази једноставан збир различитих делова (компартментализам). Човек није прост продукт света у коме живи, већ је део њега. Тело, ум и свет који их окружује су у сталном међусобном односу и утицају [23]. Тиме људски живот постаје интегрална функција, пре него скуп једноставних математичких једначина.

Феноменолошки поглед на бол заснован је на концепту интенционалности, проистеклом из схоластицизма Брентана (Brentano), израђеног у радовима Хусерла (Husserl) и других аутора, који су покушали да предложе другачији поглед на човека од картезијанског [24, 25]. Принцип интенционалности по Хусерелу подразумева да је свест недвосмислено свест о нечему, а да је свест о нечему свест само ако је усмерена на неки објект. Обрнуто, објект се може дефинисати само ако је у односу са свешћу о њему. Интенционалност је однос индивидуе и њеног света, а не само индивидуа или поједини објект, дакле релација коју субјекат и објект остварују. Интенционалност је значење које произила-

Thus, the term *lived body* emerged (the body that lives), which leads to a new understanding of the body, because man through such a body opens itself to the world and thus experiences the world and oneself together.

As part of this thinking, to understand the pain through the anatomic-pathological perspective, as something that happens in some part of the body, means not to understand the experience, feeling of pain, from a human perspective. The body that hurts is the expression of the relationship between the individual and the environment and under the influence of both of them all the time, taking such specific characteristics, which, if neglected, limit the therapeutic possibilities.

When pain occurs, person's attention is directed to a damaged place, and pain can control this attention as no other experience. All past and present experiences of a person change in pain. It focuses on the moment in which it experiences painful sensations, as well as the place where the sensation originates. The appetite is lost, the interest of any kind is limited, insomnia occurs, the libido is lost and the movement is limited. It is interesting to say that a person in pain completely loses interest for the future, and only needs to end the pain, but at the same time he wants to forget everything from the past, which reminds him of that pain. Very often, catastrophic scenarios are formed in the patient's head, and life without pain can simply not be imagined. For such pain, as a disease, which chronic pain certainly is, it can be said that it is a special form of life. Pain is not just a simple reflection of the site that causes it. Pain comprehensively takes on the man and the person he represents. It involves the whole man, with all his individual characteristics, physiologically, socially and psychologically. Pain seizes attention, causes new questions and re-examinations, causes suffering, changes the role of the sick person in the family and society in general, affects working abilities and prevents leisure and rest.

For this reason, it is simply impossible to experience pain only according to the number on the scale, as it is impossible to overcome and treat the chronic pain alone by intervention based on experience in numerous scientific

зи из контакта човека са светом у сталном дијалектичком односу, при чему се трансцендира дихотомија тог односа. Сингуларност односа тела, ума и света је најупечатљивије изразио Мерлеау-Понту изрекавши: „ја сам свестан света кроз моје тело” („I am conscious of the world through my body”) [26].

Тако је настао израз *lived body* (тело које живи), који упућује на ново разумевање тела, јер човек кроз такво тело отвара себе свету и, самим тим, доживљава свет и себе заједно.

У склопу оваквог размишљања, разумети бол кроз анатоми-патолошку перспективу, као нешто што се дешава у неком делу тела, значи не разумети доживљај, осећај бола, из хумано-људске перспективе. Тело које боли је израз односа индивидуе и околине и под утицајем је и једног и другог све време, попримајући тако специфичне карактеристике, које, ако се занемаре, ограничавају терапијске могућности.

Када се догоди бол, пажња човека се усмерава на оштећено место, а бол може ту пажњу контролисати као ниједно друго искуство. Све пређашње и садашње искуство човека се мења у болу. Он се фокусира на тренутак у коме доживљава болне сензације, као и на место са кога сензације потичу. Губи се апетит, лимитира интересовање било које врсте, јавља се несаница, губи се либидо, ограничава се кретање. Интересантно је да човек у болу губи интересовање за будућност и једино до чега му је стало је да нестане бол, а у исто време жели да заборави све из прошлости што га подсећа на бол. Врло често се обликују катастрофични сценарији у глави пацијента и живот без бола се просто не може ни замислити. За овако гледан бол као болест, што хронични бол свакако јесте, може се рећи да је посебан облик живота. Бол није само једноставан одраз места које га узрокује. Он свеобухватно обузима човека и личност коју он представља. Закупља целог човека, са свим његовим индивидуалним карактеристикама, како физиолошким тако и социјалним и психолошким. Бол закупља пажњу, узрокује нова питања и преиспитивања, узрокује патњу, мења улогу оболелог у породици и

discoveries. It is impossible to help a patient with pain without getting to know him. The patient's word must be heard to understand his pain.

Chronic pain does not exist isolated from the person who feels it. In order to understand it, we have to understand it from the perspective of a patient who is completely unique and is never the same in different patients. People understand in different ways, give a different meaning or express their pain experience. Suffering in pain, a patient creates a certain experience, which then influences and creates an ill person. Brain in pain teaches, constantly analyzes received impulses, processes them and shapes into an affect, through a significant emotional-affective and cognitive-discriminatory experience.

Madjar describes this nicely:

“To understand pain we need to understand the person in pain and a phenomenological gaze can help us to do that. The key is our attentiveness to the lived experience of the person in pain, and our willingness, individually and as members of health care teams, to work as much with as on our patients. The cognitive and technical work of pain diagnosis and treatment needs to go hand in hand with the supportive, and the affirming acts that make possible for the patient's voice to be heard and to be valued” [27].

In today's circumstances of the fragmented concept of health and treatment, a positivistic view of science (and medicine) is predominant and continues to be fostered, ignorant of ethical, moral, social and psychological aspects of chronic pain. It is safe to say that on the scale of our interest and practice, a notion of mutual influence and interweaving of all these factors is far behind. The psychological and social component of the pain is most often not considered, if the physiological component (cause of pain) can be affected. Only if the cause is impossible to treat or define, the socio-psychological aspects of pain start to be considered. This maintains and often deepens the gap between the perceptions and the starting point of the healthcare professionals in terms of the patient's understanding and expectations. Doctors often unconsciously make artificial division of pain from anxiety, depression, suffering, and

друштву уопште, утиче на радне способности и онемогућује разоноду и одмор.

Због овога је просто немогуће искуство бола свести само на број на скали, као што се не може надвладати и лечити хронични бол само интервенцијама на основу искуства у бројним научним открићима. Немогуће је помоћи пацијенту с болом не познајући га. Мора се чути реч пацијента да би се схватио његов бол.

Хронични бол не постоји изоловано од човека који га осећа. Да бисмо га разумели морамо га схватити из перспективе пацијента која је потпуно уникатна и никада није иста код различитих пацијената. Људи на различите начине разумеју, дају различити значај или исказују свој доживљај бола. Патећи у болу, оболели креира одређени доживљај, који потом утиче и креира оболелог. Мозак у болу учи, константно анализира прispеле импугте, обрађује их и уобличава у афекат, кроз значајан емотивно-афективни и когнитивно-дискриминативни доживљај.

Мађар то лепо описује:

„Да бисмо разумели бол морамо разумети особу у болу, а феноменолошки приступ нам може у томе помоћи. Кључ је у нашој пажњи према животном искуству особе у болу, као и у нашој спремности, индивидуално или као здравствени тим, да напорно радимо са нашим пацијентима. Когнитивни и технички рад на дијагнози и лечењу бола мора да се одвија руку подрку са супортивним и афирмишућим поступцима који омогућују да се чује и вреднује глас пацијента.” („To understand pain we need to understand the person in pain and a phenomenological gaze can help us to do that. The key is our attentiveness to the lived experience of the person in pain, and our willingness, individually and as members of health care teams, to work as much with as on our patients. The cognitive and technical work of pain diagnosis and treatment needs to go hand in hand with the supportive, and the affirming acts that make possible for the patient's voice to be heard and to be valued.”) [27].

У данашњим околностима фрагментираног концепта здравља и лечења, позитивистички поглед на

other emotional reactions of the patient. Patients, however, do not experience pain as a mere sensation, but rather as a painful sensation package upgraded by suffering, anxiety, depression, etc. [28]

In the light of the comprehension of total, personalized pain, it becomes increasingly clear that a simplistic positivistic approach to the treatment of such a complex phenomenon is not sufficient [29]. The question is just how to upgrade such an approach, taking into account the individual psycho-social context. The combination of modern treatments and significant empathy and attention to the underestimated personalized features of a painful experience can offer a possible step forward. Whether it is a possible solution remains to be proven by complex scientific methods which, in addition to the numbers obtained by the scale of the measurement of pain, must include other aspects of the monitoring of the painful behavior.

Someone once said, "give me a specialist, I'll tell you a disease". In practice, patients are treated by different specialists, who are not trained to step out of their everyday work patterns. There are few or insufficiently trained healthcare professionals whose primary interest is the treatment of pain. It is even more difficult to understand that in the 21st century the need for such healthcare professionals is not sufficiently recognized. When considering that the total cost of treating pain exceeds the cost of treating malignancies, cardiovascular diseases and AIDS all together, the dilemma is even greater [30].

8. CONCLUDING REMARKS

What is the possible solution to such an unusual situation where "we know a lot" and still, "we do not succeed sufficiently"? Today, with great conviction, I believe that the first step towards solving the problem of pain lies in education: education of healthcare professionals, patients, and the general population where we live in. Healthcare professionals need to learn about the pain especially during their undergraduate studies, and postgraduate studies need to be

науку (и медицину) је преовлађујући и наставља да се фаворизује пренебрегавајући етичке, моралне, социјалне и психолошке аспекте хроничног бола. Може се слободно рећи да се на скали нашег интересовања и праксе, још даље налази поимање о међусобном утицају и испреплетаности свих ових фактора. Психолошка и социјална компонента бола се најчешће и не разматра уколико се може утицати на физиолошку компоненту (узрок бола). Тек уколико је узрок немогуће лечити или дефинисати, почињу се разматрати социо-психолошки аспекти бола. Тиме се одржава и често продубљује јаз између схватања и полазишта здравствених радника спрам схватања и очекивања пацијента. Често лекари несвесно праве вештачку подвојеност бола од анксиозности, депресије, патње и других емоционалних реакција пацијента. Пацијенти, међутим, не доживљавају бол као пуку сензацију, већ као пакет болне сензације надограђен патњом, анксиозношћу, депресијом итд. [28]

У светлу схватања тоталног, персонализованог бола, постаје све јасније да поједностављени позитивистички приступ лечењу овако комплексног феномена није довољан [29]. Питање је само како такав приступ надоградити, узимајући у обзир индивидуални психо-социјални контекст. Спој модерних начина лечења и значајније емпатије и пажње на потцењене персонализоване одлике болног доживљаја нуди могући искорак. Да ли је то и могуће решење остаје да се докаже комплексним научним методама које морају, поред бројева добијених скалама мерења бола, укључити и друге аспекте праћења болног понашања.

Неко је рекао: „дајте ми специјалисту, рећи ћу вам болест“. У пракси се пацијенти лече код различитих специјалиста, који и да хоће нису обучени да искораче из свог свакодневног обрасца рада. Мало је или довољно обучених здравствених професионалаца којима је примарни интерес лечење бола. Још је теже схватити да у 21. веку није у довољној мери препозната потреба за таквим здравственим радницима. Када се узме у обзир да укупна цена лечења бола превазилази цену ле-

improved and aligned with modern learning programs in the world. Patients should be educated in order to deal with pain more easily. Raising awareness of the general population about the significance of this problem will alleviate the conditions of work of healthcare professionals and the possibilities of treating patients. A comprehensive first step such as this one would make it possible to deal with pain more effectively, as an integral part of life in each of its manifestations. *Scio me nihil scire* [31].

BIBLIOGRAPHY

1. The IASP definition of pain (<http://www.iasp-pain.org/>)
2. Price, D.D. Psychological Mechanisms of Pain and Analgesia (IASP), Seattle, 1999).
3. Meyer, T., Cooper, J., Raspe, H. Disabling low back pain and depressive symptoms in the community-dwelling elderly: a prospective study. *Spine* 2007;32:2380–2386.
4. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, Giamberardino MA, Kaasa S, Kosek E, Lavand'homme P, Nicholas M, Perrot S, Scholz J, Schug S, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JW, Wang SJ. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain* 2015;156(6):1003-1007.
5. Phillips DM. JCAHO pain management standards are unveiled. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. *JAMA* 2000;284(4):428-9.
6. Castelli H. What does Hippocrates mean ? The Historiographical Construction of the Greek physician as the 'Father of Medicine'. *The Postgraduate Journal of Medical Humanities* 2016;3:39-51.
7. V. Nutton, 'The fatal embrace: Galen and the history of ancient medicine', *Science in Context* 2005;18(1):111-121.
8. Jamal Moosavi. The Place of Avicenna in the History of Medicine. *Avicenna J Med Biotechnol* 2009;1(1): 3–8.
9. Lozar MJ. Descartes, the Pioneer of the Enlightenment. *Studia lexicographica* 2013;2(13):129–138.
10. Mehta N. Mind-body Dualism: A critique from a Health Perspective. *Mens Sana Monogr* 2011;9(1):202–209.
11. Duncan G. Mind-body dualism and the biopsychosocial model of pain: what did Descartes really say? *J Med Philos* 2000;25(4):485-513.
12. Leder D: The tale of two bodies: the cartesian corpse and the lived body. In *The body in medical thought and practice*. Kluwer Academic Publishers 1992:17–35.

чења малигних, кардиоваскуларних болести и АИДС-а заједно, онда је дилема још већа [30].

8. ФИНАЛНА ЗАПАЖАЊА

Шта је могуће решење овако необичне ситуације у којој „много знамо”, а „недовољно успевамо”? Данас с великим убеђењем мислим да је први корак ка решавању проблема бола – едукација. Едукација здравствених радника, пацијената, али и свеобухватне популације у којој бивствујемо. Здравствени радници морају о болу посебно учити на додипломским студијама, а постдипломске студије треба унапредити и ускладити с модерним програмима учења у свету. Пацијенте треба едуковати да би се лакше суочавали и носили с болом. Подизање свести опште популације о значају овога проблема олакшаће услове рада професионалцима и могућности лечења пацијентима. Овако свеобухватни први корак омогућиће ефикасније суочавање с болом као интегралним делом живота у сваком његовом појавном облику. *Scio me nihil scire* [31].

ЛИТЕРАТУРА

1. The IASP definition of pain (<http://www.iasp-pain.org/>)
2. Price, D.D. Psychological Mechanisms of Pain and Analgesia (IASP), Seattle, 1999).
3. Meyer, T., Cooper, J., Raspe, H. Disabling low back pain and depressive symptoms in the community-dwelling elderly: a prospective study. *Spine* 2007;32:2380–2386.
4. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, Giamberardino MA, Kaasa S, Kosek E, Lavand'homme P, Nicholas M, Perrot S, Scholz J, Schug S, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JW, Wang SJ. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain* 2015;156(6):1003-1007.
5. Phillips DM. JCAHO pain management standards are unveiled. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. *JAMA* 2000;284(4):428-9.
6. Castelli H. What does Hippocrates mean ? The Historiographical Construction of the Greek physician as the 'Father of Medicine'. *The Postgraduate Journal of Medical Humanities* 2016;3:39-51.

13. Moayed M, Davis KD. Theories of pain: from specificity to gate control. *J Neurophysiol* 2013;109:5-12
14. Melzack R, Wall DP: Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965;150:971-979.
15. Scheuermann R, Ceusters W and Smith B. Toward an ontological treatment of disease and diagnosis. *Translational Bioinformatics Summit Proc*, 2009.
16. Barry Smith, Towards an Ontology of Pain and of Pain-Related Phenomena. M. Okada (ed.), *Proceedings of the Conference on Ontology and Analytical Metaphysics*, Tokyo: Keio University Press 2011, 23-36.
17. Schwartz and Wiggins: Psychosomatic medicine and the philosophy of life. *Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine* 2010;5:2.
18. Fishman S, Ballantyne J, Rathmell JP; John J Bonica. *Bonica's management of pain*. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2015. p:1665.
19. Engel GL. The clinical application of the biopsychosocial model. *The Journal of Medicine and Philosophy* 1981;6:101-12
20. Otis JD. *Managing Chronic Pain: A Cognitive-Behavioral Therapy Approach Therapist Guide*. New York: Oxford University Press; 2007.
21. Svenaeus F. Phenomenology of health and illness. In: Toombs SK, ed. *Handbook of phenomenology and medicine*. Amsterda: Kluwer 2001. p:87-108
22. Leder D. Toward a phenomenology of pain. *Rev Existent Psychol Psychiatr* 1984;9:29-43
23. Scarry E. *The body in pain: the making and unmaking of the world*. New York: Oxford 1985
24. Brentano F: *Psychology from an Empirical Standpoint*. London: Routledge 1973.
25. Husserl E. Ideas pertaining to pure phenomenology and phenomenological philosophy: Second book: Studies in the phenomenology of constitution. In: Rojcewicz R, Schuwer A. Dordrecht: Kluwer 1989.
26. Merleau-Ponty M: *Fenomenologia da percepção*. 3rd edition. São Paulo: Martins Fontes; 2006. p.122
27. Madjar I: The lived experience of pain in the context of clinical practice. In *Handbook of phenomenology and medicine*. Edited by Toombs S. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2011. p:263-277.
28. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med* 2003;163:2433-2445.
29. Jušić A. Palijativna medicina-palijativna skrb. *Medicus* 2001;10(2): 247-52.
30. Cousins M: *Back Pain in the Workplace Management of Disability in Nonspecific Conditions Task Force Report*, vol. ix. Seattle: IASP Press 1995.
31. Klajn I, Šipka M. *Veliki rečnik stranih reči i izraza*. Prometej, Novi Sad, 2008.
7. V. Nutton, 'The fatal embrace: Galen and the history of ancient medicine', *Science in Context* 2005;18(1):111-121.
8. Jamal Moosavi. The Place of Avicenna in the History of Medicine. *Avicenna J Med Biotechnol* 2009;1(1): 3-8.
9. Lozar MJ. Descartes, the Pioneer of the Enlightenment. *Studia lexicographica* 2013;2(13):129-138.
10. Mehta N. Mind-body Dualism: A critique from a Health Perspective. *Mens Sana Monogr* 2011;9(1):202-209.
11. Duncan G. Mind-body dualism and the biopsychosocial model of pain: what did Descartes really say? *J Med Philos* 2000;25(4):485-513.
12. Leder D: The tale of two bodies: the cartesian corpse and the lived body. In *The body in medical thought and practice*. Kluwer Academic Publishers 1992:17-35.
13. Moayed M, Davis KD. Theories of pain: from specificity to gate control. *J Neurophysiol* 2013;109:5-12
14. Melzack R, Wall DP: Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965;150:971-979.
15. Scheuermann R, Ceusters W and Smith B. Toward an ontological treatment of disease and diagnosis. *Translational Bioinformatics Summit Proc*, 2009.
16. Barry Smith, Towards an Ontology of Pain and of Pain-Related Phenomena. M. Okada (ed.), *Proceedings of the Conference on Ontology and Analytical Metaphysics*, Tokyo: Keio University Press 2011, 23-36.
17. Schwartz and Wiggins: Psychosomatic medicine and the philosophy of life. *Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine* 2010;5:2.
18. Fishman S, Ballantyne J, Rathmell JP; John J Bonica. *Bonica's management of pain*. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2015. p:1665.
19. Engel GL. The clinical application of the biopsychosocial model. *The Journal of Medicine and Philosophy* 1981;6:101-12
20. Otis JD. *Managing Chronic Pain: A Cognitive-Behavioral Therapy Approach Therapist Guide*. New York: Oxford University Press; 2007.
21. Svenaeus F. Phenomenology of health and illness. In: Toombs SK, ed. *Handbook of phenomenology and medicine*. Amsterda: Kluwer 2001. p:87-108
22. Leder D. Toward a phenomenology of pain. *Rev Existent Psychol Psychiatr* 1984;9:29-43
23. Scarry E. *The body in pain: the making and unmaking of the world*. New York: Oxford 1985
24. Brentano F: *Psychology from an Empirical Standpoint*. London: Routledge 1973.
25. Husserl E. Ideas pertaining to pure phenomenology and phenomenological philosophy: Second book: Studies in the phenomenology of constitution. In: Rojcewicz R, Schuwer A. Dordrecht: Kluwer 1989.
26. Merleau-Ponty M: *Fenomenologia da percepção*. 3rd edition. São Paulo: Martins Fontes; 2006. p.122

27. Madjar I: The lived experience of pain in the context of clinical practice. In Handbook of phenomenology and medicine. Edited by Toombs S. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2011. p:263–277.
28. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med* 2003;163:2433–2445.
29. Jušić A. Palijativna medicina-palijativna skrb. *Medicus* 2001; 10(2): 247-52.
30. Cousins M: Back Pain in the Workplace Management of Disability in Nonspecific Conditions Task Force Report, vol. ix. Seattle: IASP Press 1995.
31. Klajn I, Šipka M. Veliki rečnik stranih reči i izraza. Prometej, Novi Sad, 2008.

ЕГЗИСТЕНЦИЈАЛНИ СМИСАО ПАТЊЕ

EXISTENTIAL MEANING OF SUFFERING

Dušica Lečić-Toševski¹, Olivera Vuković²
 Душица Лечић-Тошевски¹, Оливера Вуковић²

¹ Српска академија наука и уметности; Институт за ментално здравље, Београд, Србија

² Институт за ментално здравље; Медицински факултет Универзитета у Београду

¹ Serbian Academy of Sciences and Arts; Institute of Mental Health, Belgrade, Serbia, dusica.lecictosevski@gmail.com

² Institute of Mental Health; Faculty of Medicine University of Belgrade, olivkovic@gmail.com

АБСТРАКТ

Suffering is universal, a primordial phenomenon and an inevitable characteristic of *Homo sapiens*. Throughout the entire history of human race, there would have been no higher activity of the spirit - no culture, music or literature, at least not in the form known to us, if human life were devoid of suffering. In psychiatry, suffering has been dealt with by existential phenomenology and psychoanalysis literature, while it never became a central topic of clinical psychiatry. Suffering, according to existentialists, is the deepest, most intimate and exposed aspect of human existence. It is one of our most loyal life companions, an indisputable fact, a presumption and proof of life. Condemned to Freedom *Homo patient* must opt for life, that is, must live it instead of having life in charge. In this article philosophical and psychotherapeutic meaning of suffering as well as the role therapists' in helping their patients in search of meaning throughout many situations in life, coloured by suffering.

Key words: suffering, existentialism, logotherapy

САЖЕТАК

Патња је универзалан феномен, неизбежна карактеристика *Homo sapiens*. Током целокупне историје људског рода не би постојала никаква виша активност духа – не би било културе, музике, нити књижевности, бар не у форми у којој их познајемо, да не постоји додир патње у људском животу. У психијатрији тема патње обрађује се у оквирима егзистенцијалистичко-феноменолошке и психоаналитичке литературе и никада није имала централну позицију у клиничкој психијатрији. Патња је, према егзистенцијалистима, најдубљи, најинтимнији и најогољенији начин људске егзистенције. Она је један од највернијих животних пратилаца, непобитна чињеница, претпоставка и доказ живота. Осуђен на слободу *Homo patiens* мора да изабере свој живот, односно мора да га живи уместо да он живи њега. У раду су приказани филозофски и психотерапијски принципи патње и улога лекара у помоћи пацијенту на његовом путу тражења смисла у разним животним ситуацијама које су у вези са патњом.

Кључне речи: патња, егзистенцијализам, психотерапија

1. INTRODUCTION

Suffering is a universal, *primordial phenomenon*, unavoidable aspect of the condition of *Homo sapiens*. Suffering is one of the most loyal life companions, an indisputable fact, a presumption and proof of life for *Homo sapiens*. Each person has an ultimately personal, intimate relationship with suffering; we may thus say that suffering is an intimate experience (Frankl, 1961).

Throughout the entire history of human race, there would have been no higher activity of the spirit - no culture, music or literature, at least not in the form known to us, if human life were devoid of suffering. There is an endless line of artists whose best works of art were stirred by suffering.

Suffering has been dealt with by existential phenomenology and psychoanalysis literature, while it never became a central topic of clinical psychiatry. It apparently sounds paradoxical that dealing with suffering always comes second for those who are in constant 'contact' with it - through daily meetings with those who have mental problems, or with those who suffer. Some authors believe that the reasons for this lies in the fact that clinical psychiatry examines subjective experiences of emotional pain through clearly defined symptoms of mental disorder. Professor of psychology of suffering and psychopathology, Ronald Miller (Miller, 2004, p. 39) goes a step further, believing that in psychiatry, as well as the medicine in general, suffering amounts to the *epiphenomenon*, and that its presence has been replaced by the diagnosis that is exact, measurable and less difficult to "cure." Such standpoint has invoked dualism in which a person is detached from suffering, so that emotional pain and suffering, betrayal and grievance, or a desperate moral choice, are being redefined as the phenomena "produced" by the brain, psyche or environment. Seen from this perspective, the meaning of suffering is fundamentally changed, and "the very act of redefinition is magically hidden", as the author suggests. The works of Nikolas Rose (2013) building on such standpoint, suggest that biomedicine and neuroscience not only play the role in shaping our attitude towards mental disorders, but also in

1. Увод

Патња је универзалан прафеномен, неизбежна карактеристика стања *Homo sapiens*. Патња је један од највернијих животних пратилаца, непобитна чињеница, претпоставка и доказ живота *Homo sapiens*. Свака особа има крајње личан, интиман однос са патњом; отуд се може говорити о интимности патње (Frankl, 1961).

Током целокупне историје људског рода не би постојала никаква виша активност духа – не би било културе, музике, нити књижевности, бар не у форми у којој их познајемо, да не постоји додир патње у људском животу. Непрегледна је листа уметника које је патња инспирисала да створе своја најбоља дела.

Тема патње обрађује се у оквирима егзистенцијалистичко-феноменолошке и психоаналитичке литературе, а никада није имала централну позицију у клиничкој психијатрији. Наизглед звучи парадоксално да је бављење патњом у другом плану онима који су у непрекидном «контакту» са њом кроз свакодневне сусрете са онима који имају психичке проблеме, односно са особама које пате. Разлоге за то поједини аутори налазе у чињеници да клиничка психијатрија сагледава субјективне доживљаје душевног бола кроз јасно дефинисане симптоме менталног поремећаја. Професор психологије патње и психопатологије, Роналд Милер (Miller, 2004, стр. 39) иде даље, сматрајући да је у психијатрији, као и у медицини уопште, патња сведена на *еџипфеномен*, и да је њено присуство заменила дијагноза која је егзактна, мерљива и лакше „излечива“. Овакво мишљење успоставља дуализам по којем је особа одвојена од патње, тако да се емоционални бол и патња, издаја и повреда, или очајнички морални избор, редефинишу у феномене које „производе“ мозак, психа или окружење. Посматрано из ове перспективе, смисао патње је фундаментално преиначен, а „сâm чин преиначења је на магични начин прикривен“, како наводи аутор. На овакав став, надовезују се радови Николаса Роуза (Rose, 2006) који указује на улогу биомедицине и неуронаука, не само у обликовању наших ставова о менталним поремећаји-

understanding a human being. According to Rose (2003), a human being is becoming a “neurochemical self“

It is not our intention to limit the reasons for the current position of the suffering phenomenon within the framework of clinical psychiatry to a radical criticism expressed by postpsychiatry supporters. Neither to that of their “precursors”, antipsychiatrists, above all Laing (1977) who considered that the attitude of classical psychiatry towards human suffering was cold, rational and dehumanized. It is hard for us to believe that the critical consciousness of a psychiatrist - the clinician - would be subjected to the “primacy of neuroscience”, in lieu for the moral, social, spiritual or cultural understanding of mental disorders. On the contrary. We are witnessing this reductionism (i.e. subhumanism) taking place far beyond the practice, among the wider public, under the influence of mass media tending to vulgarize neuroscience, backed by the so-called popular science. The *Credo* of our professional (and life) orientation is, to paraphrase Viktor Frankl (1987), humanization versus divination of psychiatry. In the era of postmodernism and postmodern psychiatry, another compatible “post-” phenomenon emerged: the post-truth. Today, with the boundary between the truth and falsehood being erased, it is not surprising that in 2016 the Oxford Dictionary, the term *post-truth*, was declared the Word of the Year. As stated in the vocabulary, ‘post-truth’ is relating to or denoting circumstances in which objective facts are less influential in shaping public opinion than appeals to emotion and personal belief. A subtle way to mask lies, in keeping with the spirit of time.

2. JANUS’ LOGIC OF SUFFERING

2.1. Patologization of human existence

From today’s perspective of postmodernist relativism, the approach to suffering functions according to the principle of “Janus’ logic”. While one side pathologizes almost any experience of suffering, the other side denies suffering, including the death itself.

ма, већ и на нашу слику о човековом бићу. Према Роузу (2003), људско биће постаје „неурохемијски селф.“

Није нам намера да разлоге актуелне позиције феномена патње у оквирима клиничке психијатрије ограничимо на радикалну критику коју нуде присталице постпсихијатрије. Нити њихових „претеча“, антипсихијатара, пре свега Роналда Ленга (Laing, 1977) који је сматрао да је однос класичне психијатрије према људској патњи хладан, рационалан и дехуманизован. Тешко нам је, наиме, да поверујемо да ће икада критичка свест психијатра клиничара подлећи „примату неуронаука“ као начину да се „компензује“ морално, социјално, духовно или културолошко разумевање менталних поремећаја. Напротив. Сведоци смо да се овакав редукционизам (тј. субхуманизам) среће далеко ван ординација, у широј јавности под утицајем мас-медија, у којој постоји тенденција вулгаризације неуронаука под окриљем тзв. популарне науке. *Credo* наше професионалне (и животне) оријентације је, да парафразирамо Виктора Франкла (Frankl, 1987), хуманизација насупрот дивинизацији психијатрије. У доба постмодернизма и постмодернистичке психијатрије, појавио се још један „пост-“, феномен који је компатибилан са горенаведеним – тзв. *постистина*. Данас, када је избрисана граница између истине и неистине, не чуди што је Оксфордски речник 2016. године, термин пост-истина (eng. *post-truth*), изабрао за реч године. Како је наведено у речнику, *post-truth* се односи на околности у којима објективне чињенице имају мањи утицај на обликовање јавног мњења него емоције и реакције у друштву или лични и појединачни ставови. Суптилан начин да се, у складу са духом времена, маскира лаж.

2. ЈАНУСОВСКА ЛОГИКА ПАТЊЕ

2.1. Патологизација људске егзистенције

Посматрано из данашње перспективе постмодернистичког релативизма, приступ патњи функционише по принципу „јанусовске логике“. Док једна страна па-

One of the most explicit examples of the pathologization of human existence over the last few years is the current position of the grief phenomenon. Grief is included in the DSM-5 classification (APA, 2013). Those experiencing intense sadness and emotional pain a year after a loss are being diagnosed the *Adjustment Disorder Related to Bereavement*, since according to this classification, such an experience is assessed as disproportionate. Under the same circumstances it is possible to diagnose *Major Depressive Disorder*. Grief is a very painful experience, but this experience is at the same time profoundly meaningful, because it maintains the emotional relationship with the lost person. "Grief is love that has become homeless," it is the price of something without which life would be devoid of meaning and love (Brinkmann, 2013).

This example raises the question of normative suitability of specific languages related to suffering, in different contexts. To illustrate the hermeneutic "reading" of suffering, we are faced with a dilemma about when it is correct to describe the experience of sorrow and emptiness as a *clinical depression* (the language of clinical psychiatry), *existential vacuum* (an existentialist language), *individually-specific response to mortality and sinfulness* (the language of religion), the *guilt* (moral language) or the *stressful reaction* being the consequence of complexity of the life in the 21st century (political language)? According to the theory of correspondence dealing with the truth, in the Aristotelian sense of this word, one of the key questions is: Which of the above languages is correct.

Nonetheless, it is even more important to evaluate the adequacy of the language by which the existing painful condition of suffering is to be transcended and/or overcome in the best possible way. The supporters of post-psychiatry believe that by using the official classifications (DSM-5 and МКБ-10) we have become incapable of understanding subjective experiences, such as: sadness, fear, hostility or suffering. Being aware of all the shortcomings of the current nosology, which is confirmed by the permanent requirement for its revisions, we are trying not to pathologize every human experience, especially not those referred to by post-psy-

тологизује скоро свако искуство патње, другом страном лица, патња се негира, као и смрт сама.

Један од најексплицитнијих примера патологијације људске егзистенције, током последњих година, односи се на актуелну позицију феномена туговања. Туговање је укључено у додаток ДСМ-5 класификације (АПА, 2013). Особама које доживљавају интензивну тугу и емоционални бол годину дана после губитка поставља се дијагноза *Поремећај њрипаоћавања који је у вези са њуовањем*, јер се према овој класификацији такво искуство процењује као несразмерно. У истим околностима могуће је дијагностиковати и *Мајор депресивни поремећај*. Туговање јесте веома болан доживљај, али тај доживљај је истовремено дубоко смисаон јер се њиме одржава емоционални однос са изгубљеном особом. „Туга је љубав која је постала бескућник“, она је цена нечега без чега би живот био лишен смисла, без љубави (Brinkmann, 2013). Овај пример отвара питање нормативне прикладности специфичних језика патње у различитим контекстима. У циљу илустрације херменеутичких „читања“ патње, налазимо се пред дилемом када је исправно да се доживљај туге и празнине окарактерише као клиничка депресија (језик клиничке психијатрије), *еџзистџенцијални вакуум* (егзистенцијалистички језик), индивидуално специфични *оџговор на смрџносџи и џреџносџи* (језик религије), *џриџа савесџиџи* (морални језик) или *сџресна реакција* која је последица комплексности живота човека 21. века (политички језик)? Према теорији кореспонденције која се бави истином, у аристотеловском смислу те речи, једно од кључних питања гласи: који је од наведених језика исправан.

Још нам је значајнија, међутим, процена адекватности језика којим се актуелно болно стање патње надилази и/или превазилази на најбољи могући начин. Присталице постпсихијатрије сматрају да применом званичних класификација (ДСМ-5 и МКБ-10) нисмо у могућности да разумемо субјективне доживљаје попут туге, страха, непријатељства или патње. Свесни свих недостатака актуелне нозологије, коју потврђује перманентна потреба за њеним ревизијама, трудимо се да не патологизујемо свако

chiatrists. Ironically enough, the post-psychiatry advocates access to pathology, that is, a suffering person. Isn't this leading towards further "iatrogenisation" of suffering and denial of other languages of this universal phenomenon?

Instead of making an effort to at least partially answer these questions, we will quote the introductory note of the honorary lecture delivered by Viktor Frankl (1987), creator of logotherapy, at the International meeting of the PEN Club, on 18th November 1975 in Vienna: "It is a plain truth that psychiatry does not answer all questions ('...'). I often say: we are not omniscient and we are not almighty; the only divine adjective that can be attributed to us is that we are omnipresent – we are out there, in any public conversation, we are being mentioned at every symposium, even at the meeting of yours. I believe that we must stop divinizing psychiatry and instead start humanizing it. Hence, we must learn to distinguish what is human in a person from what is pathological. In other words, we must, on the one hand, make a distinction between mental or emotional disorder, and on the other, what may, for example, signify the despair of existence, the dilemma caused by the apparent senselessness of human life" (pp. 83-4).

2.2. Denial of suffering and dominance of positive psychology

Thanks to intellectual and technical achievements, modern society has easily blurred the fact that suffering exists (Weber, 1970: 354). In accordance with the spirit of the time in which we live, we might add that in everyday life, personal suffering seems to be no longer allowed, and if there is one, it is more than desirable to hide it. The "Chronicler of collective memories", writer Siegfried Lenz (1998) stated in his essay *Über den Schmerz* that:

"Personal perceptions of pain do not concern the public, in the least; if we accidentally disclosed it, we might - since most of us have our market value - lose our price ('...') An unspoken but valid maxim requires an individual who is free from pain, and we have been trying to indulge this illusory maxim."

људско искуство, поготово не ове које наводе постпсихијатри. Иронија је утолико већа што постпсихијатрија заговара приступ патологији односно човеку који пати. Није ли то пут ка даљој „јатрогенизацији“ патње и негирању других језика овог универзалног феномена?

Уместо покушаја да бар делимично одговоримо на постављена питања, навешћемо уводне речи почасног предавања које је Виктор Франкл (Frankl, 1987), творац логотерапије, одржао на Интернационалном састанку клуба књижевника (ПЕН клуба), 18. новембра 1975. године у Бечу:

„Једноставна је истина да психијатрија нема одговоре на баш сва питања ('...') Ја често кажем: нисмо свезнајући, а нисмо ни свемогући; једини божански придев који нам се може приписати је да смо свеprisутни – на нас можете наићи у сваком јавном разговору, спомињу нас на сваком симпозијуму, чак и на вашем састанку. Сматрам да бисмо морали престати да дивинизујемо психијатрију и да почнемо да је хуманизујемо. Због тога морамо научити да разликујемо оно што је у човеку људско од оног што је патолошко. Другим речима, морамо, с једне стране, направити разлику између душевне или емоционалне болести, и са друге стране, оног што се може нпр. означити као очајање постојања, дилема због очигледне бесмислености људског живота“ (стр. 83–4).

2.2. Негирање патње и доминација позитивне психологије

Захваљујући интелектуалним и техничким достигнућима, савремено друштво олако замагљује чињеницу да патња постоји (Weber, 1970: 354). У складу са духом времена у којем живимо, додали бисмо да у свакодневном животу лична патња као да више ни не сме да постоји, а уколико постоји онда је више него пожељно да се сакрије. „Хроничар колективних сећања“, књижевник Зигфрид Ленц (1998), у есеју „Über den Schmerz“ наводи:

„Лични доживљаји бола јавности се ништа не тичу; ако би се случајно обелоданили, могли бисмо – будући да већина нас има тржишну вредност – изгубити своју цену ('...') Неизговорена али ваљана парола

Under the circumstances, an incurable patient that suffers is given little opportunity (if any), to experience his/her suffering as ennobling, rather than a humiliating and degrading experience.

Where does this predominating need to deny suffering come from? Viktor Frankl (1961, p. 136), alluding to very similar observations as those of Siegfried Lenz (1998), pointed to a principal message of the Western philosophy of mental hygiene, according to which people ought to be happy (the so-called '*be happy*' concept). From this perspective, suffering is described as a bitter enemy to the pursuit of happiness. Any form of suffering, frustration or pain stand as the antithesis to such living philosophy, even the life itself.

Submerged in the materialist-consumer and hedonistic mentality, today's individual no longer seeks spiritual but rather physical (*anti-aging*) immortality. By separating the spirit from the body, and freedom from necessity, a vast space opens for various forms of manipulation. A profitable and destructive industry of entertainment and oblivion, whose basic content is violence and pornography, additionally imposes happiness and affluence as the ideals of individualistic philosophy.

The avoidance of suffering, as a potentially valuable developmental experience, is contributed by the proliferation of the literature of positive and popular psychology - the so-called self-help books, while the TV and Internet screens keep shelling us with motivational speakers and "gurus" offering instant solutions and "magical mantras" to maintain mental and emotional calm. Nothing less pernicious are those who publish the results of scientific research advocating the tyranny of happiness. As an illustration, the scientific methodology has "proven" that certain nonsteroidal anti-inflammatory drugs (paracetamol) can alleviate the symptoms of existential anxiety, and that botulinum toxin A has an antidepressant effect when injected into the glabella region, even after its aesthetic effects have vanished.

We are being routinely exposed to media broadcasting images of disaster and misery that we do not experience as part of real life, but as remote mediatized performances. Such an atmosphere leads to fragmentation and atomiza-

захтева безболног човека, и тој илузорној пароли ми покушавамо да удовољимо.“

У таквој атмосфери, неизлечивом пацијенту који пати дато је мало могућности (ако их уопште има), да сопствену патњу доживи као оплемењујуће, а не као понижавајуће и деградирајуће искуство.

Откуд толика потреба да се патња негира? Виктор Франкл (1963), наводећи врло слична запажања као и Зигфрид Ленц указује на централну поруку филозофије менталне хигијене Запада по којој људи треба да буду срећни (тзв. *дуди срећан* концепт). Из ове перспективе, патња се описује као љути противник трагању за срећом. Било који облик трпљења, фрустрације, или бола, анти-теза су такве животне филозофије, па и самог живота.

Урођен у материјалистичко-потрошачки и хедонистички менталитет, човек данашњице више не тежи за духовном већ за телесном (*anti-aging*) бесмртношћу. Раздвајањем духа од тела, и слободе од нужности, отвара се простор за различите облике манипулације. Профитабилна и погубна индустрија забаве и заборав, чији је основни садржај насиље и порнографија, додатно намеће срећу и благостање као идеале индивидуалистичке филозофије.

Избегавању патње, као потенцијално драгоценог развојног искуства, доприноси пролиферација литературе позитивне и популарне психологије – тзв. књига „самопомоћи“, док нас са телевизијских и интернет монитора бомбардују мотивациони говорници и „гуруи“, који нуде инстант решења и „магичне мантре“ у циљу одржања менталне и емотивне смирености. Ништа мање пернициозни нису ни они који објављују резултате научних истраживања која иду у прилог тиранији среће. Илустрације ради, применом научне методологије „доказано“ је да поједини нестероидни антиинфламаторни лекови (парацетамол) могу ублажити симптоме егзистенцијалне стрепње, као и да ботулинум токсин А, има антидепресивни ефекат кад се инјицира у регију глабеле, чак и након повлачења његових естетских ефеката.

Рутински смо изложени медијским сликама катастрофе и беде које не доживљавамо као део реалног

resents dynamic interaction of duality, fluctuating between hope and despair, freedom and necessity, between “death and rebirth“. Profound paradox of our existence, according to Eugen Fink (Fink, 1984) lies in the fact that “happiness has the colour of suffering and that an ultimate, future happiness shines like a star at night“. The mentioned ambivalence emphasises interconnection and mutual causation of happiness and suffering.

Captured in the shell of finality, a human being strives to get beyond the boundaries of time, in order to establish a bridge between definite and infinite. The solution to this absurd paradox of life and achieving the synthesis of unbearable contradiction, is impossible without despair and anxiety. Numerous existentialists, in the broadest sense of the word, find strength, encouragement, and even optimism, in the mentioned contradictions.

Sartre’s “Leonardian stance (...) framed by the monumentality of his existentialist perspective of the world“ according to Damjanovic and Ivkovic (2000), significantly contributed to defence of this philosophical direction from objections of the Catholic Church, Marxists and others, that it is pessimistic, bourgeois, and degrades humanity. Existentialism refuses to beautify reality and aims at breaking illusions, claims Sartre (1964), adding that this “perspective on the world“ is optimistic in its essence, because it calls to action despite the cruelty of human reality and complexity of any engagement under the circumstances. This premise was supported by Rollo May (1981; p. 164) by claiming that “the supreme paradox is that the negation becomes affirmation“ as well as Albert Camus (1968; page 56) who stated that “there is no love of life without despair about life.“

Suffering is, according to existentialists, the most profound, intimate and exposed way of human existence. Numerous authors and philosophers inspired such standpoint, such as Nietzsche (1992), who claimed that “to live like a man means to endure, to suffer and survive“. The Dionysian and Apollonian antithesis that we detect with Nietzsche, was in agreement with his life marked by constant struggle between satisfaction and suffering, joy and pain. His opulent philosophical edifice has been adorned by his well-

вања, а још мање специфичним афективним стањем. Живот представља динамичну интеракцију дуалитета, осцилујући између наде и очаја, слободе и нужности, између „смрти и поновног рођења“. Дубокосмисаони парадокс наше егзистенције, према Еугену Финку (Fink, 1984) огледа се у томе да „срећа има боју патње, а да у патњи светли као звезда у ноћи коначна, будућа срећа“. Наведена амбиваленција наглашава међуповезаност и узајамно претпостављање среће и патње.

Заробљено у оклопу коначности, људско биће тежи да изађе ван граница времена, како би успоставило мост између коначног и бесконачног. Разрешење овог апсурдног парадокса живота и постизање синтезе неподношљиве контрадикције, немогуће је без очајања и анксиозности. Многобројни припадници егзистенцијализма, у наширем смислу те речи, налазе снагу, охрабрење, па чак и оптимизам, у поменутиим контрадикцијама.

Сартрова „леонардовска личност (<...>) коју је уоквирила и монументалност његовог егзистенцијалистичког погледа на свет“ како наводе Дамјановић и Ивковић (2000), значајно је допринела одбрани овог филозофског правца од приговора католичке цркве, марксиста и других, да је песимистичан, буржоаски, да деградира хуманост. Егзистенцијализам одбија да улепшава стварност и има за циљ да разбија илузије, тврди Жан Пол Сартр (1964), додајући да је овај „поглед на свет“ у суштини оптимистичан, јер подстиче на акцију упркос суровости људске реалности и комплексности ангажовања под таквим околностима. Ову претпоставку подржава Роло Меј (May, 1981; стр. 164) када каже да је „врховни парадокс то што негација постаје афирмација“ као и Албер Каму (Camus, 1968; стр. 56) по којем „нема никакве радости живота без очајања.“

Патња је, према егзистенцијалистима, најдубљи, најинтимнији и најогољенији начин људске егзистенције. Бројни књижевници и филозофи инспирисали су ову позицију, попут Фридриха Ничеа (1992) који је тврдио да „живети као човек значи трпети, патити и преживети“. Антитеза дионизијског и аполонског, коју овде назиремо код Ничеа, била је у сагласју са његовим

known concept of “eternal return of the same”, which is one of the motifs of Yalom’s novel *The Schopenhauer Cure* (2007). The author starts the novel with Zarathustra’s thought experiment saying: “Would you be ready to repeat endlessly in eternity the exact life you are living now?” Each man must chose his own life, i.e. must live it, instead of letting his life live him. Accordingly, Yalom pointed out that a man should love his destiny, whatever it may be.

While Kierkegaard like Nietzsche believed that suffering is inherent to human nature and as such is a challenge and impetus to every achievement and development, Camus and Sartre underline the absurdity of life and the inevitability of suffering for which a man is existentially responsible. Inspired by the character Kirilov from Dostoevsky’s novel *Demons*, Camus’s *The Myth of Sisyphus* (1942/2013) represents an intimate drama of suffering and despair which turns a man to its own being, to self-recognition of freedom and subjective truth. This novel starts with the following words: “There is only one serious philosophical problem – suicide. To judge on whether there is a point in living or not, means answering the basic question of philosophy. All the rest is (...) child’s play.”

Solution to absurdity Camus sees in suicide as a particular escape from problems of meaningless life. Camus’s man - Sisyphus is the lucky one for he possessed personal dexterity and was therefore stronger than a rock, while his awareness of torment’s effectiveness gave him the sense of victory over the absurd.

3.2. A quest for the meaning of suffering

Is suffering an eternal mystery or it enables us, equally as the evil, to immediately experience and realise the absurdity “to look into its face”? Out of his love for mankind, Ivan Karamazov, with the greatest reverence returns to God his ticket to Heaven and choses to “stay with his unavenged suffering“. In this way Dostoevsky in *Brothers Karamazov* leaves us a legacy of the question to which we have no answer - why do the innocent suffer in the world we live, and particularly why do the innocent children get hurt?

животом обележеним непрестаном борбом задовољства и патње, радости и бола. Раскошну филозофску грађевину краси његов општепознат концепт „вечног враћања истог“, који представља један од мотива Јаломовог романа *Лечење Шпојенхауером* (2007). Овај роман аутор започиње Заратустриним мисаоним експериментом који гласи: „да ли бисмо били спремни да управо онакав живот какав живимо бескрајно понављамо у вечности?“ Сваки човек мора да изабере свој живот, односно мора да га живи уместо да он живи њега. У вези са тим, Јалом апострофира да човек треба да воли своју судбину, ма каква она била.

Док Кјеркегор попут Ничеа верује да је патња инхерентна људској природи и као таква изазов и подстицај сваког постигнућа и развоја, Ками и Сартр наглашавају апсурдност живота и неизбежност патње за које је човек егзистенцијално одговоран. Инспириран ликом Кирилова из романа Достојевског *Зли дуси*, Камијев *Мит о Сизифу* (1942/2013) представља интимну драму патње и очајања који окрећу човека ка сопственом бићу, ка самоспознаји слободе и субјективне истине. Овај роман започиње следећим речима: „Постоји само један озбиљан филозофски проблем – самоубиство. Судити о томе да ли има или нема смисла живети, значи одговорити на основно питање филозофије. Све остало (...) су играрије.“ Решење апсурда Ками види у самоубиству као својеврсном бегу од проблема бесмисленог живота. Камијев човек – Сизиф је срећник јер је, наоружан сопственом спретношћу био јачи од стене, док му је знање да његова мука делује давало осећај победе над апсурдом.

3.2. Трагање за смислом њаиње

Да ли је патња вечна мистерија или нам, као и зло, омогућава да на непосредан начин искусимо и спознамо апсурдност, „да јој се загледамо у лице“? Иван Карамазов из љубави према човечанству, са највећим поштовањем враћа Богу натраг своју улазницу за рај и бира да „остане при неосвећеној патњи својој“. Овим нам је Достојевски у роману *Браћа Карамазови* (2008) оставио у завештање питање на које немамо одговор –

How is it possible that we associate endurance that derives from suffering, with human dignity? Does it mean that suffering should be heroically endured? Schopenhauer noted that a happy life is impossible and that “the best a man can attain is a heroic life” (Stanojevic, 1960).

In his work *Modern Man in Search of a Soul*, Carl Gustav Jung (1933) deals, inter alia, with a context and “a map” of the present we live in, with the aim of gaining a better insight into the reasons of behaviour and sufferings of his patients: “A significant number of my patients have visited me, not because they suffered from neurosis, but because they were unable to find any meaning in life or they were tormented by the questions to which neither contemporary philosophy, nor religion could give answers. Some of them might have thought that I had a magic formula, but soon I was obliged to tell them that I also had no answer. This led us to practical considerations. Let’s take, for example, the usual and frequent questions - what is the meaning of my life, or the life in general?”

By emphasising the strong therapeutical potential of human spirit, Jung has given a considerable contribution to psychology of suffering, pointing out that a man is able to endure many difficulties, if he is convinced they have a certain meaning for him (Jung, 1974; page 87). He made an interesting observation that a modern man starts his quest for the meaning (of life) “as well as of any unusual or painful experiences” only after having faced the experience of suffering.

German psychoanalyst Wolfgang Loch (1976) believed that the basis of psychoanalytic dialogue was striving to create a new meaning of life. A similar standpoint was also shared by psychotherapists of different orientations, such as Leonard Bachelis (1976), a former director of the Centre for Behavioural Therapy in New York, who worked with a number of clients undergoing the treatment in his Institution - who had held high positions at work and achieved.

зашто у свету у којем живимо пате невини, а поготово због чега страдају невина деца?

Како је могуће да трпњу, која произлази из патње, доведемо у везу са људским достојанством? Да ли то значи да патњу треба јуначки трпети? Шопенхауер наводи да је срећан живот немогућ и да „најлепше што човек може постићи то је херојски живот“. (према Станојевић, 1960).

У делу *Савремен човек у његовим изјављивањима за душу*, Карл Густав Јунг (Jung, 1933) између осталог бави се контекстом и „мапом“ садашњости у којој живимо, у циљу бољег сагледавања разлога понашања и патњи својих пацијената: „Значајан број мојих пацијената долазили су код мене, не зато што су патили од неурозе, већ зато што нису могли да нађу никакво значење у животу или су их мучила питања на која ни данашња филозофија, ни религија не могу да одговоре. Неки од њих су можда мислили да знам чаробну формулу, али сам убрзо био присиљен да им кажем да и ја немам одговор. То нас доводи до практичних разматрања. Узмимо, на пример, уобичајена и честа питања – који је смисао мог живота, или живота уопште?“

Наглашавајући снажан терапијски потенцијал људског духа, Јунг је дао значајан допринос психологији патње, указујући да човек може поднети многе потешкоће, уколико је уверен да оне за њега имају неки смисао (Јунг, 1974; стр. 87). Занимљиво је његово запажање да савремени човек започиње трагање за смислом (живота) „као и о свим чудним и болним искуствима“ тек када се суочи са искуством патње.

Немачки психоаналитичар Волфанг Лох (Loch, 1976) сматра да је у основи психоаналитичког дијалога тежња да се створи нов смисао живота. Сличан став имају и психотерапеути другачијих оријентација, попут Леонарда Бачелиса (Bachelis, 1976), некадашњег директора Центра за бихевијоралну терапију у Њујорку, који је имао искуство рада са многим клијентима који су се лечили у његовој установи, који су имали добра радна места и успех у животу, али су желели да се убију јер им је живот био бесмислен.

4. LOGOTHERAPY OF VIKTOR FRANKL

Viktor Frankl, an Austrian psychiatrist, the founder of logotherapy, is considered to be one of the greatest Vienna psychiatrist of the 20th century. Many books and study articles have been written about his

psychology direction and therapy, and in honour of him "Statue of Responsibility Award" was established.

Frankl based his theory and therapy mainly on personal experience in Nazi concentration camps (Auschwitz and Dachau), where he was kept from 1942 to 1945. During the three-year Odyssey through the dark side of human nature, on the verge of life and death, he realized that the meaning, even though it remained only in the deepest layers of the being, a powerful motive for preserving one's own life. On the first night of his stay in a camp Frankl promised himself that "he wouldn't run into the wire". A few years later, in his requiem titled *Man's search for meaning: An introduction to logotherapy*, he described in detail his experiences in the concentration camp, which revealed to him that a man can endure even the hardest conditions, if he has a reason to live for. Frankl was one of a few that survived the horrors of the Holocaust and triumphed over life challenges and trials – he got out of them with a strengthened faith in human potentials. And not just that: Frankl was an extraordinary person who, led by the mentioned experiences, created the psychotherapy system – *logotherapy*, in order to help others find a meaning of their own existence.

Frankl's anthropology is founded on the belief that any individual is a multilayer, integral and unique being, destined to search for the meaning. A man is a being constantly in a process of decision-making, and "to be a man" means to be focused on something or somebody. The central topics of logotherapy, also called the appellation psychotherapy, are: free will, will to meaning and meaning in life. Making a Copernican turn with regard to Freud and Maslow, Frankl believed that life puts questions to a man, as well as that it is not important what we expect of life, but what it expects from us. In that way Frankl envisaged *Will to Meaning* as the main motif, initiator that lies in the basis of our behaviour.

4. ЛОГОТЕРАПИЈА ВИКТОРА ФРАНКЛА

Виктора Франкла, аустријског психијатра, оснивача логотерапије, сматрају једним од највећих бечких психијатара 20. века. О његовом правцу у психологији и терапији написане су многобројне књиге и студијски чланци, а њему у част установљена је и награда „Франклов орден одговорности“.

Франкл је своју теорију и терапију у великој мери заснивао на личном искуству нацистичких концентрационих логора (Аушвиц и Дахау), у којима је био од 1942. до 1945. године. Током трогодишње одисеје кроз тамну страну људске природе, на ивици живота и смрти искусио је колико је смисао, макар преостао само у најдубљим слојевима бића, снажан мотив очувања сопственог живота. Франкл је већ прве вечери боравка у логору обећао самом себи како „неће улетети у жицу“. Неколико година касније, у свом реквијему под насловом *Зашто се нисте убили – изражење смисла живљења* (оригинални назив књиге *Man's search for meaning: An introduction to logotherapy*, 1963), детаљно описује своја логорашка искуства која су му открила да човек може да поднесе и најтеже услове, уколико има због чега да живи. Франкл спада у малобројне који су преживели ужасе холокауста и победили животне изазове и искушења – он је из њих изашао ојачан вером у људске способности. И не само то. Франкл спада у изузетне личности јер је, вођен тим искуствима створио психотерапијски систем – *логотерапију* како би другима помогао да пронађу смисао сопствене егзистенције.

У основи Франклове антропологије је да је човек вишеслојно, интегрално и јединствено биће, предодређено да тражи смисао. Човек је биће које стално одлучује, а „бити човек“ значи бити усмерен на нешто или на неког. Централне теме логотерапије, која се назива и апелативна психотерапија су: слобода воље, воља за смислом и смисао у животу. Правећи коперникански обрт у односу на Фројда и Маслова, Франкл сматра да живот поставља човеку питања, као и да није важно шта ми од живота очекујемо, него шта он очекује од нас. На тај на-

Inspired by Nietzsche's sentence "He who has a *why* to live can bear almost any *how*", creates his own theory about the meaning of suffering, by which he explained the way in which *Why* switches to *How*. Thus, Frankl gave the primacy to voluntary self-limitation over the question about the meaning of suffering. This deterministic standpoint does not mean that logotherapy promotes suffering. On contrary. Frankl taught us that suffering is unavoidable, but gave an optimistic note by claiming that there is a meaning in any suffering. Thus, suffering is a proof, and not an antithesis of life. "Because, to suffer means to live, and to find the meaning of suffering means to survive." Ability to find the meaning in suffering is not a unique venture, it is an integral process of individually-specific evaluation of the condition of one's own being.

The basic premises of Frankl's quest for the meaning of suffering are: life is suffering, and to survive means to find the meaning in suffering; if life has a meaning then suffering and death also have meaning; and each one himself has to discover his own meaning.

For Frankl (2001), suffering is inextricably linked to personal significance, while despair is not a direct consequence of suffering, but it is derived from a situation in which suffering is devoid of meaning. The meaning of a situation differs from person to person and anyone has to search for its meaning by themselves. Along the path of the quest, a man is led by his conscience, which Frankl calls the organ of meaning. Each meaning points to the truth and vice versa - the truth contains the meaning in itself. Therefore, meaninglessness (something deprived of meaning) has its reason of existence - the undeniable truth.

Many persons recognise themselves in *Homo patients*. However, we are not shaped according to him, but vice versa. A man is a free and responsible being, but his freedom is influenced and limited by the circumstances. A man is a being constantly in a process of decision-making and any freedom he possesses is *for* something, and not freedom *from* something. Assuming the existential responsibility for one's own life is the basis of logotherapeutic process of helping a suffering person.

чин Франкл концептуализује *Вољу за смислом* као основни мотив, покретач који лежи у основи нашег понашања.

Инспирисан Ничеовом реченицом "Онај ко зна *зашто* живети може поднети скоро свако *како*", гради сопствену теорију смисла патње, којом објашњава начин на који Зашто прелази у Како. Франкл, дакле, даје примат добровољном самоограничавању у односу на питање смисла патње. Овај детерминистички став не подразумева да се логотерапија залаже за патњу. Напротив. Франкл нас учи да патњу не можемо избећи, али даје оптимистичку ноту тиме што се у свакој патњи која се догоди може пронаћи смисао. Патња је на тај начин доказ, а не антитеза животу. „Јер, трпети значи живети, а наћи смисао трпљења значи преживети.“ Способност проналажења смисла у патњи није јединствен подухват, то је целовит процес индивидуално-специфичне процене стања сопственог бића.

Основни постулати Франкловог трагања за смислом патње гласе: живот је патња, а преживети значи пронаћи смисао у патњи; ако живот има смисла и патња и смрт имају смисла; и свако мора сам да открије сопствени смисао.

За Франкла (Frankl, 2001), патња је нераскидиво повезана са личним значењем, док очај није директна последица патње, већ произлази из ситуације у којој је патња лишена смисла. Смисао неке ситуације разликује се од особе до особе и свака особа треба сама да трага за њеним значењем. На путу трагања, човека води његова савест коју Франкл назива орган смисла. Сваки смисао упућује на истину и обрнуто - истина у себи садржи смисао. Зато и бесмисао (без-мисао) има свој разлог постојања - несумњиву истину.

Многе особе се препознају у *Homo patiensu*. Међутим, нисмо ми обликовани према њему, него је он према нама. Човек је слободно и одговорно биће, али је његова слобода условљена и ограничена околностима. Човек је биће које стално одлучује а слобода коју има је за нешто, а не слобода од нечега. Преузимање егзистенцијалне одговорности за сопствени живот представља основу логотерапијског процеса током помагања особи која пати.

The quest for meaning is possible under any circumstances. Even a helpless victim of a hopeless situation, faced with inevitable destiny, can rise above such a situation, to overcome it and grow in a way to change oneself, and transform one's personal tragedy into triumph. A secret of discovering a deeper meaning of one's own life lies in the way an individual accepts and carries own cross and all the suffering that life brings along. A person may stay courageous, dignified and unselfish but may also become bitter, acid, angry, and fight for "bare life". In other words, whether a positive transformation will occur, depends on the achieved or missed opportunity to link a crisis to a meaning.

Our decision to be brave, joyful, to transcend - to focus on what is beyond ourselves, for the sake of higher goals, gives us a feeling of unity with the nature, mankind and God (Starck, 1992). Freedom of choosing our path can never be taken from us and no one can do it, not even in extreme situations in which all other freedoms vanish (e.g. the experience of a concentration camp). A crown experience is a wonderful feeling that, after all causes of person's suffering, there is nothing more one should be afraid of except his own God (Frankl, 1963).

When a dying person is facing one's own mortality, his/her priorities and values change, and perception of reality may undergo deep spiritual changes. Many of them are existential (spiritual) questions on which the dying patient is contemplating: why do we live, why do we have to die, why there is injustice, suffering and so on.

In such situations, a therapist has an important task to help the person to find the meaning while experiencing the most crucial and profound changes (Starch & McGovern, 2000). This quest has less to do with the way the person is going to die, but on the way he/she is going to live during the dying process. In order to be up to this important task, a therapist must recognize uniqueness of each person (Wilkes, 1982). The privileged mission of a therapist, was truthfully described by Irvin Yalom in his novel *The Schopenhauer Cure*:

Трагање за смислом је могуће под било којим околностима. Чак и беспомоћна жртва безнадежне ситуације, суочена са судбином коју не може променити, може да се издигне изнад такве ситуације, да је надмаши и да прерасте саму себе, и тако мењајући се, претвара личну трагедију у тријумф. Тајна налажења дубљег смисла сопственог живота лежи у начину на који човек узима и носи свој крст и сву патњу коју живот носи са собом. Особа може остати храбра, достојанствена и несебична, али исто тако може постати огорчена, јетка, љутита, и борити се за „голи живот“. Другим речима, да ли ће доћи до позитивне трансформације, зависи од искоришћеног или пропуштеног повезивања кризе са смислом.

Одлука да будемо храбри, весели, да трансцендирамо – да се фокусирамо на оно што је изван нас самих зарад виших циљева, доноси нам осећај јединства са природом, човечанством са Богом (Starck, 1992). Слободу избора нашег пута нам нико и никада не може одузети, чак ни у екстремним ситуацијама (нпр. искуство концентрационог логора), у којима нестају све остале слободе. Круна искуства је диван осећај да, после свега због чега је особа патила, не постоји ништа више чега треба да се плаши осим свог Бога (Frankl, 1963).

Када се умирућа особа суочава са сопственом смртношћу, њени приоритети и вредности се мењају, а поглед на стварност може проћи кроз дубоке духовне промене. Многобројна су егзистенцијална (духовна) питања о којима контемплира умирући пацијент: зашто живимо, зашто морамо да умремо, зашто постоје неправда, патња и слично.

У таквим ситуацијама, важан задатак терапеута је да помогне особи у проналажењу смисла током доживљаја најкрупнијих, најдубљих промена. Ово трагање не односи се толико на начин на који ће особа умрети, већ на то како ће живети док умире. Како би се потврдио у овом важном задатку, терапеут мора препознати јединственост сваког човека (Wilkes, 1982). Ову привилеговану мисију терапеута, Ирвин Јалом у роману *Лечење Шопенхауером*, поентира на следећи начин: „Питаш ме

“You ask me why I can forgive Julius¹ - well, look at him: he can stop giving. And, I am certain you have understood it, he is giving us the last gift of love: he teaches us how to die”.

It was said that the most powerful medicine, is the doctor himself. It was also shown that physician-patients relationship itself is healing. Unfortunately, we are prone to forget how much the presence of a doctor means to a patient. Our presence relieves a patient (i.e. sufferer) from the sense of isolation. And more than that: a silent presence of a doctor has a healing effect on a patient. Silence is the basis of learning the art of listening (Oreopoulos, 2005), and to add wise thought of academic Vladeta Jerotic “silence is a divine matter.”

5. INSTEAD OF CONCLUSION

Misfortune and suffering bear in their shadow a lesson that praises life. In the first part of Aeschylus` s trilogy, in *Agamemnon*, it is clearly shown that the idea of destiny transforms into wisdom acquired by a man through suffering.

Suffering is the most precious teacher of growth and development contributing to striving for the meaningfulness of life. Although the quest for the meaning, according to Frankl, is the primary motivation of each man, this very path of change is narrow and steep, and more often than not, a person is tempted to give it up and change nothing.

Suffering is not just a universal experience, it is also a lonely experience. Human suffering, like in Burton`s *The Anatomy of Melancholy* (1621) descends to Psyche`s Palace. Katabasis, a trip into the Underworld as well as the return from it, is described as the transformational potential of suffering by Bela Hamvas (1991) in the essay under the same title *The Anatomy of Melancholy*: “That is why Psyche`s palace of Burton has two faces: the Underworld is the world of horror, ghosts, sickness, bad dreams, nightmares, curses, sufferings, torments, that is the Underworld, that is Hell, but at the same time this very world is a place of

зашто могу да опростим Џулијусу¹ – па, погледај га: не престаје да даје. И, сигурна сам да сте то схватили, даје нам последњи дар љубави: учи нас како да умремо“.

Речено је да је најмоћнији лек, сам лекар, као и да је однос лекар-пацијент исцељујући. Наше присуство ослобађа пацијента (тј. паћеника) од осећања изолације. И више од тога. Немо присуство лекара делује на пацијента лековито. Тишина је основ учења уметности слушања (Oreopoulos, 2005) и, да додамо мудру мисао академика Владете Јеротића „тишина је божанска ствар“.

5. УМЕСТО ЗАКЉУЧКА

патња је најдрагоценији учитељ развоја и раста и доприноси тежњи проналажења смисаоности живота. Иако је трагање за смислом, према Франклу, примарна мотивација сваког човека, овај пут промене је узак и стрм, а неретко се дешава да особа упадне у искушење да га се одрекне и да не промени ништа.

Не само да патња води ка личном расту и развоју, већ је за поједине особе она неопходна. Многобројни аутори егзистенцијалистичке оријентације указују на *трансформативне* процесе који се јављају када се увиди, схвати смисао патње (Frankl 1963; Кјеркегор, 1975).

Патња није само универзално искуство, она је и усамљеничко искуство. Људска патња, као у *Анаџомији меланхолије* Роберта Бартона (1621), силази у палату Психе. Катабазију, путовање у доњи свет али и повратак из њега, као трансформативни потенцијал патње описује Бела Хамваш (1991) у есеју под истоименим насловом *Анаџомија меланхолије*: „Управо зато и палата Психе код Бартона има двоструко лице: овај доњи свет је свет ужаса, сабласти, болести, лоших снова, мора, клетви, патњи, мука, то је доњи свет, то је пакао, али истовремено овај исти свет је подручје заносно топле чаробности, дивне лепоте, опојних чуда, опсена, свет блиставе и неизрециве среће. Душа је свет

1 To therapist –author`s note

1 Терапеуту – прим. аутора

enchantingly warm magnificence, wonderful beauty, intoxicating wonders, epiphany/vision, the world of blissful and unspeakable happiness. Soul is the world of the deepest suffering and the most supreme joy. And so in Psyche's palace splendour blends with suffering, beautiful wonders with dark curses, delight with nightmares, salvation with devastating defeats, with all together, the hope, joy, sorrow, suffering, eternal blissful beauty, along with the painful disaster, tremor of death and magnificent happiness and hopeless suffering flowing as one..."

BIBLIOGRAPHY

1. Viktor Frankl, *Logotherapy and the challenge of suffering*, Review of Existential Psychology & Psychiatry, 1961, 1, p. 3-7.
2. Ronald Miller, *Facing human suffering: Psychology and psychotherapy as moral engagement*, Washington, DC: American Psychology Association, 2004.
3. Nikolas Rose, *Disorders without borders? The expanding scope of psychiatric practice*, BioSocieties, 2006, 1, pp 465-484.
4. Nikolas Rose, *Neurochemical selves*, Society, 2003, 41, pp. 46-59.
5. Роналд Ленг, *Подељено Ја - Политика доживљаја*, Београд: Нолит, 1977.
6. Виктор Франкл, *Нечујни вапај смислом*, Загреб: Напријед, 1987.
7. American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.)*, Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
8. Svend Brinkmann, *Could grief be a mental disorder?*, Nordic Psychology(2018) 70:2, pages 146-159.
9. Max Weber, *Politics as a Vocation' and 'Religious Rejections of the World and Their Directions*, in C. W. Mills and H. H. Gerth (eds) *From Max Weber: Essays in Sociology*. London: Routledge, 1970
10. Siegfried Lenz, *Über den Schmerz*, Essay, Hamburg: HoCa - Belletristik, 1998.
11. Viktor Frankl, *Man's search for meaning: An introduction to logotherapy*, New York: Pocket Books, 1963.
12. Arthur Kleinman and Joan Kleinman, *The Appeal of Experience; The Dismay of Images: Cultural Appropriations of Suffering in Our Times*, Daedalus, 1996, 125, 1-25.
13. Weiskopf-Joelson Edith, *The place of logotherapy in the world today*, Int Forum Logother; 1980, 1(3):3-7.
14. Еуген Финк, *Основни феномени људског постојања*, Београд: Нолит, 1984.
15. Александар Дамјановић и Маја Ивковић, *Жан-Пол Сартр: егзистенцијализам као модус вивенди*, Енграми; 2000, 24, 3-4, стр. 97.

ЛИТЕРАТУРА

1. Viktor Frankl, *Logotherapy and the challenge of suffering*, Review of Existential Psychology & Psychiatry, 1961, 1, p. 3-7.
2. Ronald Miller, *Facing human suffering: Psychology and psychotherapy as moral engagement*, Washington, DC: American Psychology Association, 2004.
3. Nikolas Rose, *Disorders without borders? The expanding scope of psychiatric practice*, BioSocieties, 2006, 1, pp 465-484.
4. Nikolas Rose, *Neurochemical selves*, Society, 2003, 41, pp. 46-59.
5. Роналд Ленг, *Подељено Ја - Политика доживљаја*, Београд: Нолит, 1977.
6. Виктор Франкл, *Нечујни вапај смислом*, Загреб: Напријед, 1987.
7. American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.)*, Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
8. Svend Brinkmann, *Could grief be a mental disorder?*, Nordic Psychology(2018) 70:2, pages 146-159.
9. Max Weber, *Politics as a Vocation' and 'Religious Rejections of the World and Their Directions*, in C. W. Mills and H. H. Gerth (eds) *From Max Weber: Essays in Sociology*. London: Routledge, 1970
10. Siegfried Lenz, *Über den Schmerz*, Essay, Hamburg: HoCa - Belletristik, 1998.
11. Viktor Frankl, *Man's search for meaning: An introduction to logotherapy*, New York: Pocket Books, 1963.
12. Arthur Kleinman and Joan Kleinman, *The Appeal of Experience; The Dismay of Images: Cultural Appropriations of Suffering in Our Times*, Daedalus, 1996, 125, 1-25.
13. Weiskopf-Joelson Edith, *The place of logotherapy in the world today*, Int Forum Logother; 1980, 1(3):3-7.
14. Еуген Финк, *Основни феномени људског постојања*, Београд: Нолит, 1984.
15. Александар Дамјановић и Маја Ивковић, *Жан-Пол Сартр: егзистенцијализам као модус вивенди*, Енграми; 2000, 24, 3-4, стр. 97.

15. Александар Дамјановић и Маја Ивковић, *Жан-Пол Сартр: егзистенцијализам као модус вивенди*, Енграми; 2000, 24, 3-4, стр. 97.
16. Жан-Пол Сартр, *Егзистенцијализам је хуманизам*, Сарајево: Веселин Малеша, 1964. стр. 35.
17. Rollo May, *Freedom and destiny*, New York: Norton, 1981.
18. Albert Camus, *Lyrical and critical essays*, New York: Knopf Doubleday Publishing Group, 1970.
19. Фридрих Ниче, *Људско, сувише људско*, Београд: Федон, 2012.
20. Ирвин Јалом, *Лечење Шопенхауером*, Београд: Плато, 2007.
21. Албер Ками, *Мит о Сизифу*, Београд: Нова Књига ПГ, 2013.
22. Фјодор Михајлович Достојевски, *Браћа Камамазови*, Земун: Феникс Либрис, 2008.
23. Владимир Станојевић, *Трагедија генија*, Београд-агреб: Медицинска књига, 1960, стр. 266.
24. Carl Gustav Jung, *Modern man in search of a soul*, New York: Harcourt Brace Jovanovich Publishers, 1933.
25. Карл Густав Јунг, *Џовјек и његови симболи*, Загреб: Младост, 1974.
26. Wolfgang Loch, *Psychoanalyse und Wahrheit*, Psyche, XXX, 10, 1976.
27. Leonard Bachelis, *The trip into adult life*, Lethbridge Herald Newspaper Archives, 1976, p. 14.
28. Готфрид Вилхелм Лајбниц, *Теодикеја*, Београд: Плато, 1993 (1710)
29. Виктор Франкл, *Бог којег нисмо свесни: Психотерапија и религија*. Загреб: Светла точка, 2001
30. Starck PL, *The human spirit: the search for meaning and purpose through suffering*, Humane Medicine: A Journal of the Art and Science Medicine, 1992, 8(2), 132-137.
31. Wilkes J, *Facing anger and despair in cancer, creating a climate for hope*, Presented to the Oncology Association for Health Professionals, Mount Sinai Hospital, Toronto, October 30, 1982.
32. Oreopoulos DG, *Is there meaning in suffering?*, Humane Medicine: A Journal of the Art and Science Medicine, 2005, 5(2), http://www.humanehealthcare.com/Article.asp?art_id=830/ 18.08.2018.
33. Есхил, *Орестија*, у: Грчке трагедије, Београд: Српска књижевна задруга, 1994.
34. Серен Кјеркегор, *Страх и Дрхтање*, Београд: БИГЗ, 1975.
35. Бела Хамваш, *Хиперионски есеји*, Нови Сад : Матица српска, 1991
16. Жан-Пол Сартр, Егзистенцијализам је хуманизам, Сарајево: Веселин Малеша, 1964. стр. 35.
17. Rollo May, *Freedom and destiny*, New York: Norton, 1981.
18. Albert Camus, *Lyrical and critical essays*, New York: Knopf Doubleday Publishing Group, 1970.
19. Фридрих Ниче, *Људско, сувише људско*, Београд: Федон, 2012.
20. Ирвин Јалом, *Лечење Шопенхауером*, Београд: Плато, 2007.
21. Албер Ками, *Мит о Сизифу*, Београд: Нова Књига ПГ, 2013.
22. Фјодор Михајлович Достојевски, *Браћа Камамазови*, Земун: Феникс Либрис, 2008.
23. Владимир Станојевић, *Трагедија генија*, Београд-агреб: Медицинска књига, 1960, стр. 266.
24. Carl Gustav Jung, *Modern man in search of a soul*, New York: Harcourt Brace Jovanovich Publishers, 1933.
25. Карл Густав Јунг, *Џовјек и његови симболи*, Загреб: Младост, 1974.
26. Wolfgang Loch, *Psychoanalyse und Wahrheit*, Psyche, XXX, 10, 1976.
27. Leonard Bachelis, *The trip into adult life*, Lethbridge Herald Newspaper Archives, 1976, p. 14.
28. Готфрид Вилхелм Лајбниц, *Теодикеја*, Београд: Плато, 1993 (1710)
29. Виктор Франкл, *Бог којег нисмо свесни: Психотерапија и религија*. Загреб: Светла точка, 2001
30. Starck PL, *The human spirit: the search for meaning and purpose through suffering*, Humane Medicine: A Journal of the Art and Science Medicine, 1992, 8(2), 132-137.
31. Wilkes J, *Facing anger and despair in cancer, creating a climate for hope*, Presented to the Oncology Association for Health Professionals, Mount Sinai Hospital, Toronto, October 30, 1982.
32. Oreopoulos DG, *Is there meaning in suffering?*, Humane Medicine: A Journal of the Art and Science Medicine, 2005, 5(2), http://www.humanehealthcare.com/Article.asp?art_id=830/ 18.08.2018.
33. Есхил, *Орестија*, у: Грчке трагедије, Београд: Српска књижевна задруга, 1994.
34. Серен Кјеркегор, *Страх и дрхтање*, Београд: БИГЗ, 1975.
35. Бела Хамваш, *Хиперионски есеји*, Нови Сад : Матица српска, 1991

АКУТНА БОЛНА СЕНЗИТИЗАЦИЈА И НОЦИЦЕПТОРНА АКТИВНОСТ - СТАРИ ОДГОВОРИ, НОВЕ ДИЛЕМЕ

ACUTE PAIN SENSATIONS AND NOCICEPTOR ACTIVITY \\ - OLD ANSWERS, NEW DILEMMAS

Дејан Нешић¹, Небојша Лађевић², Предраг Стевановић³, Игор Пантић¹, Драган Мицић⁴
Dejan Nešić¹, Nebojša Lađević², Predrag Stevanović³, Igor Pantić¹, Dragan Micić⁴

- ¹ Институт за Медицинску физиологију, Медицински факултет, Универзитета у Београду,
² Центар за анестезију Клиничког центра Србије, Медицински факултет, Универзитета у Београду
³ Медицински факултет Универзитета у Београду
⁴ Српска академија наука и уметности, Београд, Србија

- ¹ Institute of Medical physiology, Faculty of Medicine, University of Belgrade, drdejannesic@yahoo.com, igorpantic
² Center for anesthesia and resuscitation, Clinical Center of Serbia, Faculty of Medicine, University of Belgrade, nladjevic@yahoo.com
³ Faculty of Medicine, University of Belgrade, baticaster@gmail.com
⁴ Serbian Academy of Sciences and Arts, Belgrade, Serbia, micicd@eunet.rs

*“Of pain you could wish only one thing: that it should stop.
Nothing in the world was so bad as physical pain.
In the face of pain there are no heroes...”*
George Orvell

*“Код боли можеш хитети само једну ствар, да бол
престане. Ништа у свету није тако страшно као
физичка бол. У суочавању са болом нема хероја”*
Џорџ Орвел

АБСТРАКТ

Pain is the first leading cause of incompetence at global level with a significant impact on the quality of life, both for individuals and their environment (firstly families), affecting different domains of life, physical and mental, as well as social relations. Nociceptors (pain receptors) are free nerve endings (A- δ (thick myelinated) and C (thin non-myelinated) fibers). These nerves are mostly polymodal and are activated by various stimuli: mechanical, thermal and chemical. The International Association for the Study of Pain defines neuropathic pain as “pain caused by prima-

САЖЕТАК

Бол је први водећи узрок неспособности на глобалном нивоу и има значајан утицај на квалитет живота, како појединца тако и његове околине (прво породице), и утиче на различите домене живота, физичке и менталне, као и социјалне односе. Ноцицептори (рецептори за бол) су слободни нервни завршеци завршеци (А- δ (дебела мијелинизована) и Ц (танка немијелинизована) влакна). Ови нерви су углавном полимодални и активирају се различитим дражима: механичким, термичким и хемијским. Међународна асоцијација за

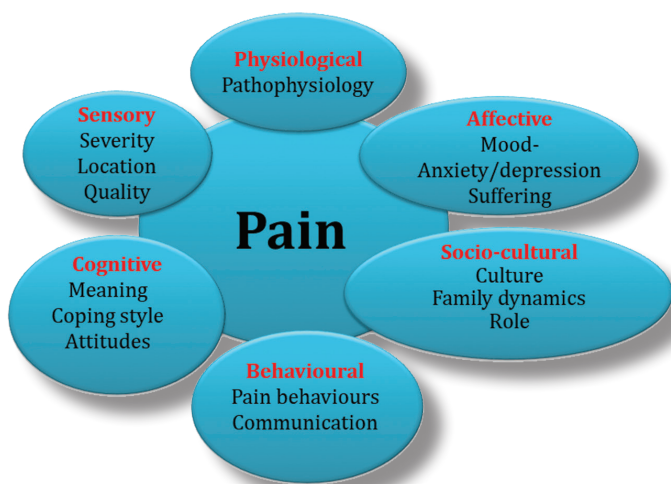
ry lesion or dysfunction of the nervous system". Sensitization includes an increased sensitivity of nociceptors and neurons in long-term and/or repeated irritation. Peripheral sensitization provides an enhanced response and a reduced threshold of nociceptive neurons on the periphery to stimulation in their receptive field. Central sensitization is the increased response of nociceptive neurons to the Central Nervous System (CNS) at the threshold or sub threshold stimulus. Central sensitization is the enhancement of synapse efficiency in somatosensory neurons in the posterior spine of the spinal cord after an intense peripheral stimulus, tissue damage and damage to the nerve.

Key words: pain, acute, chronic, nociceptors, sensitization

проучавање бола (International Association for the Study of Pain) дефинише неуропатски бол као „бол изазван примарном лезијом или дисфункцијом нервног система“. Сензитизација подразумева повећану осетљивост ноцицептора и неурона при дуготрајном и/или понављаном дражењу. Периферна сензитизација представља појачан одговор и снижен праг ноцицептивних неурона на периферији на стимулацију у њиховом рецептивном пољу. Централна сензитизација је повећани одговор ноцицептивних неурона у Централном Нервном Систему (ЦНС) на праговни или субпраговни аферентни стимулус. Централна сензитизација представља појачање ефикасности синапсе у соматосензорним неуронима у задњим роговима кичмене мождине након интензивног периферног стимулуса, озледе ткива и оштећења нерва.

Кључне речи: бол, акутан, хроничан, ноцицептори, сензитизација

The International Association for the Study of Pain defines pain as an “unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage or the experience described in the context of such a disorder” [1]. The manifestation of pain depends on the individual experience of each individual, but also depends on the impact of a complex series of interactions involving sensory, pathophysiological, affective, socio-cultural, behavioral and cognitive elements [2].



Picture 1. Multidimensional concept of pain

Pain is a signal that warns us of the existence of a real or potential injury. It is a sensory and emotional experience. Pain reduces the quality of life of the patient, preventing the individual from leading an independent way of life. It also adversely affects the lives of family members, friends, and close associates and relatives [3]. The Montreal Declaration notes that the treatment of pain is inadequate worldwide [1].

The pain and consequences of pain create a huge burden both for patients who are treated, as well as for the health care of each state individually. The total annual cost of health care related to pain treatment in the United States (US) ranges from \$261 to \$300 billion. Calculating additional missed working days and lower wages, the total

Међународна асоцијација за проучавање бола (International Association for the Study of Pain) дефинише бол као „непријатно сензорно и емоционално искуство повезано са стварним или потенцијалним оштећењем ткива или искуство описано у контексту таквог оштећења“ [1]. Манифестација бола зависи од индивидуалног искуства сваког појединца, али зависи и од утицаја комплексне серије интеракција које укључују сензорне, патофизиолошке, афективне, социо-културне, бихејвиоралне и когнитивне елементе [2].



Слика 1. Мултидимензионални концепт бола

Бол је сигнал који упозорава на постојање стварне или потенцијалне повреде. То је сензорно и емоционално искуство. Бол смањује квалитет живота пацијента, спречавајући појединца да води независни начин живота. Бол, такође негативно утиче на животе чланова породице, пријатеља као и блиских сарадника и рођака [3]. Декларација из Монреаала констатује да је лечење бола широм света неадекватно [1].

Бол и последице које због бола настају представљају огроман терет, како за пацијенте који се лече од бола, тако и за здравствену заштиту сваке државе понаособ. Укупни годишњи трошкови здравствене заштите који се односе на лечење бола у Сједињеним Америч-

annual financial costs for the US, due to pain, range from \$560 to \$635 billion [4]. The annual cost of treating pain is higher than the annual cost of heart disease (\$309 billion), malignant diseases (\$243 billion) and diabetes (\$188 billion) and almost 30% higher than the total cost of treating malignancies and diabetes [5].

Pain can be classified by several variables: by duration (acute, chronic), by pathogenesis of the formation (nociceptive (physiological), neuropathic and mixed), according to the mechanism of origin (psychogenic and organic (somatic, visceral, neuropathic, combined pain) and etiology (malignant and non-malignant) [6].

It can be said that acute pain is an acute disease symptom (arising from the activation of nociceptor in damaged tissue) which has an adaptive protective role and lasts less than 3 months. While chronic pain presents a unique health problem for itself and lasts 3-6 months after healing, as a result of a permanent pathological process. In some conditions, chronic pain exists regardless of the cause of chronic pain. Moderate and severe chronic pain significantly impairs quality of life, affects working ability, physical and emotional functioning, family relationships, but also as we have already mentioned, significantly increases the costs of treatment for society and the state [7].

Clinical differentiation between acute and chronic pain is shown in Table 1.

Table 1. Clinical differentiation between acute and chronic pain

CLINICAL DIFFERENTIATIONS BETWEEN ACUTE AND CHRONIC PAIN	
<i>Acute Pain</i>	<i>Chronic Pain</i>
1. Usually obvious tissue damage	1. Multiple causes (malignancy, benign)
2. Distinct onset	2. Gradual or distinct onset
3. Short, well characterized duration	3. Persists after 3–6 months of healing
4. Resolves with healing	4. Can be a symptom or diagnosis
5. Serves a protective function	5. Serves no adaptive purpose
6. Effective therapy is available	6. May be refractory to treatment

ким Државама (САД) крећу се од 261 до 300 милијарди долара. Рачунајући додатне пропуштене радне дане и ниже плате, укупни годишњи финансијски трошкови за САД, због бола, крећу се од 560 до 635 милијарди долара [4]. Годишњи трошкови због лечења бола су виши од годишњих трошкова издвојених због срчаних обољења (309 милијарди долара), малигних болести (243 милијарди долара) и шећерне болести (188 милијарди долара) и скоро 30% виши од укупних трошкова у лечењу малигних болести и шећерне болести [5].

Бол може бити класификован према неколико варијабли, према трајању (акутни, хронични), према патогенези настанка (ноцицептивни, физиолошки, неуропатски и мешовити), према механизму настанка (психогени и органски (соматски, висцеларни, неуропатски, комбиновани бол)) и према етиологији (малигни и немалигни) [6].

Можемо рећи да је акутни бол симптом акутне болести (настаје активацијом ноцицептора у оштећеном ткиву), има адаптивно заштитну улогу и траје мање од три месеца. Док за хронични бол представља јединствен здравствени проблем за себе и траје 3–6 месеци након оздрављења, а резултат је трајног патолошког процеса. У неким условима хроничан бол постоји и независно од узрока настанка хроничног бола. Умерени и јак хронични бол значајно нарушава квалитет живота, утиче на радну

Nociceptive (physiological) pain is an adequate physiological response triggered when specific receptors (nociceptors) react to a damaging stimulus of a mechanical, thermal or chemical nature. Nociceptive pain has a protective role, causing a physiological response that aims to minimize tissue damage. Nociceptive pain is also called inflammatory pain, due to peripheral inflammation and inflammatory mediators that play main roles in the onset of this type of pain. In general, the intensity of nociceptive pain is proportional to the size of tissue damage and the release of the inflammatory mediator [6].

The International Association for the Study of Pain defines neuropathic pain as “pain caused by primary lesion or dysfunction of the nervous system”. Depending on the site of the lesion or dysfunction in the nervous system, neuropathic pain may be of central or peripheral origin, resulting in a further division of the peripheral and central neuropathic pain, which is of great importance in assessing the character of the pain state and its further treatment. Neuropathic pain can be caused by numerous factors: mechanical injuries, viral infections, cytostatics, and can also occur during metabolic and autoimmune diseases. This type of pain occurs in post-herpetic neuralgia, diabetic peripheral neuropathy, and post-operative neuropathy. Neuropathic pain is described as burning, crawling, stabbing and freezing pain [8, 9].

Табела 1. Клиничка диференција акутног и хроничног бола

способност, физичко и емоционално функционисање, односе у породици, али и како смо већ рекли значајно повећање трошкова лечења за друштво и државу [7].

Клиничка диференцијација између акутног и хроничног бола је приказана је у табели 1.

Ноцицептивни (физиолошки) бол је адекватан физиолошки одговор који се покреће када специфични рецептори (ноцицептори) реагују на штетан стимулус механичке, термалне или хемијске природе. Ноцицептивни бол има протективну улогу, изазивајући физиолошки одговор који има за циљ да оштећење ткива сведе на минимум. Ноцицептивни бол се назива и инфламаторни бол због периферног запаљења и медијатора запаљења који имају главне улоге у настанку ове врсте бола. Генерално, интензитет ноцицептивног бола је пропорционалан величини оштећења ткива и ослобађању медијатора запаљења [6].

Међународна асоцијација за проучавање бола (International Association for the Study of Pain) дефинише неуропатски бол као „бол изазван примарном лезијом или дисфункцијом нервног система“. Зависно од места лезије или дисфункције која се испољава у нервном систему, неуропатски бол може бити централног или периферног порекла, из чега и произилази даља подела на периферни и централни неуропатски бол, што има велику важност у процени карактера болног

КЛИНИЧКЕ РАЗЛИКЕ ИЗМЕЂУ АКУТНОГ И ХРОНИЧНОГ БОЛА

Акутни бол

1. Постоји оштећење ткива
2. Нагло настаје
3. Кратко траје
4. Добро одговара на терапију
5. Има заштитну функцију
6. Адекватна терапија је доступна

Хронични бол

1. Различити узроци настанка (бенигни, малигни)
2. Постепено настаје
3. Настаје 3-6 месеци након појаве првих симптома
4. Може бити део неког ширег симптома или болести
5. Не адаптира се
6. Теже се лечи и може бити резистентан на лечење

A patient with neuropathic pain has symptoms in the form of a reduction in some or all of the sensitivity modalities, but at the same time, there are positive sensory symptoms of signs in the same parts of the body. Chronic neuropathic pain most commonly occurs in several well-known entities of peripheral and central neuropathic pain [10]. Symptoms related to peripheral lesions are called neuropathic, while symptoms related to spinal cord injury are called myelopathic [10, 11].

Hyperalgesia is an enhanced experience of the stimulus that is not painful otherwise. It defines the state of increased pain sensitivity and increased perception of pain after an injury. The region of hyperalgesia can spread to the dermatomes above and below the surface of the injury (stimulation) and is associated with ipsilateral (and occasionally contralateral) muscular spasm. Hyperalgesia can be primary and secondary. Primary hyperalgesia occurs

Table 2. Symptoms of neuropathic pain

SYMPTOMS OF NEUROPATHIC PAIN

Hyperesthesia: enhanced experience of tactile stimuli

Paresthesia: spontaneous or induced abnormal tactile sensation (tingling, numbness, prickling, itching)

Hyperalgesia: enhanced experience of the stimulus, which is normally painful

Hiperpathia: a combination of hyperesthesia and hyperalgesia

Allodynia: the experience of pain provoked stimuli not normally causing pain (mechanical allodynia provoked by mechanical stimuli and thermal allodynia provoked by thermal stimuli)

Disesthesia: spontaneous or induced unpleasant abnormal sensations

стања и његовог даљег лечења. Неуропатски бол могу узроковати бројни фактори: механичка повреда, вирусне инфекције, цитостатици, а може настати и током метаболичких и аутоимуних болести. Ова врста боли се јавља код постхерпетичке неуралгије, дијабетесне периферне неуропатије и постоперативне неуропатије. Неуропатска бол се описује као жарећи, пузећи, пробадајући, смрзавајући бол [8, 9].

Пацијент са неуропатским болом има симптоме у виду снижења појединих или свих модалитета сензибилитета, али уз истовремено постојање позитивних сензитивних симптома знакова у истим деловима тела. Хронични неуропатски бол најчешће се испољава у неколико добро познатих ентитета периферног и централног неуропатског бола [10]. Симптоми у вези са периферним лезијама називају се неуропатским, док се симптоми у вези са повредама кичмене мождине називају мијелопатским [10, 11].

Хипералгезија је појачан доживљај стимулуса који иначе није болан. Дефинише је стање повећане осетљивости на бол и појачане перцепције бола након повреде. Регион хипералгезије се може проширити на дерматоме изнад и испод површине повреде (стимулације), а повезан је са ипсилатералним (а повремено контралатералним) мишићним спазмом. Хипералгезија може бити примарна и секундарна. Примарна хипералгезија настаје због повећане осетљивост на месту повреде и последица је повећаног ослобађања интрацелуларних или хуморалних медијатора. Секундарна хипералгезија настаје због повећане осетљивост на бол у суседним, граничним регијама и последица је промена у ексцитабилности кичмених и супраспиналних неурона.

Две посебне форме неуропатског бола су: каузалгија и бол фантомског уда Каузалгија или хронични регионални болни синдром описује се као бол након повреде сензорних нерва, док се нелагодност повезана са повредом или абнормалном активношћу симпатичких влакана назива рефлексна симпатичка дистрофија хроничног регионалног болног синдрома. Каузалгију карактеришу интензиван, континуиран, жарећи бол који

due to increased sensitivity at the injury site and results in increased release of intracellular or humoral mediators. Secondary hyperalgesia occurs due to increased pain sensitivity in neighboring, border regions and results in a change in the excitability of spinal and supraspinal neurons.

Two special forms of neuropathic pain are following: causalgia and pain of the phantom limb. Causalgia or chronic regional pain syndrome is described as pain after sensory nerve injury, while discomfort associated with injury or abnormal activity of sympathetic fibers is called reflex sympathetic dystrophy of the chronic regional pain syndrome. Causalgia is characterized by intense, continuous, burning pain that occurs in partial damage to the peripheral nerve with trophic changes in the skin and is treated with sympatectomy. Pain from the phantom limb occurs after a few days of amputation (pain in non-existent extremity, fist or foot) at the end of the day/night. Its tendency is to appear and disappear (it is rarely constant). It is described as: blowing, stabbing, punching, twisting, clamping, pulsating or annealing [12].

1. PERIPHERAL PAIN CONTROL SYSTEM: PRIMARY AFFERENT NOCICEPTORS

1.2. *Changes in the nervous response during inflammation*

Nociceptors (pain receptors) are free nerve endings (A- δ (thick myelinated) and C (thin non-myelinated) fibers). These nerves are mostly polymodal and are activated by various stimuli: mechanical, thermal and chemical. Nociceptors are found in the skin, muscles, periosteum, internal organs wrapping, blood vessels and internal organs (stomach, intestine, heart, urinary bladder). During inflammation, the threshold of excitation of polymodal nociceptors decreases so that even painless (non-nociceptive) stimuli are activated. Injuries or tissue damage are released by bradykinin and prostaglandins, which activate and sensitize nociceptors. During peripheral inflammation (sensi-

Табела 2. Симптоми неуропатског бола

СИМПТОМИ НЕУРОПАТСКОГ БОЛА

Хипералгезија - појачан доживљај стимулуса, који је иначе нормално болан. Може бити примарна и секундарна

Парестезија - спонтана или изазвана абнормална тактилна сензација (мравињање, трњење, боцкање, свраб)

Хиперестезија - појачани доживљај тактичних дражи

Хиперпатија - комбинација хиперестезије и хипералгезије

Алодинија - доживљај бола на дејство стимулуса који нормално не изазива бол (механичка алодинија код дејства механичких дражи и термичка алодинија код дејства термичких дражи

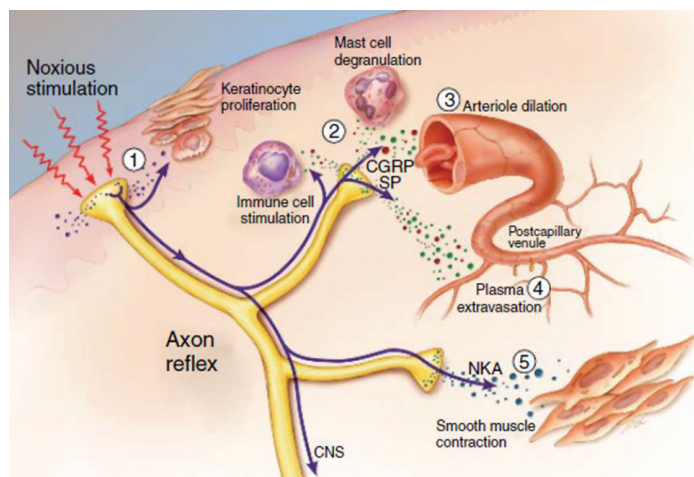
Дизестезија - спонтана или изазвана непријатна абнормална сензација

се јавља код делимичног оштећења периферног нерва уз трофичне промене на кожи и лечи се симпатекомтомијом. Бол из фантомског уда јавља се после неколико дана од ампутације (бол у непостојећем екстремитету, шасти или стопалу) и то на крају дана/ноћу. Његова тенденција је да се јави па нестане (ретко је константан). Описује се као: ударац, увод, пробадање, увртање, стежање, пулзирање или жарење [12].

1. ПЕРИФЕРНИ СИСТЕМ ЗА КОНТРОЛУ БОЛА: ПРИМАРНИ АФЕРЕНТИ НОЦИЦЕПТОРИ

1.2. *Промене у нервном одговору током инфламације*

Ноцицептори (рецептори за бол) јесу слободни нервни завршеци завршеци (А- δ (дебела мијелинизована) и Ц (танка немијелинизована влакна). Ови нерви су углавном полимодални и активирају се различитим дражима: механичким, термичким и хемијским. Ноцицеп-

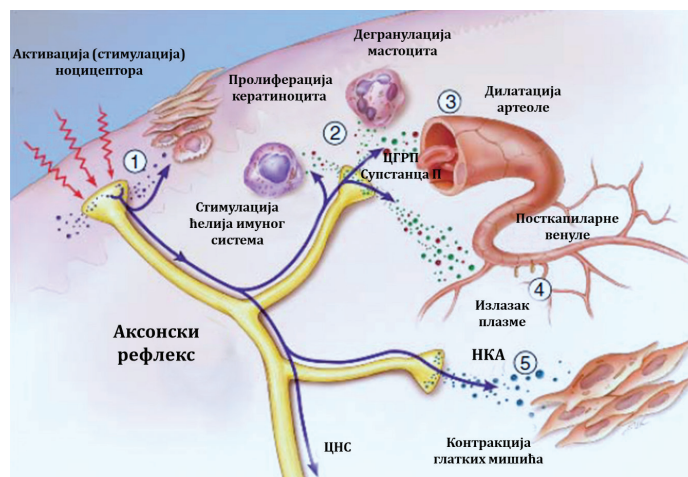


Picture 2. Peripheral inflammation: an example of axonal reflex

tization) at the level of nociceptor, release of the inflammatory mediators occurs: prostaglandin, histamine, bradykinin, substance P, peptide associated with the calcitonin gene (CGRP) and neurokinin A. Receptors in skin (skin nociceptors) are particularly susceptible to thermal stimuli, while nociceptors in deep tissues (muscles, joint capsules, tendons) are more susceptible to mechanical stimuli [13, 14].

1.2. Peripheral mechanisms of neuropathic pain

Sensitization of nociceptors involves lowering the threshold of the stimulus, or the increased intensity of the response to the painful stimulus, caused by tissue injury or inflammation. That is, peripheral sensitization is a change in the function of peripheral receptors under the influence of substances released from an injury (inflammatory mediator). Then stimulated C-fibers by ectopic outburst generate action potentials that extend to peripheral nerve endings, leading to the release of neuropeptides, which is attributable to the so-called neurogenic inflammation and sensitization of nociceptors. Sensitization of nociceptors causes primary hyperalgesia at the site of the injury, generating pain in peace and increased pain during and after surgery, injuries, childbirth and acute illness [15, 16].



Слика 2. Периферна инфламација: пример аксонског рефлекса

тори се налазе у кожи, мишићима, периосту, омотачима унутрашњих органа, омотачима унутарњих органа, зидовима крвних судова и унутрашњих органа (желудац, црево, срце, мокраћна бешика). Током инфламације праг ексцитације полимодалних ноцицептора се снижава тако да их чак и безболни (неноцицептивни) стимулиси активирају. Повреда или оштећење ткива ослобађају брадикинин и простангландине, који активирају и сензибилишу ноцицепторе. Током периферне инфламације (сензитизације) на нивоу ноцицептора долази до отпуштања медијатора запаљења: простагландина, хистамина, брадикинина, супстанце П, пептида повезаног са геном за калцитонин (ЦГРП) и неурокинина А. Рецептори у кожи (кожни ноцицептори) посебно су осетљиви на термичке стимулусе док ноцицептори у дубоким ткивима (мишићима, зглобним капсулама, тетивама) су осетљивији на механичке стимулусе [13, 14].

1.2. Периферни механизми неуропатског бола

Сензитација ноцицептора, подразумева снижење прага надражаја односно повећани интензитет одговора на дејство болне дражи која настаје као последица повреде ткива или инфламације. Односно, периферна

1.3 Peripheral sensitization

Peripheral sensitization provides an enhanced response and a reduced threshold of nociceptive neurons on the periphery of stimulation in their receptive field. The changes occur at the level of proteins and ion channels. Transduction proteins determine the excitability of nociceptory endings (post-translational modification): prostaglandins activate kinases that phosphorylates the capsaicin receptor (TRPV1) and sodium channels. Some signals are transported along the axon to the body of the sensory neuron in the back of the spinal cord, where they enhance transcription (increase the expression of certain genes) or translate. The proteins are then retrograde to peripheral endings and contribute to increased sensitivity to peripheral stimuli, due to TRPV1, sodium channel and neuropeptide P and CGRP [16, 17].

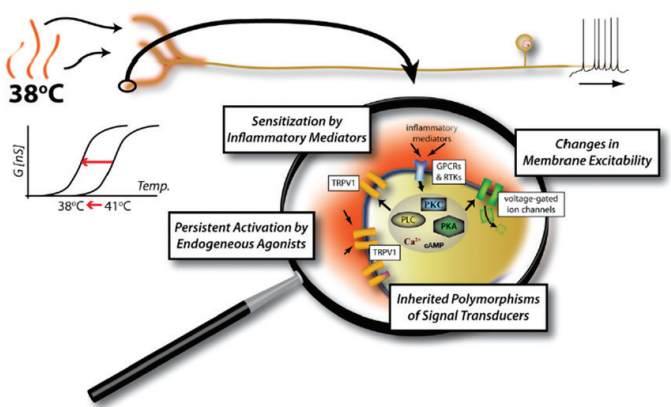
Injuries in the tissues and inflammation lead to a change in the chemical environment of the peripheral axon terminals of the nociceptor. The injured cells release intracellular contents, inflammatory mediators, such as: adenosine triphosphate and K^+ ions, cytokines, chemokines, growth factors, which leads to a decrease in pH [18]. Some of these factors act directly on axon terminals of nociceptor, activating it and causing the onset of pain (nociceptor activators), while others sensitize the terminal so that it becomes hypersensitive to subsequent stimuli (sensitization of nociceptors). From an injured cell, currently in the extracellular space in millimolar amounts, the adenosine triphosphate is released. The released adenosine triphosphate activates the ligand-dependent ion channels of the $R_{2 \times 3}$ purinoreceptor so that nociceptor activation occurs [15]. Proton cells are slowly developed after tissue damage and act on acid-ion channels and the transit-potential TRPV1 channel located on the nociceptors, in order to cause pain in a period of time after injury. Prostaglandin E_2 and the nerve growth factor bind to G-protein receptors and tyrosine kinase A receptors, to alter the sensitivity of axon terminals of nociceptor without the direct activation of nociceptors themselves [19]. Bradykinin, a peptide resulting from degrada-

сензитизација представља промену у функцији периферних рецептора под утицајем супстанци ослобођених због повреде (медијатора запаљења). Тада стимулирана Ц-влакна ектопичним издијањем генеришу акционе потенцијале који се шире до периферних нервних завршетака где доводе до отпуштања неuropeптида, што има за последицу тзв. неурогену упалу и сензитизацију ноцицептора. Сензитизација ноцицептора изазива примарну хипералгезију на месту повреде, генерисање бола у миру и појачан бол током и после операције, повреде, порођаја и акутне болести [15, 16].

1.3 Периферна сензитизација

Периферна сензитизација предстаља појачан одговор и снижен праг ноцицептивних неурона на периферији на стимулацију у њиховом рецептивном пољу. Промене настају на нивоу протеина и јонских канала. Трансдукциони протеини одређују екситабилност ноцицепторних завршетака (пост-транслационом модификацијом): простангландини активирају киназе које фосфорилишу капсаицин рецептор (TRPV1) и натријумове канале. Неки сигнали се транспортују се дуж аксона до тела сензорног неурона у задњим кореновима кичмене мождине где појачавају транскрипцију (повећање експресије одређених гена) или транслацију. Протеини се затим враћају ретроградно до периферних завршетака и доприносе повећаној сензитивности на периферне стимулусе услед усходне регулације TRPV1, натријумских канала и неuropeптида – супстанце П и ЦГРП [16, 17].

Повреде у ткивима и инфламација доводе до промена хемијске околине периферних аксонских терминала ноцицептора. Оштећене ћелије ослобађају интрацелуларне садржаје, медијаторе запаљења, као што су: аденозин трифосфатаза и K^+ јони, цитокини, хемокини, фактори раста, што све доводи до смањења рН [18]. Неки од ових фактора делују директно на аксонске терминале ноцицептора, активирају га и узрокују појаву бола (активатори ноцицептора), док други сензибилизују терминал тако да постаје преосетљив на накнадне стимулусе (сензитизација ноцицептора). Из повређене

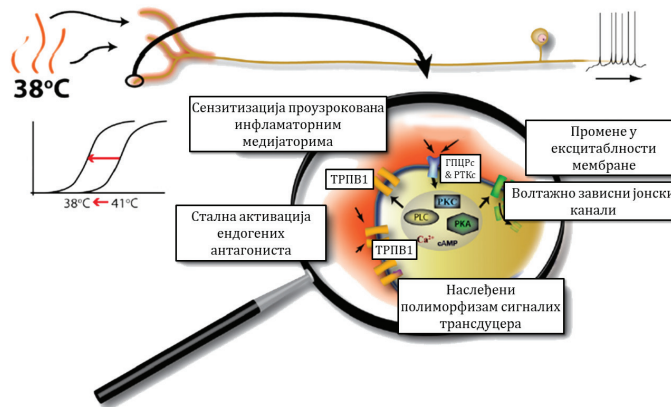


Picture 3. Peripheral sensitization

tion of the quinogen, activates and sensitizes the axonal terminal of nociceptor through its constituent B_2 receptor. B_1 bradykinin receptors are activated only after tissue injury or inflammation [20, 21].

From the phospholipids of the cell membrane in the presence of phospholipase A_2 , arachidonic acid is formed. Then, cyclooxygenase-2 (COX-2) converts the arachidonic acid to prostaglandin H_2 , which is converted to prostaglandin E_2 , using prostaglandin synthase [18, 22]. Cyclooxygenase-2, phospholipase A_2 , and prostaglandin E synthase are inducible enzymes that are not present in most uninfected tissues. Cyclooxygenase-2 is activated in response to interleukin- 1β and tumor necrosis factor- α . Since this activation occurs several hours after the onset of inflammation [17], non-steroidal antiinflammatory drugs or selective COX-2 inhibitors have no effect on nociceptive or immediate inflammatory pain. They, however, have direct analgesic activity in diseases such as rheumatoid arthritis, as a result of inflammation that lasts for a longer period of time [22, 23].

Prostaglandin E_2 reduces the threshold of axon terminals activation of nociceptor and increases the number of specific receptors that are found in the axon terminals of nociceptor (for example, prostaglandin E receptor). These receptors are coupled to intracellular kinases in axon terminals cytoplasm. Activation of adenyl cyclase via prostaglan-



Слика 3. Периферна сензитизација

телије се тренутно у екстрацелуларни простор у милимоларним количинама, ослобађа аденозин трифосфатаза. Ослобођена аденозин трифосфатаза активира лиганд-зависне јонске канале $P_{2 \times 3}$ пуринорецептора тако да долази до активације ноцицептора [15]. Протони се полако развијају након оштећења ткива и делују на каналима јона осетљивих на киселине и транзитно потенцијалном TRPV1 каналу који се налази на ноцицепторима, како би настала бол у неком временском периоду након повреде. Простагландин E_2 и фактор раста нерава везују се за Г-протеинске рецепторе и рецептора тирозин киназе A , како би се променила осетљивост аксонских терминала ноцицептора без директне активације самих ноцицептора [19]. Брадикинин, пептид који настаје разградњом кининогена, активира и сензибилизује аксонски терминал ноцицептора преко свог конститутивног B_2 рецептора. B_1 брадикинински рецептори активирају се само након повреде ткива или инфламације [20, 21]

Из фосфолипида ћелијске мембране у присуству фосфолипазе A_2 настаје арахидонска киселина. Затим циклооксигеназа-2 (ЦОХ-2) претвара арахидонску киселину у простагландин H , који се претвара у простагландин E_2 , помоћу простагландин синтазе [18, 22]. Циклооксигеназа-2, фосфолипаза A_2 и простагландин E синтаза су индуцибилни ензими који нису присутни

din E increases the levels of cyclic adenosine monophosphate, which activates the cyclic adenosine monophosphate-dependent protein kinase A. The release of calcium from the storage in the microsome into the axonal terminal, or the calcium ion input through the channels in the membrane, activates the calcium activated protein kinase. Protein kinase A and protein kinase C phosphorylate amino acids serine and threonine in many proteins. [17, 24].

Protein phosphorylation is a post-translational treatment, or a change in the chemical structure of the protein produced after its synthesis from the information RNA. Such phosphorylation can dramatically change the activity of the receptors and ion channels. For example, the potential of an unstable transducer of a heat sensitive receptor, the TRPV1 channel has a normal activation threshold of 42°C and at a given temperature, this heat begins to be experienced as painful. However, after its phosphorylation, the threshold is reduced to approach the normal body temperature [15, 18]. COX-2 activation occurs, resulting in the formation of prostaglandin E₂, which results in, for example, that burning caused by the sun causes a decrease in the pain threshold due to heat. This effect, which is limited to the site of inflammation, explains why pain arises in response to a “warm shower” in people with sunburn [16, 24].

The threshold and kinetics of the sodium-voltage-dependent channels, such as Nav1.8, are also changed by phosphorylation, increasing the excitability of the membrane. In the axonal terminal of nociceptor, more potential is created than is normally produced. Since multiple inflammatory mediators are present at the same time (prostaglandin E₂, nerve growth factor and bradykinin), blocking the formation of only one of these mediators will not affect peripheral sensitization at any time [24, 25]. Peripheral sensitization reduces the activation threshold of nociceptor and plays a major role in increased sensitivity to pain at the site of injury or inflammation. Peripheral sensitization is manifested early, for example in post-herpetic neuralgia, including a reduced threshold for pain caused by heat at the site of erythematous skin [23, 26].

у већини неинфламраних ткива. Циклооксигеназа-2 активира се као одговор на интерлеукин-1β и фактор некрозе тумора-α. Будући да се ова активација јавља неколико сати након настанка инфламације [17], нестероидни антиинфламаторни лекови или селективни ЦОХ-2 инхибитори немају никаквог утицаја на ноцицептивни или непосредни инфламаторни бол. Они, међутим, имају непосредну аналгетичку активност у болестима као што је реуматоидни артритис, као резултат инфламације која траје дужи временски период [22, 23].

Простагландин E₂, смањује праг активације аксонских терминала ноцицептора и повећава број специфичних рецептора који се налазе у мембрани аксонских терминала ноцицептора (на пример, простагландин E рецептор). Ови рецептори су спојени са интрацелуларним киназама у цитоплазми аксонских терминала. Активација аденил циклазе путем простагландина E повећава нивое цикличног аденозин монофосфата, који активира циклични аденозин монофосфат – зависни протеин киназа А. Ослобађање калцијума из складишта у микросому у аксонски терминал или улаз калцијумових јона кроз канале у мембрани активира протеин киназу активирану калцијумом Ц. Протеин киназа А и протеин киназа Ц фосфорилишу аминокиселине серин и треонин у многим протеинима [17, 24]. Фосфорилација протеина представља пост-транслацијску обраду, односно промену хемијске структуре протеина произведеног након своје синтезе из информационе РНК. Таква фосфорилација може драматично променити активност рецептора и јонских канала. На пример, потенцијал несталног трансдуктора рецептора осетљивог на топлоту, TRPV1 канал има нормални праг активације од 42°C и при да тој температури ову топлоту почињемо да доживљавамо као болну. Међутим, након своје фосфорилације, праг се смањује како би се приближио нормалној телесној температури [15, 18]. Долази до активирања ЦОХ-2 што има за последицу настанак простагландина E₂ што све има за последицу да на пример, опекотина изазвана сунцем изазива смањење прага за бол због топлоте. Овај ефекат, који је ограничен на место инфламације, објашњава за-

1.4. Transcriptional and post-transcriptional regulation in sensory neurons

Functional properties, excitability and sensitivity to the pharmacological agents of sensory neurons are not fixed, but depend on the nature and level of different proteins in sensory neurons. For example, after peripheral inflammation, there is an increase in peripheral sensitivity to heat. In the inflamed tissue, increased production of the nerve growth factor occurs. This growth factor is transported from the periphery to the sensory neuron body cells in the spinal ganglion of the spinal cord, where it activates intracellular signal pathways that include the mitogen-activated protein kinase p38 [25, 27]. Changes in the expression and distribution of sodium and potassium ion channels after the injury of the nerve increase the excitability of the membrane so that ectopic impulses begin to generate without any peripheral stimulus, and this ectopic excitability is the main cause of spontaneous neuropathic pain occurrence [28].

2. TREATMENT OF PAIN IN THE SPINAL CORD

2.1. Central sensitization (hyperexcitability in the spinal cord)

Nociceptive stimuli during and after surgery, injuries, childbirth and acute illness can enhance the response of neurons that transmit pain to the central CNS, amplifying the intensity of pain itself. Central sensitization is the increased response of nociceptive neurons to the CNS at the threshold or sub threshold stimulus. Central sensitization is the enhancement of synapse efficiency in somatosensory neurons in the posterior spine of the spinal cord after an intense peripheral stimulus, tissue damage, and damage to the nerve. Increased synaptic transmission leads to lowering the threshold for pain, reinforcing the pain response, and spreading pain to untreated (adjacent) tissues. The extent of the central sensitization depends on the type of

што се јавља бол као одговор на „топли туш“ код особа са опекотинама од сунца [16, 24].

Праг и кинетика натријумских волтажно-зависних канала, као што је Nav1.8, такође, се мењају фосфорилацијом, повећавајући екситабилност мембране. У аксонском терминалу ноцицептора ствара се више потенцијала него што уобичајно настаје. Пошто је присутно истовремено више медијатора запаљења (простагландин E₂, фактор раста нерава и брадикинин), блокирање настанка само једне од ових медијатора у било ком тренутку неће утицати на периферну сензибилизацију [24, 25]. Периферна сензибилизација смањује праг активације ноцицептора и игра главну улогу у повећаној осетљивости за бол на месту повреде или инфламације. Периферна сензибилизација се манифестује рано, на пример код постхерпетичке неуралгије, укључујући и смањени праг за бол изазваног топлотом на месту еритематозне коже [23, 26].

1.4 Транскрипцијска и пост-транскрипцијска регулација у сензорним неуронима

Функционална својства, екситабилност и осетљивост на фармаколошке агенсе сензорних неурона нису фиксни, већ зависе од природе и нивоа различитих протеина у сензорним неуронима. На пример, након периферне инфламације, долази до појачавања периферне осетљивости на топлоту. У запаљеном ткиву настаје повећана продукција фактора раста нерва. Овај фактор раста транспортује се са периферије до ћелија тела сензорног неурона у ганглиону задњег рога кичмене мождине, где активира интрацелуларне сигналне путеве који укључују митоген-активиран протеин киназу p38 [25, 27]. Промене у експресији и дистрибуцији натријумских и калијумских јонских канала након повреде нерва повећавају екситабилност мембране тако да ектопични импулси почињу да се генеришу без било каквог периферног стимулуса, а ова ектопична екситабилност је главни узрок настанка спонтаног неуропатског бола [28].

tissue and the size of the injury. Central sensitization will increase the transmission of peripheral tissue irritation and will also affect the occurrence of secondary hyperalgesia [11, 17].

During central sensitization, the following changes occur on individual neurons:

- an enhanced response to nociceptive stimuli of inflamed tissue;
- an enhanced response to nociceptive stimulation of non-inflamed tissue surrounding the inflamed tissue;
- expanding the receptive field covered by one sensor unit;
- lowering the threshold for triggering nociceptive specific neurons of the spinal cord (these neurons change to “wide dynamic range neurons” (WDR)) that receive both nociceptive and non- nociceptive information [11, 17, 26].

The transfer of nociceptive signals to higher centers and the perception of pain depends on the balance of the activity of nociceptive and non- nociceptive fibers that converge to WDR neurons.

2.2. Molecular mechanisms involved in hyperexcitability at the spinal cord level (central sensitization)

Long-term, repeated painful stimuli lead to structural and functional changes, leading to the resulting changed CNS response to pain. A complex pattern of events occurring in the spinal cord leads to a change in the sensitivity of the neurons in the spinal cord.

(1) During peripheral inflammation (sensitization) at the level of nociceptor, release of the inflammatory median occurs, which enables the intensity of the pain to increase [21].

(2) Sensitization of the spinal cord neuron is caused by the activation of glutamate-activated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor. During central sensitization, this receptor is phosphorylated, which increases its response to glutamate. An increased response to glutamate occurs by remov-

2. ОБРАДА БОЛА У КИЧМЕНОЈ МОЖДИНИ

2.1. Централна сензитизација

(хиперексцитабилност у кичменој моздини)

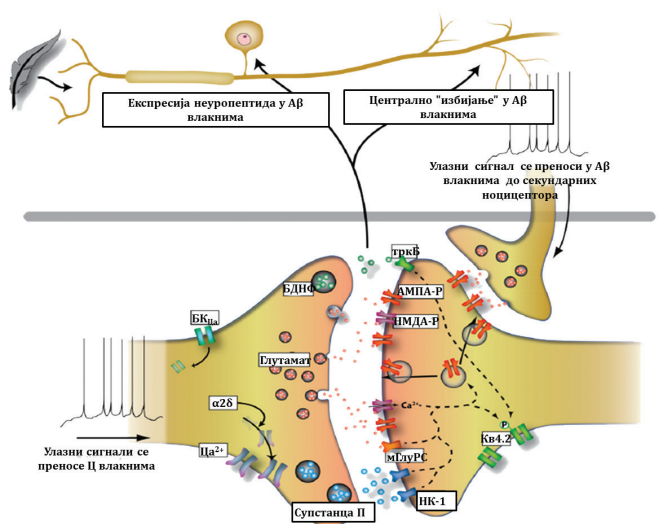
Ноцицептивни стимулуси током и после операције, повреде, порођаја и акутне болести могу појачати одговор неурона, који преносе бол у централном ЦНС, појачавајући сам интензитет бола. Централна сензитизација је повећани одговор ноцицептивних неурона у ЦНС на праговни или субпраговни аференти стимулус. Централна сензитизација представља појачање ефикасности синапсе у соматосензорним неуронима у задњим роговима кичмене мождине након интензивног периферног стимулуса, озледе ткива и оштећења нерва. Појачана синаптичка трансмисија доводи до снижења прага за бол, појачања одговора на бол и ширења бола на неповређена (суседна) ткива. Од врсте ткива и величине повреде зависи обим централне сензитизације. Централна сензитизација ће појачавати трансмисију надражаја из периферних ткива а такође ће утицати и на настанак секундарне хипералгезије [11, 17].

Током централне сензитизације дешавају се следеће промене на појединачним неуронима:

- појачан одговор на ноцицептивне стимулусе инфламираног ткива
- појачан одговор на ноцицептивну стимулацију не инфламираног ткива, које окружује инфламирано ткиво
- проширење рецептивног поља које покрива једна сензорна јединица
- снижење прага за окидање ноцицептивних специфичних неурона кичмене мождине (ови неурони се мењају у „неуроне широког динамичког опсега“ (*wide dynamic range neurons* (WDR)) који примају и ноцицептивне и неноцицептивне информације [11, 17, 26].

Пренос ноцицептивних сигнала према вишим центрима и перцепција бола зависи о равнотежи активности ноцицептивних и неноцицептивних влакана који конвергирају на WDR неуроне.

ing the volatile-dependent Mg^{2+} ion block of the NMDA channel and increasing the time during which this channel is open. Inhibition of the NMDA receptor by a competitive NMDA antagonist of ketamine receptors, short-term anesthetics, reduces both the early phase of central sensitization [17] and the resulting hyperexcitability. Also, NK-1 receptor antagonists and CGRP receptors, pain medications can reduce central sensitization. This process was additionally assisted by the activation of the receptors for: glutamate, neurokinin 1 (NK-1), CGRP and neurotrophic cerebral factor (BDNF) [19, 20].



Picture 4. Central sensitization

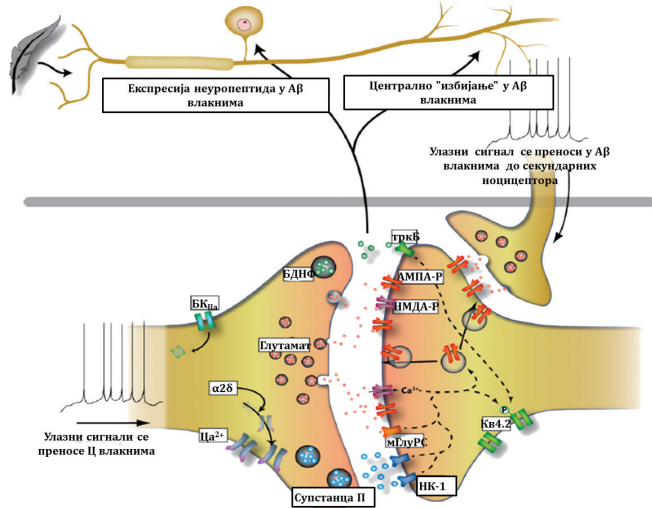
(3) Since most of the NMDA receptors are permeable to calcium ions, it enters the cells of the last horn of the spinal cord and leads to the activation of the protein kinase C, which is an activator of the production of nitric oxide (NO). NO is diffusing in the synaptic crack through guanyl synthesis, affecting the closure of the potassium channels and leading to decreased opioid activity. NO induces the formation of substance P, which binds to NK-1 receptors and causes the expression of c-fos oncogenic protein, which is considered a biochemical “fingerprint” of chronic pain. C-fos oncogenic protein causes central stimulation and

2.2. Молекуларни механизми укључени у хиперексцитабилност на нивоу кичмене мождине (централна сензитизација)

Дуготрајни, понављани болни стимулуси доводе до структурних и функционалних промена, што доводи до настанка измењеног одговора ЦНС-а на бол. Сложен образац догађаја који се одвијају у кичменој моздини доводи до мењања сензитивност неурона у њој.

(1) Током периферне инфламације (сензитизације) на нивоу ноцицептора долази до отпуштања медијатора запаљења, што омогућује повећање интензитета бола [21].

(2) Сензитизација неурона кичмене мождине настаје активацијом Н-метил-Д-аспартата (НМДА) рецептора активираним глутаматом. Током централне сензибилизације, овај рецептор је фосфорилисан, што повећава његову реакцију на глутамат. Повећан одговор на глутамат се јавља уклањањем волтажне зависне Mg^{2+} јонског блока НМДА канала и повећањем времена током ког је овај канал отворен. Инхибиција НМДА рецептора помоћу конкуритивног НМДА антагониста рецептора кетамина, краткотрајног анестетика, смањује како рану фазу централне сензитизације [17], тако и насталу хиперексцитабилност. Такође, ан-

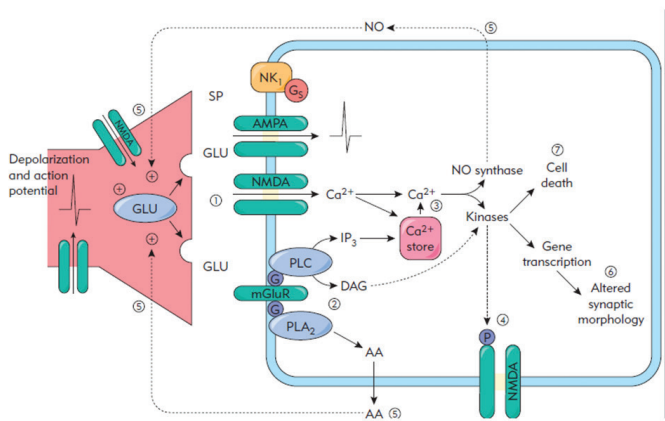


Слика 4. Централна сензитизација

leads to “memory” of pain in the bark of the big brain and in the thalamus [21].

(4) The final result of all previous reactions is an increase in the expression of neuropeptide-encoding genes. In particular, the increased expression of opioid peptide gene (dinorfine and enkephalin) activates inhibitory mechanisms for the transmission of pain. However, dinorfine has two opposite effects for pain relief, inhibitory activity via κ receptor and activating which involves NMDA receptors [29].

(5) Other mediators such as prostaglandins and cytokines can modify central hyperexcitability and they arise from neurons and glial cells [16].



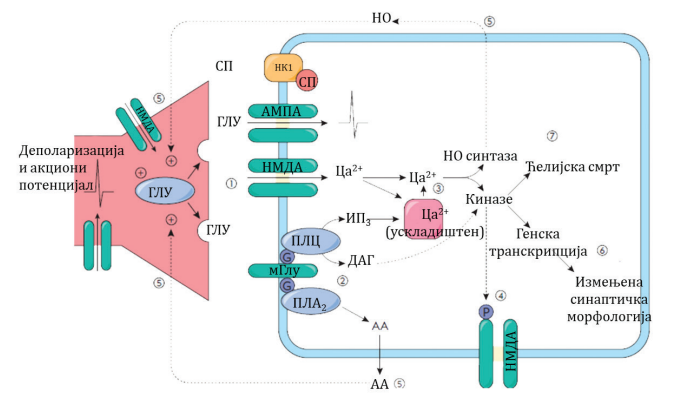
Picture 5. Central sensitization in the posterior horns of the spinal cord

Central and peripheral sensations are the main causes of hypersensitivity to pain after a nerve injury or inflammation. Central sensitization enhances and simplifies synaptic transmission from the central axon terminal of nociceptor to the neurons of the posterior horn of the spinal cord [30]. It is initially activated in the neurons of the spinal cord depending on the activity of the nociceptive neurons. Later, central sensitivity is maintained independently of the initial stimulus, as post-translational changes (post-translational protein modification) occur in the synapse of the spinal cord [31].

тагонисти НК-1 рецептора и ЦГРП рецептора, лекови против болова, могу смањити централну сензитизацију. Овај процес додатно је потпомогнут активацијом рецептора за: глутамат, неурокинин 1 (НК-1), ЦГРП и неуротрофног možданог фактора (БДНФ) [19, 20].

(3) С обзиром на то да је већина НМДА рецептора пропусна за јоне калцијума, он улази у ћелије задњег рога кичмене мождине и доводи до активирања протеин киназе Ц, која је активатор продукције азот оксида (НО). НО дифундује у синаптичку пукотину преко гванил синтетазе, утиче на затварање калијумских канала и доводи до смањеног деловања опиоида. НО индукује и стварање супстанце П која се везује за НК-1 рецепторе и условљава експресију ц-фос онкогеног протеина, који се сматра биохемијским „отиском“ хроничног бола. Ц-фос онкогени протеин условљава централну стимулацију и доводи до “памћења” бола у кори великог мозга и у таламусу [21].

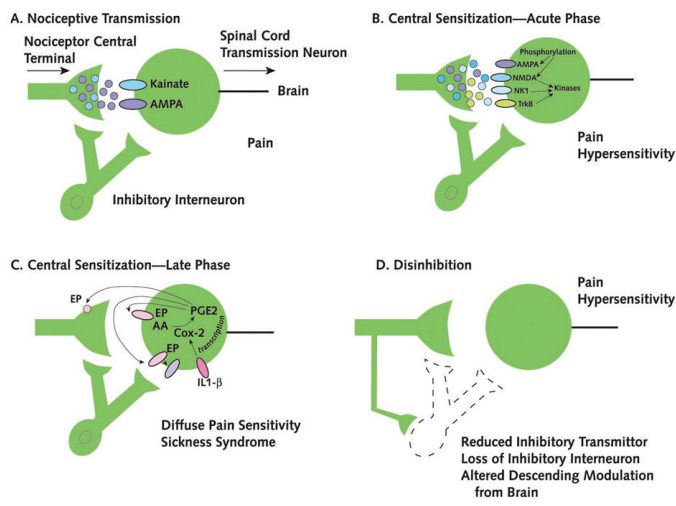
(4) Крајњи резултат свих претходних реакција је повећана експресија гена који кодирају неуропептиде. Конкретно, повећана експресија гена опиоидних пептида (динорфина и енкефалина) активира инхибиторне механизме за пренос бола. Међутим, динорфин има два супротна дејства за пренос бола, инхибиторно дејство преко κ рецептора и активирајуће које укључује НМДА рецепторе [29].



Слика 5. Централна сензитизација у задњим роговима кичмене мождине

Generally speaking, the changes underlying the central sensitization are similar to those for which peripheral sensation occurs. Intracellular kinases are activated, leading to the phosphorylation of ion channels and receptors, followed by induction of the gene, alteration of chemical character or neuron phenotype. Peripheral and central sensitization are an expression of plasticity or modification of the central nervous system, which is transformed in response to tissue injury or inflammation. After all this enlisted, normally harmless stimulants, such as a light touch of the skin, now cause pain in areas that are strangely affected by inflammation or tissue injury. These sites are now becoming pain-sensitive (secondary hyperalgesia) [32, 33, 34].

Increasing the excitability of nociceptors means that they can be activated with stimuli that are below the threshold and the response to stimuli above the threshold increases. Stimuli below the threshold (sub threshold) is manifested as a reduced threshold for causing pain (allodynia), the stimulus above the threshold (supra threshold) is manifested as an increased pain threshold (hyperalgesia) as well as



Picture 6. Nociceptive transmission

(5) Остали медијатори као што су простагландини и цитокини могу модификовати централну хиперексцитабилност и они настају из неурона и ћелија глије [16].

Централна и периферна сензитизација су главни узроци преосетљивости на бол после повреде нерва или инфламације. Централна сензитизација појачава и олакшава синаптички пренос са централног аксонског терминала ноцицептора на неуроне задњег рога кичмене мождине [30]. Почетно се активира у неуронима кичмене мождине у зависности од активности ноцицептивних неурона. Касније централна сензитизација се одржава независно од почетног стимулуса јер настају постранислационе промене (постранислациона модификација протеина) у синапсама у кичменој моздини [31].

Уопштено гледано, промене које су у основи централне сензитизације сличне су онима због којих настаје периферна сензитизација. Активирају се интрацелуларне киназе, што доводи до фосфоризације јонских канала и рецептора, а потом долази до индукције гена, мењања хемијског карактера или фенотипа неурона. Периферна и централна сензитизација су израз пластичности или модификације централног нервног система, који се преобликује као одговор на повреде ткива или инфламацију. После свега наведеног, нормално нешкодљиви стимулаци, као што су лагани додир коже, сада изазивају бол и то у подручјима која су удањени од инфламације или повреде ткива. Ова места сада постају осетљива на бол (секундарна хипералгезија) [32, 33, 34].

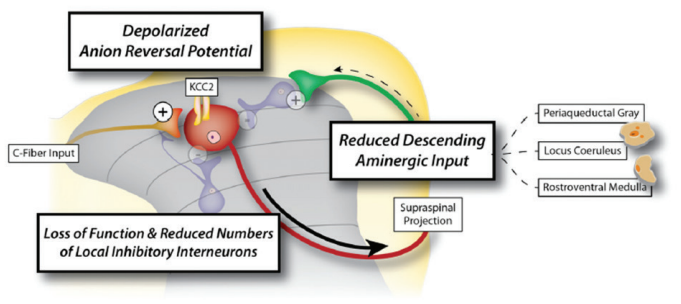
Повећање ексцитабилности ноцицептора значи да се они могу активирати са стимулсима који су испод прага а да се одговор на стимулусе изнад прага, повећава. Стимулуси испод прага (субпраговни) манифестују се као смањени праг за изазивање бола (алодинија), стимулусу изнад прага (супрапраговни) манифестују се као појачан праг за изазивање бола (хипералгезија), као и ширење осетљивости за бол на суседне (нестимулисане) области (секундарна хипералгезија) [28, 34].

ЦОХ-2 почиње да се експримира у неуронима у многим подручјима ЦНС-а неколико сати након локализоване повреде периферног ткива [23, 24]. Ова ек-

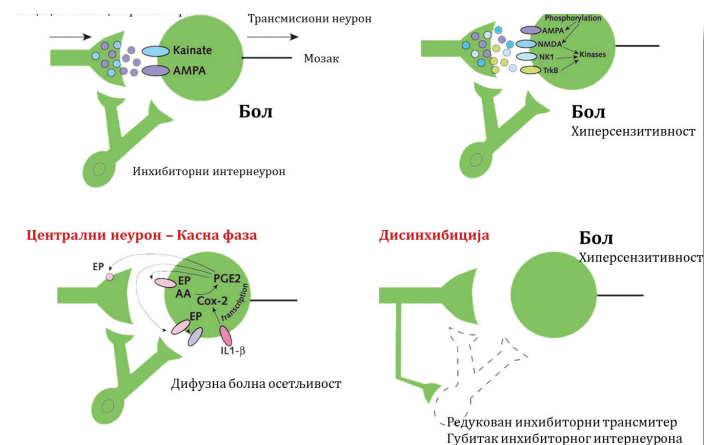
the spread of pain sensitivity to adjacent (unstimulated) areas (secondary hyperalgesia) [28, 34].

COX-2 begins to be expressed in neurons in many CNS areas for several hours after localized peripheral tissue injury [23, 24]. This expression is the result of a circulating humoral factor released from inflammatory cells. Then the circulating humoral factor acts on endothelial cells surrounding the cerebrospinal fluid, in order to produce interleukin-1 β . Interleukin-1 β enters the cerebrospinal fluid and acts on neurons that interfere with the interleukin-1 receptor to synthesize COX-2 [24, 35]. Widespread synthesis of COX-2 contributes to generalized pain, loss of appetite, and mood swings and sleep cycles that together form a disease or disease syndrome, which is one of the characteristics of inflammatory diseases.

Because of central sensitization, hypersensitivity to pain results directly to increased excitation. However, the pathological loss of inhibition (disinhibition) can also lead to an increase in excitability. Disinhibition implies endogenous inhibition of nociceptive transmission or its pathological reinforcement. When it comes to the descendent composition for pain control, it is usually thought of the descendent anti-nociceptive effects that affect the level of the posterior horns of the spinal cord through serotonergic and noradrenergic transmission, as well as the interaction of these systems with GABA-ergic and opioid interneurons [36].



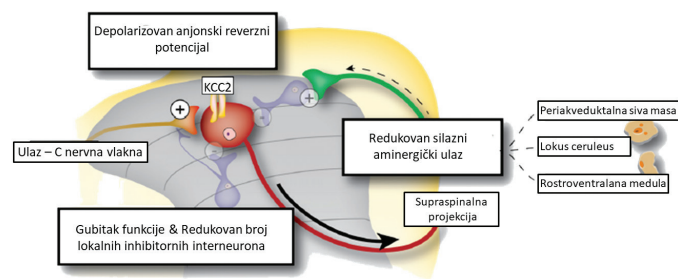
Picture 7. Spinal disinhibition



Слика 6. Ноцицептивна трансмисија

спресија је последица циркулишућег хуморалног фактора који се ослобађа из инфламаторних ћелија. Затим циркулишући хуморални фактор делује на ендотелијалне ћелије које окружују цереброспиналну течност како би произвеле интерлеукин-1 β . Интерлеукин-1 β улази у цереброспиналну течност и делује на неуроне који утичу на интерлеукин-1 рецептор да синтетише ЦОХ-2 [24, 35]. Распрострањена синтеза СОХ-2 доприноси генерализованим боловима, губитку апетита и променама расположења и циклуса спавања који заједно чине синдром болести или обољења, што је једна од карактеристика инфламаторних болести.

Због централне сензитизације настаје преосетљивост на бол, директно повећавајући ексцитацију. Ме-



Слика 7. Спинална дисинхибиција

BIBLIOGRAPHY

1. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, Giamberardino MA, Kaasa S, Kosek E, Lavand'homme P, Nicholas M, Perrot S, Scholz J, Schug S, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JW, Wang SJ. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain* 2015;156(6):1003-1007.
2. Dalal S, Bruera E. Assessing cancer pain. *Curr Pain Headache Rep* 2012;16:314-324.
3. West C., Usher K., Foster K., Stewart L. Chronic pain and the family: the experience of the partners of people living with chronic pain. *J Clin Nurs* 2012;21:3352-3360.
4. American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care*. 2018;41(5):917-928.
5. Salt E, Gokun Y, Rankin Kerr A, Talbert J. A description and comparison of treatments for low back pain in the United States. *Orthop Nurs*. 2016;35(4):214-221.
6. Kendall MC, Pisano DV, Cohen AD, Gorgone M, McCormick ZL, Malgieri CJ. Selected highlights from clinical anesthesia and pain management. *J Clin Anesth*. 2018;51:108-117.
7. White K, Targett M, Harris J. Gainfully employing descending controls in acute and chronic pain management. *Vet J*. 2018; 237:16-25.
8. Jensen TS, Baron R, Haanpää M, Kalso E, Loeser JD, Rice AS, Treede RD. A new definition of neuropathic pain. *Pain* 2011; 152:2204-2205.
9. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010; 9:807-819.
10. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, Freeman R, Truini A, Attal N, Finnerup NB, Eccleston C, Kalso E, Bennett DL, Dworkin RH, Raja SN. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:1700
11. Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ*. 2014;348: f7656.
12. Kuffler DP. Origins of phantom limb pain. *Mol Neurobiol*. 2018 ;55(1):60-69.
13. Brodal P. A neurobiologist's attempt to understand persistent pain. *Scand J Pain*. 2017;15: 140-147.
14. Kashyap MP, Roberts C, Waseem M, Tyagi P. Drug targets in neurotrophin signaling in the central and peripheral nervous system. *Mol Neurobiol*. 2018;55(8):6939-6955.
15. Ji RR, Xu ZZ, Gao YJ. Emerging targets in neuroinflammation-driven chronic pain. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13(7):533-548.
16. Ji RR, Nackley A, Huh Y, Terrando N, Maixner W. Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain. *Anesthesiology*. 2018;129(2):343-366.
17. Smart KM, Blake C, Staines A, Doody C. The Discriminative validity of "nociceptive," "peripheral neuropathic," and "central sensitization"

ђутим, патолошки губитак инхибиције (дезинхибиција) такође може довести до повећања ексцитабилности. Дезинхибиција подразумева ендогену инхибицију ноцицептивног преноса или његово патолошко појачање. Кад се говори о десцендентном саставу за контролу боли, обично се мисли на десцендентне анти ноцицептивне утицаје који делују на нивоу задњих рогова кичмене мождине путем серотонергичког и норадренергичког преноса, као и о међусобном деловању ових система са ГАБА-ергичним и опиоидним интернеуронима [36].

ЛИТЕРАТУРА

1. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, Giamberardino MA, Kaasa S, Kosek E, Lavand'homme P, Nicholas M, Perrot S, Scholz J, Schug S, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JW, Wang SJ. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain* 2015;156(6):1003-1007.
2. Dalal S, Bruera E. Assessing cancer pain. *Curr Pain Headache Rep* 2012;16:314-324.
3. West C., Usher K., Foster K., Stewart L. Chronic pain and the family: the experience of the partners of people living with chronic pain. *J Clin Nurs* 2012;21:3352-3360.
4. American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care*. 2018;41(5):917-928.
5. Salt E, Gokun Y, Rankin Kerr A, Talbert J. A description and comparison of treatments for low back pain in the United States. *Orthop Nurs*. 2016;35(4):214-221.
6. Kendall MC, Pisano DV, Cohen AD, Gorgone M, McCormick ZL, Malgieri CJ. Selected highlights from clinical anesthesia and pain management. *J Clin Anesth*. 2018;51:108-117.
7. White K, Targett M, Harris J. Gainfully employing descending controls in acute and chronic pain management. *Vet J*. 2018; 237:16-25.
8. Jensen TS, Baron R, Haanpää M, Kalso E, Loeser JD, Rice AS, Treede RD. A new definition of neuropathic pain. *Pain* 2011; 152:2204-2205.
9. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010; 9:807-819.
10. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, Freeman R, Truini A, Attal N, Finnerup NB, Eccleston C, Kalso E, Bennett DL, Dworkin RH, Raja SN. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:1700
11. Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ*. 2014;348: f7656.
12. Kuffler DP. Origins of phantom limb pain. *Mol Neurobiol*. 2018; 55(1):60-69.

- as mechanisms - based classifications of musculoskeletal pain. *Clin J Pain*. 201;27(8):655-663.
19. Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(4):532-545.
 20. Nijs J, Malfliet A, Ickmans K, Baert I, Meeus M. Treatment of central sensitization in patients with 'unexplained' chronic pain: an update. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(12): 1671-1683.
 21. Xu L, Zhang Y, Huang Y. Advances in the treatment of neuropathic pain. *Adv Exp Med Biol*. 2016;904:117-129.
 22. Jevtić M, Milovanović D. *Medicinski časopis* 2006;1(2):54-58.
 23. Lađević N, Stamenković D, Nešić D, Mimić A, Marković B, Lađević - Likić I. Neuropathic pain in patients with malignancy. *Proceedings Abstract book, XII Serbian Congress of Anesthesiologists & Intesivists with international expert participation 2014,23. - 26. October, Belgrade:266-271.*
 24. Moini Zanjani T, Ameli H, Labibi F, Sedaghat K, Sabetkasaei M. The Attenuation of pain behavior and serum COX-2 concentration by curcumin in a rat model of neuropathic pain. *Korean J Pain*. 2014;27(3):246-252.
 25. Cao DL, Zhang ZJ, Xie RG, Jiang BC, Ji RR, Gao YJ. Chemokine CXCL1 enhances inflammatory pain and increases NMDA receptor activity and COX-2 expression in spinal cord neurons via activation of CXCR2. *Exp Neurol*. 2014;261:328-336.
 26. Zhang P, Gan YH. Prostaglandin E2 upregulated trigeminal ganglionic sodium channel 1.7 involving temporomandibular joint inflammatory pain in rats. *Inflammation*. 2017;40(3):1102-1109.
 27. Zhou XL, Wang Y, Zhang CJ, Yu LN, Cao JL, Yan M. COX-2 is required for the modulation of spinal nociceptive information related to ephrinB/EphB signalling. *Eur J Pain*. 2015;19(9):1277-12287.
 28. Yamanaka H, Obata K, Kobayashi K, Dai Y, Fukuoka T, Noguchi K. Alteration of the cell adhesion molecule L1 expression in a specific subset of primary afferent neurons contributes to neuropathic pain. *Eur J Neurosci*. 2007;25(4):1097-1111.
 29. Colombo F, Meldolesi J. L1-CAM and N-CAM: From adhesion proteins to pharmacological targets. *Trends Pharmacol Sci*. 2015;36(11):769-781.
 30. Jovičić J, Petrović P, Gvozdić B, Radulović J, Lađević N, Knežević I, Nešić D. Effect of intravenous continual vs. bolus doses of tramadol and metamizol sodium combination in acute pain management - (continual vs. bolus doses of tramadol and metamizol combination) - pilot study. *Serbian Journal of Anesthesia and Intensive Therapy* 2016;38(5-6):171-176.
 31. Baron R, Hans G, Dickenson AH. Peripheral input and its importance for central sensitization. *Ann Neurol*. 2013;74(5):630-636.
 32. Merlos M, Romero L, Zamanillo D, Plata-Salamán C, Vela JM. Sigma-1 Receptor and Pain. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;244:131-161.
 33. Gold MS, Gebhart GF. Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. *Nat Med*. 2010;16(11):1248-1257.
 13. Brodal P. A neurobiologist's attempt to understand persistent pain. *Scand J Pain*. 2017;15: 140-147.
 14. Kashyap MP, Roberts C, Waseem M, Tyagi P. Drug targets in neurotrophin signaling in the central and peripheral nervous system. *Mol Neurobiol*. 2018;55(8):6939-6955.
 15. Ji RR, Xu ZZ, Gao YJ. Emerging targets in neuroinflammation-driven chronic pain. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13(7):533-548.
 17. Ji RR, Nackley A, Huh Y, Terrando N, Maixner W. Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain. *Anesthesiology*. 2018;129(2):343-366.
 18. Smart KM, Blake C, Staines A, Doody C. The Discriminative validity of "nociceptive," "peripheral neuropathic," and "central sensitization" as mechanisms - based classifications of musculoskeletal pain. *Clin J Pain*. 201;27(8):655-663.
 19. Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(4):532-545.
 20. Nijs J, Malfliet A, Ickmans K, Baert I, Meeus M. Treatment of central sensitization in patients with 'unexplained' chronic pain: an update. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(12): 1671-1683.
 21. Xu L, Zhang Y, Huang Y. Advances in the treatment of neuropathic pain. *Adv Exp Med Biol*. 2016;904:117-129.
 22. Jevtić M, Milovanović D. *Medicinski časopis* 2006;1(2):54-58.
 23. Lađević N, Stamenković D, Nešić D, Mimić A, Marković B, Lađević - Likić I. Neuropathic pain in patients with malignancy. *Proceedings Abstract book, XII Serbian Congress of Anesthesiologists & Intesivists with international expert participation 2014,23. - 26. October, Belgrade:266-271.*
 24. Moini Zanjani T, Ameli H, Labibi F, Sedaghat K, Sabetkasaei M. The Attenuation of pain behavior and serum COX-2 concentration by curcumin in a rat model of neuropathic pain. *Korean J Pain*. 2014;27(3):246-252.
 25. Cao DL, Zhang ZJ, Xie RG, Jiang BC, Ji RR, Gao YJ. Chemokine CXCL1 enhances inflammatory pain and increases NMDA receptor activity and COX-2 expression in spinal cord neurons via activation of CXCR2. *Exp Neurol*. 2014;261:328-336.
 26. Zhang P, Gan YH. Prostaglandin E2 upregulated trigeminal ganglionic sodium channel 1.7 involving temporomandibular joint inflammatory pain in rats. *Inflammation*. 2017;40(3):1102-1109.
 27. Zhou XL, Wang Y, Zhang CJ, Yu LN, Cao JL, Yan M. COX-2 is required for the modulation of spinal nociceptive information related to ephrinB/EphB signalling. *Eur J Pain*. 2015;19(9):1277-12287.
 28. Yamanaka H, Obata K, Kobayashi K, Dai Y, Fukuoka T, Noguchi K. Alteration of the cell adhesion molecule L1 expression in a specific subset of primary afferent neurons contributes to neuropathic pain. *Eur J Neurosci*. 2007;25(4):1097-1111.
 29. Colombo F, Meldolesi J. L1-CAM and N-CAM: From adhesion proteins to pharmacological targets. *Trends Pharmacol Sci*. 2015;36(11):769-781.

34. Hua B, Gao Y, Kong X, Yang L, Hou W, Bao Y. New insights of nociceptor sensitization in bone cancer pain. *Expert Opin Ther Targets*. 2015;19(2):227-243.
35. Weyer AD, Zappia KJ, Garrison SR, O'Hara CL, Dodge AK, Stucky CL. Nociceptor sensitization depends on age and pain chronicity (1,2,3). *Neuro*. 2016;3(1): pii: ENEURO.0115-15.2015.
36. Khalid S, Tubbs RS. Neuroanatomy and neuropsychology of pain. *Cureus*. 2017;9(10):e1754.
37. Letzkus JJ, Wolff SB, Lüthi A. Disinhibition, a circuit mechanism for associative learning and memory. *Neuron* 2015;88(2):264-276.
30. Jovičić J, Petrović P, Gvozdić B, Radulović J, Ladević N, Knežević I, Nešić D. Effect of intravenous continual vs. bolus doses of tramadol and metamizol sodium combination in acute pain management - (continual vs. bolus doses of tramadol and metamizol combination) - pilot study. *Serbian Journal of Anesthesia and Intensive Therapy* 2016;38(5-6):171-176.
31. Baron R, Hans G, Dickenson AH. Peripheral input and its importance for central sensitization. *Ann Neurol*. 2013;74(5):630-636.
32. Merlos M, Romero L, Zamanillo D, Plata-Salamán C, Vela JM. Sigma-1 Receptor and Pain. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;244:131-161.
33. Gold MS, Gebhart GF. Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. *Nat Med*. 2010;16(11):1248-1257.
34. Hua B, Gao Y, Kong X, Yang L, Hou W, Bao Y. New insights of nociceptor sensitization in bone cancer pain. *Expert Opin Ther Targets*. 2015;19(2):227-243.
35. Weyer AD, Zappia KJ, Garrison SR, O'Hara CL, Dodge AK, Stucky CL. Nociceptor sensitization depends on age and pain chronicity (1,2,3). *Neuro*. 2016;3(1): pii: ENEURO.0115-15.2015.
36. Khalid S, Tubbs RS. Neuroanatomy and neuropsychology of pain. *Cureus*. 2017;9(10):e1754.
37. Letzkus JJ, Wolff SB, Lüthi A. Disinhibition, a circuit mechanism for associative learning and memory. *Neuron* 2015;88(2):264-276.

ЗНАЧАЈ РАНОГ ПРЕПОЗНАВАЊА ВАСКУЛАРНОГ БОЛА THE IMPORTANCE OF EARLY RECOGNITION OF VASCULAR PAIN

Ђорђе Радак^{1,2,3}, Михаило Нешковић¹, Ненад Ђукић¹, Игор Атанасијевић¹
Đorđe Radak^{1,2,3}, Mihailo Nešković¹, Nenad Đukić¹, Igor Atanasijević¹

¹ Институт за кардиоваскуларне болести “Дедиње”, Клиника за васкуларну хирургију

² Медицински факултет Универзитета у Београду

³ Српска академија наука и уметности, Београд, Србија

¹ “Dedinje” Cardiovascular Institute, Clinic for vascular surgery

² Faculty of Medicine, Belgrade University

³ Serbian Academy of Sciences and Arts, Belgrade, Serbia, radak@ikvbd.com

АБСТРАКТ

Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality and morbidity in general population worldwide. Atherosclerosis underlies most arterial diseases, and leads to organ ischemia, while substances secreted in the ischemic tissue initiate an impulse interpreted as pain. Chronic limb ischemia is manifested by intermittent claudication, rest pain or gangrene, depending on disease progression. Pain in acute limb ischemia is sudden, worsens over time, while other changes are reversible in the first 4-6 hours from ischemia onset. Distinct sign of chronic limb ischemia is a weak or absent pulse proximal to the pain localization. Due to the absence of sensitive innervation, visceral ischemia does not manifest with pain, except for mesenteric ischemia, which is characterized by abdominal angina. Aneurysm and dissection weaken the arterial wall and may lead to fatal rupture. Most of the patients with aortic dissection complains of sudden pain, which they describe as “the worst ever”. Non-ruptured aneurysms are mostly asymptomatic, but could cause paraumbilical or back pain, while aortic aneurysm rupture manifests itself by sharp pain accompanied by unstable condition of the patient.

САЖЕТАК

Кардиоваскуларне болести су водећи узрок морталитета и морбидитета широм света. Атеросклероза се наводи као узрок већине артеријских болести и доводи до исхемије органа, а супстанце које настају у исхемијском ткиву иницирају импулс који се тумачи као бол. Хронична исхемија екстремитета се манифестује интермитентном клаудикацијом, болом у мировању или гангреном, зависно од напредовања болести. Бол у акутној исхемији екстремитета је изненадан, погоршава се током времена, док су друге промене реверзибилне у првих 4-6 сати од почетка исхемије. Показатељ хроничне исхемије екстремитета је слаб или одсустан пулс, проксимално од локализације бола. Због одсуства сензитивне инервације, висцерална исхемија се не манифестује болом, осим у мезентеријалној исхемији, која се одликује абдоминалном ангином. Анеуризма и дисекција слабе артеријски зид и могу довести до фаталне руптуре. Већина пацијената са дисекцијом аорте пожали се на изненадни бол, што они описују као „најгори икада“. Анеуризме без руптуре су најчешће асимптоматске, али могу изазвати параумбиликални или бол

Venous disease are characterized by signs of venous stasis, which also leads to endothelial dysfunction and local inflammatory reaction, by which it directly provokes pain sensations. Phlebothrombosis is manifested by persisting pain accompanied by oedema and cyanotic coloring of the afflicted limb, and can be followed by thromboembolic complications. In addition, it could occur on the basis of the ascending thrombophlebitis of the great saphenous vein. Knowledge of typical characteristics of vascular pain can be crucial in effective and timely treatment of vascular patients.

Key words: vascular pain, atherosclerosis, ischemia, phlebothrombosis.

у леђима, док се руптура анеуризме аорте манифестује оштрим болом уз нестабилно стање пацијента.

Венска болест се одликује знацима венске стазе, што такође доводи до ендотелне дисфункције и локалне инфламаторне реакције, чиме директно изазива болне сензације. Флеботромбоза се манифестује перзистентним болом праћеним едемом и цијанозом погођеног екстремитета, на шта се могу надовезати тромбоемболијске компликације. То се, такође, може догодити на подлози аседентног тромбофлебитиса велике вене сафене. Познавање типичних карактеристика васкуларног бола може бити кључно за ефикасан и благовремени третман васкуларних пацијената.

Кључне речи: васкуларни бол, атеросклероза, исхемија, флеботромбоза

1. INTRODUCTION

Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality and morbidity in general population worldwide. [1,2] In spite of undeniable progress in diagnostics and treatment, global epidemiological markers did not change significantly in the last 25 years. [2]

Vascular pathology consists of arterial, venous, and lymphatic disease, each distinct in its own way. *Atherosclerosis* underlies most arterial diseases, and leads to progressive degeneration of arterial wall, stenosis of the circulating lumen, and finally organ ischemia. In addition, (aortic) *aneurysm* and *dissection* weaken the arterial wall and may lead to fatal rupture. Venous disease is characterized by venous stasis with potential embolic complications, while disorders of the lymphatic system mostly result from complications of other diseases and therapeutic procedures.

Chronic nature of vascular disease allows a timely diagnosis and treatment, if recognized promptly. As *pain* is the most prominent symptom of majority of these conditions, it must not pass undetected. This chapter describes the characteristics of pain in vascular disease.

2. ARTERIAL PAIN

2.1. Ischemic pain

Decreased arterial blood flow in conditions of increased consumption of oxygen and catabolic substrates leads to tissue *ischemia*. Diminished production of adenosine-triphosphate (ATP) disrupts energy-dependent cellular mechanisms, such as ionic pump function, protein production and glycolysis. Predominant cellular anaerobic metabolism accumulates lactates, and thus lowers the local pH value. [3] The activation of acido-sensitive ionic channels positioned on the nociceptive cell membrane, initiates the impulse routed to the central nervous system, where it is finally interpreted as pain. [4] The excitation of these unmyelinated sensitive A δ and C nerve fibers is stimulated by

1. Увод

Кардиоваскуларне болести су водећи узрок морталитета и морбидитета у општој популацији у целом свету [1,2]. Упркос недвосмисленом напретку у дијагностици и лечењу ових обољења, епидемиолошки параметри су се незнатно поправили на глобалном нивоу у последњих 25 година [2].

Васкуларна патологија обухвата обољења артерија, вена и лимфних судова, од којих свако има своје специфичности. У основи највећег броја артеријских обољења је атеросклероза, која доводи до прогресивне дегенерације артеријског зида и сужавања циркулушућег лумена, те долази до исхемије циљних органа. Такође, битно место заузимају анеуризме и дисекције (најчешће аорте) узрокујући руптуру претходно ослабљеног зида. Обољења вена су карактерисана знаковима венске стазе уз потенцијалне емболијске компликације, док су поремећаји лимфног система најчешће компликације обољења друге етиологије или њихових терапијских процедура.

Хронични ток већине васкуларних болести омогућава њихову правовремену дијагнозу и лечење, уколико су препознате на време. Бол је један од основних симптома ових обољења, те његова специфичност не сме остати непрепозната. У овом поглављу ће бити описане карактеристике бола у васкуларним обољењима.

2. Бол у артеријским обољењима

2.1. Исхемијски бол

Смањен доток артеријске крви у условима повећане потрошње кисеоника и супстрата енергетског метаболизма ћелије доводи до исхемије циљног ткива. Смањена производња аденозин-трифосфата (АТФ) ремети енергетски-зависне процесе у ћелији, као што су функција јонских пумпи, производња протеина и процес

substances as bradykinin and substance P, which are secreted in ischemic tissue. [5, 6]

If the tissue energy demand decreases or the local hemodynamics improves, normal cellular function restores and the pain subsides, which defines ischemia as *reversible*. Long-term ischemia causes gradual necrosis and permanent loss of tissue function. *Irreversible* tissue ischemia is featured by neuropathic pain, which is more prominent and does not withdraw in time, like previously described nociceptive pain. [7, 8]

2.1.1. Chronic limb ischemia

Occlusive arterial diseases (atherosclerosis, arteritis, extravascular compression) gradually reduce the circulating lumen of the vessel, which can advance to total flow interruption. [9, 10] Beside the morphological changes, these conditions also embody *endothelial dysfunction* of the afflicted vessels, which includes decrease in nitrogen-oxide (NO) production and potentiation of catecholamine vasoconstriction effect. [11-13] Subsequent disruption of endothelium-dependent vasodilatation and decreased arterial wall elasticity are linked with poor functional outcomes in patients with chronic limb ischemia. [14-16] In addition, muscle tissue inflammation aggravates the symptoms of the chronic limb ischemia. Mediators of inflammation (tumor necrosis factor α , interleukin-1 β , prostaglandin E2, and bradykinin) lower the activation threshold of nociceptive receptors by protein-kinase C signaling pathway, in the process called *peripheral sensitization*. [17, 18]

Chronic limb ischemia is manifested by intermittent claudication, rest pain or gangrene, depending on disease progression. (**Table 1**) [19, 20] *Intermittent claudication* is a typical limb pain caused by physical activity, most often occurring in calf muscles, and easily alleviated by short-term rest. *Rest pain* is a persistent pain in the distal parts of the limb, more prominent in elevation and usually accompanied by clinical signs of limb ischemia. Distinct sign of chronic limb ischemia is a weak or absent pulse, proximal to the localization of pain.

гликолизе. Због стимулације анаеробног енергетског метаболизма ћелије долази до накупљања лактата, а тиме до снижавања вредности локалне рН [3]. Овим путем се активирају ацидосензитивни јонски канали на мембрани ноцицептора, који спроводе импулс до централог нервног система, где се надражај интерпретира као бол [4]. Активација ових немијелинизованих сензитивних А δ и С нервних влакана је поспешена супстанцама попут брадикинина и супстанце Р, које се луче у исхемичном ткиву [5, 6].

Уколико се смање енергетски захтеви ткива или локални хемодинамски параметри постану повољнији, долази до обнављања нормалних ћелијских функција и бол престаје, што исхемију чини реверзибилном. Дуготрајна исхемија узрокује постепену некрозу ћелија и трајни губитак функције исхемичног ткива. Иреверзибилна исхемија ткива је праћена појавом неуропатског бола, који је знатно израженији и није пролазног карактера, попут претходно описаног ноцицептивног бола [7, 8].

2.1.1. Хронична исхемија екстремитета

Стенозантно-оклузивне артеријске болести (атеросклероза, артеритиси, екстраваскуларна компресија) доводе до постепене редукције циркулишућег лумена крвног суда, која може да прогредира и до потпуног прекида протока [9, 10]. Поред морфолошких промена, код ових обољења је присутна и дисфункција ендотела оболелих крвних судова, у виду смањене производње азот-оксида (NO) и потенцирања вазоконстрикторног ефекта катехоламина [11–13]. Последични поремећај ендотел-зависне вазодилатације и смањење еластицитета артеријског зида су повезани са лошијим функционалним капацитетом пацијента. [14–16] Локална инфламација мишићног ткива такође доприноси погоршању симптома хроничне исхемије екстремитета. Медијатори инфламације (фактор некрозе тумора α , интерлеукин-1 β , простагландин Е2, брадикинин) снижавају праг активације ноцицептивних рецептора сигналним путем протеин-киназе С, што се назива периферна сензитизација [17, 18]

Table 1: Fontaine's classification of chronic lower limb ischemia

Stage	Symptoms
I	Asymptomatic / Non-specific discomfort
II	Intermittent claudications
(IIa)	> 200 m of walking
(IIb)	< 200 m of walking
III	Rest pain
IV	Ischemic ulcer / Gangrene

In practice only a minority of patients with chronic limb ischemia complain on typical claudications as a major constraint in walking. [21, 22] Other usual symptoms include fatigue, cramps, and burning and tingling sensations. As this leads to a significant underestimation of chronic limb ischemia distribution, multiple questionnaires were implemented to increase sensitivity of the initial diagnosis. [24] However, in some cases critical limb ischemia is the first manifestation of the disease. [25] The discrepancy between the symptoms and disease progression can be attributed to peripheral neuropathy, which is common in long-standing diabetic patients. [25]

Gradual decrease of tissue blood flow and the reoccurrence of the above-mentioned cycle of ischemia and normal tissue function recovery stimulate the formation of collateral arterial circulation. [26] *Angiogenesis* is a process of formation of new capillary network from the existing one, as a response to long-lasting hypoxia. Ischemic tissue secretes a number of growth factors (FGF, VEGF, HIF), which in turn stimulate proliferation and lateral migration of capillary endothelial cells, while the rest of the process is then regulated by well-established molecular mechanisms. [27, 28] However, as angiogenesis is often insufficient to overcome the stenosis of the arterial vessel, *arteriogenesis* comes into play. [29] This process consists of arteriole dilation, which otherwise does not have a significant role in normal limb perfusion. [30] The elevation of arterial pressure gra-

Tabela 1: Fontejnova klasifikacija hronične ishemiје donjih ekstremiteta

Стадијум	Симптоми
I	Асимптоматски/неспецифична нелагодност
II	Интермитентне клаудикације
(IIa)	> 200 m шетња
(IIb)	< 200 m шетња
III	Бол током одмора
IV	Ишемијски чир/Гангрена

Хронична исхемија доњих екstremiteta се манифестује клаудикацијама, болом у миру или гангреном, у зависности од прогресије болести [19, 20]. Клаудикације су типични болови, који се јављају у екstremitetима (најчешће потколенице), изазвани су физичком активношћу, и престају након краћег одмора. Бол у миру подразумева јак перзистентан бол на дисталном крају екstremiteta, израженији је при елевацији и често је праћен клиничким знаковима исхемије екstremiteta. Упечатљив пратећи знак симптома исхемије доњих екstremiteta је одсутан или ослабљен артеријски пулс проксимално од места бола.

У пракси само мањи број пацијената са хроничном исхемијом доњих екstremiteta (7.5–33%) наводи класичне клаудикације као главну сметњу приликом кретања [21, 22]. Симптоми који се такође описују су грчење, замор, као и осећаји печења и трњења [23]. Ове нетипичне тегобе доводе до значајног подцењивања распрострањености хроничне исхемије екstremiteta, те је направљено више упитника ради повећања сензитивности у почетној дијагностици болести [24]. Нажалост, код одређених пацијената критична исхемија екstremiteta је прва манифестација артеријске болести [25]. Дискрепанце између симптома и прогресије болести је објашњива периферном неуропатијом, најчешће присутном код вишегодишњих дијабетичара [25].

Постепено смањење дотока крви у циљно ткиво и понављање описаног циклуса исхемије и обнове нор-

dient between major arteries and microcirculation, as well as increased shear stress on the vessel wall, can expand the collateral vessel diameter up to 20-50 times. [31, 32]

When these two compensatory processes overpower the primary occlusive process, the ischemic pain will subside in time, which is also a primary goal of many experimental studies, yet to be applied in clinical practice. [28, 33]

The expansion of endovascular therapy made it a preferred approach in treatment of chronic limb ischemia, in contrast to open surgery, much for its minimal invasiveness as for its better short-term outcomes. [34-36] However, clear guidelines are still missing [37], and several prospective randomized multicentric studies are aiming to compose much-needed protocols. [38, 39]

2.1.2. Acute limb ischemia

Acute limb ischemia is caused by trauma, embolism or thrombosis of chronically diseased artery or hypercoagulable state. Underlining etiology determines the developed level of collateral arterial circulation, as well as the resulting clinical picture.

Acute limb ischemia manifests itself with characteristic set of symptoms and signs (*6 Ps*): pain, pallor, poikilothermia, pulse deficit, paresthesia and paralysis. (**Table 2**) Pain is sudden, and worsens over time. Afflicted limb changes are reversible in the first 4-6 hours from ischemia onset. If urgent revascularization is not performed in this

Table 2: Symptoms of acute limb ischemia

6 Ps	Pain
	Pallor
	Poikilothermia
	<i>Pulse deficit</i>
	<i>Paresthesia</i>
	Paralysis

малне функције стимулишу развој и активацију колатералне артеријске мреже [26]. Ангиогенеза подразумева процес формирања нових капилара из постојећих, као одговор на продужену хипоксију. У исхемичном ткиву се лучи већи број фактора раста (FGF, VEGF, HIF) који стимулишу пролиферацију и латералну миграцију ендотелних ћелија капилара, док је даљи ток процеса регулисан каскадом добро познатих молекуларних механизма [27, 28]. Међутим, како ангиогенеза није довољна да надомести стенозу већег артеријског крвног суда, на значају добија ангиогенеза [29]. Овај процес подразумева ширење постојећих артериола, које у нормалним условима немају значајну улогу у перфузији екстремитета [30]. Повећање градијента артеријског притиска између великих артерија и микроциркулације, као и попречни притисак на зид крвног суда могу да повећају укупни пречник колатералног крвног суда 20–50 пута [31, 32].

Уколико два описана процеса надјачају примарни оклузивни процес, исхемијски бол ће се временом смањивати, што је примарни циљ многих експерименталних истраживања, која још увек нису примењена у клиничкој пракси [28, 33].

Развој ендоваскуларних метода је довео до фаворизовања овог приступа у лечењу хроничне исхемије доњих екстремитета у односу на класичну хируршку реконструкцију, како због минималне инвазивности, тако и због бољих краткотрајних исхода [34–36]. Међутим, јасне смернице и даље изостају, [37] али је у току више проспективних рандомизованих мултицентричних студија у циљу формирања прекопотребних водича [38, 39].

Tabela 2: Симптоми акутне исхемије екстремитета

6 Ps	Bol
	Bledilo
	Појикилотермија
	<i>Deficit pulsa</i>
	<i>Parentezija</i>
	Paraliza

period, irreversible tissue ischemia and necrosis develops, finally leading to a major amputation or fatal outcome.

Urgent limb revascularization bares the risk of *ischemia/reperfusion injury* in the early postoperative period. Activation of a number of molecular mechanisms leads to tissue distortions, such as calcium overload, oxidative stress, inflammation, protein-kinase activation and nutritive perfusion deficit. [40-43] The final outcome is necrosis, as well as apoptosis and autophagy, [44] local oedema, and disposal of degradation products in systemic circulation. Subsequent systemic acidosis, hyperkalemia and myoglobinemia can lead to fatal arrhythmias and acute renal insufficiency, which requires intensive *monitoring* in the early postoperative period. [45, 46]

2.1.3. Visceral ischemia

Due to the absence of sensitive innervation, visceral ischemia does not manifest with pain, but with disorder of physiological function. The exception is *mesenterial ischemia*, which is characterized with *abdominal angina*. Chronic visceral ischemia is most frequently caused by atherosclerosis of the origin of visceral arteries (celiac trunk, superior and inferior mesenteric artery), and presents itself with non-specific abdominal pain, which starts 30 minutes after meal commencement and lasts for several hours. [47,48] This long-lasting discomfort can raise fear of food intake, and significant body mass reduction and cachexia. [48] Therapy includes elective endovascular or surgical revascularization, aiming to prevent acute mesenterial ischemia.

Acute mesenterial ischemia is caused by arterial or venous flow obstruction. At first, pain similar to abdominal angina is present, but in the next few hours *intestinal gangrene* evolves, and clinical picture corresponds to *acute abdomen*. [49, 50] In case of venous disease clinical course is slightly slower, and is accompanied by visceral organs oedema, which can be detected by physical exam. [51] Arterial disease mandates urgent surgical or endovascular revascularization, possibly with intestinal resection, while venous thrombosis responds well to anticoagulant therapy

2.1.2. Акутна исхемија екстремитета

Акутна исхемија екстремитета настаје као последица задесних или јатрогених повреда, емболизма или тромбозе на бази претходног хроничног обољења артерија или хиперкоагулабилних стања. Етиологијом је одређена развијеност артеријске колатералне мреже, а тиме и клиничко испољавање исхемије.

Акутна исхемија екстремитета се манифестује карактеристичним симптомима и знаковима (6 Ps): бол (*Pain*), бледило (*Pallor*), хладноћа (*Poikilothermia*), одсуство пулса (*Pulse deficit*), парестезија (*Paresthesia*) и парализа (*Paralysis*). Бол приликом акутне исхемије екстремитета је изненадан, јак и погоршава се како време пролази. Промене на угроженом екстремитету су реверзибилне у оквиру првих 4–6 сати од настанка акутне исхемије. Изостанак хитног хируршког или ендоваскуларног лечења у том периоду доводи до иререверзибилне исхемије и последичне некрозе ткива, која води ампутацији угроженог екстремитета или смртном исходу.

Реваскуларизација екстремитета који је претрпео акутну исхемију носи ризик од исхемијско-реперфузионе повреде у постоперативном току. Активација многобројних молекуларних механизма доводи до низа ткивних промена, као што су преоптерећење калцијумом, оксидативни стрес, инфламација, активација протеин киназа и нутритивни перфузиони дефицит [40–43]. Резултат је ћелијска смрт у виду некрозе, али и апоптозе и аутофагије, [44] затим локални едем реваскуларизованог ткива, као и одвођење деградационих продуката у системску циркулацију. Последична системска ацидоза, хиперкалијемија и миоглобинемија могу да доведу до фаталних аритмијских компликација и акутне дубрежне инсуфицијенције, те је неопходан интензиван мониторинг ових пацијената у непосредном постоперативном току [45, 46].

2.1.3. Висцерална исхемија

Како већина висцералних органа нема сензитивну инервацију, њихова исхемија углавном није карак-

with treatment of the primary etiologic process. [51] However, the main problem in treatment of acute mesenteric ischemia is untimely diagnosis, responsible for 60-80% mortality rate. [52]

Global hypoperfusion can provoke a vasospasm of complete mesenteric circulation, resulting in acute ischemia. This *non-occlusive mesenteric ischemia* occurs as a consequence of heart failure and in early postoperative period after cardiac surgery, and is responsible for 5-15% cases of mesenteric ischemia. [53] Hemodynamic stability is crucial in these patients, with cessation of vasopressors and possible application of vasodilators.

2.2. Pain in aortic dissection and aneurysm rupture

Dissection is a separation of the arterial wall layers, and it is the most common life-threatening event in aortic pathology. More than 93% of the patients with aortic dissection complain of sudden pain, which they describe as “the worst ever” and which subsides over time. [54] The pain localization (chest, back, abdomen) depends of the location of the primary intimal tear. Aortic dissection can be accompanied by a series of complications, from myocardial infarction, through mesenteric ischemia, to acute limb ischemia. [54-57]

The imperative in the initial treatment of aortic dissection is arterial pressure control with intensive monitoring, and urgent ultrasound or angiographic diagnostics to facilitate classification. [58, 59] Non-complicated ascending aorta dissections (Stanford type A) mandate urgent surgical treatment while dissections limited to the descending aorta (Stanford type B) are mostly treated conservatively. (Table 3) [59]

Table 3: Stanford classification of aortic dissection

Type	Anatomy
A	Ascending aorta and arch of the aorta
B	Distally to branching of the left subclavian artery

терисана болом, већ поремећајем њихове физиолошке функције. Изузетак је мезентеријална исхемија, која се испољава абдоминалном ангином. Хронична исхемија је најчешће узрокована остијалном атеросклерозом висцералних артерија (целијачно стабло, горња и доња мезентерична артерија) и манифестује се абдоминалним болом који је неспецифичан по квалитету, али увек почиње 30 минута после почетка оброка и траје више сати [47, 48]. Ове дуготрајне тегобе могу да доведу до страха од уноса хране, значајне редукције у телесној маси пацијента и кахексије [48]. Терапија подразумева елективну ендоваскуларну или хируршку реваскуларизацију, ради превенције акутне мезентеријалне исхемије.

Акутна мезентеријална исхемија може бити узрокована опструкцијом артеријског или венског протока. Иницијално се јавља бол сличан абдоминалној ангини, али се периоду од неколико сати развија гангрена црева, те клиничка слика одговара акутном абдомену [49, 50]. Ток болести је спорији код обољења венске етиологије и праћен је едемом висцералних органа, што може бити детектовано физикалним прегледом [51]. Артеријска обољења захтевају хитну хируршку или ендоваскуларну реваскуларизацију, уз евентуалну ресекцију црева, док венска тромбоза добро реагује на примену антикоагулантне терапије уз лечење локалног етиолошког процеса [51]. Међутим, највећи проблем у лечењу акутне исхемије црева је неправовремена дијагноза, што доводи до стопа морталитета 60–80% [52].

У стањима глобалне хипоперфузије може доћи до вазоспазма комплетне мезентеријалне циркулације и последичне акутне исхемије. Ова неоклузивна мезентеријална исхемија се јавља као последица срчаног попуштања или у непосредном постоперативног току кардиохируршких пацијената и обухвата чак 5–15% свих

Табела 3: Станфорд класификација аортне дисекције

ТИП	Анатомија
A	Растућа аорта и лук аорте
B	Дистално гранање леве подкључне артерије

Aneurysm is a localized, permanent arterial dilation for more than 50% of its normal diameter. Aortic aneurysms are most common in the infrarenal segment and can get complicated by rupture, compression of the adjunctive tissue, thrombosis, and embolism. Non-ruptured aneurysms are mostly asymptomatic, but can cause paraumbilical or back pain with diameter increase, while they carry twice the risk of postoperative complications. [60]

Aortic aneurysm *rupture* is a fatal complication manifested by sharp pain accompanied by unstable condition of the patient. In such dramatic situations, more than 30% of the patients are primarily incorrectly diagnosed, which leads to delay in treatment and less favorable outcomes. [61] Urgent surgical or endovascular intervention is mandatory, but sadly most of these patients do not reach the hospital in time. [62, 63]

3. VENOUS PAIN

Veins are innervated by sensory nerve fibres originating in the dorsal root ganglia of the spinal cord, which end in the vessel wall, as well as in perivenous tissue. [64] A series of experiments proved that dilation of the venous wall is not the primary trigger for pain in real-life conditions, as was previously thought. [65, 66] On the other hand, persistent venous hypertension can cause endothelial dysfunction and local inflammatory reaction, mediated by cytokines and other proinflammatory molecules (bradykinin, platelet-activating factor, and eicosanoid derivatives). [67-70] Most of these substances, especially bradykinin, stimulate nociceptive nerve endings and likewise directly provoke pain sensations. [5]

3.1. Chronic venous insufficiency

Chronic venous insufficiency is a condition caused by dysfunction of any of the normal structures of the superficial venous system, which presents with typical clinical changes, such as varicose veins, hyperpigmentation and venous ulcers. Initial categorization was developed in 1994 by

узрока [53]. Неопходно је успоставити хемодинамску стабилност пацијента, уз обуставу вазоконтрикторних и евентуалну примену вазодилататорних лекова.

2.2. Бол приликом дисекције и руптуре анеуризме аорте

Дисекција је раслојавање зида крвног суда и најчешћи је животно-угрожавајући догађај у аортној патологији. Више од 93% пацијената са аортном дисекцијом се жали на нагло настали бол, који описују као „најгори у животу“ и који се временом смањује [54]. Локализација бола (груди, леђа, стомак) зависи од места примарног расцепа интималног слоја. Дисекција аорте може да буде праћена низом компликација, од инфаркта миокарда, преко мезентеријалне исхемије до акутне исхемије доњих екстремитета [54–57].

Императив у иницијалном лечењу аортне дисекције је контрола артеријског притиска уз комплетан мониторинг, и хитна ултразвучна и ангиографска дијагностика ради класификације и одлуке о даљем лечењу. [58,59]. Некомплицоване дисекције које захватају асцендентну аорту (Станфорд тип А) захтевају хитан хируршки третман, док се дисекције лимитиране на десценденту аорту (Станфорд тип Б) углавном третирају конзервативно [59].

Анеуризма је локализовано, трајно проширење крвног суда за више од 50% од нормалног дијаметра. Анеуризме аорте су најчесталије у њеном инфрареналном сегменту и могу да се компликују руптуром, компресијом на околне структуре, тромбозом и емболијом. Неруптуриране анеуризме аорте су углавном асимптоматске, али са повећањем дијаметра могу да узрокују неспецифичне параумбиликалне болове, као и болове у леђима и носе двоструко већи ризик од постоперативних компликација [60].

Руптура анеуризме аорте је фатална компликација праћена јаким болом и поремећајем општег стања. Међутим, у овим често драматичним ситуацијама више од 30% пацијената је погрешно примарно дијагностиковано, што доводи до одлагања и лошијих исхода лечења

establishing CEAP (C – clinical findings, E – etiology, A – anatomical characteristics, P – pathophysiology) classification, that was later revised in 2006. (Table 4) [71] Although the signs are typical, symptoms are relatively non-specific. Patients complain of heaviness, swelling and cramps, but the pain provoked by prolonged standing or sitting remains the symptom for which medical aids is most frequently sought. [72]

Table 4: Clinical part of CEAP classification of chronic venous insufficiency. Additional symbols are added for absence (a) and presence (s) of symptoms

Stage	Clinical manifestation
C0	No signs of venous disease
C1	Telangiectasia and/or reticular veins
C2	Varicose veins
C3	Oedema
C4a	Pigmentation and eczema
C4b	Lipodermatosclerosis and athrophie blanche
C5	Healed venous ulcer
C6	Active venous ulcer

There is a considerable discrepancy between the disease progression and symptom expression. [73] Lower limb pain is a common symptom, and can be present in many different conditions, and even in the healthy individuals after prolonged standing, so etiology is not easy to determine. [74, 75] Studies examining the correlation between pain and CEAP category showed opposing results, though significantly high incidence of pain was noted in individuals without venous disease. [76-78] Sensory neuropathy could have an important role in symptom subsiding in advanced stages of the disease, as it is caused by increased endoneural pressure and venous microangiopathy. [79]

[61]. Хитна хируршка или ендоваскуларна интервенција је неопходна, али на жалост већина ових пацијената не стигне на време до болнице [62, 63].

3. Бол у венским обољењима

Вене су инервисане сензитивним нервима из дорзалних ганглиона кичмене мождине, чији се завршеци налазе у самом зиду крвног суда, као и у перивенозном ткиву [64]. Кроз низ експеримената је доказано да дилатација венског крвног суда није примарни окидач бола у венским обољењима у условима *in vivo*, као што се раније мислило [65, 66]. Са друге стране, перзистирајућа венска хипертензија доводи до дисфункције венског ендотела и развоја локалне запаљенске реакције, посредоване цитокинима и локалним медијаторима запаљења (брадикинин, фактор активација тромбоцита, деривати еикосаноида) [67–70]. Већина ових супстанци, нарочито брадикинин, стимулишу ноцицептивне нервне завршетке и тиме директно провоцирају настајак болних сензација. [5]

3.1. Хронична венска инсуфицијенција

Хронична венска инсуфицијенција је обољење узроковано поремећајем функције венског система доњих екстремитета, које се манифестује типичним променама попут варикозитета, пигментација и венских улкуса. Иницијална категоризација је направљена 1994. године кроз CEAP класификацију, засновану на клиничком налазу, етиологији, анатомији и патофизиологији болести, која је потом и ревидирана 2006. године [71]. Иако су знаци болести типични, симптоматологија је релативно неспецифична. Пацијенти се жале на осећај тежине, отицања и грчеве, али бол изазван дужим стајањем и седењем остаје симптом због кога најчешће траже медицинску помоћ. [72]

Описана је значајна дискрепанца између прогресије хроничне венске инсуфицијенције и испољавања њених симптома [73]. Бол у доњим екстремитетима је чест симптом и јавља се код великог броја различитих

Primary treatment of chronic venous insufficiency is compressive therapy, with venoactive medication, which aside from other effects can alleviate venous pain. [80, 81] Invasive therapy includes sclerotherapy, endovenous thermal ablation and open surgery. [82]

3.2. Acute venous diseases (phlebothrombosis and thrombophlebitis)

Phlebothrombosis is a deep vein thrombosis (usually of the lower limbs), caused by venous wall injury, venous stasis and/or hypercoagulable state (Virchow's triad). It is one of the most common vascular disorders with an incidence of 0,5 on 1000 person-years. [83] Phlebothrombosis is manifested by persisting pain accompanied by oedema and cyanotic coloring of the afflicted limb. There are several clinical prediction models in use for more precise diagnosis. [84,85] The main treatment aim is prevention of pulmonary embolism and recurrent phlebothrombosis that is achieved by rest and anticoagulant therapy.

Thrombophlebitis is a superficial vein thrombosis, which happens spontaneously or after (accidental or iatrogenic) trauma. It can develop on ground of normal or varicose veins characterized by typical signs of inflammation (dolor, calor, rubor, tumor, function laessa). Due to the fact that 3-11% of untreated patients develop femoral deep vein thrombosis, the of the great saphenous vein gains high clinical importance. [86-87] In such cases, urgent ligation of the saphenofemoral junction is mandatory.

4. CONCLUSION

Pain is important part of overall clinical picture of all vascular disorders. Taking into account the prevalence of cardiovascular disease in general population, knowledge of typical characteristics of vascular pain could be crucial in effective and timely treatment of these patients.

Tabela 4: Клинички део ЦЕАП класификације хроничне венске инсуфицијенције. Додати су симболи за одсуство (а) и присуство (с) симптома

Стадијум	Клиничка манифестација
C0	Без знакова венске болести
C1	Телеангиектазије и/или ретикуларне вене
C2	Варикозне вене
C3	Оток
C4a	Пигментација и екцем
C4b	Липодерматосклероза и бела атрофија
C5	Излечен венски чир
C6	Активан венски чир

обољења, па и код здравих појединаца након дужег стајања, те етиологију бола није увек лако одредити [74, 75]. Резултати студија које су испитивале корелацију бола и СЕАР категорије болести су подељени, али је забележена значајна инциденца бола код контролних испитаника без венског обољења [76–78]. У одмаклим фазама болести значајну улогу у ублажавању симптома би могла да има и сензорна неуропатија, која настаје као последица повећаног ендонеуралног притиска и венске микроангиопатије [79].

Примарни метод лечења хроничне венске инсуфицијенције је компресивна терапија, уз веноактивне лекове, који између осталог и доводе до смањења венског бола [80, 81]. Инвазивне процедуре обухватају склеротерапију, ендовенску термалну аблацију и класичну хирургију [82].

3.2. Акутна венска обољења (флеботромбоза и тромбофлебитис)

Флеботромбоза ја тромбоза дубоких вена (најчешће доњих екстремитета), настала на бази оштећења венског крвног суда, венске стазе или хиперкоагулабилних стања (Вирховљева тријада). Представља једно од најчешћих васкуларних обољења са инциденцом од

BIBLIOGRAPHY

1. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1545-1602.
2. Roth GA, Johnson C, Abajobir A. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(1):1-25.
3. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. *Robbin's Basic Pathology*. 8th edition. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; c2007. Chapter 1, Cell injury, Cell Death, and Adaptations; p. 13-18.
4. Cohen A, Sagron R, Somech E, et al. Pain-associated signals, acidosis and lysophosphatidic acid, modulate the neuronal K2P2.1 channel. *Mol Cell Neurosci*. 2009;40(3):382-9.
5. Sharma R, Randhawa PK, Singh N, et al. Bradykinin in ischemic conditioning-induced tissue protection: Evidences and possible mechanisms. *Eur J Pharmacol*. 2015;768:58-70.
6. Mistorva E, Kruzljak P, Chottova Dvorakova M. Role of substance P in the cardiovascular system. *Neuropeptides*. 2016;58:41-51.
7. Weinberg DH, Simovic D, Isner J, et al. Chronic ischemic monomelic neuropathy from critical limb ischemia. *Neurology*. 2001;57(6):1008-12.
8. Ruger LJ, Irnich D, Abahji TN. Characteristics of chronic ischemic pain in patients with peripheral arterial disease. *Pain*. 2008;139(1):201-8.
9. Hopkins PN. Molecular biology of atherosclerosis. *Physiol Rev*. 2013;93(3):1317-542.
10. Weinberg I, Jaff MR. Nonatherosclerotic arterial disorders of the lower extremities. *Circulation*. 2012;126(2):213-22.
11. Meredith IT, Currie KE, Anderson TJ. Postischemic vasodilation in human forearm is dependent on endothelium-derived nitric oxide. *Am J Physiol*. 1996;270(4 Pt 2):H1435-40.
12. Gokce N, Vita JA, Bader DS, et al. Effect of exercise on upper and lower extremity endothelial function in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2002;90(2):124-7.
13. Kiani S, Aasen JG, Holbrook M, et al. Peripheral artery disease is associated with severe impairment of vascular function. *Vasc Med*. 2013;18:72-8.
14. Grenon SM, Chong K, Alley H. Walking disability in patients with peripheral artery disease is associated with arterial endothelial function. *J Vasc Surg*. 2014;59:1025-34.
15. Silva R de C, Wolosker N, Yugar-Toledo JC. Vascular reactivity is impaired and associated with walking ability in patients with intermittent claudications. *Angiology*. 2015;66:680-6.

0,5 на 1.000 особа-година [83]. Манифестује се перзистентним болом удруженим са отоком и плавичастом пребојеношћу захваћене ноге, а ради прецизније дијагнозе у примени је неколико клиничких предикционих модела [84, 85]. Главни циљ лечења је превенција плућне емболије и рекурентне флеботромбозе, а постиже се применом антикоагулантне терапије и мировањем.

Тромбофлебитис је тромбоза површних вена настала спонтано или као последица јатрогене или задедне повреде. Може се јавити на бази нормалних или варијозно измењених вена, а манифестује се типичним знацима запаљења (*dolor, calor, rubor, tumor, function laessa*). Највећи клинички значај има асцендентни тромбофлебитис велике сафенске вене, јер 3–11% нелечених пацијената развија тромбозу дубоких феморалних вена [86, 87]. У том случају индикована је хитна хируршка лигатура са фенофеморалног ушћа.

4. ЗАКЉУЧАК

Бол представља битан део клиничке слике свих васкуларних обољења. Имајући у виду учесталост болести крвних судова у општој популацији, познавање типичних карактеристика васкуларног бола у одговарајућем контексту може бити од пресудног значаја за исправно и правовремено лечење пацијената.

ЛИТЕРАТУРА

1. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1545-1602.
2. Roth GA, Johnson C, Abajobir A. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(1):1-25.
3. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins Basic Pathology*. 10th edition, Saunders, Philadelphia; 2017
4. Cohen A, Sagron R, Somech E, et al. Pain-associated signals, acidosis and lysophosphatidic acid, modulate the neuronal K2P2.1 channel. *Mol Cell Neurosci*. 2009;40(3):382-9.

16. Brewer LC, Chai HS, Bailey KR, et al. Measures of arterial stiffness and wave reflection are associated with walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Atherosclerosis*. 2007;191:384-90.
17. Amaya F, Iyumi Y, Matsudda M, et al. Tissue Injury and Related Mediators of Pain Exacerbation. *Curr Neuropharmacol*. 2013;11(6):592-7.
18. Hucho TB, Dina OA, Levine JD. Epac mediates a cAMP-to-PKC signaling in inflammatory pain: an isolectin B4(+) neuron-specific mechanism. *J Neurosci*. 2005;25(26):6119-26.
19. Fontaine R, Kim M, Kieny R. Surgical treatment of peripheral circulation disorders [in German]. *Helv Chir Acta*. 1954;21(5-6):499-533.
20. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg*. 1997;26(3):517-38.
21. Collins TC, Petersen NJ, Suarez-Almazor M, et al. The prevalence of peripheral arterial disease in a racially diverse population. *Arch Intern Med*. 2003;163(12):1469-74.
22. Wang JC, Criqui MH, Denenberg JO, et al. Exertional leg pain in patients with and without peripheral arterial disease. *Circulation*. 2005;112(22):3501-8.
23. Schorr EN, Peden-McAlpine C, Treat-Jacobson D, et al. Characterization of the Peripheral Artery Disease Symptom Experience. *Geriatr Nurs*. 2015;36(4):293-300.
24. Schorr EN, Treat-Jacobson D. Methods of symptom evaluation and their impact on peripheral artery disease (PAD) symptom prevalence: A review. *Vasc Med*. 2013;18(2):95-111.
25. Matzke S, Lepantalo M. Claudication does not always precede critical leg ischemia. *Vasc Med*. 2001;6(2):77-80.
26. Simon F, Oberhuber A, Floros N, et al. Pathophysiology of chronic limb ischemia. *Gefasschirurgie*. 2018;23(Suppl 1):13-18.
27. Dragneva G, Korpisalo P, Yia-Herttualla S. Promoting blood vessel growth in ischemic diseases: challenges in translating preclinical potential into clinical success. *Dis Model Mech*. 2013;6(2):312-22.
28. Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical application of angiogenesis. *Nature*. 2011;473(7347):298-307.
29. Scholz D, Cai WJ, Schaper W. Arteriogenesis, a new concept of vascular adaptation in occlusive disease. *Angiogenesis*. 2001;4(4):247-57.
30. Schaper W. Collateral circulation: past and present. *Basic Res Cardiol*. 2009;104(1):5-21.
31. Scholz D, Ito W, Fleming I, et al. Ultrastructure and molecular histology of rabbit hind-limb collateral artery growth (arteriogenesis). *Virchows Arch*. 2000;436(3):257-70.
32. Schapper W, De Brabander M, Lewi P. DNA synthesis and mitoses in coronary collateral vessels of the dog. *Circ Res*. 1971;28(6):671-9.
5. Sharma R, Randhawa PK, Singh N, et al. Bradykinin in ischemic conditioning-induced tissue protection: Evidences and possible mechanisms. *Eur J Pharmacol*. 2015;768:58-70.
6. Mistorva E, Kruzljak P, Chottova Dvorakova M. Role of substance P in the cardiovascular system. *Neuropeptides*. 2016;58:41-51.
7. Weinberg DH, Simovic D, Isner J, et al. Chronic ischemic monomelic neuropathy from critical limb ischemia. *Neurology*. 2001;57(6):1008-12.
8. Ruger LJ, Irnich D, Abahji TN. Characteristics of chronic ischemic pain in patients with peripheral arterial disease. *Pain*. 2008;139(1):201-8.
9. Hopkins PN. Molecular biology of atherosclerosis. *Physiol Rev*. 2013;93(3):1317-542.
10. Weinberg I, Jaff MR. Nonatherosclerotic arterial disorders of the lower extremities. *Circulation*. 2012;126(2):213-22.
11. Meredith IT, Currie KE, Anderson TJ. Postischemic vasodilation in human forearm is dependent on endothelium-derived nitric oxide. *Am J Physiol*. 1996;270(4 Pt 2):H1435-40.
12. Gokce N, Vita JA, Bader DS, et al. Effect of exercise on upper and lower extremity endothelial function in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2002;90(2):124-7.
13. Kiani S, Aasen JG, Holbrook M, et al. Peripheral artery disease is associated with severe impairment of vascular function. *Vasc Med*. 2013;18:72-8.
14. Grenon SM, Chong K, Alley H. Walking disability in patients with peripheral artery disease is associated with arterial endothelial function. *J Vasc Surg*. 2014;59:1025-34.
15. Silva R de C, Wolosker N, Yugar-Toledo JC. Vascular reactivity is impaired and associated with walking ability in patients with intermittent claudications. *Angiology*. 2015;66:680-6.
16. Brewer LC, Chai HS, Bailey KR, et al. Measures of arterial stiffness and wave reflection are associated with walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Atherosclerosis*. 2007;191:384-90.
17. Amaya F, Iyumi Y, Matsudda M, et al. Tissue Injury and Related Mediators of Pain Exacerbation. *Curr Neuropharmacol*. 2013;11(6):592-7.
18. Hucho TB, Dina OA, Levine JD. Epac mediates a cAMP-to-PKC signaling in inflammatory pain: an isolectin B4(+) neuron-specific mechanism. *J Neurosci*. 2005;25(26):6119-26.
19. Fontaine R, Kim M, Kieny R. Surgical treatment of peripheral circulation disorders [in German]. *Helv Chir Acta*. 1954;21(5-6):499-533.
20. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg*. 1997;26(3):517-38.
21. Collins TC, Petersen NJ, Suarez-Almazor M, et al. The prevalence of peripheral arterial disease in a racially diverse population. *Arch Intern Med*. 2003;163(12):1469-74.
22. Wang JC, Criqui MH, Denenberg JO, et al. Exertional leg pain in

33. Ko SH, Bandyk DF. Therapeutic angiogenesis for critical limb ischemia. *Semin Vasc Surg.* 2014;27(1):23-31.
34. Indes JE, Mandawat A, Tuggle CT, et al. Endovascular procedures for aorto-iliac occlusive disease are associated with superior short-term clinical and economic outcomes compared with open surgery in the inpatient population. *J Vasc Surg.* 2010;52(5):1173-9.
35. Kudagi VS, White CJ. Endovascular stents: a review of their use in peripheral arterial disease. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2013;13(3):199-212.
36. Jones WS, Dolor RJ, Hasselblad V, et al. Comparative effectiveness of endovascular and surgical revascularization for patients with peripheral artery disease and critical limb ischemia: systematic review of revascularization in critical limb ischemia. *Am Heart J.* 2014;167(4):489-98.
37. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guidelines adherence. *Eur Heart J.* 2015;36(15):932-8.
38. Adams GL, Mustapha J, Gray W. The LIBERTY study: Design of a prospective, observational, multicenter trial to evaluate the acute and long-term clinical and economic outcomes of real-world endovascular device interventions in treating peripheral artery disease. *Am Heart J.* 2016;174:14-21.
39. Menard MT, Farber A. The BEST-CLI trial: a multidisciplinary effort to assess whether surgical or endovascular therapy is better for patients with critical limb ischemia. *Semin Vasc Surg.* 2014;27(1):82-4.
40. Baines CP. The mitochondrial permeability transition pore and ischemia-reperfusion injury. *Basic Res Cardiol.* 2009;104(2):181-8.
41. Kvietys PR, Granger DN. Role of oxygen and nitrogen species in the vascular responses to inflammation. *Free Radic Biol Med.* 2012;52(3):556-92.
42. Minamino T, Komuro I, Kitakaze M. Endoplasmic reticulum stress as a therapeutic target in cardiovascular disease. *Circ Res.* 2010;107(9):1071-82.
43. Gute DC, Ishida T, Yarimizu K, et al. Inflammatory responses to ischemia and reperfusion in skeletal muscle. *Mol Cell Biochem.* 1998;179(1-2):169-87.
44. Baines CP. How and when do myocytes die during ischemia and reperfusion: the late phase. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2011;16(3-4):239-43.
45. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol.* 2000;190(3):255-66.
46. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, et al. Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2012;298:229-317.
47. Oldenburg WA, Lau LL, Rodenberg TJ, et al. Acute mesenteric ischemia: a clinical review. *Arch Intern Med* 2004;164:1054-62.
48. patients with and without peripheral arterial disease. *Circulation.* 2005;112(22):3501-8.
23. Schorr EN, Peden-McAlpine C, Treat-Jacobson D, et al. Characterization of the Peripheral Artery Disease Symptom Experience. *Geriatr Nurs.* 2015;36(4):293-300.
24. Schorr EN, Treat-Jacobson D. Methods of symptom evaluation and their impact on peripheral artery disease (PAD) symptom prevalence: A review. *Vasc Med.* 2013;18(2):95-111.
25. Matzke S, Lepantalo M. Claudication does not always precede critical leg ischemia. *Vasc Med.* 2001;6(2):77-80.
26. Simon F, Oberhuber A, Floros N, et al. Pathophysiology of chronic limb ischemia. *Gefasschirurgie.* 2018;23(Suppl 1):13-18.
27. Dragneva G, Korpisalo P, Yia-Herttualla S. Promoting blood vessel growth in ischemic diseases: challenges in translating preclinical potential into clinical success. *Dis Model Mech.* 2013;6(2):312-22.
28. Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical application of angiogenesis. *Nature.* 2011;473(7347):298-307.
29. Scholz D, Cai WJ, Schaper W. Arteriogenesis, a new concept of vascular adaptation in occlusive disease. *Angiogenesis.* 2001;4(4):247-57.
30. Schaper W. Collateral circulation: past and present. *Basic Res Cardiol.* 2009;104(1):5-21.
31. Scholz D, Ito W, Fleming I, et al. Ultrastructure and molecular histology of rabbit hind-limb collateral artery growth (arteriogenesis). *Virchows Arch.* 2000;436(3):257-70.
32. Schapper W, De Brabander M, Lewi P. DNA synthesis and mitoses in coronary collateral vessels of the dog. *Circ Res.* 1971;28(6):671-9.
33. Ko SH, Bandyk DF. Therapeutic angiogenesis for critical limb ischemia. *Semin Vasc Surg.* 2014;27(1):23-31.
34. Indes JE, Mandawat A, Tuggle CT, et al. Endovascular procedures for aorto-iliac occlusive disease are associated with superior short-term clinical and economic outcomes compared with open surgery in the inpatient population. *J Vasc Surg.* 2010;52(5):1173-9.
35. Kudagi VS, White CJ. Endovascular stents: a review of their use in peripheral arterial disease. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2013;13(3):199-212.
36. Jones WS, Dolor RJ, Hasselblad V, et al. Comparative effectiveness of endovascular and surgical revascularization for patients with peripheral artery disease and critical limb ischemia: systematic review of revascularization in critical limb ischemia. *Am Heart J.* 2014;167(4):489-98.
37. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guidelines adherence. *Eur Heart J.* 2015;36(15):932-8.
38. Adams GL, Mustapha J, Gray W. The LIBERTY study: Design of a prospective, observational, multicenter trial to evaluate the acute and long-term clinical and economic outcomes of real-world endovascular device interventions in treating peripheral artery disease. *Am Heart J.* 2016;174:14-21.

48. Biolato M, Miele L, Gasbarrini G, et al. Abdominal angina. *Am J Med Sci* 2009;338:389-95.
49. Corcos O, Nuzzo A. Gastro-intestinal vascular emergencies. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27:709-25.
50. Karkkainen JM, Lehtimäki TT, Manninen H, et al. Acute mesenteric ischemia is a more common cause than expected of acute abdomen in the elderly. *J Gastrointest Surg* 2015;19:1407-14.
51. Kumar S, Sarr MG, Kamath PS. Mesenteric venous thrombosis. *N Eng J Med* 2001;345:1683-8.
52. Schoots IG, Koffeman GI, Legemate DA, Levi M, et al. Systematic review of survival after acute mesenteric ischaemia according to disease aetiology. *Br J Surg* 2004;97:17-27.
53. Acosta S. Epidemiology of mesenteric vascular disease: clinical implications. *Semin Vasc Surg* 2010;23:4-8.
54. Pape LA, Awais M, Woznicki EM, et al. Presentation, Diagnosis, and Outcomes of Acute Aortic Dissection: 17-Year Trends From the International Registry of Acute Aortic Dissection. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(4):350-8.
55. Cambria RP, et al. Vascular complications associated with spontaneous aortic dissection. *J Vasc Surg*. 1988;7:199-209.
56. Guvenc TS, Erer HB, Cetin R. Acute aortic regurgitation with myocardial infarction: an important clue for aortic dissection. *J Emerg Med*. 2013;44(1):e5-8.
57. Di Eusanio M, Trimarchi S, Patel HJ, et al. Clinical presentation, management, and short-term outcome of patients with type A acute dissection complicated by mesenteric malperfusion: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145(2):385-90.e1.
58. Carpenter SW, Kodolitsch YV, Debus ES, et al. Acute aortic syndromes: definition, prognosis and treatment options. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2014;55(2 Suppl 1):133-44.
59. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(41):2873-926.
60. Soden PA, Zettervall SL, Ultee KHJ, et al. Outcomes for symptomatic abdominal aortic aneurysms in the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program. *J Vasc Surg* 2016;64(2):297-305.
61. Marston WA, Ahlquist R, Johnson G, et al. Misdiagnosis of ruptured abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 1992;16(1):17-22.
62. Gloviczki P, Pairolero PC, Mucha P, et al. Ruptured abdominal aortic aneurysms: Repair should not be denied. *J Vasc Surg*. 1992;15:851-7, discussion 857-9.
39. Menard MT, Farber A. The BEST-CLI trial: a multidisciplinary effort to assess whether surgical or endovascular therapy is better for patients with critical limb ischemia. *Semin Vasc Surg*. 2014;27(1):82-4.
40. Baines CP. The mitochondrial permeability transition pore and ischemia-reperfusion injury. *Basic Res Cardiol*. 2009;104(2):181-8.
41. Kvietyš PR, Granger DN. Role of oxygen and nitrogen species in the vascular responses to inflammation. *Free Radic Biol Med*. 2012;52(3):556-92.
42. Minamino T, Komuro I, Kitakaze M. Endoplasmic reticulum stress as a therapeutic target in cardiovascular disease. *Circ Res*. 2010;107(9):1071-82.
43. Gute DC, Ishida T, Yarimizu K, et al. Inflammatory responses to ischemia and reperfusion in skeletal muscle. *Mol Cell Biochem*. 1998;179(1-2):169-87.
44. Baines CP. How and when do myocytes die during ischemia and reperfusion: the late phase. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2011;16(3-4):239-43.
45. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol*. 2000;190(3):255-66.
46. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, et al. Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2012;298:229-317.
47. Oldenburg WA, Lau LL, Rodenberg TJ, et al. Acute mesenteric ischemia: a clinical review. *Arch Intern Med* 2004;164:1054-62.
48. Biolato M, Miele L, Gasbarrini G, et al. Abdominal angina. *Am J Med Sci* 2009;338:389-95.
49. Corcos O, Nuzzo A. Gastro-intestinal vascular emergencies. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27:709-25.
50. Karkkainen JM, Lehtimäki TT, Manninen H, et al. Acute mesenteric ischemia is a more common cause than expected of acute abdomen in the elderly. *J Gastrointest Surg* 2015;19:1407-14.
51. Kumar S, Sarr MG, Kamath PS. Mesenteric venous thrombosis. *N Eng J Med* 2001;345:1683-8.
52. Schoots IG, Koffeman GI, Legemate DA, Levi M, et al. Systematic review of survival after acute mesenteric ischaemia according to disease aetiology. *Br J Surg* 2004;97:17-27.
53. Acosta S. Epidemiology of mesenteric vascular disease: clinical implications. *Semin Vasc Surg* 2010;23:4-8.
54. Pape LA, Awais M, Woznicki EM, et al. Presentation, Diagnosis, and Outcomes of Acute Aortic Dissection: 17-Year Trends From the International Registry of Acute Aortic Dissection. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(4):350-8.
55. Cambria RP, et al. Vascular complications associated with spontaneous aortic dissection. *J Vasc Surg*. 1988;7:199-209.
56. Guvenc TS, Erer HB, Cetin R. Acute aortic regurgitation with myocardial infarction: an important clue for aortic dissection. *J Emerg Med*. 2013;44(1):e5-8.
57. Di Eusanio M, Trimarchi S, Patel HJ, et al. Clinical presentation, management, and short-term outcome of patients with type A acute

63. Acosta S, Ogren M, Bengtsson H, et al. Increasing incidence of ruptured abdominal aortic aneurysm: a population-based study. *J Vasc Surg*. 2006;44(2):237-43.
64. Vital A, Carles D, Conde Da Silva Fraga E, et al. Unmyelinated C fibers and inflammatory cells present in the wall of human varicose veins. A clinic-pathological study. *Phlebology* 2010;17:27.
65. Arndt JO, Klement W. Pain evoked by polymodal stimulation of hand veins in humans. *J Physiol* 1991;440:467.
66. Klement W, Arndt JO. Adenosine does not evoke pain from venous and paravascular nociceptors in the human. *Cardiovasc Res* 1992;26:186-9.
67. Danziger N. Pain in chronic venous disease: perspectives for research. *Medicographia*. 2011;33:325-31.
68. Tisato V, Zamboni P, Menegatti E. Endothelial PDGF-BB produced ex vivo correlates with relevant hemodynamic parameters in patients affected by chronic venous disease. *Cytokine* 2013;63:92-6.
69. Michiels C, Arnould T, Knott I, et al. Stimulation of prostaglandin synthesis by human endothelial cells exposed to hypoxia. *Am J Physiol* 1993;264:866-74.
70. Saharay M, Shields DA, Porter JB, et al. Leukocyte activity in the microcirculation of the leg in patients with chronic venous disease. *J Vasc Surg* 1997;26:265-73.
71. Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg* 2004;40:1248-52.
72. Andreozzi GM, Cordova RM, Scomparin A, et al. Quality of life in chronic venous insufficiency. An Italian pilot study of the Triveneto Region. *Int Angiol* 2005;24:272-7.
73. Radak DJ, Tanaskovic SZ, Vlajinac HD, et al. Relationship between pain and CEAP C categories of chronic venous disease. *Angiology* 2016;67:670-5.
74. Amsler F, Blattler W. Compression therapy for occupational leg symptoms and chronic venous disorders – a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35(3):366-72.
75. Blattler W, Thomae HJ, Amsler F. Venous leg symptoms in healthy subjects assessed during prolonged standing. *J Vasc Surg: Venous Lymphatic Disorders* 2016;4(4):455-62.
76. Bradbury A, Evans C, Allan P, et al. What are the symptoms of varicose veins? Edinburgh vein study cross sectional population survey. *BMJ* 1999;318:353-6.
77. Conway AM, Nordon IM, Hinchliffe RJ, et al. Patient-reported symptoms are independent of disease severity in patients with primary varicose veins. *Vascular* 2011;19:262-8.
78. Howlader MH, Smith PG. Symptoms of chronic venous disease and association with systematic inflammatory markers. *J Vasc Surg* 2013;45(2):385-90.e1.
58. Carpenter SW, Kodolitsch YV, Debus ES, et al. Acute aortic syndromes: definition, prognosis and treatment options. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2014;55(2 Suppl 1):133-44.
59. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(41):2873-926.
60. Soden PA, Zettervall SL, Ultee KHJ, et al. Outcomes for symptomatic abdominal aortic aneurysms in the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program. *J Vasc Surg* 2016;64(2):297-305.
61. Marston WA, Ahlquist R, Johnson G, et al. Misdiagnosis of ruptured abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 1992;16(1):17-22.
62. Gloviczki P, Pairolero PC, Mucha P, et al. Ruptured abdominal aortic aneurysms: Repair should not be denied. *J Vasc Surg*. 1992;15:851-7, discussion 857-9.
63. Acosta S, Ogren M, Bengtsson H, et al. Increasing incidence of ruptured abdominal aortic aneurysm: a population-based study. *J Vasc Surg*. 2006;44(2):237-43.
64. Vital A, Carles D, Conde Da Silva Fraga E, et al. Unmyelinated C fibers and inflammatory cells present in the wall of human varicose veins. A clinic-pathological study. *Phlebology* 2010;17:27.
65. Arndt JO, Klement W. Pain evoked by polymodal stimulation of hand veins in humans. *J Physiol* 1991;440:467.
66. Klement W, Arndt JO. Adenosine does not evoke pain from venous and paravascular nociceptors in the human. *Cardiovasc Res* 1992;26:186-9.
67. Danziger N. Pain in chronic venous disease: perspectives for research. *Medicographia*. 2011;33:325-31.
68. Tisato V, Zamboni P, Menegatti E. Endothelial PDGF-BB produced ex vivo correlates with relevant hemodynamic parameters in patients affected by chronic venous disease. *Cytokine* 2013;63:92-6.
69. Michiels C, Arnould T, Knott I, et al. Stimulation of prostaglandin synthesis by human endothelial cells exposed to hypoxia. *Am J Physiol* 1993;264:866-74.
70. Saharay M, Shields DA, Porter JB, et al. Leukocyte activity in the microcirculation of the leg in patients with chronic venous disease. *J Vasc Surg* 1997;26:265-73.
71. Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg* 2004;40:1248-52.
72. Andreozzi GM, Cordova RM, Scomparin A, et al. Quality of life in chronic venous insufficiency. An Italian pilot study of the Triveneto

- 2003;38:950-4.
79. Reinhardt F, Wetzel T, Vetten S, et al. Peripheral neuropathy in chronic venous insufficiency. *Muscle Nerve* 2000;23:883-7.
80. Shingler S, Robertson L, Boghossian S, et al. Compression stockings for the initial treatment of varicose veins in patients without venous ulceration. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD008819.
81. Perrin M, Ramelet AA. Pharmacological treatment of primary chronic venous disease: rationale, results and unanswered questions. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41:117-25.
82. Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation* 2014;130:333-46.
83. Fowkes FJI, Price JF, Fowkes FGR. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25:1-5.
84. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Application of a diagnostic clinical model for the management of hospitalized patients with suspected deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1999;81:493-7.
85. Dryjski M, O'Brien-Irr MS, Harris LM, et al. Evaluation of a screening protocol to exclude the diagnosis of deep venous thrombosis among emergency department patients. *J Vasc Surg* 2001;34:1010-15.
86. Changelis D, et al. Progression of superficial venous thrombosis to deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 1996;24:745-9.
87. Van Weert H, et al. Spontaneous superficial venous thrombophlebitis: does it increase risk for thromboembolism? *Fam Pract* 2006;55:52-7.
- Region. *Int Angiol* 2005;24:272-7.
73. Radak DJ, Tanaskovic SZ, Vlajinac HD, et al. Relationship between pain and CEAP C categories of chronic venous disease. *Angiology* 2016;67:670-5.
74. Amsler F, Blattler W. Compression therapy for occupational leg symptoms and chronic venous disorders – a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35(3):366-72.
75. Blattler W, Thomae HJ, Amsler F. Venous leg symptoms in healthy subjects assessed during prolonged standing. *J Vasc Surg: Venous Lymphatic Disorders* 2016;4(4):455-62.
76. Bradbury A, Evans C, Allan P, et al. What are the symptoms of varicose veins? Edinburgh vein study cross sectional population survey. *BMJ* 1999;318:353-6.
77. Conway AM, Nordon IM, Hinchliffe RJ, et al. Patient-reported symptoms are independent of disease severity in patients with primary varicose veins. *Vascular* 2011;19:262-8.
78. Howlader MH, Smith PG. Symptoms of chronic venous disease and association with systematic inflammatory markers. *J Vasc Surg* 2003;38:950-4.
79. Reinhardt F, Wetzel T, Vetten S, et al. Peripheral neuropathy in chronic venous insufficiency. *Muscle Nerve* 2000;23:883-7.
80. Shingler S, Robertson L, Boghossian S, et al. Compression stockings for the initial treatment of varicose veins in patients without venous ulceration. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD008819.
81. Perrin M, Ramelet AA. Pharmacological treatment of primary chronic venous disease: rationale, results and unanswered questions. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41:117-25.
82. Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation* 2014;130:333-46.
83. Fowkes FJI, Price JF, Fowkes FGR. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25:1-5.
84. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Application of a diagnostic clinical model for the management of hospitalized patients with suspected deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1999;81:493-7.
85. Dryjski M, O'Brien-Irr MS, Harris LM, et al. Evaluation of a screening protocol to exclude the diagnosis of deep venous thrombosis among emergency department patients. *J Vasc Surg* 2001;34:1010-15.
86. Changelis D, et al. Progression of superficial venous thrombosis to deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 1996;24:745-9.
87. Van Weert H, et al. Spontaneous superficial venous thrombophlebitis: does it increase risk for thromboembolism? *Fam Pract* 2006;55:52-7.

ЕФИКАСНО УКЛАЊАЊЕ ПОСТОПЕРАТИВНОГ БОЛА ЈЕ КЉУЧ УСПЕШНОГ ХИРУРШКОГ ЛЕЧЕЊА

EFFECTIVE PAIN RELIEF - IS THE KEY FOR SUCCESSFUL SURGICAL OUTCOME

Маја Шоштарич¹, Нели Винтар²
Maја Šoštarich¹, Neli Vintar²

¹ Универзитет у Љубљани, Словенија, Медицински факултет. Универзитетско-медицински центар Љубљана.

² Универзитет у Љубљани, Словенија, Медицински факултет. Универзитетско-медицински центар Љубљана.

¹ University of Ljubljana, Slovenia, Medical Faculty. University Medical Centre Ljubljana, maja.sostaric@mf.uni-lj.si

² University of Ljubljana, Slovenia, Medical Faculty. University Medical Centre Ljubljana, neli.vintar@kclj.si

АБСТРАКТ

Effective postoperative pain relief enables early mobilization and recovery, protects immune system function and patient's wellbeing. Health care professionals have an ethical obligation to relieve postoperative pain which often seems to be neglected. Guidelines for postoperative pain treatment strategies led to procedure specific protocols and can be tailored to individual needs. In spite of available pain killers, technical development of drug delivery pumps and different guidelines postoperative pain was not optimally managed. It became clear that pain measurement and supervision on surgical wards is crucial. Nurse – based anesthesiologist – supervised acute pain services (APS) were organized, pain nurses were introduced and postoperative pain assessment and recording became the fifth vital sign on a patient's chart next to breathing, blood pressure and pulse, temperature and consciousness. APS upgraded the role of surgical ward nurses and collaboration with surgeons to implement recovery after surgery protocols. Regular audits to improve postoperative outcome are crucial.

Key words: acute pain, outcome, surgery, guidelines, acute pain service

САЖЕТАК

Ефикасно уклањање бола омогућује рану мобилизацију и опоравак, омогућује боље функционисање имуног система, као и опоравак самог пацијента. Здравствени радници имају етичку обавезу да умањују постоперативни бол који је често занемарен. Водичи за лечење постоперативног бола омогућили су развој посебних процедура и протокола као и могућност прилагођавања индивидуалним потребама сваког пацијента. Упркос расположивим лековима против болова, техничком развоју пумпи за лекове и различитим водичима и протоколима, лечење постоперативног бола није оптимално. Постало је јасно да је мерење интензитета постоперативног бола и његов надзор у хируршким одељењима пресудан за адекватну терапију и лечење. Анестезиолози и медицинске сестре су организовани у посебне центре за терапију акутног бола (АПЦ), у којима се прати и надгледа лечење акутног бола. Поред дисања, крвног притиска и пулса, температуре и свести, постоперативни бол је све ближи да постане пети „витални знак“ у пацијентовој историји болести. АПЦ је надограђивао и надограђује улогу медицинских се-

стара хируршких одељења као и њихову интензивну сарадњу са хирурзима у адекватном опоравку после хируршких интервенција и лечењу постоперативног бола. Редовне контроле пацијента ради смањења акутног и хроничног постоперативног бола имају кључну улогу у што лакшем и бржем опоравку пацијената после хируршких интервенција.

Кључне речи: акутни бол, исход, операција, смернице, акутни центри за терапију бола

1. INTRODUCTION

Each year more than 234 million people undergo surgery worldwide (1). Surgeries are often accompanied by postoperative pain that should be alleviated as soon as possible in order to promote the healing process and prevent complications (2). The development and safety of surgery went hand in hand with the development of anesthesiology. The interest remained focused on intraoperative anesthesia and analgesia techniques for quite a long time. Postoperative pain was poorly managed because of poor understanding of its pathophysiology and it was considered as part of normal recovery after surgery.

According to a consensual opinion, adequate management of pain is a medical obligation, rooted in classical Greek practice. Several factors have been identified as causes of uncontrolled and unnecessary postoperative pain, some of them merit also a bioethical analysis (3). Health care professionals have an ethical obligation to relieve pain. And yet, this obligation has been largely neglected (3).

The advances in postoperative pain medicine included better understanding of pain mechanisms, physiology and pharmacology and availability of new drugs and devices. It was accepted that poorly managed postoperative pain delays discharge and recovery, and results in the patient's inability to participate in rehabilitation programmes, leading to poor outcomes. Initiatives such as 'pain as the fifth vital sign' appeared. First acute pain services (APSs) were established and guidelines for postoperative pain management were published. However, all these advances have not led to major improvements worldwide, and under treatment of postoperative pain continues as a considerable problem (4-1 RAWAL).

SCIENTIFIC APPROACH TO THE POSTOPERATIVE PAIN

The first clinical study about postoperative pain management, according to Pub Med, was published in 1932 and then until 1947 only 2 publications appeared. In the fifties

1. Увод

Сваке године више од 234 милиона људи широм света има различите врсте хируршких операција (1). Оне су уобичајено праћене постоперативним болом који треба што пре смањивати и ублажавати како би се убрзао процес лечења и спречиле компликације хируршке интервенције (2). Убрзани развој као и безбедности самих хируршких интервенција иду руку под руку са развојем и напретком анестезиологије. Ипак већ дуже времена фокус остаје на интраоперативној анестезији и техникама аналгезије. Сам постоперативни бол се још увек недовољно ефикасно контролише због слабог разумевања његовог настанка и саме патофизиологије, јер се сматра да је то део стандардног опоравка након операције.

Према консензусном мишљењу, адекватно управљање болом је медицинска обавеза, укоренења у медицини још из времена старе грчке. Неколико фактора је идентификовано као узрок неконтролисаног и непотребног постоперативног бола, а неки од њих заслужују и биоетичку анализу (3). Здравствени радници имају етичку обавезу да смањују и ублажавају бол. Ипак, ова обавеза се у данашње време све више занемарује (3).

Сам напредак у лечењу постоперативног бола укључује боље разумевање механизма настанка бола, физиологије и фармакологије, као и доступност нових лекова и фармаколошких средстава. Прихваћено је да лоше контролисање постоперативног бола одлаже сам отпуст пацијената из болнице као и њихов опоравак, што доводи до тога да пацијент не учествује на време у програмима рехабилитације и опоравка. У данашње време све више преовладава иницијатива да бол треба третирати као пети „витални знак“, што је створило услове за формирање центра за терапију акутног бола (АПЦ), а дошло је и до објављивања смерница и протокола за лечење постоперативног бола. Међутим, сав напредак широм света који је настао у лечењу постоперативног бола није довео до значајнијих побољшања, а нерешавање постоперативног бола наставља да буде

there were about 30 publications about this topic per year, in early seventies more than 100 publications appeared per year and in late seventies more than 300 already. The scientific interest for postoperative pain then started to grow intensively, up to 2000 publications per year in the first years after the year 2000, in the year 2017 more than 2700 scientific papers were published, until now more than 100 000 all together.

Most of the published studies are clinical. During the last 20 years animal models have been developed for pain research. Since recently, the role of disease specificity of animal pain models is increasingly recognized as one major factor to facilitate translation to the clinic. Rodent model for surgery-related pain is one of the pioneering examples. Exploitation of veterinary patients (pets) receiving surgery is an additional and also recently identified research area presumably improving our understanding about the transition from acute to chronic postoperative pain (Pogatzky 5).

2. EFFECTS OF UNEFFECTIVE POSTOPERATIVE PAIN RELIEF

Inadequately managed postoperative pain is associated with a broad range of negative consequences, including increased morbidity, development of chronic postoperative pain, impaired function, recovery from surgery, and quality of life, prolonged opioid use, and increased medical costs (2,4,6-8).

2.1. Morbidity

Inadequately managed acute postoperative pain is associated with effects related to aspects of both physiological and psychological function. Changes can occur in diverse organ systems, including the cardiovascular (coronary ischemia, myocardial infarction), pulmonary (hypoventilation, decreased vital capacity, pulmonary infection), gastrointestinal (reduced motility, ileus, nausea, vomiting), and renal (increases in urinary retention and sphincter tone, oliguria) systems. A negative impact may also be seen on

веома значајан и озбиљан здравствени проблем код пацијента после хируршких интервенција (4 -1 RAWAL).

2. НАУЧНИ ПРИСТУП ПОСТОПЕРАТИВНОМ БОЛУ

Прва клиничка студија о лечењу постоперативног бола, према Pub Med, објављена је 1932. године, а потом, до 1947. појавиле су се свега две публикације. У педесетим годинама било је још око 30 публикација о овој теми годишње; у раним седамдесетим годинама појавило се више од 100 публикација годишње; а касних седамдесетих година више од 300. Научни интерес за постоперативни бол тада је почео интензивно да расте, са 2.000 публикација годишње у првим годинама након 2000. године, док је у 2017. години објављено је више од 2.700 научних радова. До сада је објављено више од 100.000 публикација који се тичу посеперативног бола.

Већина објављених студија и радова је клиничка. Током последњих 20 година развијају се и модели за истраживање бола на животињама. Однедавно, улога специфичности модела за истраживање бола на животињама све више је препозната као полазна основа за даља клиничка истраживања на пацијентима. Истраживања на пацовима везана за постоперативни бол су један од првих примера. У данашње време све више се користе кућни љубимци као модели за постоперативни бол тако да је недавно настала нова истраживачка област која ће вероватно побољшати наша сазнања о самом процесу настанка акутног и хроничног постоперативног бола (Pogatzky 5).

3. ЕФЕКТИ НЕЕФИКАСНОГ ПОСТОПЕРАТИВНОГ ОТКЛАЊАЊА БОЛА

Неадекватно лечење постоперативног бола повезано је са широким спектром негативних последица, укључујући повећање морбидитета, развој хроничног постоперативног бола, оштећење функција, продуженим опоравком од операције, смањење квалитета живота, продужено коришћење опијата, као и повећани трошкови лечења (2, 4, 6–8).

immune function, the muscular system, coagulation, and wound healing.

Poorly controlled pain after surgery may impair sleep and have negative psychological effects, such as demoralization and anxiety.

2.2. Persistent postoperative pain

Poorly managed acute pain experienced after surgery may also result in the development of chronic pain. Based on reviews of the literature, persistent pain appears to affect between 10% and 60% of patients after common operations (2,4,6). There is some evidence for psychological factors (anxiety, depression, catastrophizing, overload stress) being predicting for the development of more severe and more prolonged pain after surgery. Fluctuations in reported incidence of chronic postsurgical pain are likely associated in part with the lack of a standardized definition of this complication, although it is frequently defined as enduring pain that has no other evident causes and lasts at least 2 months after surgery, past the expected healing period. The prevalence of chronic postsurgical pain varies by type of surgery and generally decreases with time. Over the last two decades, understanding of the mechanisms involved in the development of chronic pain has improved, with a combination of factors emerging as contributors, most notably inflammatory processes, tissue and nerve damage, and central sensitization. The development of chronic pain after surgical intervention has been shown to involve preoperative, intraoperative, and postoperative factors. Numerous studies of patients undergoing a broad variety of surgery types have demonstrated that the presence and intensity of acute postoperative pain are significant predictive risk factors for the development of chronic pain. Other potential determinants of persistent pain after surgery include younger age, female sex, obesity, genetic predisposition, preexisting pain, psychological factors (eg, preoperative anxiety and depression).

2.1. Морбидитет

Неадекватно лечење акутног постоперативног бола је повезано са ефектима везаним за физиолошке и психолошке функције. Могу се појавити промене у различитим системима органа, укључујући кардиоваскуларни (коронарна исхемија, инфаркт миокарда), респираторни (хиповентилација, смањење виталног капацитета, плућна инфекција), гастроинтестинални (ослабљена перисталтика, илеус, мучнина, повраћање) и уринарни (ретенција урина и поремећај тонууса сфинктера, олигурија). Негативан утицај се такође може видети код функције имуног, мишићног система, процеса коагулације као и продужено заоставање рана.

Слабо контролисани (лечени) бол након операције може утицати на спавање и имати негативне психолошке ефекте, као што је деморализација и анксиозност.

2.2. Хронични постоперативни бол

Неадекватно лечење постоперативног бола може имати за последицу развој хроничног постоперативног бола. На основу доступних података из литературе, хронични бол настаје код 10% па и до 60% пацијената након стандардних хируршких интервенција (2, 4, 6). Неки подаци из литературе нам говоре да постоје докази о психолошким факторима (анксиозност, депресија, стрес) који као последицу имају развој хроничног постоперативног бола. Велике разлике у учесталости настанка хроничног постоперативног бола су највероватније повезане са недостатком стандардизоване дефиниције ове компликације, иако се често дефинише као трајни бол који нема друге евидентне узроке уз траје најмање 2 месеца након операције, мимо очекиваног периода опоравка. Преваленца хроничног постоперативног бола зависи од врсте операције и генерално опада с временом. У последње две деценије дошло је бољег разумевања механизма укључених у развој хроничног бола, са комбинацијом фактора који доприносе његовом настанку. Најчешћи узрок настанка хроничног постоперативног бола је оштећење ткива и нерва, инфламаторни процеси као и централна сензитизација. Показало се да развој

2.3. Impaired function, recovery, and quality of life

Postoperative pain also adversely affects physical functioning, recovery, and quality of life, and its impact is correlated with the severity of pain. Patients undergoing various types of elective surgery who had high levels of pain (pain score ≥ 40 on a 100 mm visual analog scale) 4 days postprocedure were shown to be at risk 6 months later for increased functional limitations (poor global recovery), and impaired quality of life (4,6).

In an observational study of patients with chronic posttraumatic/post-surgical neuropathic pain, more severe pain was associated with significantly worse physical and mental health, general health status, and sleep outcomes, greater interference with function, and more depression and anxiety (8).

2.4. Prolonged opioid use

Worse pain at the surgical site on the day of surgery has been reported to be a significant predictor of persistent opioid use over 6 months. Although opioid analgesics remain the mainstay of postoperative pain therapy for efficacy, their use may be limited by potentially harmful effects. Common opioid-related adverse effects include respiratory depression, nausea, vomiting, pruritus, and bowel dysfunction, which have been associated with a substantial burden on quality of life in postoperative days. In addition, opioid-related adverse effects have an economic impact, as they have been shown to significantly increase hospital costs and length of stay (9,10).

2.5. Health economic impact

Inadequate pain relief has been shown to result in increased length of stay, time to discharge, readmission rates, and time before ambulation, all of which can increase cost of care. In a retrospective analysis of same-day surgeries, Coley et al observed that pain was the predominant reason for unexpected hospital admission or readmission post-

хроничног бола после хируршке интервенције укључује преоперативне, интраоперативне и постоперативне факторе. Бројне студије о пацијентима који су имали различите врсте операција, показале су да је за настанак хроничног постоперативног бола веома битан предиктор ризика интензитет акутног постоперативног бола.

Други потенцијални фактори ризика за настанак хроничног постоперативног бола после операције укључују млађу доб, женски пол, гојазност, генетску предиспозицију, већ постојећи бол, психолошке факторе (нпр. предоперативну анксиозност и депресију).

2.3. Оштећење функција, опоравак и квалитет живота

Постоперативни бол такође негативно утиче на функционисање, опоравак и квалитет живота, а његов утицај је у позитивној корелацији са нивом претходног бола. Пацијенти који су били подвргнути различитим врстама операција, који су имали висок ниво (интензитет) бола (оцена бола ≥ 40 на визуелној аналогној скали од 100 mm), 4 постоперативног дана, имају повећан ризик лошијег опоравка и слабији квалитет живота, и до 6 месеци после операције (4, 6).

У опсервационој студији пацијената са хроничним посттрауматским/постоперативним неуропатским болом, виши ниво бола био је повезан са знатно лошијим физичким и менталним здрављем, општим здравственим статусом, прекидима сна, и веома израженом депресијом и анксиозношћу (8).

2.4. Продужена употреба опиоида

Виши интензитет бола на дан хируршке интервенције се показао као значајан предиктор трајне употребе опиоида током наредних 6 месеци. Иако су опиоидни аналгетици и даље најефикаснији и имају централно место у постоперативној терапији бола, њихова употреба је ограничена потенцијално штетним ефектима. Чести нежељени ефекти повезани са опиоидима укључују депресију центра за дисање, мучнину, повраћање, пруритус и дисфункцију црева, који су повезани са значајним

procedure, reported in 38% of patients who returned for care (11).

3. GUIDELINES

Guidelines advocate generalized pain management recommendations for the use of analgesic drugs and techniques (12,13). Such guidelines are derived from different surgical procedures with varying pain characteristics such as type, location, intensity and duration. In clinical practice it is well recognized that there are clear differences in perception of pain intensity and its consequences across different surgical procedures (for example thoracotomy versus hysterectomy or knee replacement versus hip replacement). Furthermore, the consequences of surgical technique (open versus endoscopic surgery) on postoperative pain and morbidity will influence the choice of analgesic technique – end its risk-benefit ratio (4).

PROSPECT guidelines are an example of recommendations based on systematic reviews of the literature for a particular surgical procedure and include randomised studies that evaluate analgesic drugs and techniques and also anesthetic and surgical techniques on postoperative pain, taking into consideration also clinical routines and risk – benefit aspects. PROSPECT recommendations are updated regularly are freely available online (www.postoppain.org).

4. PAIN ASSESSMENT

Any guidelines are applied according to the intensity of pain, so pain assessment is crucial for the choice of analgesic drug and technique and also for evaluation of effectiveness of the chosen treatment. The ideal pain assessment tool would produce a numeric score or other objective metric, be easy to administer, be readily understood by patients, and yield reproducible results with good specificity and sensitivity. A number of clinically tested and validated pain scales exist (14).

смањењем квалитета живота у постоперативним данима. Поред тога, негативни ефекти опиоида имају и економски утицај, јер се показало да значајно повећавају трошкове болничког лечења и дужину боравка у болници (9, 10).

2.5. Здравствено-економски утицај

Показано је да неадекватно отклањање бола доводи до дужег боравка у болници, уз чешће поновне хоспитализације што све има за последицу повећање трошкове здравствене неге. У ретроспективној анализи операција урађених у истом дану, Coley и сарадници су приметили да је интензитет бола преовлађујући фактор за неочекивани пријем у болницу или поновно примање, који је јавља код 38% пацијената (11).

3. Водичи

Водичи представљају генерализоване препоруке за лечење бола коришћењем различите аналгетске терапије (12, 13). Они потичу из различитих хируршких поступака са различитим карактеристикама бола као што су врста, локација, интензитет и трајање. У клиничкој пракси добро је познато да постоје јасне разлике у перцепцији интензитета бола и његовим последицама у различитим хируршким процедурама (нпр. торакотомија у односу на хистеректомију или замена колена у односу на замену кука). Штавише, сам избор врсте хируршке интервенције (отворена интервенција наспрам ендоскопске операције) са постоперативним боловима и морбидитетом ће утицати на избор адекватне аналгетске терапије - однос ризика и користи (*cost-benefit*) (4).

Смернице ПРОСПЕКТ (PROSPECT) су пример препорука заснованих на систематским прегледима литературе за одређени хируршки поступак и укључују рандомизоване студије које процењују аналгетску терапију као и анестетичке и хируршке технике безане за постоперативни бол, узимајући у обзир и клиничку праксу и аспекте ризика и користи. Ове препоруке редовно се ажурирају и доступне су на интернету (www.postoppain.org).

Among the most frequently used pain scales is the visual analog scale (VAS). When using the VAS, the patient is shown a 100 mm line and asked to point to the area of the line that describes his or her pain, with the left end of the scale meaning “no pain” and the right end “the worst pain imaginable.” VAS score below 3 represents mild pain and successful pain relief. The best-known pediatric pain scale is the Wong-Baker FACES scale, in which the child is shown 6 faces -from a smiling happy face to a vigorously crying face—and is asked which face best represents his or her current level of pain.

Pain manifests itself in numerous ways (functional limitations, emotional symptoms, physical sensations, and behavioral changes), and the clinician should be careful to choose the pain assessment tool that most closely corresponds to the patient’s symptoms and conditions. What’s more, pain scales may not only measure pain intensity but factor in aspects that change over time, including functional limitations, emotional considerations, and behavior (14).

5. ACUTE PAIN SERVICE

Nurse-based anesthesiologist-supervised acute pain service (APS) proved to be an effective and also a reasonably low-cost model (15). Pain management team consists of surgical ward nurses who assess and record pain, give analgesic drugs, monitor vital signs and side effects. Surgical ward nurses are trained by pain nurses who daily come to surgical wards and visit patients on PCA pumps for intravenous, epidural or peripheral nerve catheter analgesia. If needed pain nurses contact APS anesthesiologist to adjust analgesic regimen. APS is supervised by anesthesiologist who communicates with surgeons, physical therapists and also pharmacists.

Besides day-to-day responsibility for postoperative pain relief, APS pain nurses assume also training programmes of nursing and medical staff and regular auditing. According to the results obtained by monthly and annual analysis of pain scores, side effects and complications, APS

4. ПРОЦЕНА БОЛА

свака препорука се примењује према интензитету бола, тако да је процена интензитета бола кључна за избор аналгетске терапије, као и за процену ефикасности одабраног аналгетског третмана. Идеалан алат за оцењивање интензитета бола који би произвео нумеричку оцену или другу објективну метричку меру, треба да је једноставан за примену, разумљив од стране пацијената уз добру специфичност и осетљивост. Постоји низ клинички тестираних и валидираних скала за процену бола (14).

Међу најчешће коришћеним скалама за бол је визуелна аналогна скала (ВАС). Када се користи ВАС, пацијенту се покаже линија дужине 100 mm и тада се пацијент замоли да покаже на део линије који описује његов/њен бол, где леви крај скале значи «без бола» а десни крај «најјачи замишљен бол». ВАС резултат испод 3 представља благи бол уз успешно смањење интензитета бола. Најпознатија педијатријска скала бола је скала *Wong-Baker faces*, у којој је детету приказано 6 лица - од насмејаног, срећног лица до снажно уплаканог лица - и посматрамо које лице најбоље представља дететов тренутни доживљај бола.

Бол се манифестује на бројне начине (функционална ограничења, емоционални симптоми, физичке сензације и промене у понашању), а лекар треба пажљиво да одабере алат за адекватну процену бола који највише одговара симптомима и условима пацијента. Штавише, скале бола не само да мере интензитет бола, већ и факторе у аспектима који се временом мењају, укључујући и функционална ограничења, емоције и понашање (14).

5. ЦЕНТАР ЗА ТЕРАПИЈУ БОЛА

Организација центра за терапију акутног бола (АПС) под надзором анестезиолога и медицинске сестре се показала као ефикасан и економичан модел (15). Тим за управљање болом састоји се од хируршких медицинских сестара које процењују и бележе бол, дају

anesthesiologist adjusts recommendations for pain treatment protocols. Patient satisfaction with the quality of postoperative pain management is also assessed and analysed.

6. 20 YEARS OF ACUTE PAIN SERVICE IN UNIVERSITY MEDICAL CENTER LJUBLJANA

In 1998 APS was started in the University Medical Center Ljubljana. The first pain nurse was recruited out of anesthesia nurses. Protocols for pain assessment and recording were prepared. Protocols for monitoring and treatment of possible side effect were printed on posters which were distributed to all surgical wards and intensive care units. A flyer about postoperative pain management techniques and pain assessment was designed and printed for preoperative patient education. Pain nurse started with bed-side education of surgical ward nurses. Recording of pain as the fifth vital sign in the patient's chart was implemented. Only one PCA pump was available at that time. The supervising anesthesiologist was reachable in the chronic pain clinic.

In 2007 and 2008 three more pain nurses joined APS, since 2009 the recorded data (pain scores and frequency of pain assessments, side effects and complications) have been analyzed and annually reported. Continuous education of surgical ward nurses also started in 2009, every 2 months one day education programme with theoretical lectures, workshops and with final test. Annual audits with anesthesiologists, surgeons and ward nurses became part of a regular working process. Since 2013 the supervising anesthesiologist has been daily available for APS exclusively. APS anesthesiologist and pain nurses work until 3.30 pm, and not on weekends or holidays. Anesthesiologist on-call and anesthesia nurse on-call are 24h / 7days available in the hospital –also for the unsuccessful pain relief.

Since 2016 our APS has more than 100 registered PCA pumps. Pain management protocols are updated and written protocols for patient's monitoring available on all

аналгетике, надгледају виталне знаке и нежељене ефекте. Хируршке сестре са одељења обучавају медицинске сестре које свакодневно долазе у хируршке одељења и посећују пацијенте који користе пацијентом контролисане инфузионе пумпе за интравенозну, епидуралну или периферну аналгезију путем катетера. Уколико је потребно, сестре контактирају анестезиолога из АПЦ како би прилагодиле и консултовале се за адекватан аналгетски третман. АПЦ је под константим надзором анестезиолога који комуницира са хирурзима, физиотерапеутима и клиничким фармаколозима.

Поред свакодневне одговорности за лечење постоперативног бола, медицинске сестре из АПЦ имају обавезу да обучавају остале медицинске сестре и медицинско особље које је заинтересовано за рад у АПЦ-у. Према резултатима добијеним месечном и годишњом анализом резултата у лечењу бола, као и анализирању нежељених ефеката и компликација, анестезиолог из АПЦ користи најновије препоруке и протоколе за лечење бола. Такође, анестезиолог из АПЦ оцењује и анализира задовољство пацијента са квалитетом лечења акутног и хроничног постоперативног бола.

6. 20 GODINA SERVISA ZA AKUTNI BOL U UNIVERZITETSKOM MEDICINSKOM CENTRU LJUBLJANA

У Универзитетском Медицинском Центру Љубљана, 1998. године започет је први АПЦ. Прва медицинска сестра за бол је била регрутована од медицинских сестара које су радиле на анестезији. Припремљени су водичи и протоколи за процену и терапију бола. Протоколи за праћење и лечење могућих нежељених ефеката терапије бола одштампани су на постерима који су дистрибуирани свим хируршким одељењима и јединицама интензивне неге. Флајер о постоперативним техникама за смањење и процењивање бола дизајниран је и одштампан за предоперативну едукацију пацијента. Медицинска сестра која је обучена за лечење бола почела је са обуком сестара које раде на хируршким одељењима и са пацијентима који су били у кревети-

surgical wards. In more than 95% of patients postoperative pain is effectively treated ($VAS \leq 3$) - even after major surgery. Pain is regularly assessed and recorded 8 times per day on the day of operation and 3 times daily up to the 5th day. Results are analyzed and reported once a year. Audits are regularly proceeded. Hospital pharmacy prepares standardized analgesic mixtures also for the weekend and holiday time - to minimize error possibilities. Everyday there are 2- 3 pain nurses and a supervising anesthesiologist available for APS. Surgical ward nurses regularly attend continuous education programmes. Our further goal is to organize educational programmes for patients. The first step will be to update the patient's information flyer about postoperative pain management techniques and pain assessment.

7. CONCLUSIONS

APS led to an increase of appropriate use of specialized analgesic techniques. APS reduced the analgesic gaps that occurred during the transition from IV PCA or epidural PCA to oral analgesic therapy. Recorded and evaluated effectiveness of pain relief and possible side effects enables further possible improvement of postoperative analgesia. Several studies showed that implementations of APS was associated with a significant decrease in pain intensity (15) and also lower incidence of postoperative complications.

Nowadays undertreated postoperative pain is not due to the lack of effective drugs or techniques, but to the lack of an organized approach (APS) which uses existing treatments. The role of regular teaching programmes of ward nurses, implementation of standardized protocols, regular audits to improve outcomes cannot be overstated. Programmes for education of patients are the next step to improve postoperative pain management and patient's satisfaction. Decision making practice informed by person-centered dimension (patient as a person, patient-physician relationship and communication) that take into ac-

ма. Праћење бола било је спроведено као пети витални знак у пацијентовој историји болести. У то доба је била доступна само једна инфузиона пумпа са могућношћу контроле од стране пацијента. Надзорни анестезиолог је био доступан у клиници за хронични бол.

У 2007. и 2008. години АПЦ-у су се придружиле још три медицинске сестре, од 2009. године анализира-ни су прикупљени подаци (процена интензитета бола, учесталости појаве бола, нежељених ефеката и компликација терапије бола) и годишње пријављивани. Стална едукација хируршких медицинских сестара почела је у 2009. години, са једнодневним образовним програмом који је садржао теоретска предавања, радионице и писменим тестом на свака 2 месеца. Годишње провере анестезиолога, хирурга и медицинских сестара су постале део редовног радног процеса. Од 2013. године, надзорни анестезиолог је свакодневно доступан искључиво за АПЦ. Анестезиолог и медицинске сестре које су запослени у АПС раде до 15.30 часова, осим викендом или празницима. Анестезиолог и медицинска сестра по позиву који су запослени у болници су на дужности 24 часа / 7 дана у недељи као помоћ за рад у АПЦ.

Од 2016. године, наш АПЦ има више од 100 регистрованих пацијентом контролираних пумпи. Протоколи за лечење бола се ажурирају, а доступни су и писани протоколи за праћење пацијента на свим хируршким одељењима. У више од 95% пацијената, постоперативни бол се ефикасно третира ($VAS \leq 3$) - чак и после већих хируршких интервенција. Бол се редовно процењује и анализира 8 пута дневно на дан операције и 3 пута дневно до петог дана после операције. Резултати се анализирају и извештаји се подносе једном годишње. Ревизије и провере се редовно спроводе. Болничка апотека припрема стандардизоване аналгетске комбинације и за викенд и празнике - како би се смањиле могућности грешака. Свакодневно постоји 2 до 3 болничара и надзорни анестезиолог доступан за АПЦ. Хируршке сестре са одељења редовно похађају програме континуиране медицинске едукације. Наш додатни циљ је организовање образовних програма за пацијен-

count some ethical theories may constitute a constructive approach to an ethics framework also for postoperative pain management (3).

BIBLIOGRAPHY

1. weiser TG, Regenbogen SE, Thompson HD, et al. An estimation of global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet* 2008; 372: 139-144.
2. Van Boekel RLM, Warle MC, Nielen RGC, et al. Relationship between postoperative pain and overall 30-day complications in a broad surgical population: an observational study. *Ann Surg* 2017; doi: 10.1097/SLA.0000000000002583
3. Carvalho AS, Martins Pereira S, Jácomo A, et al. Ethical decision making in pain management: a conceptual framework. *J Pain Res.*2018; 11:967-976. doi: 10.2147/JPR.S162926.
4. Rawal N. Current issues in postoperative pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2016;33:160-171
5. Pogatzky-Zahn E, Segelzke D, Zahn P. Mechanisms of acute and chronic pain after surgery: update from findings in experimental animal models. *Curr Opin Anesthesiol* 2018;31:000-000. DOI:10.1097/ACO.0000000000000646
6. Tong JG. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences and prevention. *J Pain Res* 2017; 10 : 2287 – 2298.
7. Correll D. Chronic postoperative pain: recent findings in understanding and management. *F1000 Research* 2017 6 (F1000 Faculty Rev) 1054 doi: 10.12688 / f1000research.11101.1
8. Parsons B, Schaefer C, Mann R, et al. Economic and humanistic burden of post-trauma and post-surgical neuropathic pain among adults in the United States. *J Pain Res.* 2013;6:459–469.
9. Oderda GM, Said Q, Evans RS, et al. Opioid-related adverse drug events in surgical hospitalizations: impact on costs and length of stay. *Ann Pharmacother.* 2007;41:400–406
10. Dorn S, Lembo A, Cremonini F. Opioid-induced bowel dysfunction: epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and initial therapeutic approach. *Am J Gastroenterol Suppl.* 2014;2:31–37.
11. Coley KC, Williams BA, DaPos SV, Chen C, Smith RB. Retrospective evaluation of unanticipated admissions and readmissions after same day surgery and associated costs. *J Clin Anesth.* 2002;14:349–353.
12. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists'

те. Први корак је стално иновирање информативног летка за пацијенте о постоперативним техникама за смањење и процењивање постоперативног бола.

8. ЗАКЉУЧЦИ

АПЦ је довео до повећања одговарајуће употребе специјализованих аналгетских процедура и третмана. Смањено је аналгетичке празнине које су се јављале током транзиције са интравенског или епидуралног режима давања лекова на оралну аналгетичку терапију. Забележена и процењена ефикасност смањења интензитета бола као и евентуални нежељени ефекти који омогућују даље побољшање постоперативне аналгезије. Неколико студија показало је да су имплементације АПЦ повезане са значајним смањењем интензитета бола (15) као и смањеном инциденцијом постоперативних компликација.

У данашње време, постоперативни бол није последица недостатка ефикасних лекова или техника, већ недостатка адекватног организованог приступа (АПЦ) који користи постојеће могућности. Улога редовних наставних програма за едукацију медицинских сестара, спровођење стандардизованих протокола (водича), редовних контрола ради побољшања исхода хируршких интервенција, не може се преценити. Програми за едукацију пацијената су следећи корак за побољшање и лечење постоперативног бола уз адекватно задовољство пацијената. Пракса доношења одлука узимајући у обзир централну улогу особе (пацијент као особа, однос пацијента и лекара и њихова комуникација) који узимају у обзир етичке норме, може представљати конструктиван приступ етичком оквиру и за управљање акутним и хроничним постоперативним болом (3).

ЛИТЕРАТУРА

1. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson HD, et al. An estimation of global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet* 2008; 372: 139-144.

- Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *The Journal of Pain* 2016;17: 131-57.
13. Gordon DB, Leon-Casasola OA, Wu CL, Sluka KA, Brennan T, Chou R. Research Gaps in Practice Guidelines for Acute Postoperative Pain Management in Adults: Findings From a Review of the Evidence for an American Pain Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Pain* 2016;17: 158-66.
 14. Arbuck DM, Fleming A. Pain assessment: review of current tools. *PPM* 2017;8:1-2.
 15. Rawal N. Organization, function and implementation of acute pain service. *Anesthesiology Clin N Am* 2005; 23: 211-225.
 2. Van Boekel RLM, Warle MC, Nielen RGC, et al. Relationship between postoperative pain and overall 30-day complications in a broad surgical population: an observational study. *Ann Surg* 2017; doi: 10.1097/SLA.0000000000002583
 3. Carvalho AS, Martins Pereira S, Jácomo A, et al. Ethical decision making in pain management: a conceptual framework. *J Pain Res.*2018; 11:967-976. doi: 10.2147/JPR.S162926.
 4. Rawal N. Current issues in postoperative pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2016;33:160-171
 5. Pogatzky-Zahn E, Segelzke D, Zahn P. Mechanisms of acute and chronic pain after surgery: update from findings in experimental animal models. *Curr Opin Anesthesiol* 2018;31:000-000. DOI:10.1097/ACO.0000000000000646
 6. Tong JG. Poorely controlled postoperative pain: prevalence, consequences and prevention. *J Pain Res* 2017; 10 : 2287 – 2298.
 7. Correll D. Chronic postoperative pain: recent findings in understanding and management. *F1000 Research* 2017 6 (F1000 Faculty Rev) 1054 doi: 10.12688 / f1000research.11101.1
 8. Parsons B, Schaefer C, Mann R, et al. Economic and humanistic burden of post-trauma and post-surgical neuropathic pain among adults in the United States. *J Pain Res.* 2013;6:459–469.
 9. Oderda GM, Said Q, Evans RS, et al. Opioid-related adverse drug events in surgical hospitalizations: impact on costs and length of stay. *Ann Pharmacother.* 2007;41:400–406
 10. Dorn S, Lembo A, Cremonini F. Opioid-induced bowel dysfunction: epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and initial therapeutic approach. *Am J Gastroenterol Suppl.* 2014;2:31–37.
 11. Coley KC, Williams BA, DaPos SV, Chen C, Smith RB. Retrospective evaluation of unanticipated admissions and readmissions after same day surgery and associated costs. *J Clin Anesth.* 2002;14:349–353.
 12. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *The Journal of Pain* 2016;17: 131-57.
 13. Gordon DB, Leon-Casasola OA, Wu CL, Sluka KA, Brennan T, Chou R. Research Gaps in Practice Guidelines for Acute Postoperative Pain Management in Adults: Findings From a Review of the Evidence for an American Pain Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Pain* 2016;17: 158-66.
 14. Arbuck DM, Fleming A. Pain assessment: review of current tools. *PPM* 2017;8:1-2.
 15. Rawal N. Organization, function and implementation of acute pain service. *Anesthesiology Clin N Am* 2005; 23: 211-225.

БЕЗБОЛНИ ПОРОД ЈЕ НАЈЛЕПШИ И НАЈУЗБУДЉИВИЈИ ДОГАЂАЈ У МЕДИЦИНИ

PAIN-FREE DELIVERY IS ONE OF THE MOST EXCITING AND REWARDING MOMENTS IN MEDICINE

Лара Валенчић, Данијел Кнежевић, Влатка Сотошек Токмаџић*
Lara Valenčić, Danijel Knežević, Vlatka Sotošek Tokmadžić*

* Катедра за анестезиологију, реаниматологију хитно и интензивно лијечење, Медицински факултет Свеучилиште у Риједи, Браће **Бранцхетта** 20, 51 000 Ријека, Хрватска, vlatkast@medri.uniri.hr

* Department of Anesthesiology, Reanimatology, Emergency and Intensive Care Medicine, Faculty of Medicine, University of Rijeka, Brace Branchetta 20, 51000 Rijeka, Croatia, vlatkast@medri.uniri.hr

АБСТРАКТ

A painless labour is the dream of every woman in labour. Even though pain is felt different by different people, woman in labour describe labour pain as strong or unbearable. Labour pain is caused by uterus and pelvic pain receptor stimulation and it's transfer to the central nervous system where pain is perceived. Apart from being uncomfortable, pain negatively affects the general status of a woman in labour. There are various analgesic methods which can relieve pain during labour and delivery or make them painless. Pain relief methods during labour and delivery can be nonpharmacological and pharmacological. The method of choice and way of its application depends on the status and awareness of the woman, level of education and skill of the doctors and midwives, available equipment and institution protocols where labour takes place. Regardless of the method which is applied to relieve pain during labour and delivery, the goal is to enable a safe and painless labour which the woman will remember as the most beautiful and enjoyable lifetime experience.

Key words: pain, labour analgesia, delivery.

САЖЕТАК

Безболни пород је сан сваке родиље. Иако бол различите особе доживљавају различито, родиље порођајну бол описују као јаку или неиздржљиву. Порођајна бол је узрокована подраживањем рецептора за бол матенице и дна зђелице те њиховим преношењем у средишњи живчани сустав гдје се бол перципира. Осим што су врло неугодни, болови негативно утјечу на опће стање родиље. До данас су развијене бројне методе које могу ублажити боли тијekom порођаја или га обезболити. Методе ублажавања боли тијekom порођаја могу бити нефармаколошке и фармаколошке. Одабир методе и начин њезине примјене овиси о стању и информисаности родиље, едуцираности и вјештини лијечника и примаља, опремљености те протоколима установе гдје се пород одвија. Неовисно о методи која се примјењује за ублажавање боли тијekom порођаја циљ је омогућити сигуран и безболан пород којег ће се родиља сјећати као најљепшег и најугоднијег животног искуства.

Кључне ријечи: бол, обезбољавање порођаја, пород.

1. PAIN DURING LABOUR AND DELIVERY

Pain during labour is an uncomfortable experience which is affected by physical, emotional, cultural, social factors. Women in labour perceive pain differently and individually, and that feeling is dependent on their personal attitude towards labour, former experiences, desire to be pregnant, age, partner support, expectations and prejudice as well as neurophysiologic characteristics of the woman in labour [1].

Pain during labour is the effect of peripheral pain receptor stimulation (nociceptors) where the pain impulse is generated and then transferred by thicker A δ and thinner C fibers to the spinal ganglion, where it enters the dorsal horn of the spinal cord and is transferred through afferent pathways to the brain, where pain is perceived [2]. Pain in labour is acute and is divided into visceral, which is generated due to cervical and lower uterine segment dilatation, and somatic, which is the consequence of perineum, pelvic floor and vaginal tissue injury. Uterus contractions and cervical dilatation stimulates nociceptors and sensory fibers which transfer painful stimuli from the cervix to the cervical plexus. The signal is then transferred through the hypogastric plexus to the eleventh and twelfth thoracic level and finally enters the spinal cord. These fibers transfer visceral pain which is specific for the first labour phase. Somatic pain, which is specific for the second labour phase, is transferred by pudendal nerves through the sacral plexus to the spinal cord at the level of the second, third and fourth sacral nerve [2].

During labour, pain differs by localization, intensity, duration and quality. As the labour progresses the pain becomes stronger, often unbearable to women in labour.

To alleviate labour pain, most women decide upon one of the available pain relief methods during labour.

1. 1. Methods of painless labour and delivery

a painless and safe labour by having adequate and effective analgesia has become an object of interest of

1. Бол тијеком порода

Бол је неугодно осјетно искуство које је под утјецајем психичких, емоционалних, културолошких и социолошких фактора. Родиље тијеком порода бол доживљавају различито и индивидуално, а тај доживљај зависи о властитом ставу родиље према породу, пријашњим искуствима, жељености трудноће, доби, подршци партнера, очекивањима и предрасудама те неурофизиолошким особинама родиље [1].

Бол која се јавља тијеком порода посљедица је подраживања периферних рецептора за бол (ноцицептора) гдје настаје болни импулс који се преноси дебљим А δ и тањим Ц влакнима у спинални ганглиј, улази у стражњи рог краљежничке мождине те узлазним путевима долази до мозга гдје се бол перципира [2]. Бол при породу је акутна и дијели се на висцералну која настаје због дилатације цервикса и доњег утериног сегмента, те соматску која је посљедица озледе ткива перинеума, здјеличног дна и вагине. Контракцијама материце и дилатацијом цервикса подражују се ноцицептори и сензорна влакна која преносе болне подражаје из врата материце и иду латерално у цервикални плексус. Сигнал се даље шири кроз хипогастричне плексусе на разини једанаестог и дванаестог торакалног краљешка и закључно улази у краљежничну мождину. Ова влакна преносе висцералну бол која је карактеристична за прву фазу порода. Соматску бол, која је карактеристична за другу фазу порода, преносе пудендални живци преко сакралног сплета до краљежничне мождине на разини другога, трећег и четвртог сакралног живца [2].

Тијеком порода бол се разликује по локализацији, интензитету, трајању и квалитети. Како пород напредује родиље осјећају све јачу, често неиздрживу бол.

Како би се бол тијеком порода ублажила већина родиља се одлучује за једну од доступних метода обезбољавања порода.

many women, especially in the developed world in the last three decades. Many pain relief methods exist which include: nonpharmacological methods, pharmacological methods and neuraxial analgesia [3].

1. 1. 1. Nonpharmacological methods of painless labour and delivery

Nonpharmacological methods of pain relief for labour are: psychological approach to the woman, emotional support, breathing exercises (Lamaz technique), aromatherapy, audiototherapy, transcutaneous electric nerve stimulation through electrodes (TENS), hypnosis, water labour, chair labour. The nonpharmacological method applied depends on the motivation of the woman and expertise and skills of the professional staff at the delivery room (midwives, doctors).

1. 1. 2. Pharmacological methods of painless labour and delivery

Pharmacological methods for labour pain relief imply various medicine application, mostly analgesics, in different ways (inhalation, intravenous, intramuscular) at different phases of labour, depending on the status and needs of the woman. The choice and methods for pain relief depends on the woman, doctor and institution protocol where labour takes place.

1. 1. 2. 2. Inhalational analgesia

Inhalation analgesia during labour is used in institutions where all the necessary equipment for its use is available, as well as educated staff. Considering it has analgesic properties, nitrous oxide is a gas used for labour pain relief. It is used with special systems for application via a mask. It enables fast and adequate analgesia, it is simple to use and has unsubstantial effect on the fetus. It can prolong labour and it pollutes the environment [4].

1. 1. Методе обезбољавања порођаја

Безболан и сигуран пород примјеном адекватне и учинковите аналгезије постао је предметом занимања великог броја жена особито у развијеном свијету у посљедња три десетљећа. Бројне су методе обезбољавања порођаја и укључују: нефармаколошке методе, фармаколошке методе, те методе неуроаксијалне аналгезије [3].

1. 1. 1. Нефармаколошке методе обезбољавања порођаја

Нефармаколошке методе обезбољавања порођаја подразумевају: психолошки приступ родиљи, емоционалну подршку, вјежбе дисања (Ламазова техника), ароматерапију, аудиотерапију, транскутану електричну стимулацију живаца путем електрода (ТЕНС), хипнозу, пород у води, пород на столчићу. Која ће се нефармаколошка метода примјенити овиси о мотивираности родиље, те знању и вјештинама стручних особа у рађаоници (примаље, лијечници).

1. 1. 2. Фармаколошке методе обезбољавања порођаја

Фармаколошке методе обезбољавања порођаја подразумевају примјену различитих лијекова, првенствено аналгетика, на различите начине (инхалацијски, интравенски, интрамускуларно) у различитим фазама порођаја овисно о стању и потребама родиље. Одабир и начин давања лијекова за ублажавање боли тијеком порођаја овиси о родиљи, лијечнику и протоколу установе гдје се одвија пород.

1. 1. 2. 2. Аналгезија инхалацијским аналгетичким

Аналгезија инхалацијским анестетичким тијеком порођаја користи се у установама гдје за њезину примјену постоји сва потребна опрема и едуцирано особље. С обзиром да посједује аналгетска својства, душиков оксидул је плин који се користи за обезбољавање порођаја. Користи се помоћу посебних суштава за његову доставу путем маске. Омогућује брзу и добру аналгезију, једноставан је за употребу и има незнатне учинке за фетус. Међутим, може продужити трајање порођаја и загађује околицу [4].

1. 1. 2. 1. Systemic analgesia

Systemic analgesia is a method often used for labour pain relief. Opioids are used (meperidine, sufentanil, fentanyl, alfentanil, remifentanil) and they bind to opioid receptors in the central nervous system. Their systemic use can lead to nausea, vomiting, itching and breathing depression, therefore women in labour taking opioids have to be constantly monitored. These medication pass through the placenta and can cause adverse effects on the fetus, caution is necessary when used.

1. 1. 2. 4. Systemic infusion of remifentanil

Remifentanil use is very simple, you only need an adequate intravenous line. Remifentanil is an opioid analgesic with a short onset and effect time which works on mu receptors, it's short onset and effect time enables good analgesia control, with less frequent adverse effects and complications. Considering its fast onset and short effect time, it is used as a continuous infusion, or self controlled infusion administered by the women in labour. As an opioid analgesic, it shares all the adverse effects as the other opioids. Breathing depression being one of them, is an adverse effect which can be transferred to the unborn child, resulting in the baby being born drowsy and breathing slowly after birth, but due to its very short effect the state is temporary. In addition, nausea, vomiting, itching, sleepiness, dizziness, all the typical opioid side effects also apply to remifentanil. Rare adverse effects are apnea and bradycardia which might require cardiopulmonary resuscitation. Despite everything mentioned above, pain relief with remifentanil was lower compared to an epidural block, the golden standard for labour pain relief, but it is an excellent alternative in certain situations [5].

1. 3. Neuraxial analgesia

Neuraxial anesthesia has become gold standard for achieving pain-free delivery. Over last two decades,

1. 1. 2. 1. Аналгезија суставном примјеном аналгетика

Суставна примјена аналгетика често је кориштена метода за ублажавање боли тијеком порода. Суставно се користе опиоиди (меперидине, суфентанил, фентанил, алфентанил, ремифентанил) који своје учинке остварују вежући се за опиоидне рецепторе средишњег живчаног сустава. Њихова суставна примјена може довести до мучнине, повраћања, сврбежа и депресије дисања па се родиљу, којој се дају опијати, мора непрестано нацирати. Ови лијекови пролазе постељицу и могу изазвати сличне нежељене учинке код фетуса те је потребан опрез код њихове примјене.

1. 1. 2. 4. Аналгезија интравенском инфузијом ремифентанилом

Начин примјене ремифентанила је врло једноставан обзиром да се само мора поставити адекватан венски пут. Ремифентанил је опиоидни аналгетик брзог наступа и врло кратког дјеловања који дјелује на му рецепторе што му омогућава добру контролу аналгезије уз смањену могућност настанка нуспојава или компликација. Обзиром на његов брзи наступ дјеловања и кратко дјеловање користи се у континуираној инфузији или самоконтролираној инфузији од стране родиље. Као опиоидни аналгетик, дијели све нуспојаве које имају остали припадници исте групе лијекова. Депресија дисања као један од њих, нуспојава је која се може пренијети и на нерођено дијете те по породу може бити поспано и дисати успорено, но ради својег врло кратког дјеловања стање је пролазно. Надаље, мучнина, повраћање, сврбеж, поспаност, вртоглавица, типичне нуспојаве за све опиоиде вриједе и за ремифентанил. Ријетке нуспојаве су потпуни престанак дисања или брадикардија који ће захтијевати кардиопулмоналну ресусцитацију. Унаточ свему претходно споменутом, задовољство аналгезијом ремифентанилом је ниже у односу на златни стандард аналгезије приликом порода, епидурални блок, али је одлична алтернатива у одређеним ситуацијама [5].

neuraxial labor analgesia techniques have become safe with significant advances in the quality [6]. Techniques including epidural, combined spinal-epidural (CSE), dural puncture epidural (DPE), single-shot spinal, and continuous spinal, are some of the options available to alleviate the pain of childbirth [7]. Continuous infusion pumps have been used worldwide, and the new generation of epidural pumps can be programmed to administer intermittent timed boluses (PIEB, programmed *intermittent epidural bolus*), making labor even more pain-free [6].

If a neuraxial analgesia is being considered, the risk and benefits must be discussed with the patient, and informed consent should be obtained. Patients should understand that they will have little or no lower extremity motor function until the block resolves. Alongside the desire of woman, other indications for application of neuroaxial analgesia are: spasticity of cervix, long labor, and possibility for cesarean delivery. Major contraindications to neuraxial anesthesia include: woman's refusal, bleeding diathesis, severe hypovolemia, elevated intracranial pressure, and infection at the site of puncture [8].

1. 1. 3. 1. Epidural analgesia

The most effective and most used technique of neuraxial anesthesia for achieving pain-free delivery is epidural analgesia. In the standard technique, a needle is placed into the epidural space. A catheter is generally placed using the needle, then the needle is removed, and medications are given through catheter to provide analgesia [9]. Administration of medications include the use of local anesthetic bupivacaine, levobupivacaine or ropivacaine in combination with opioid analgesics. This combination is synergistic, improving the analgesia and minimizing the toxicity of both medications, limiting motor blockade. Large randomized trials have proven that low concentrations of local anesthetics provide best analgesia with usually, greater maternal satisfaction compared with higher concentrations due to better self – control, less lower limb weakness, and more mobility [10].

1. 1. 3. Методе неуроаксијалне аналгезије

Неуроаксијална анестезија постала је златни стандард постизања безболног порођаја уз велико напредовање у квалитету технике и метода извођења поступка [6]. Подразумијева епидуралну, сингле-схот спиналну, континуирану спиналну те комбинирану спинално-епидуралну технику, као и епидуралну аналгезију постигнуту техником пункције дуре [7]. Континуирано примјењена инфузија путем пумпе тијekom епидуралне аналгезије најчешће је кориштена метода апликације лијекова за обезбољавање порођаја. Нова генерација епидуралних пумпи које су програмиране на интермитентно аплициране болусе лијекова (ПИЕБ, енгл. *Programed intermittent epidural bolus*), чини породљивим и угоднијим искуством за трудницу [6].

Прије почетка извођења самог поступка неуроаксијалне аналгезије, родилји треба детаљно објаснити начин извођења методе, те могуће нуспојаве и компликације. Све треба бити потврђено информираним пристанком жене. Родилји мора бити објашњен и могући блажи губитак моторне функције доњих екстремитета за вријеме трајања блока. Осим жеље труднице, остале индикације јесу опстетричке попут спазам цервикалног ушћа, продужено трајање порођаја и могућност конверзије у царски пород. Неуроаксијална аналгезија се неће примијенити у родилја која не жели ову методу аналгезије, која има склоност појачаном крварењу у анамнези, значајну хиповолемију, повишени интракранијални тлак, те инфекцију предвиђеног мјеста пункције и апликације лијека [8].

1. 1. 3. 1. Епидурална аналгезија

Најучинковитија и најчешће кориштена метода обезбољавања порођаја је епидурална аналгезија. Изводи се примјеном стандардне технике гдје се игла пласира у епидурални простор путем које се уводи катетер, игла одстрани те лијекови се аплицирају путем катетера како би се постигла аналгезија и анестезија [9]. Апликација лијекова подразумијева примјену локалног анестетика дубупивакаина, левобупивакана или ропивакаина у ком-

More recently, walking epidural analgesia is increasingly applied. Indications, contraindications, and technique are the same as the standard epidural analgesia but there is a difference in the use of special pumps for drug administration in the epidural space. The goal of walking epidural is a satisfying analgesia without motor blockade allowing woman in labor to walk with accompanying person. This goal is achieved using smaller doses of local anesthetic respectively, using the greater dilution of local anesthetic. Although, there is still no evidence to support walking during the labor, most of the women express the desire for walking. The greatest noted objective advantage of walking epidural analgesia is avoidance of urinary catheterization [11].

1. 1. 3. 2. Spinal analgesia

Based on studies, single dose spinal analgesia is a safe and effective alternative to epidural analgesia in controlling pain during labour and delivery. For spinal block medications are given into the cerebrospinal fluid that surrounds the spinal cord. A small needle is used to perform this technique. Thick needle makes little hole in dura in order to achieve subdural space where medications can be applied. Local anesthetic spreads more easily in the spinal fluid and the lower doses of medication are needed. Single dose spinal analgesia includes a single injection of local anesthetic and there is only one opportunity to deliver the medications. Contrary, when epidural block is applied, a catheter is placed in an epidural space and drugs can be delivered whenever it needed in order to extend the duration of the block. It is important to control the spread of local anesthetic through the cerebrospinal fluid to provide a block that is adequate for the labour without extensive spread, and increased risk of complications [12]. Spinal opioids provide effective analgesia during labour, with no adverse impact on the incidence of neonatal complications [13].

бинацији с опијатима чиме се постиже боља аналгезија уз нижу токсичност оба лијека и ограничење значајне моторичке блокаде. Широке рандомизирани студије показују да примјеном нижих доза локалног анестетика долази до боље аналгезије и, обично, бољег задовољства труднице захваљујући мање израженој слабости доњих екстремитета и већој мобилности у упоредби с вишим дозама истог лијека [10].

У новије вријеме све се више примјењује ходајућа епидурална аналгезија. Индикације, контраиндикације те техника извођење је иста као и стандардна епидурална аналгезија, но разлика је у кориштењу посебних пумпи за апликацију лијекова у епидурални простор. Циљ ходајуће епидуралне аналгезије је задовољавајућа аналгезија која не утјече на моторику те омогућава кретање родиље уз пратњу. Због мањих доза, односно већег разрјеђења локалног анестетика кориштеног при ходајућој епидуралној аналгезији родиљама је омогућено кретање. Иако и даље не постоје конкретни докази који говоре у прилог предности приликом порођања, већина родиља изражава жељу за кретањем приликом порођања. Највећа објективна замијењена предност је могућност самосталног прањенења мокраћног мјехура те посљедично избјегавање постављање уринарног катетера [11].

1. 1. 3. 2. Спинална аналгезија

Спинална аналгезија облик је сигурне и учинковите алтернативе епидуралној аналгезији у контроли порођајне боли. Карактеризира ју апликација лијекова у подручје цереброспиналне текућине која оплакује краљезничну мождину. Својим проласком према цереброспиналној текућини, игла чини малени дефект дуре. Локални анестетик аплициран у спинални простор шири се држе те су стога потребне и ниже дозе истог лијека у односу на епидурално администрирани лијек. Примјена лијека је једнократна, док код епидуралне технике постављањем епидуралног катетера, лијекови се могу аплицирати у било којем порођајном добу како би се продужило трајање блока. Важно је контролирати ши-

1. 1. 3. 3. *Combined spinal and epidural analgesia*

Combined spinal and epidural analgesia is a form of neuraxial analgesia involving simultaneous performance of spinal and epidural analgesia. Initial approach is performed as for epidural technique. By determining the epidural space the needle is fixed with hand, and then the longer spinal needle which is placed through the epidural needle, penetrates the dura. A single dose of the drug is applied and spinal analgesia is achieved. The epidural needle is fixed and the spinal needle is removed so the epidural catheter can be placed in epidural space, and long-lasting analgesia can be performed. The advantage of this technique is that both blocks are performed using one needle sting, but the curve of learning is longer and time is needed for a satisfactory manual improvement, which is its lack [14].

1. 1. 3. 4. *Adverse effects and complications of neuroaxial analgesia*

During performing and maintenance of neuraxial analgesia many adverse effects are possible. The most common one is hypotension. It can occur primary as a result of the sympathetic blockade. Effective analgesia with balanced haemodynamic stability is important because prolonged hypotension can cause fetal bradycardia and acidaemia, which can compromise critical fetal status [15]. Hypotension must be treated immediately by side position, intravenous infusions, and vasoactive medications. The patient is typically positioned with left uterine displacement to prevent aortocaval compression. Rapid bolus of intravenous crystalloids (500 to 1000 mL) with a vasopressor drugs like low-dose phenylephrine infusion are important for reaching the baseline of maternal blood pressure. Pruritus is a common side effect of neuraxial opioids that is more frequent after administering opioids in cerebrospinal fluid than in the epidural space. It can be treated with a small doses of opioid antagonists like naloxone or naltrexone. Nausea and vomiting can result from labor itself, hypotension or neuraxial opioids

рење анестетика у цереброспиналној текућини како би се спријечило нежељено високо ширење лијекова што носи ризик одређених компликација [12]. Опиоидни аналгетици аплицирани у спинални простор омогућују учинковиту аналгезију тијekom порођаја без утјецаја на развој неонаталних компликација [13].

1. 1. 3. 3. *Комбинирана спинална и епидурална аналгезија*

Комбинирана епидурална и спинална аналгезија је облик неурооксијалне аналгезије који укључује истовремено извођење спиналне и епидуралне аналгезије. Изводи се иницијалним приступом као за епидуралну технику, а по утврђивању епидуралног простора игла се фиксира руком те се потом кроз епидуралну иглу пласира дужа спинална игла те се пенетрира дура. Аплицира се једнократна доза лијека те се тиме постиже спинална аналгезија. Потом се фиксира епидурална игла те се спинална по давању лијека извуче и кроз раније утврђени епидурални простор пласира се епидурални катетер, путем којег се може наставити с дуготрајном аналгезијом. Једним убодом изводе се оба блока што је предност ове технике, но кривуља учења је нешто дужа те је потребно вријеме до задовољавајућег мануалног усавршавања што је њезин недостатак [14].

1. 1. 3. 4. *Нежељене реакције и компликације неурооксијалне аналгезије*

Тијekom извођења или након примјене неурооксијалне анестезије могуће су бројне нежељене реакције. Најчешћа нежељена реакција је хипотензија. Настаје примарно као резултат блокаде симпатикуса. Учинковита аналгезија уз добар хемодинамски баланс важна је како би се спрјечила пролонгирана хипотензија и тиме узроковала фетална брадикардија и ацидемија [15]. Лијечи се на начин да се родиља поставља у лијеви бочни положај како би се спрјечила аортокавална компресија. Жељени тлак може се постићи и брзом примјеном болуса интравенских кристалоида (500 до 1000 mL) уз

administration. Incidence of this side effect can be reduced using ondansetron in prophylactic dose. Other drugs that can help in reducing nausea and vomiting after opioid administration are metoclopramide, dexamethasone or transdermal scopolamine [12].

The most common complications of neuraxial analgesia are inadequate analgesia, local anesthetic systemic toxicity (LAST), postdural puncture headache, nerve damage, and infection.

Inadequate analgesia is defined as inadequate analgesia or no sensory block at any time following the procedure after adequate dosing of medications applied by aseptic method to the appropriate site. Incidence of this complications can depend on patient factors like obesity, anatomic or postsurgical spine abnormalities, skills of the anesthesiologist, the specific neuraxial technique, and technical factors. Local anesthetic systemic toxicity most commonly occurs after inadvertent injection of high volume of a high concentration of local anesthetic into an epidural vein. Primary affects central nervous system and cardiovascular system and can be fatal. Postdural puncture headache is a type of headache that worsens when woman sits or stands. It occurs because of leakage of cerebrospinal fluid through a dural puncture. Usually occurs after spinal anesthesia or after unintentional dural puncture with an epidural needle [16]. It is treated by aseptically drawn a sample of the patient's own blood into the epidural space to form a clot over the dural defect. It is called *epidural blood patch*. The incidence varies worldwide; pregnant women with low body mass index (BMI) are at highest risk [16]. Nerve damage usually occurs because of rigidity of epidural catheters, so nerve roots may be injured during epidural analgesia. Another cause can be too deeply administered catheter that can compress a nerve root. This complication is not very usual and the incidence of permanent nerve damage following neuraxial damage is 1,2 in 100 000 [15]. Infrequent complications after neuraxial techniques can be epidural abscess and meningitis. Abscess formation is more frequent after spinal technique than after an epidural procedure [16].

примјену вазоактивних лијекова попут фенилефрина. Уз хипотензију честа нежељена реакција је и сврбеж те мучнина и повраћање. Сврбеж је посљедица примјене опиоидних аналетика особито у цереброспинални простор уз нешто мању инциденцију код епидуралне апликације лијекова. Лијечи се примјеном опиоидних антагониста налоксона и налтрексона. Мучнина и повраћање се јављају као посљедица самог порођаја, хипотензије те аплицираних опиоида. Инциденција се може смањити профилактичком примјеном ондансетрона. У лијечењу симптома помажу и венски аплицирани метоклопрамид те дексаметазон, као и трансдермално примјењени скополамин [16].

Најчешће компликације неурооксијалне аналезије јесу: незадовољавајућа аналезија, суставна токсичност локалног анестетика, послијепункцијска главобоља, оштећење живца и инфекција.

Незадовољавајућа аналезија се дефинира као разина аналезије недовољна да би се постигао сензорни блок настала након апликације адекватних доза лијекова на адекватном мјесту. Инциденција овиси о самим карактеристикама труднице попут тјелесне масе, анатомских или постоперацијских абнормалности краљезнице, вјештини самог анестезиолога, примјењеној методи и потенцијалним ограничавајућим техничким потешкоћама. Суставна токсичност локалног анестетика углавном настаје као посљедица акциденталне апликације високих концентрација и волумена локалног анестетика у епидуралну вену. Примарно захваћа цереброваскуларни те кардиоваскуларни сустав уз могући фатални исход. Послијепункцијска главобоља је главобоља која се појачава приликом промјене положаја труднице, особито заузимањем сједећег положаја или устајањем. Настаје као посљедица изласка цереброспиналне текућине кроз дефект дуре настао као посљедица спиналног блока или ненамјерне пункције дуре тијеком извођења епидуралног блока [16]. Третира се апликацијом пацијентове властите крви на подручје дуралног дефекта гђе се ствара заштитни угрушак (енгл. *epidural blood patch*). Већој појавности ове

2. DISCUSSION

The pain that woman experience during childbirth is usually described as the most painful and unpleasant experience in life. Since ancient times, there are opposing opinions about whether or not make labor and delivery a pain-free. Some people believe that delivery is a natural process, and there is no need to make labor and delivery pain-free. On the other side, there is an opinion that a woman during childbirth should not suffer and the labour and delivery must be painless. The development of medicine, the understanding of the physiology of pain, the neurophysiologic characteristics of the woman in labor and the development of many methods that made a delivery a pain-free experience, contributed to the opinion that delivery must be painless. An additional argument is that the painless delivery results in a number of positive physiological effects on woman and on fetus. Pain causes the release of many mediators that can lead to different adverse effects on woman and fetus. During labor and delivery, elevated levels of corticotropin, cortisol, β endorphin, and adrenaline can be released and cause a series of stress responses in woman that are manifested as hypertension, tachycardia, hyperventilation, respiratory alkalosis, reduction of uteroplacental flow, all with negative impact on fetus [8]. Furthermore, studies have shown that women whose delivery was pain-free had a lower incidence of psychological disorders after childbirth.

Today, analgesia has become an integral part of the labor, and in 2001, a World Health Organization brought a Declaration in which it was emphasized that every woman has the right for painless labour and delivery.

Nowadays, there are numerous nonpharmacological and pharmacological methods of pain management during labor and delivery. The choice of method depends on its availability, desire of woman, indications, stage of labor, skills, and education needed for proper performance of a particular method. Nonpharmacological methods have proven to be more safe for both woman and fetus, but are often insufficient to achieve appropriate analgesia, and

компликације изложеније су жене с малим индексом тјелесне тежине [16]. Оштећење живца најчешће настаје као посљедица ригидности самог епидуралног катетера или његовом предубоком администрацијом чиме може доћи до компресије спиналног живца. Ријетка је компликација чија се инциденција трајног оштећења живца креће 1,2 на 100.000 људи [15]. Ријетко као посљедица извођења неуроаксијане технике може бити настанак епидуралног апсцеса и менингитиса. Апсцес је чешћи након извођења спиналног у односу на епидурални блок [16].

2. РАСПРАВА

Бол које жене доживљавају тијekom порођаја описују као најболније и најнеугодније искуство у животу. Још од давних времена па до данас постоје супротна мишљења о томе треба ли обезболити пород. Једни су мишљења да је пород природан процес та да га као таквог треба прихватити и не обезболити, други се пак залажу да жена тијekom порођаја не треба патити, те да пород треба обезболити. Мишљењу да пород треба обезболити придонио је развој медицине, разумијевање физиологије боли, неурофизиолошких особина родиља те развоја бројних метода обезбољавања порођаја. Додатни аргумент да пород треба обезболити је опажање да уклањање боли тијekom порођаја доводи до бројних позитивних физиолошких учинака код родиље и фетуса. Наиме, порођајна бол доводи до лучења и ослобађања бројних посредника који могу резултирати неповољних учинцима на родиљу и дијете. Тијekom порођаја ослобађају се повишене разине кортикотропина, кортизола, β ендорфина и адреналина који могу узроковати низ стресних одговора у родиље које се очитују као хипертензија, тахикардија, хипервентилација, респирацијска алкалоза, смањење утреоплацентарног протока те негативног утјецаја на фетус [8]. Надаље, истраживања су показала да су жене којима је пород био обезбољен имале мању инциденцију психолошких

therefore pharmacological methods are often applied. The most effective analgesic method is neuraxial analgesia, with a special emphasis on epidural analgesia. Clinical study conducted by Ramin et al. [17], compared the effectiveness of regional analgesia with systemic application of opioids, and epidural analgesia has shown that it has led to better analgesia and greater maternal satisfaction. However, there are studies that have shown that epidural analgesia during delivery can lead to significantly higher incidence of instrumental or cesarean delivery [18] [19]. There is a problem in the interpretation of these studies because it has been shown that women who had uncomplicated labor and delivery, did not require epidural analgesia and this can be a main reason for a smaller number of indications for performing cesarean delivery. In contrast, studies of Raman et al. [17], in which the influence of epidural analgesia and systemic analgesia on labor were compared, did not show a higher incidence of the cesarean delivery in women that received epidural analgesia. During labor, application time of epidural analgesia is also important. It has been shown that epidural analgesia do not prolong the first stage of labor, but continuous application during second stage can prolong the labor, and increase the possibility for instrumental or cesarean delivery. On the other hand, if epidural analgesia is applied too soon during labor when the cervical orifice is not yet dilated at least three to four centimeters, the incidence for dystocia and cesarean delivery is higher [16]. This results must be interpreted with caution in view of the unevenness of the study.

In recent times, most women want some method for making a delivery a pain-free experience. The emphasis is on the epidural analgesia due to the availability of information. However, the women should be informed by professionals. They should be introduced to all the benefits and possible complications of the desired and available methods for pain-free delivery. Also, there is a certain number of women who have a negative opinion of the pain-free delivery because they believe that labor is a natural procedure, and that woman must suffer. Based on

поремећаја након порода.

Данас је аналгезија постала саставни дио порода те је 2001. године донесена декларација Свјетске здравствене организације у којој је истакнуто да свака жена има право на безболан пород.

Данас постоје бројне нефармаколошке и фармаколошке методе олакшавања боли. Који ће методу родиља одабрати овиси о њезиној доступности, жељи родиље, фази порода, вјештини и едуцираности извођењу поједине методе обезбољавања порода те индикацијама. Нефармаколошке методе су се показале сигурније за родиљу и фетус, но врло често нису dostatне у постизању прикладне аналгезије те се често примјењују фармаколошке методе. Од свих метода обезбољавања порода најучинковитије су методе неуроаксијалне аналгезије, особито епидурална аналгезија. У клиничкој студији које су провели Рамин и сурадници [17] успоређивана је учинковитост регионалне аналгезије са суставном примјеном опијата и опиоида те је показано да је епидурална аналгезија довела до боље аналгезије и већег задовољства родиља. Међутим, постоје студије које су показале да епидурална аналгезија тијekom порода може довести до значајно веће учесталости продуљења порода те довршења порода инструменталним путем или царским резом [18, 19]. Међутим, постоји проблем у интерпретацији ових студија јер се показало да родиље, које су имале некомплицирани пород, нису тражиле епидуралну аналгезију па ово може бити разлог мањег броја индикација за извођење царског реза. Супротном томе, истраживања Рамана и сурадника [17] који су успоређивали утјецај епидуралне аналгезије и суставне аналгезије нису показали већу учесталост царског реза у родиља које су примиле епидуралну аналгезију. Важно је и вријеме апликације епидуралне аналгезије тијekom порода. Показало се да епидурална аналгезија не продуљује прву фазу порода, међутим њезина континуирана примјена тијekom друге фазе порода може га продужити те повећати могућност инструменталнога довршења порода и царског реза. С друге стране, ако се епидурална аналгезија примијени прерано тијekom

this attitude, it is necessary to familiarize every woman with all available methods of pain relief during labour and delivery.

3. CONCLUSION

The possibility of safe, effective pain relief during labour has become a standard in current obstetric medicine worldwide. Even though many labour pain relief methods exist, the most commonly used method is neuraxial analgesia, especially epidural analgesia. Each maternity hospital should have a variety of methods for pain-free delivery from which the woman can choose one. Every woman in labour should be informed on the possibility of labour pain relief which can be used, if she so desires, with the goal of making labour one of the most beautiful life experiences.

BIBLIOGRAPHY

1. dJ. Birnbach, SP. Gatt, S. Datta, *Textbook of Obstetric Anesthesia*, New York: Churchill Livingstone, pp. 143-209, 2000, <http://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1944770/06.06.2018>.
2. S. Labor, S. Maguire, *The Pain of Labour*, Rev Pain, Vol 2, pp. 15-19, 2008, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4589939/06.06.2018>.
3. CA. Wong, *Advances in labor analgesia*, Int J Womens Health, Vol. 1, pp. 139-154, 2009; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2971706/06.06.2018>.
4. SG. Sheyklo, S. Hajebrahimi, A. Moosavi, F. Pournaghi-Azar, S. Azami-Aghdash, M. Ghojzadeh M, *Effect of Entonox for pain management in labor: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Electron Physician, Vol 9, Nr 12, pp. 6002-6009, 2017, <http://www.e physician.ir/2017/6002.pdf/08.06.2018>.
5. J. Solek-Pastuszka, E. Zagrodnik-Ulan, R. Bohatyrewicz, Z. Celewicz Z, *Remifentanyl for labour pain relief*, Anaesthesiol Inensive Ther, Vol. 47, Nr. 1, pp. 82-86, 2015, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25751295/01.08.2018>.
6. ML. Meng, *Modern Neuraxial Anesthesia for Labor and Delivery*,

порода када цервикално ушће још није дилатирано барем три до четири центиметра расте инциденција дисточије и довршења порода царским резом [16]. Но ове резултате ваља с опрезом интерпретирати с обзиром на неуједначеност студија.

У новије доба, већина родиља желе примјену неке од метода обезбољавања порода, особито епидуралну аналезију с обзиром на доступност информација. Међутим, родиље би требале бити информисане од стране стручних особа. Такођер, родиље треба упознати са свим предностима и могућим компликацијама жељене и доступне методе обезбољавања порода. Такођер, постоји одређени број жена које имају негативно мишљење о обезбољавању порода јер сматрају да је пород природна појава и да бол треба трпјети. С обзиром на овакав став потребно је сваку родиљу упознати са свим доступним методама ублажавања боли при порођу.

3. ЗАКЉУЧАК

Могућност сигурног и учинковитог обезбољења порода постало је стандард данашње опстетричке медицине широм свијета. Иако постоје бројне методе обезбољавања порода, најчешће примјењена је метода неурооксијалног обезбољења порода, особито епидурална аналезија. Свако родилиште би требало имати могућност одабира различитих метода обезбољавања порода, те би сваку родиљу требало информисати о могућност њихове примјене ако она то жели с циљем да родиља доживи пород својега дјетета као једно од најљепших животних искустава.

ЛИТЕРАТУРА

1. dJ. Birnbach, SP. Gatt, S. Datta, *Textbook of Obstetric Anesthesia*, New York: Churchill Livingstone, pp. 143-209, 2000, <http://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1944770/06.06.2018>.
2. S. Labor, S. Maguire, *The Pain of Labour*, Rev Pain, Vol 2, pp.

- Version 1. F1000Res, Vol .6, pp. 1211, 2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5531153/03.08.2018>.
7. RA. Toledano, DL. Hepner, M. Crowley, *Neuraxial analgesia for labor and delivery (including instrumented delivery)*, <https://www.uptodate.com/contents/neuraxial-analgesia-for-labor-and-delivery-including-instrumented-delivery#H3281208937/08.06.2018>.
 8. BL. Leighton, SH. Halpern SH, *The effects of epidural analgesia on labor, maternal, and neonatal outcomes: A systematic review*. Am J Obstet Gynecol, Vol. 186, pp. S69-S77, 2002, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12011873/01.08.2018>.
 9. M. Silva, SH. Halpern SH, *Epidural analgesia for labor: Current techniques*, Local Reg Anesth, Vol. 3, pp. 143-153, 2010, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3417963/01.08.2018>.
 10. PD. Fettes, CS. Moore, JB. Whiteside, GA. McLeod , JA. W, *Intermittent vs continuous administration of epidural ropivacaine with fentanyl for analgesia during labor*. Br J Anaesth, Vol. 97, Nr. 3, pp. 359-364, 2006, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16849382/03.08.2018>.
 11. ES Cohen, JY. Yeh, ET. Riley, TM Vogel, *Walking with Labor Epidural Analgesia: The impact of Bupivacaine Concentracion and a Lidocaine-Epinephrine Test Dose*, Anesthesiology, Vol 92, Nr. 2, pp. 397-392, 2000, <http://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=194597/01.08.2018>.
 12. T. AbdElBarr, NA. Elshalakany, YM. Shafik, *Single dose spinal analgesia: Is it a good alternative to epidural analgesia in controlling labour pain?* Egyptian J Anaesth, Vol. 30, Nr. 3, pp. 241-246, 2014, https://www.researchgate.net/publication/260483358_Single_dose_spinal_analgesia_Is_it_a_good_alternative_to_epidural_analgesia_in_controlling_labour_pain/01.08.2018.
 13. T. Anabah, A. Olufolabi, J. Boyd, R. George, *Low-dose spinal anaesthesia provides effective labour analgesia and does not limit ambulation*. South African J Anaesth Anal, Vol. 21, Nr. 1, pp. 19-22, 2015, <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/22201181.2015.1013322/01.08.2018>.
 14. SW. Simmons, N. Taghizadeh, AT. Dennis, D. Hughes, AM. Cyna, *Combined spinal-epidural versus epidural analgesia in labour*, Cochrane Database of Systematic Reviews Vol. 10, Nr. CD003401, 2012, <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003401.pub3/pdf/abstract/02.08.2018>.
 15. GJ. Grant, DL. Hepner DL, M. Crowley, *Adverse effects of neuraxial analgesia and anesthesia for obstetrics*, <https://www.uptodate.com/contents/adverse-effects-of-neuraxial-analgesia-and-anesthesia-for-obstetrics/03.08.2018>.
 16. EN. Grant, W. Tao, M. Craig, D. McIntire, K. Leveno, *Neuraxial analgesia effects on labor progression: facts, fallacies, uncertainties, and the future*, BJOG, Vol. 122, Nr. 3, pp. 288–293, 2015, 15–19, 2008, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4589939/06.06.2018>.
 3. CA. Wong, *Advances in labor analgesia*, Int J Womens Health, Vol. 1, pp. 139–154, 2009; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2971706/06.06.2018>.
 4. SG. Sheyklo, S. Hajebrahami, A. Moosavi, F. Pournaghi-Azar, S. Azami-Aghdash, M. Ghojzadeh M, *Effect of Entonox for pain management in labor: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Electron Physician, Vol 9, Nr 12, pp. 6002–6009, 2017, <http://www.ephysician.ir/2017/6002.pdf/08.06.2018>.
 5. J. Solek-Pastuszka, E. Zagrodnik-Ulan, R. Bohatyrewicz, Z. Celewicz Z, *Remifentanyl for labour pain relief*, Anaesthesiol Inensive Ther, Vol. 47, Nr. 1, pp. 82-86, 2015, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25751295/01.08.2018>.
 6. ML. Meng, *Modern Neuraxial Anesthesia for Labor and Delivery*, Version 1. F1000Res, Vol .6, pp. 1211, 2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5531153/03.08.2018>.
 7. RA. Toledano, DL. Hepner, M. Crowley, *Neuraxial analgesia for labor and delivery (including instrumented delivery)*, <https://www.uptodate.com/contents/neuraxial-analgesia-for-labor-and-delivery-including-instrumented-delivery#H3281208937/08.06.2018>.
 8. BL. Leighton, SH. Halpern SH, *The effects of epidural analgesia on labor, maternal, and neonatal outcomes: A systematic review*. Am J Obstet Gynecol, Vol. 186, pp. S69-S77, 2002, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12011873/01.08.2018>.
 9. M. Silva, SH. Halpern SH, *Epidural analgesia for labor: Current techniques*, Local Reg Anesth, Vol. 3, pp. 143-153, 2010, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3417963/01.08.2018>.
 10. PD. Fettes, CS. Moore, JB. Whiteside, GA. McLeod , JA. W, *Intermittent vs continuous administration of epidural ropivacaine with fentanyl for analgesia during labor*. Br J Anaesth, Vol. 97, Nr. 3, pp. 359-364, 2006, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16849382/03.08.2018>.
 11. ES Cohen, JY. Yeh, ET. Riley, TM Vogel, *Walking with Labor Epidural Analgesia: The impact of Bupivacaine Concentracion and a Lidocaine-Epinephrine Test Dose*, Anesthesiology, Vol 92, Nr. 2, pp. 397-392, 2000, <http://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=194597/01.08.2018>.
 12. T. AbdElBarr, NA. Elshalakany, YM. Shafik, *Single dose spinal analgesia: Is it a good alternative to epidural analgesia in controlling labour pain?* Egyptian J Anaesth, Vol. 30, Nr. 3, pp. 241-246, 2014, https://www.researchgate.net/publication/260483358_Single_dose_spinal_analgesia_Is_it_a_good_alternative_to_epidural_analgesia_in_controlling_labour_pain/01.08.2018.
 13. T. Anabah, A. Olufolabi, J. Boyd, R. George, *Low-dose spinal*

17. SM. Ramin, DR. Gambling, MJ. Lucas, KS. Sharma, JE. Sidawi, KJ. Leveno, *Randomized trial of epidural versus intravenous analgesia during labor*, *Obstet Gynecol*, Vol. 86, Nr. 5, pp. 783-789, 1995,
18. H. Jung, KH .Kwak, *Neuraxial analgesia: a review of its effects on the outcome and duration of labor*, *Korean J Anesthesiol*, Vol. 65, Nr. 5, pp. 379–384, 2013, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3866332/01.08.2018>.
19. SH. Halpern, FW. Abdallah, *Effect of labor analgesia on labor outcome*, *Curr Opin Anaesthesiol*, Vol. 23, Nr 3, pp. 317-322, 2010, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20224384/01.08.2018>.
14. SW. Simmons, N. Taghizadeh, AT. Dennis, D. Hughes, AM. Cyna, *Combined spinal-epidural versus epidural analgesia in labour*, *Cochrane Database of Systematic Reviews* Vol. 10, Nr. CD003401, 2012, <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003401.pub3/pdf/abstract/02.08.2018>.
15. GJ. Grant, DL. Hepner DL, M. Crowely, *Adverse effects of neuraxial analgesia and anesthesia for obstetrics*, <https://www.uptodate.com/contents/adverse-effects-of-neuraxial-analgesia-and-anesthesia-for-obstetrics/03.08.2018>.
16. EN. Grant, W. Tao, M. Craig, D. McIntire, K. Leveno, *Neuraxial analgesia effects on labor progression: facts, fallacies, uncertainties, and the future*, *BJOG*, Vol. 122, Nr. 3, pp. 288–293, 2015.
17. SM. Ramin, DR. Gambling, MJ. Lucas, KS. Sharma, JE. Sidawi, KJ. Leveno, *Randomized trial of epidural versus intravenous analgesia during labor*, *Obstet Gynecol*, Vol. 86, Nr. 5, pp. 783-789, 1995,
18. H. Jung, KH .Kwak, *Neuraxial analgesia: a review of its effects on the outcome and duration of labor*, *Korean J Anesthesiol*, Vol. 65, Nr. 5, pp. 379–384, 2013, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3866332/01.08.2018>.
19. SH. Halpern, FW. Abdallah, *Effect of labor analgesia on labor outcome*, *Curr Opin Anaesthesiol*, Vol. 23, Nr 3, pp. 317-322, 2010, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20224384/01.08.2018>.



ДВЕ СТОТИНЕ ЛИЦА ГЛАВОБОЉЕ

TWO HUNDRED FACES OF HEADACHE

Јасна Зидверц-Трајковић*
Jasna Zidverc-Trajković*

- * Клиника за неурологију Клиничког центра Србије и Медицински факултет Универзитета у Београду
- * Neurology Clinic Clinical Center of Serbia and Faculty of Medicine University of Belgrade, jzidverc@gmail.com

АБСТРАКТ

Headache is one of the most common complaints with significant influence on global public health, especially on patient's quality of life and financial resources of society. Comprehensive and systematic classification helps to evaluate and treat this disorder, provide higher precision to epidemiological studies and clinical research. Nowadays, the International Classification of Headache Disorders, due to uniform terminology and precise diagnostic criteria, is considered to be standard tool for establishing diagnosis of headaches. This document is equally intended for research and clinical practice. It represents the summary of all knowledge about headaches. According to the Classification, there are more than 200 different headache types, and for each of them explicit diagnostic criteria are listed. Revisions of Classification demonstrate contribution of basic and clinical researches of the topic to better understanding of pathophysiology of headaches and nociception in general. Classification consists of three parts. Primary headache disorders are placed in the first part, secondary (symptomatic) headaches are in second, and painful cranial neuropathies, other facial pain, as well

САЖЕТАК

Главобоља је једна од најчешћих тегоба са значајним утицајем на глобално здравље становништва, а посебно на квалитет живота оболелог и економске ресурсе друштва. Свеобухватна и ситематична класификација помаже у евалуацији и терапији овог поремећаја, обезбеђује већу прецизност епидемиолошким студијама и клиничким истраживањима. Данас се Међународна класификација главобоља, због јединствене терминологије и прецизних дијагностичких критеријума, сматра стандардом у дијагностици главобоља. Овај документ је подједнако намењен истраживању и клиничкој пракси, и представља збир свих досадашњих сазнања на тему главобоља. Према Класификацији, разликује се преко 200 различитих типова главобоља и за сваки од ових ентитета су наведени експлицитни дијагностички критеријуми. Ревизије Класификације главобоља показују допринос базичних и клиничких истраживања из ове области бољем разумевању патофизиологије главобоља и ноцицепције уопште. Класификација је састављена од три дела. У првом делу се налазе примарне главобоље, у другом секундарне (симптоматске), а у трећем болне

as other headaches are in the third part. List of all headache disorders that are mentioned in Classification according to code numbers and instructions how to use Classification precede to these parts. Previously used terms, description of entity, diagnostic criteria with notes, comments and bibliography are written for every entity. Such exhaustive description of each entity enables the use of the Classification as a textbook. Appendix, alphabetical list of used terms and index are at the end of Classification. Decades of systematic basic and clinical researches, as well as persistent work on Classification established headaches from being one of the worst-classified neurological diseases to being the best. The fourth new edition of Classification is expected within ten years with new scientific results from this topic.

Key words: headache, classification, pain, neurology

кранијалне неуропатије, остали болови лица и остале главобоље. Овим деловима претходи листа свих главобоља које су наведене у Класификацији премакодном броју Класификације, као и упутство за коришћење Класификације. За сваки ентитет у класификацију се наведени раније коришћени термини, опис ентитета, дијагностички критеријуми са напоменама. Коментари и коришћена литература. Овако исцрпан опис сваког ентитета омогућава да се Класификација користи као уџбеник. На крају Класификације се налази додаток, абецедна листа дефиниција термина и индекс. Деценије систематичних базичних и клиничких истраживања, као и упоран рад на Класификацији довеле су до тога да се главобоље од најлошијих постале најбоље класификован неуролошки ентитет. Ново, четврто издање Класификације се очекује за десетак година са новим резултатима истраживања из ове области.

Кључне речи: главобоља, класификација, бол, неурологија

1. INTRODUCTION

Headache is very frequent complain. Estimation of one-year headaches' prevalence demonstrates that headaches occur in more than a half inhabitants in Europe, somewhat more prevalent in females than males [1]. Similar prevalence is estimated in children and adolescents, and slightly lower, about 36% in older people. Total life-time prevalence of headaches in adults in Europe is estimated on even 77% [1]. This is one of the most frequent complains with significant effect on global health of population, and particularly on quality of patient's life and financial resources of society [2].

Comprehensive and systematic classification helps to evaluate and treat this disorder, provide higher precision to epidemiological studies and clinical research. Trials of headache classification dates from ancient era and continue through 20th century with numerous authors who proposed different schemas of classification [3]. Classification that we use nowadays was published for the first time in 1988, and then revised periodically according to the new scientific knowledge on the topic.

Nowadays the International Classification of Headache Disorders (ICHD), due to uniform terminology and precise diagnostic criteria, is considered as standard tool for establishing the diagnosis of headache [4]. This document is equally intended for research and clinical practice. It represents the summary of all knowledge about headaches. According to Classification, there are more than 200 different headache types, and for each of them explicit diagnostic criteria are listed.

2.1. HISTORY OF HEADACHE CLASSIFICATION

Taxonomy of headaches was uneven for long period of time, and, practically, until the end of the last century based on empirical diagnostic opinions.

According to data from literature, the first headache classification originates from Aretaeus who lived in

1. Увод

Главобоља је веома честа тегоба. Процена годишње преваленције главобоља показује да се главобоља јавља код више од половине становника Европе, нешто чешће код жена у поређењу са мушкарцима [1]. Слична учесталост је процењена код деце и младих, а нешто нижа, око 36%, код старијих особа. Укупна животна преваленција главобоља код одраслих у Европи се процењује на чак 77% [1]. Ово је једна од најчешћих тегоба са значајним утицајем на глобално здравље становништва, а посебно на квалитет живота оболелог и економске ресурсе друштва [2].

Свеобухватна и систематична класификација помаже у евалуацији и терапији овог поремећаја, обезбеђује већу прецизност епидемиолошким студијама и клиничким истраживањима. Покушаји класификације потичу још из античког доба и настављају се током 20. века од стране бројних аутора који предлажу различите шеме класификације [3]. Класификација коју данас примењујемо је први пут публикована 1988. године, а затим, периодично ревидирана према новим научним сазнањим из ове области.

Данас се Међународна класификација главобоља (*International Headache Classification, ICHD*), због јединствене терминологије и прецизних дијагностичких критеријума, сматра стандардом у дијагностици главобоља [4]. Овај документ је подједнако намењен истраживању и клиничкој пракси, и представља збир свих досадшњих сазнања на тему главобоља. Према Класификацији, разликује се преко 200 различитих типова главобоље и за сваки од ових ентитета су наведени експлицитни дијагностички критеријуми.

2.1. ИСТОРИЈАТ КЛАСИФИКАЦИЈЕ ГЛАВОБОЉА

Таксономија главобоља је дуго била неуједначена, и практично све до краја прошлог века заснована на искуственим дијагностичким ставовима.

Cappadocia in the first century of the AD. This famous ancient Greek physician divided headaches into two groups with the first labeled as *Cephalea* that implies chronic, frequent, severe and long-lasting headache, and the second as *Cephalalgia* that is less frequent and mild when compared with the previous [3].

In 1672, famous anatomist and English physician Thomas Willis considered that classification of headaches is pointless due to diverse nature of the disorder. He described headache as "... out or in skull, universal or partial; short-lasting, continual or intermittent; inconstant or undetermined; forward, backward or lateralized and occasional or permanent...".

In 1962, the National Institute for Health gave the task to six well-known neurologists - Arnold Friedman, Knox Finley, John Graham, Charles Kunkle, Adrian Ostfeld and Harold Wolff to "...finally make an order in headaches...". According to the then contemporary knowledge, this classification grouped as vascular headaches several migraine types and cluster headache, separated muscle-contraction headache, headache of nasal vasomotor reaction and traction headache, differentiated crania neuritis from cranial neuralgias. In the Classification migraine was defined as "recurrent attacks of headache with broad range of intensity, frequency and duration. Attacks are usually lateralized at onset, often associated with anorexia, and sometimes with nausea and vomiting, some of them are preceded or associated with sensitive, motor or mood disorders and usually is familiar..." [5]. Imprecise headache definitions enabled different individual interpretations and led to limited utilization of the Classification that was never internationally accepted and was not implemented in clinical practice [6].

In 1981, the International Headache Society was established, and in 1985 the Headache Classification Committee was started consisting of 12 members and lead by Danish researcher Jes Olesen. In 1988. the Committee published the first extensive headache classification with operational diagnostic criteria [7]. The difference between hierarchically organized 165 headache diagnoses was

Према литературним подацима прва класификација потиче од Аретеја (Aretaeus) који је живео у Кападокији у првом веку Нове ере. Овај чувени антички грчки лекар дели главобољу у две групе где прву означава као *Cephalea* што подразумева хроничну, честу, жестоку и дуготрајну главобољу, а другу као *Cephalalgia* која је у поређењу са претходном ређа и блажа [3].

Познати анатом и енглески лекар Томас Вилис (Thomas Willis) 1672. године сматра класификацију главобоља беспредметном због разнолике природе овог поремећаја и наводи да је главобоља „... унутар или ван лобање, универзална или делимична; кратка, континуирана или интермитентна; нестална или неодпеђена; напред, позади или са стране и повремена или стална...“

Године 1962. Национални Институт за здравље Америке окупља шест познатих неуролога – Арнолда Фридмана (Arnold Friedman), Нокса Финлија (Knox Finley), Џона Грахама (John Graham), Чарлса Канкла (Charles Kunkle), Адријана Остфилда (Adrian Ostfeld) и Харолда Волфа (Harold Wolff), са задатком да „...коначно направе ред у главобољама...“ Према тада постојећем знању, ова класификација је у групу васкуларних главобоља сврстала неколико типова мигрене и кластер главобољу, издвојила главобољу мишићне контракције, назалне вазомоторне реакције и тракциону главобољу, разликовала кранијалне неуритисе од кранијалних неуралгија. Према овој класификацији мигрена је дефинисана као „...рекурентни напади главобоље који широко варирају у интензитету, учесталости и трајању. Напади су обично једностранни на настанку, често удружени са анорексијом, и понекад са мучнином и повраћањем, неким претходи или су удружени са израженим сензитивним и моторним поремећајима или променама расположења и често је фамилијарна...“ [5]. Ове недовољно прецизне дефиниције главобоља су омогућавале различите индивидуалне интерпретације и довеле до ограничене примене ове класификације која није била међународно прихваћена, нити примењивана у пракси [6].

Године 1981. формирано је Међународно друштво за главобоље (International Headache Society), а 1985.

given on 96 pages. The Classification was immediately accepted by all national headache societies, the World Health Organization and the International Federation of Neurologic Societies. It was translated into 22 languages and very soon entered everyday clinical practice and research. Operational diagnostic criteria of Classification ensure implementation of global scientific researches with cohorts of patients that could be compared. Similar to the Classification from 1962, migraine was divided, but that time on scientific ground, into migraine without aura, previously termed "common migraine" and migraine without aura that was previously labeled as "classic migraine". The most important foundation for difference of two migraine entities was given by discovery of wave of oligemia during aura that continue through beginning of headache phase while the regional blood flow stay unchanged during the whole attack of migraine without aura [8]. The Classification was applied in numerous clinical studies with sumatriptan, and then with other triptans, that provided significant contribution to contemporary knowledge of pathophysiology of migraine [9].

The second revision of the Classification (ICHD-II) was published in 2004 [10]. Fifteen working groups consisting of 3-10 international experts in headache field were working on the Classification. The difference between hierarchically organized on three or four levels 194 headache diagnoses was given on 160 pages. All headaches were divided into three main categories: type, subtype and subform. Codes of International Disease Classification (ICD-10) were added to headache codes. While the first edition was mainly based on opinion of experts, the scientific results in headache field were available for the second. When compared to the previous Classification, the most important changes were made in migraine with aura group. Typical aura could be followed by headache with migraine features, with headache without migraine features or could be without headache at all. Sporadic hemiplegic migraine was recognized as a new subtype of migraine, and chronic migraine as the

почиње са радом Комитет за класификацију главобоља (Headache Classification Committee) који броји 12 чланова на челу са Данским истраживачем Јесом Олесеном (Jes Olesen). Комитет 1988. године публикује прву екстензивну класификацију главобоља са оперативним дијагностичким критеријумима [7]. На 96 страна Класификација разликује 165 дијагноза главобоља које су хијерархијски организоване. Ова Класификација је одмах прихваћена од свих националних друштава за главобоље, Светске здравствене организације и Међународне федерације неуролога. Преведена је на 22 језика и веома брзо улази у свакодневну клиничку праксу и истраживања. Оперативни дијагностички критеријуми Класификације су обезбедили спровођење глобалних научних истраживања са популацијама болесника које су се могле поредити. Слично Класификацији из 1962. године, мигрена је подељена, али овога пута на научној основи, на мигрену без ауре која је раније називана „обична мигрена“ и мигрену са ауром која је претходно означавана као „класична мигрена“. Најзначајнију подлогу разликовању ова два ентитета мигрене дало је сазнање да током ауре постоји талас олигемије који се одржава и на почетку фазе главобоље, док је регионални крвни проток неизмењен током читавог напада мигрене без ауре [8]. Ова Класификација је примењивана у бројним екстензивним клиничким истраживањима суматриптана, а затим и осталих триптана, што је дало значајан допринос савременом разумевању патофизиологије мигрене [9].

Друга ревидирана верзија класификације (ICHD-II) објављена је 2004. године [10]. У изради ове Класификације учествовало је 15 радних група са по 3-10 међународних експерата у области главобоља. На 160 страна Класификација разликује 194 дијагнозе главобоља које су хијерархијски класификоване на три или четири нивоа и подељене у три главне категорије: тип, подтип и субформа главобоље. Кодовима главобоља додати су кодови Међународне класификације болести (МКБ-10). Док се прво издање великим делом заснивало на мишљењу експерата, за друго издање на располагању су били резултати истраживања из области главобоља.

complication of migraine.

Criteria for chronic migraine were then revised in 2006 and led to acceptance of broader concept of the disorder [11]. In the revision of the Classification some new entities of primary headache disorders were introduced such as hypnic headache, thunderclap headache and hemicrania continua; and secondary, such as medication overuse headache, headache attributed to disorders of homeostasis and attributed to psychiatric disorders. Stronger connection between symptomatic headache and causative disorder was enabled by results of research in period between two revisions of Classification [10].

The next, third revision (ICHD-III beta) [12] was published in 2013. Number of working groups was 18 each consisting of 7-12 experts. More than 200 different headache diagnoses were given on 180 pages. In 2014 National Headache Society of Serbia (Национално Удружење за Главобоље Србије, НУГС) translated and published this edition into Serbian language [13]. The edition is beta version of Classification with recommendation to test in clinical practice proposed diagnostic criteria for some headache entities such as migraine with aura, cluster headache, idiopathic intracranial hypertension and trigeminal neuralgia. It was demonstrated that alternative criteria for migraine with aura are superior for differentiation from transitory ischemic attack when compared with criteria that was given in the main body of the Classification [14]. Two additional autonomic phenomena, facial flushing and sensation of ear fullness, are proposed as criteria for cluster headache. Clinical testing, meanwhile, demonstrated that introduction of these phenomena into criteria for establishing the diagnosis of cluster headache did not improve diagnostic discrimination [15]. The new scientific knowledge is implemented in definitive third revision of the Classification (ICHD-III) [16].

New diagnostic criteria for rare headache disorders such as primary cough headache, exercise headache and associated with sexual activity, thunderclap headache, stabbing, nummular, hypnic and new daily persistent

Најзначајније промене, у односу на претходно издање, одиграле су се у групи мигрене са ауром где је назначено да типична аура може да буде праћена главобољом са одликама мигрене, затим, главобољом која нема одлике мигрене или да уопште не буде праћена главобољом. Као нови подтип мигрене са ауром препозната је спорадична хемиплегична мигрена, а као компликација мигрене хронична мигрена. Критеријуми за хроничну мигрену су затим ревидирани 2006. године што је допринело прихватању ширег концепта овог поремећаја [11]. У овој верзији Класификације уведени су нови ентитети примарних главобоља као што су главобоља спавања, главобоља удара грома и *hemicrania continua*; и секундарних као што су главобоља прекомерне употребе лекова, главобоље које се приписују поремећајима хомеостазе и оне које се приписују психијатријским поремећајима. Резултати истраживања из периода између два издања Класификације су омогућили да се у ICHD-II успостави чвршћа повезаност симптоматске главобоље са узрочним поремећајем [10].

Следећа, трећа ревизија (*ICHD-III beta*) [12] објављена је 2013. године. Ова ревизија је резултат рада 18 радних група од којих је свака окупила 7-12 експерата који на 180 страна наводе преко 200 различитих дијагноза главобоља. Национално удружење за главобоље Србије (НУГС) 2014. године превело је и публиковало ово издање Класификације на српском језику [13]. Ово издање Класификације је бета верзија Класификације са препоруком да се у клиничкој пракси тестирају ревидирани критеријуми за неке ентитете главобоља као што је мигрена са ауром, кластер главобоља, идиопатска интракранијална хипертензија и тригеминална неуралгија. Па је тако показано да се алтернативни критеријуми за мигрену са ауром сензитивнији за разликовање овог ентитета од транзиторног исхемијског напада у поређењу са критеријумима који су понуђени у главном тексту Класификације [14]. Два додатна аутономна феномена, црвенило лица и осећај испуњености ува, предложена су у критеријумима за кластер главобољу. Клиничко тестирање је, међутим, показало да увођење ових феномена у

headache are listed and revised according to new data in ICHD-III. Among symptomatic headaches, new entity is introduced – headache attributed to reversible cerebral vasoconstriction syndrome that is manifested by repetitive thunderclap headaches [17]. Beside acute, the term persistent is added for headaches attributed to arterial dissection or ischemic stroke. Revised criteria for headaches attributed to disturbances of cerebrospinal fluid. The diagnosis of medication overuse headache is significantly improved. This headache is the third most common headache in adults with prevalence of 2% in general population [18]. For the first time the new entity - headache attributed to aeroplane travel, severe headache that commonly occurs during descent and fast disappear after landing, is presented [19].

Decades of systematic basic and clinical researches, as well as persistent work on the Classification established headaches from being one of the worst-classified neurological diseases to being the best. The fourth new edition of Classification is expected within ten years with new scientific results on this topic.

2. 2 STRUCTURE OF INTERNATIONAL HEADACHE CLASSIFICATION

the classification consists of three parts. Primary headaches are in the first, secondary (symptomatic) are in second and painful lesions of the cranial nerves and other facial pain are in the third part. List of all headache disorders that are mentioned in the Classification according to code numbers and instructions how to use the Classification proceeds to these parts. Previously used terms, description of entity, diagnostic criteria with notes, comments and bibliography are written for every entity. Such exhaustive description of each entity enables the use of the Classification as a textbook. Appendix, alphabetical list of used terms and index are at the end of the Classification.

In the first part, primary headaches are listed – migraine, tension-type headache, cluster headache and

критеријуме за постављање дијагнозе кластер главобоље не доприноси дијагностичкој дискриминацији [15]. Ова нова научна сазнања су имплементирана у дефинитивну трећу ревизију Класификације (ICHD-III) [16].

У ICHD-III су наведени нови дијагностички критеријуми за ређе примарне главобоље као што су примарна главобоља кашља, физичког вежбања и удружена са сексуалном активношћу, главобоља удара грома, прободна, нумуларна, спавања и нова дневна перзистентна главобоља који су ревидирани на основу нових података. Међу симптоматске главобоље уведен је нови ентитет – главобоља која се приписује реверзибилном церебралном вазоконстрикторном синдрому који се манифестује понављаним главобољама удара грома [17]. Поред акутне, уведен је појам перзистентне главобоље која се приписује артеријској дисекцији или исхемијском можданом удару. Наведени су ревидирани критеријуми за главобоље које настају услед поремећаја притиска ликвора. Значајно је поједностављена дијагноза главобоље прекомерне употребе медикамената која је трећа по редоследу учесталости главобоља одраслих са преваленцијом од 2% у општој популацији [18]. Уведен је нови ентитет – главобоља која се приписује путовању авионом, јака главобоља која се обично јавља приликом спуштања и нестаје убрзо по слетању [19].

Деценије систематичних базичних и клиничких истраживања, као и упоран рад на класификацији довеле су до тога да су главобоље од најлошије постале најбоље класификован неуролошки ентитет. Ново, четврто издање Класификације се очекује за десетак година са новим резултатима истраживања из ове области.

2. 2 СТРУКТУРА МЕЂУНАРОДНЕ КЛАСИФИКАЦИЈЕ ГЛАВОБОЉА

Класификација је састављена од три дела. У првом делу се налазе примарне главобоље, у другом секундарне (симптоматске), а у трећем болне кранијалне неуропатије, остали болови лица и остале главобоље. Овим деловима претходи листа свих у Класификацији наве-

other trigeminal autonomic headaches, as well as other primary headache disorders. Diagnosis of primary headaches relay on symptoms obtained from patient's description of headache features. The most important of these features are: monthly frequency of attacks, intensity, quality, duration and localization of pain, as well as features associated with headache.

In the second part, secondary headaches are listed and coded from 5 to 12. There are headaches attributed to trauma or injury to the head and/or neck, to cranial and/or cervical vascular disorders, non-vascular intracranial disorders, a substance or its withdrawal, infection, disorders of homeostasis, facial pain attributed to disorder of the cranium, neck, eyes, ears, nose, sinuses, teeth, mouth or other facial or cervical structure, and attributed to psychiatric disorders. Diagnosis of secondary headaches relay on causative disorder.

In the third part, Chapter 13, painful cranial neuropathies and other causes of facial pain are placed with system of classification produced as result of consensus between the International Headache Society and the International Association for the Study of Pain (IASP). Although, presented nosology of painful lesions of cranial nerves did not demonstrate completely subtle differences between different entities, instead of omission of term that are accepted long time ago, the Classification applies them with detailed definition for differential diagnosis of types, subtypes and subforms of disorders. Trigeminal, intermediate, vagal and glossopharyngeal nerves with afferent fibers, together with upper cervical roots, convey nociceptive information through central paths to brainstem, and then in the parts of brain for nociceptive processing. Pathophysiology of pain is not known in details, meanwhile, it is considered that pain could be perceived in several different forms, probably due to a different neural pathophysiology. Pain originated from cranial nerves is divided, in the Classification, according to syndromology with difference between neuralgia and neuropathy based not only on clinical presentation, but also on different treatment approaches;

дених типова главобоља према кодном броју Класификације; као и упутство за коришћење Класификације. За сваки ентитет у Класификацију су наведени раније коришћени термини, опис ентитета, дијагностички критеријуми са напоменама, коментари и релевантна литература. Овако исцрпан опис сваког ентитета омогућава да се Класификација користи као уџбеник. На крају Класификације се налазе додаток (*Appendix*), абецедна листа дефиниција термина и индекс.

У првом поглављу су наведене примарне главобоље што обухвата мигрену, главобољу тензионог типа, кластер главобољу и друге тригеминалне аутономне цефалалгије, и остале примарне главобоље. Дијагноза примарних главобоља се заснива на симптомима, односно на опису особина главобоља од којих су значајни месечна учесталост главобоља, интензитет, квалитет, трајање и локализација бола, као и феномени удружени са главобољом.

У другом поглављу су секундарне главобоље, кодирани од 5 до 12, а обухватају главобоље које се приписују повреди главе и врата, кранијалним и цервикалним васкуларним поремећајима, неваскуларним интракранијалним поремећајима, употреби супстанци или апстиненцији, инфекцији, поремећајима хомеостазе, затим, поремећајима кранијума, врата, очију, ушију, носа, синуса, зуба, уста или осталих фацијалних или цервикалних структура, и психијатријским поремећајима. Дијагноза секундарних главобоља се заснива на узрочном поремећају.

У трећем делу, поглавље 13, налазе се болне кранијалне неуропатије и остали узроци бола лица са класификационим системом који је производ консензуса Међународног друштва за главобоље и Међународног удружења за изучавање бола (International Association for the Study of Pain, IASP). Постојећа нозологија болова кранијалних живаца одсликава у потпуности fine разлике међу ентитетима, међутим, уместо изостављања одавно прихваћених термина Класификација их примењује уз детаљну дефиницију за диференцијалну дијагнозу, типове, подтипове и субформе обољења. Тригеминални, интермедијусни, вагусни и глософарингеални

localization of lesion divided into central and peripheral neuropathic pain; as well as presumed etiology that could be classic, idiopathic and secondary. Classic neuralgia is consequence of neurovascular compression, and in that sense represents symptomatic form of the disorder. The term is still preserved because of specific treatment approach and, probably different pathophysiology [16].

Chapter 14 consists of headaches that are not classified in the Classification, as well as unspecified headaches. For some of these entities further investigations will surely provide the proper place in future Classifications. For some patients, however, besides the data about the presence of headache, detailed descriptions that is necessary for establishing the diagnosis, could not be obtained, so there is place for these headaches in the Classification.

Appendix is at the end of the Classification. It consists of headache entities with insufficient criteria to be extracted as separate and recognized entities. For example, diagnostic criteria for menstrual migraine with and without aura or visual snow are proposed. Also, there are alternative sets of diagnostic criteria for some entities with accepted criteria that are placed in the main body of the Classification. For example, the lack of associated features typical for migraine has been proposed as the criterion for establishing the diagnosis of tension-type headache. Appendix could be used as the first step to discard from the Classification those disorders that are traditionally considered as headache entities but without sufficient evidence until now.

2.3 PRINCIPLES OF INTERNATIONAL HEADACHE CLASSIFICATION

According to the Classification, diagnosis are established hierarchically, on three, and for some entities on four or five levels. For example, migraine is coded at the first level as 1. On the next level of Classification, there are migraine without aura coded as 1.1 and migraine with aura coded as 1.2. Further division of migraine with aura is on the next level into migraine with typical aura 1.2.1, migraine with brainstem aura 1.2.2., hemiplegic migraine

живац својим аферентним влакнима, заједно са горњим цервикалним кореновима, спроводе ноцицептивне информације централним путевима у možданом стаблу, а затим, деловима мозга који процесирају ноцицепцију. Детаљна патофизиологија бола није у потпуности позната, међутим, сматра се да се бол може перципирати у више различитих форми које се, вероватно, разликују према различитој неуралној патофизиологији. Бол порекла кранијалних живаца је у Класификацији подељен према синдромима где разлику између неуралгије у неуропатије не чини само клиничка презентација, већ и терапијски приступ; затим према локализацији лезије на централни и периферни неуропаатски бол; као и према претпостављеној етиологији на класични, идиопатски и секундарни. Класична неуралгија је последица неуроваскуларне компресије, те у том смислу представља симптоматску форму болести, али је назив задржан због специфичног терапијског приступа и, сматра се, различите патофизиологије [16].

У 14. поглављу се налазе главобоље које нису на другом месту класификоване, као и неспецифичне главобоље. Неки од овако дијагностикованих ентитета ће, свакако, даљим истраживањима да добију место у наредним Класификацијама. За одређени број болесника, међутим, осим податка да имају главобољу, детаљније информације неопходне за постављање дијагнозе се не могу добити, те је тако и за ове главобоље резервисано место у Класификацији.

На крају Класификације се налази *Appendix* са ентитетима главобоља за које још увек нема довољно критеријума да се издвоје као посебни и признати. Тако су, на пример, предложени дијагностички критеријуми за менструалну мигрену са или без ауре или феномен визуелног снега. Такође, ту се налазе и алтернативни сетови дијагностичких критеријума за неке ентитете чији се прихваћени критеријуми налазе у основном тексту Класификације. Па се тако предлаже да један од критеријума за постављање дијагнозе тензионог типа буде и одсуство феномена удружених са главобољом који су типични за мигрену. *Appendix* се користи и као први корак за елиминацију из Класификације оних поремећаја који се

1.2.3, and retinal migraine 1.2.4. Then, migraine with typical aura is divided and coded as typical aura with headache 1.2.1.1 and typical aura without headache 1.2.1.2. The first, and possibly the second level, of classification is expected from primary care physician; while from neurologist, headache specialist as well for research the classification on the third, fourth and even fifth level is expected.

The phenotype of headache is always classified, and that means headache that is currently present, or that has been presented within the last year. For genetic studies or some other purposes all headache types that occurred during the lifetime of the patient could be diagnosed.

Each headache type is separately diagnosed and coded, so the patient could receive several headache diagnosis at the same time, for example: 1.1 Migraine without aura 2.2 frequent episodic tension-type headache and 8.2 Medication overuse headache. Association of primary headaches in the same patient is not rare and that was confirmed by the results of population-based studies. Thirty-four percent of patients with chronic tension-type headache has coexisting migraine, and number of these patients are even 80-95% in tertiary centers. Association of these two primary headache disorders is the risk factor for development of medication overuse headache and that happens in one quarter of these patients [20]. Diagnosis are, similar to other fields of medicine, listed according to the importance for patient.

When the headache of the particular patient satisfies two different sets of explicit diagnostic criteria, it is necessary to utilize all available data to establish the proper diagnosis. It could include longitudinal headache history with descriptions of features of the first headache attacks, and the mode of transformation; family history; relation with menstrual cycle, gender, age, etc. For establishing the diagnosis of primary headache disorders such as migraine, tension-type headache or cluster headache, as well as subtypes of these headaches, all diagnostic criteria should be satisfied. Primary headache that could not satisfy all criteria is designated as probable. For example, if

традиционално убрајају у посебне ентитете главобоља, а за које довољно валидних доказа до сада није нађено.

2.3 ПРИНЦИПИ МЕЂУНАРОДНЕ КЛАСИФИКАЦИЈЕ ГЛАВОБОЉА

Дијагнозе се, у Класификацији, постављају хијерархијски на три, а за поједине ентитете четити или пет нивоа. Тако је, на пример, мигрена на првом нивоу кодирана 1. На следећем нивоу Класификације су мигрена без ауре кодирана са 1.1 и мигрена са ауром кодирана са 1.2. На следећем нивоу је даља подела мигрене са ауром на мигрену са типичном ауром 1.2.1, мигрену са ауром можданог стабла 1.2.2, хемиплегичну мигрену 1.2.3 и ретиналну мигрену 1.2.4. Даље се мигрена са типичном ауром дели и кодира на типичну аури са главобољом 1.2.1.1 и типичну ауру без главобоље 1.2.1.2. Од лекара се очекује са дијагнозу класификује на првом, евентуално другом нивоу, док се од неуролога и лекара специјалисте за главобоље, као и у истраживањима очекује класификација на трећем, четвртном, па и петом нивоу.

Увек се класификује фенотип главобоље, што значи главобоља на коју се болесник жали или главобоља која је присутна последњих годину дана. За генетске студије или у друге сврхе могу се дијагностиковати и сви типови главобоље који су се јавили током живота одређеног болесника.

Сваки тип главобоље се одвојено дијагностикује и кодира, па тако један болесник може да има неколико дијагноза главобоље у исто време, на пример: 1.1 Мигрена без ауре 2.2 Честа епизодична тензиона главобоља и 8.2 Главобоља прекомерне употребе медикамената. Удруженост примарних главобоља код истог болесника није ретка што показују подаци популационих студија. Па тако, 34% болесника са хроничном главобољом тензионог типа има коегзистирајућу епизодичну мигрену, а број ових болесника је чак 80-95% у терцијарним центрима. Удруженост ове две примарне главобоље је фактор ризика за развој главобоље прекомерне употребе медикамената, што се догађа код четвртине ових болесника [20].

the patient has headache fulfilling criteria for two entities such as 1.5 Probable migraine and 2.1 Infrequent episodic tension-type headache, the headache should be coded as latter. The possibility that some headache attacks satisfy one set of diagnostic criteria, while the other attacks fulfill criteria for another set is always considered, and in that case the both diagnosis are established.

For establishing the diagnosis of the particular headache, the minimal number of attacks (or days with headache) is required. The number is specified as explicit diagnostic criterion for each headache type. Then, headache should satisfy certain number of other requirements that are labeled by capital letters A, B, C, etc. and described by diagnostic criteria. Some of these requirements are explicit and represent a particular requirement, while the others are alternative and require, for instance, fulfillment of two of four listed characteristics.

For some headaches the whole set of explicit diagnostic criteria is given only on the first and the second level of the Classification. The further division of these headaches on the third and the fourth levels of the Classification require as criterion A fulfillment of the criteria on the first and/or second levels, and in criterion B state the further specific criteria to be fulfilled. For example, episodic cluster headache requires in diagnostic criterion A: fulfillment of criteria A-E for 3.1 Cluster headache and in diagnostic criteria B: At least two cluster periods lasting seven days to one year separated by remission longer than three months.

There is no possibility to code the intensity and the frequency of headaches, but it is recommended to specify these important features in patient's medical reports.

The connection between headache and causative disorder is not always simple. If the patient experiences for the first time (*de novo*) headache and brain tumor is discovered, there are no doubts that headache is symptomatic even when it has features of migraine, tension-type headache or cluster headache. Establishing the diagnosis is more complicated when the patient with primary headache experience worsening of headache in close temporal relation to occurrence of other disorder.

Дијагнозе се, као и у другим областима медицине, увек наводе према редоследу значајности за болесника.

Када главобоља одређеног болесника испуњава два различита сета експлицитних дијагностичких критеријума, неопходно је да се употребе све расположиве информације да би се поставила исправна дијагноза. То су лонгитудинална анамнеза главобоља која даје информације о особинама првих атака главобоље и начину на који се образац главобоља мењао; породична анамнеза, веза са менструалним циклусом, пол, узраст болесника и остали подаци. Постављање дијагнозе примарних главобоља као што су мигрена, главобоља тензионог типа или кластер главобоља, као и подтипова ових главобоља, захтева испуњавање свих дијагностичких критеријума. Примарна главобоља која не испуњава све дијагностичке критеријуме означава се као вероватна. На пример, уколико болесник има главобољу која испуњава критеријуме за два ентитета као што су 1.5 Вероватна мигрена и 2.1 Ретка епизодична главобоља тензионог типа, определићемо се за другу дијагнозу. Увек се разматра могућност да неки атаци главобоље одговарају једном сету дијагностичких критеријума, док други атаци испуњавају критеријуме другог сета, те се постављају обе дијагнозе.

Да би се поставила дијагноза одређене главобоље, болесник мора да доживи минимални број атака или дана са главобољом. Овај број је наведен у експлицитним дијагностичким критеријумима за сваки тип главобоље. Даље, главобоља мора да испуни одређени број осталих захтева означених великим словима А, Б, Ц итд., и описаних у дијагностичким критеријумима. Неки од ових захтева су изричито и представљају одређени захтев, док су други алтернативни и захтевају, на пример, испуњење две од четири набројане карактеристике.

За неке главобоље је дат потпуни сет експлицитних дијагностичких критеријума само на првом и другом нивоу Класификације. Даља подела ових главобоља на трећем и четвртном нивоу Класификације захтева као критеријум А испуњавање критеријума првог или прва два нивоа, док се у Б критеријуму наводе даљи специ-

Causative worsening of headache should be significant and that means transition of episodic into chronic form of the disorder, or at least twofold increase of frequency and/or intensity in close temporal relation to occurrence of causal disorder. In this case both diagnosis of primary and secondary headaches should be established with scientific evidence that the disorder can cause headache.

A lot of patients experience, beside the attacks that satisfy all explicit diagnostic criteria, attacks that do not quite satisfy all of them. The main reason for these changed attack is influence of treatment on attacks' features or inability of the patient to recall the experienced. It is useful to obtain from the patient the description of untreated or unsuccessfully treated attack for diagnosis and to add the number of less typical attacks for establishing the frequency. When more than one type of headache is suspected, it is recommended to keep a diagnostic headache diary with description of main attack's features for every headache episode. It was demonstrated that this headache diary increases diagnostic precision and enables better insight for estimation of consumption of medications. Diary helps to estimate quantity of two or more different types or subtypes of headache, And also, it teaches the patient to recognize different types of headache, for example, migraine without aura and episodic tension-type headache, and apply the appropriate treatments for different attacks.

3. SUMMARY

The International Classification of Headache Disorders is necessary tool for clinical practice and research of the headaches. In comprehensive and systematic manner, there are more than two hundred headache entities that are known nowadays. Even for those physicians who are not dealing with headaches, the Classification is interesting and inspiring text that demonstrates the development of scientific knowledge in the field of pain.

фични критеријуми који би морали да буду испуњени. На пример, дијагноза епизодичне кластер главобоље захтева у критеријуму А: Испуњавање критеријума А-Е за 3.1 Кластер главобољу, а у дијагностичком критеријуму Б: Најмање два кластер периода трајања 7-365 дана који су раздвојени периодом ремисије дужим од три месеца.

Класификација не нуди могућност кодирања интензитета и учесталости главобоља, али се препоручује да се ове значајне особине наведу у тексту амбулантног извештаја или отпусног писма болесника.

Питање повезаности главобоље и узрочног поремећаја не нуди увек једноставна решења. Уколико болесник доживи по први пут (*de novo*) главобољу, а открије се да има мождани тумор, нема никакве сумње да се ради о симптоматској главобољи, па чак и када ова главобоља има особине мигрене, главобоље тензионог типа или кластер главобоље. Постављање дијагнозе је знатно компликованије када болесник са примарном главобољом доживи погоршање главобоље убрзо по појави другог поремећаја. Каузално погоршање главобоље би требало да буде значајно што значи да је главобоља из епизодичне форме прешла у хроничну или најмање удвостручила учесталост или интензитет бола убрзо по настанку узрочног поремећаја. У том случају се постављају обе дијагнозе, примарне и секундарне главобоље, и то уколико постоје чврсти научни докази да поремећај може да изазове главобољу.

Многи болесници доживљавају, пред атака који испуњавају све експлицитне дијагностичке критеријуме, и атаке који их не испуњавају у потпуности. Најчешћи разлог ових измењених атака је утицај терапије на особине атака или недовољна способност болесника да се присети доживљеног. Корисно је да се од болесника добије опис нелеченог или неуспешно леченог атака главобоље и на основу тог описа постави дијагноза, а учесталост атака одреди додавањем и других мање типичних атака. Када постоји сумња да болесник има више од једног типа главобоље препоручује се вођење дијагностичког дневника главобоље у коме се описују најважније особине атака за сваку епизоду главобоље. Показано је да

BIBLIOGRAPHY

1. Stovner L, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain* 2010; 11:289–99.
2. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher AI et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007; 27:193-210.
3. Freedom T. Classification of headache. *Dis Mon* 2015; 61(6):214-7.
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;1: 1–211.
5. Ad Hoc Committee on Classification of Headache. Classification of headache. *JAMA*. 1962;179:717-718.
6. Olesen J. Classification. U: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*, 1st ed. New York: Ravens Press; 1993:9-14.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*. 1988;8(Suppl 7):1-96.
8. Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 1981;9:344-52.
9. Humphrey PP. The discovery and development of the triptans, a major therapeutic breakthrough. *Headache* 2008;48:685-7.
10. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 4):9-160.
11. Headache Classification Committee, Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, Göbel H, Lainez MJ, Lance JW, Lipton RB, Nappi G, Sakai F, Schoenen J, Silberstein SD, Steiner TJ. New appendix criteria for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 2006; 26:742-6.
12. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33:629-808.
13. Bošković Ž, Jančić J, Jovanović M, Kopitović A, Ljubisavljević S, Maid K, Mitrović A, Nešković M, Pejović S, Podgorac A, Radojičić A, Rakić D, Simić S, Stenović S, Veselinović N, Zidverc Trajković J. Međunarodna klasifikacija glavobolja 3. edition (beta-version). Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2014.
14. Li D, Christensen AF, Olesen J. Field-testing of the ICHD-3 beta/ proposed ICD-11 diagnostic criteria for migraine with aura. *Cephalalgia* 2015; 35: 748–756.
15. de Coo IF, Wilbrink LA, Haan J, Ferrari MD, Terwindt GM. Evaluation of the new ICHD-III beta cluster headache criteria. *Cephalalgia* 2016; 36(6):547-51.
16. Headache Classification Committee of the International Headache

овакав дневник побољшава дијагностичку прецизност и омогућава бољи увид у процену потрошње лекова. Дневник помаже да се процени квантитет два или више различитих типова или подтипова главобоље. И најзад, дневник учи болесника да препозна различите типове главобоља, на пример, мигрену без ауре и епизодичну главобољу тензионог типа, и употреби одговарајућу терапију за различите атаке.

3. РЕЗИМЕ

Међународна класификација главобоља је неопходна алатка у клиничкој пракси и истраживањима из ове области. На систематичан и прегледан начин у Класификацији је наведено више од две стотине данас познатих ентитета главобоља. Чак и за оне чије интересовање не обухвата и главобоље, Класификације је занимљив и инспиративан текст који показује развој сазнања из области бола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stovner L, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain* 2010; 11:289–99.
2. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher AI et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007; 27:193-210.
3. Freedom T. Classification of headache. *Dis Mon* 2015; 61(6):214-7.
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;1: 1–211.
5. Ad Hoc Committee on Classification of Headache. Classification of headache. *JAMA*. 1962;179:717-718.
6. Olesen J. Classification. U: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, ur. *The Headaches*, 1. izd. New York: Ravens Press; 1993:9-14.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*. 1988;8(Suppl 7):1-96.
8. Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 1981;9:344-52.
9. Humphrey PP. The discovery and development of the triptans, a major

- Society. The International Classification of Headache Disorders 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1–211.
17. Ducros A, Bousser MG. Thunderclap headache. *BMJ* 2012; 345: e8557.
 18. Westergaard ML, Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Medication-overuse headache: a perspective review. *Ther Adv Drug Saf* 2016; 7:147–58.
 19. Olesen J. International Classification of Headache Disorders. *Lancet Neurol* 2018; 17(5):396–7.
 20. Katsarava Z, Diener HC. Medication overuse headache in Germany. *Cephalalgia* 2008; 28:1221–2.
- therapeutic breakthrough. *Headache* 2008;48:685–7.
 10. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 4):9–160.
 11. Headache Classification Committee, Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, Göbel H, Lainez MJ, Lance JW, Lipton RB, Nappi G, Sakai F, Schoenen J, Silberstein SD, Steiner TJ. New appendix criteria for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 2006; 26:742–6.
 12. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33:629–808.
 13. Bošković Ž, Jančić J, Jovanović M, Kopitović A, Ljubisavljević S, Maid K, Mitrović A, Nešković M, Pejović S, Podgorac A, Radojičić A, Rakić D, Simić S, Stenović S, Veselinović N, Zidverc Trajković J. Međunarodna klasifikacija glavobolja 3. izdanje (beta-verzija). Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2014.
 14. Li D, Christensen AF, Olesen J. Field-testing of the ICHD-3 beta/proposed ICD-11 diagnostic criteria for migraine with aura. *Cephalalgia* 2015; 35: 748–756.
 15. de Coo IF, Wilbrink LA, Haan J, Ferrari MD, Terwindt GM. Evaluation of the new ICHD-III beta cluster headache criteria. *Cephalalgia* 2016; 36(6):547–51.
 16. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1–211.
 17. Ducros A, Bousser MG. Thunderclap headache. *BMJ* 2012; 345: e8557.
 18. Westergaard ML, Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Medication-overuse headache: a perspective review. *Ther Adv Drug Saf* 2016; 7:147–58.
 19. Olesen J. International Classification of Headache Disorders. *Lancet Neurol* 2018;17(5):396–7.
 20. Katsarava Z, Diener HC. Medication overuse headache in Germany. *Cephalalgia* 2008; 28:1221–2.

ОПИОИДИ У ХРОНИЧНОМ НЕМАЛИГНОМ БОЛУ

EXISTENTIAL MEANING OF SUFFERING

Ангело Раффаеле Де Гаудио^{1,2}, Леонардо Фортунати Росси¹, Томас Саитта¹, Јацопо Ланини¹,
Гианлуца Вилла^{1,2}, Стефано Ромагноли^{1,2}, Роццо Доменицо Медиати³

Angelo Raffaele De Gaudio^{1,2}, Leonardo Fortunati Rossi¹, Thomas Saitta¹, Jacopo Lanini¹,
Gianluca Villa^{1,2}, Stefano Romagnoli^{1,2}, Rocco Domenico Mediat³

¹ Katedra zdravstvenih nauka, Odeljenje anesteziје i intenzivne nege, Univerzitet u Firenci, ulica Pjeraćini 6, 50139 Firenca, Italija

² Odeljenje anesteziје i intenzivne nege, Univerzitetska klinika Kaređi, Largo Brambila 3, 50100 Firenca, Italija

³ Jedinica palijativne nege i terapije bola, Kaređi bolnica, 50139 Firenca, Italija

¹ Department of Health Science, Section of Anaesthesia and Intensive Care, University of Florence, Viale Pieraccini, 6 - 50139 Florence, Italy, araffaele.degaudio@unifl.it

² Department of Anesthesia and Intensive Care, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Largo Brambilla, 3 - 50100, Florence, Italy.

³ Palliative Care and Pain Therapy Unit, Careggi Hospital, 50139 Florence, Italy

АБСТРАКТ

Introduction: Chronic pain lasts or recurs for a period of time longer than 3 or 6 months, persisting beyond the reasonable healing time of the underlying disease and, therefore, lacking the physiological warning function. Based on its etiology, it is possible distinguish cancer-related and nonmalignant chronic pain.

Chronic non-cancer pain: The International Association for the Study of Pain Task Force has identified six typologies of chronic non-cancer pain, which can be assigned to two main physiopathological categories: nociceptive and neuropathic chronic non-malignant pain. As stated by several studies, its prevalence in the general population ranges between 20% and 40%, making nonmalignant chronic pain one of the leading causes of the impairment of physical, emotional and working abilities.

Opioid therapy for chronic pain: Opioids play a relevant role in the management of long-lasting painful symptoms of non-malignant etiology, but the optimal balance between the analgesic efficacy and side effects is often dif-

САЖЕТАК

Увод: Хронични бол траје или се понавља у периоду дужем од три до шест месеци, преко разумног времена исцељења основне болести и, стога, више не поседује физиолошку функцију упозорења. На основу етиологије, могуће је разликовати малигни (карциномски) и немалигни хронични бол.

Хронични немалигни бол: Радна група Међународне асоцијације за проучавање бола (The International Association for the Study of Pain Task Force) идентификовала је шест типологија хроничног немалигног бола, које се могу поделити у две главне физиопатолошке категорије: ноцицептивни и неуропатски хронични немалигни бол. Као што је наведено у неколико студија, његова преваленца у општој популацији се креће између 20% и 40%, чинећи немалигни хронични бол једним од водећих узрока умањења физичких, емоционалних и радних способности.

Терапија опиоидима за лечење хроничног бола: Опиоиди имају релевантну улогу у лечењу дуготрајних

difficult to be achieved. From this perspective, it is essential to perform a primary comprehensive evaluation of the patient and carry out a subsequent trial of non-opioid therapy. Whenever this last proves to be ineffective, contraindicated or not tolerated, a structured opioid trial should be conducted, within the frame of an agreement between the patient and the physician regarding the treatment goals and the tapering/discontinuation modalities. Treating physician should also put in place an attentive and continuous monitoring of patient's compliance and clinical improvements, in order to detect aberrant behaviours and/or lack of therapeutic efficacy. After a stable maintenance period lasting between 8 and 12 weeks, a decision about whether to continue or interrupt opioid therapy should be taken. If opioid therapy has been relatively brief, there may be no need for tapering or weaning; if tapering is deemed necessary, it should be carried out through the decrease of the original dose by 10% per week. A particular attention should be paid when administering opioids to at-risk patients, such as elderly, adolescents, pregnant women and people suffering from psychiatric diseases. For the physician it is also mandatory to carefully monitor the development of abuse, misuse and addiction conducts, as well the onset as side effects that could seriously harm patient's quality of life.

Conclusions: Opioids should be reserved to selected patients, suffering from moderate or severe non-cancer chronic pain. Opioid administration should be implemented on a short-term basis and included in a multimodal treatment plan, with the aim of improving patient's quality of life and activity status.

Key words: Opioids, nonmalignant chronic pain, non-cancer chronic pain, comprehensive assessment, multimodal therapy.

болних симптома немалигне етиологије, али је често тешко постићи оптималну равнотежу између аналгетичке ефикасности и нежељених ефеката. Из ове перспективе, неопходно је извршити примарну свеобухватну процену пацијента и накнадно разматрање не-опиоидне терапије. Кад год се ово последње покаже неефикасним, контраиндикованим или нетолерисаним, треба извршити протоколисано опиоидно испитивање у договору између пацијента и лекара у вези са циљевима лечења и модалитетима прекидања/укидања. Лечење такође треба успоставити уз пажљив и континуирани мониторинг придржавања пацијента правилима лечења и његовог клиничког побољшања, како би се открило неправилно понашање и/или недостатак терапијске ефикасности.

Након стабилног периода одржавања од 8 до 12 недеља, треба одлучити да ли наставити или прекинути опиоидну терапију. Ако је опиоидна терапија релативно кратка, можда неће бити потребе за смањењем или одбацивањем; ако се сматра да је смањење потребно, треба га спровести смањењем првобитне дозе за 10% недељно. Посебну пажњу треба обратити приликом давања опиоида пацијентима високог ризика, као што су старији, адолесценти, труднице и особе које пате од психијатријских болести. Лекар је обавезан да пажљиво прати могући развој злоупотребе, погрешне употребе и зависности, као и нежељене ефекте који би могли озбиљно угрозити квалитет живота пацијента.

Закључци: Опиоиди би требало да буду резервисани за одабране пацијенте, који пате од умереног или тешког хроничног немалигног бола. Опиоидну администрацију треба спровести краткорочно и укључивати је у план мултимодалног лечења, са циљем побољшања квалитета живота и статуса пацијента.

Кључне речи: опиоиди, немалигни хронични бол, неканцерски хронични бол, свеобухватна процена, мултимодална терапија.

1. INTRODUCTION

Pain can be defined as “chronic” in the event that it persists or recurs for a period of time longer than 3 or 6 months, depending on the definition adopted [1,2]. Another distinctive feature of chronic pain is represented by its persistence beyond the reasonable healing time of the underlying disease [3], thus lacking the warning function of the physiological nociception [4].

Several chronic pain classifications have been proposed over time. Among these, the classification based on the etiology identifies two main chronic pain categories: cancer-related and nonmalignant chronic pain. The former is certainly the most extensively analyzed in the literature. Nonetheless, chronic non-cancer pain is certainly the most prevalent in both hospitalized and non-hospitalized population, and it is the main objective of several guidelines. The aim of this narrative review is thus to comprehensively describe the main diagnostic and therapeutical approaches available from international guidelines on chronic non-malignant pain.

2. CHRONIC NON-CANCER PAIN

The International Association for the Study of Pain (IASP) Task Force [5] has identified six typologies of chronic non-cancer pain, reported in Table 1. Based on pain physiopathology, we can divide the abovementioned categories in two main groups: nociceptive and neuropathic chronic non-malignant pain. In the first case, an ongoing pathological process is responsible for the activation of nociceptors and the subsequent onset of painful symptoms, while in the second one these latter are elicited by a direct involvement of central and/or peripheral nervous system.

Several studies attested the prevalence of chronic pain around 20% [18,21], and international experts agree that it represents one of the major sanitary issues we are facing at the present time. Indeed, Tsang et al [22] estimated that in developed and developing countries, respectively 37.3%

1. Увод

Бол се може дефинисати као „хроничан“ у случају да се настави или се понавља у периоду дужем од три или шест месеци, у зависности од усвојене дефиниције [1,2]. Још једна карактеристика хроничног бола представља упорност изван разумног времена исцељења основне болести [3], уз изостајање упозоравајуће функције физиолошке ноцицепције [4].

Неколико класификација хроничног бола предложено је током времена. Међу њима, класификација заснована на етиологији идентификује две главне категорије хроничног бола: канцерски и немалигни хронични бол. Први је свакако најобухватније анализиран у литератури. Без обзира на то, хронични неканцерски бол је свакако најчешћи болни ентитет који се јавља и код хоспитализованих и нехоспитализованих пацијената. Стога, циљ овог наративног прегледа је свеобухватно описати главне дијагностичке и терапеутске приступе доступне у међународним смерницама о хроничном немалигном болу.

2. Хронични неканцерски бол

Радна група Међународне асоцијације за проучавање бола (The International Association for the Study of Pain Task Force - ИАСП) [5], идентификовала је шест типологија хроничног неканцерског бола, које су приказане у Табели 1. На основу физиопатологије бола, можемо поделити наведене категорије у две главне групе: ноцицептивни и неуропатски хронични немалигни бол. У првом случају, актуелни патолошки процес је одговоран за активирање ноцицептора и каснију појаву болних симптома, док је у другом случају директно оштећен централни и/или периферни нервни систем.

Неколико студија указује на преваленцију хроничног бола од око 20% [18,21], а међународни стручњаци се слажу да овај бол представља један од главних здравствених проблема са којим се суочавамо у садашњости.

Table 1: Types of chronic non-cancer pain

Category	Description
1. Nociceptive pain	
1.1. Chronic primary pain	Pain of unknown etiology, involving one or more anatomic regions and lasting/recurring for more than 3 months, that cannot be better explained by another chronic pain condition. Symptoms are associated with relevant emotional distress and/or functional impairment, due to the interference with daily and social activities
1.2. Chronic post-surgical and post-traumatic pain	This is a definition of exclusion; it was created to identify pain that develops after surgical intervention or tissue trauma (including burns) and persists beyond the normal healing period, defined as a 3 months timespan ⁶ . All other possible etiologies, including malignancy recurrence, infection and pre-existing pain condition, must be excluded for the definition to be valid.
1.3. Chronic headache and orofacial pain	As defined by the IHS (International Headache Society) ⁷ , this condition consists in headaches or orofacial pains occurring on at least 50% of the days over a period of at least 3 months; this temporal definition of chronicity has been extrapolated from that of chronic headaches ⁸ . Temporomandibular disorders represent the most common cause of chronic orofacial pain ⁹ , that can also onset as a localized presentation of primary headache ¹⁰ ; it should be noted that, according to pathophysiological classification criteria, trigeminal autonomic cephalalgias should be included in the neuropathic pain syndromes category.
1.4. Chronic visceral pain	Recurrent pain caused by different lesions and injuries involving internal organs of the head and neck region, as well as thoracic, abdominal and pelvic cavities ¹¹⁻¹³ . Possible etiologies include persistent inflammation, vascular mechanisms, obstruction and distension, traction and compression; combined mechanisms, such as obstruction and inflammation concurrently, can also be implied. The entity of symptoms is not necessarily related to the extent of organ damage or noxious visceral stimulation ¹⁴ . This kind of pain is often perceived as somatic, and corresponding metamers are frequently affected by secondary hyperalgesia ¹⁵ .
1.5. Chronic musculoskeletal pain	Long-lasting or recurring nociceptive painful symptoms due to persistent inflammation, infectious, autoimmune or metabolic diseases and structural changes directly affecting bones, joints, tendons, muscles and related soft tissues. It must be distinguished from pain arising from neuropathic conditions and somatic referred pain, as both can be perceived in musculoskeletal tissues.
2. Neuropathic pain	
2.1. Chronic neuropathic pain	Chronic neuropathic pain is attributable to a lesion or a disease directly involving central or peripheral somatosensory nervous system ¹⁶ ; this definition can be applied only in the presence of a history of nervous system injury and a neuroanatomically plausible distribution of pain. <i>Definite</i> neuropathic pain diagnosis requires objective findings (such as imaging, biopsy, laboratory or neurophysiological tests) coupled with coherent positive or negative sensory signs ¹⁷ . Spontaneous or evoked onset of symptoms can be the effect of hypersensitivity to painful stimuli (hyperalgesia) or an abnormal response to innocuous ones (allodynia).

Табела 1: Типови хроничног неканцерског бола

Категорија	Опис
1. Ноцицептивни бол	
1.1. Хронични примарни бол	Бол непознате етиологије, који укључује један или више анатомских региона и траје/понавља се више од 3 месеца, што се не може боље објаснити другим разлогом хроничног бола. Симптоми су повезани са релевантним емоционалним стресом и/или функционалним оштећењем, услед утицаја на дневне и друштвене активности.
1.2. Хронични пост-оперативни и пост-трауматски бол	Ово је дефиниција искључивања; идентификује бол који се развија након хируршке интервенције или трауме ткива (укључујући опекотине) и опстаје изван нормалног периода опоравка, дефинисаног као 3 месечни период ⁶ . Све друге етиологије, укључујући понављање малигнитета, инфекције и претходно постојеће стање, морају бити искључене да би дефиниција била валидна.
1.3. Хронична главобоља и орофацијални бол	Као што је дефинисано од стране Међународног друштва за главобоље (International Headache Society) ⁷ , ово стање се састоји од главобоље или орофацијалних болова који се јављају најмање 50% дана током периода од најмање 3 месеца; ова временска дефиниција хроничности је изведена из хроничне главобоље ⁸ . Темпоромандибуларни поремећаји представљају најчешћи узрок хроничног орофацијалног бола ⁹ , који се такође може појавити као локализована презентација примарне главобоље ¹⁰ ; треба напоменути да, према критеријумима патофизиолошке класификације, тригеминалне аутономне главобоље треба укључити у категорију синдрома неуропатског бола.
1.4. Хронични висцерални бол	Понављајући бол изазван различитим лезијама и повредама које укључују унутрашње органе подручја главе и врата, као и торакалне, абдоминалне и карличне шупљине ¹¹⁻¹³ . Могуће етиологије укључују истрајно запаљење, васкуларне механизме, опструкцију и дистензију, притисак и компресију; комбиноване механизме, попут опструкције и упале истовремено, могу се подразумевати. Ентитет симптома није нужно повезан са обимом оштећења органа или штетном висцералном стимулацијом ¹⁴ . Ова врста бола се често перципира као соматска, а секундарне хипералгезије често утичу на одговарајуће пројекције ¹⁵ .
1.5. Хронични мишићно-скелетни бол	Дуготрајни или понављајући ноцицептивни болни симптоми услед трајне упале, инфективних, аутоимунских или метаболичких болести и структурних промена које директно утичу на кости, зглобове, тетиве, мишиће и сродна мека ткива. Мора се разликовати од болова који проистичу из неуропатских стања и соматског бола, јер оба могу бити перципирана у мишићно-скелетним ткивима.
2. Неуропатски бол	
2.1. Хронични неуропатски бол	Хронични неуропатски бол се приписује лезији или болести која директно укључује централни или периферни соматосензорни нервни систем ¹⁶ ; ова дефиниција се може применити само у присуству историје повреде нервног система и неуроанатомски поуздане дистрибуције бола. Дефинитивна дијагноза неуропатског бола захтева објективне налазе (као што су imaging-сликање, биопсија, лабораторијски или неурофизиолошки тестови) заједно са кохерентним позитивним или негативним сензорним знацима ¹⁷ . Спонтани или евоцирани почетак симптома може бити ефекат преосетљивости на болне стимулусе (хипералгезија) или абнормални одговор на безазлене стимулусе (алодинија).

and 41.1% of the population has experienced some forms of chronic pain throughout their lives. Within this context, moderate-to-severe non-cancer chronic pain is esteemed to affect 19% of the European population [23] EMBASE, Cochrane Library, CRD Databases, and GIN. One of the causes of such a high prevalence could be the steady increment of life expectancy, associated with a corresponding increase in the prevalence of degenerative chronic diseases and subsequent painful symptoms [24].

The effects of chronic pain can lead to the impairment of physical, emotional and working abilities, thus determining prominent financial and social costs [25,26]; as an example, according to the available evidence, chronic pain accounts for 15 to 20% of total access to primary healthcare [27, 28].

2.1. Opioid therapy for chronic pain

Therapeutic management of non-malignant chronic pain presents numerous critical issues. Among these, the most relevant is the achievement of the optimal balance between the analgesic efficacy and side effects. In this context, long-term prescription of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) often results largely ineffective or harmful, even more frequently, due to the occurrence of their well-known side effects. Consequently, opioids administration often represents the main treatment option for those subjects who prove to be nonresponders or intolerant to NSAIDs, or in the case that long-term antalgic therapy is required due to chronic pain syndromes. In routine clinical practice, opioids thus play a relevant role in the management of long-lasting painful symptoms of non-malignant etiology, namely whenever other pharmacological and non-pharmacological therapies proved to be ineffective, contraindicated or not tolerated [29].

Nevertheless, conclusive evidence about the efficacy of opioids in different kinds of chronic nonmalignant pain syndromes are still lacking. Indeed, although numerous observational studies, systematic reviews and randomized clinical trials were conducted to evaluate the efficacy of

Заиста, Tsang и сар. [22] процењују да у развијеним и земљама у развоју 37,3% и 41,1% популације доживљавају неке облике хроничног бола током свог живота. У том контексту, умерени до озбиљни неканцерски хронични бол процењује се да утиче на чак 19% европске популације [23] EMBASE, Cochrane Library, CRD Databases, and GIN. Један од узрока овако високе преваленце могао би бити сталан пораст животног века, повезан са одговарајућим повећањем преваленције дегенеративних хроничних болести и последичних болних симптома [24].

Ефекти хроничног бола могу довести до слабљења физичких, емоционалних и радних способности, из чега простичу знатни финансијски и социјални трошкови [25,26]; према расположивим доказима, хронични бол представља 15 до 20% свеукупних разлога јављања пацијената примарној здравственој заштити. [27, 28]

2.1. Терапија хроничног бола опиоидима

Терапија немалигног хроничног бола има бројне критичне тачке. Међу њима, најрелевантније је постижање оптималне равнотеже између аналгетичке ефикасности и нежељених ефеката. У том контексту, дуготрајно преписивање нестероидних антиинфламаторних лекова (NSAIDs) често у великој мери буде неефикасно или штетно, најчешће због појаве познатих нежељених ефеката. Сходно томе, администрација опиоида често представља главну опцију лечења оних пацијената који се покажу као неодговарајући или нетолерантни за NSAID, или у случају да је дуготрајна анталгијска терапија потребна због природе хроничног бола. У рутинској клиничкој пракси, опиоиди имају релевантну улогу у лечењу дуготрајних болних симптома немалигне етиологије, односно кад год се друге фармаколошке и нефармаколошке терапије и методе покажу као неефикасне, контраиндиковане или нетолерантне [29].

Ипак, и даље недостају докази о ефикасности опиоида код различитих врста хроничних немалигних болних синдрома. Заиста, иако су спроведене бројне опсервационе студије, систематски прегледи и рандомизирана клиничка испитивања како би се проценила

long-term opioid therapy, only a few of them assessed benefits deriving from the administration of opioids over one year [30]. Moreover, significant potential side effects, legal constraints and the risk of psychological addiction contribute to the limitation of opioids prescription in the non-oncological context.

The question that inevitably emerges is whether opioids administration is effectively able to improve the quality of life of patients affected by chronic painful symptoms of nonmalignant etiology.

According to Kissin [31] opioids have been used to treat chronic nonmalignant pain. This study tests the following hypotheses: (1, more than 2,000 scientific articles regarding opioid treatment of non-cancer chronic pain are present in PubMed database for the period 1983-2012; among them, numerous reviews [32-35] expressed relevant doubts regarding the safeness and the effectiveness of opioid therapy for the management of chronic pain of nonmalignant origin. In the same article, Kissin underlines the fact that, in the above-mentioned database, studies satisfying high-quality criteria of evidence and contemporaneously evaluating an opioid treatment longer than six months are lacking. In particular, Randomized Clinical Trials (RCT) lasting more than three months are missing in the literature, as well as studies on opioid treatment longer than 6 months carried out with a proper control group [36].

Another significant and concerning issue is related to the risk of opioid addiction and consequent misuse after a long-term treatment period. As stated in the 2008 National Survey on Drug Use and Health (NSDUH) [37], an at least ten-fold increase in the medical use of opioids was observed between 1988 and 2007, while in that same year 11,499 deaths attributable to opioids overdose were registered in the USA [37]. To underline the entity of opioids epidemic in the USA, we can cite the fact that, while only 4.6% of world population resides in the USA, approximately 69% of 2014 world's total supply of opioids was consumed there [38]. Between 2000 and 2015, two different but interdependent trends have been observed; in

ефикасност дугорочне опиоидне терапије, само је неколико њих проценило корист од администрације опиоида током једне године [30]. Осим тога, значајни потенцијални нежељени ефекти, законска ограничења и ризик од психолошке зависности доприносе ограничењу преписивања опиоида у неонколошком контексту.

Питање које се неизбежно јавља је да ли је опиоидна администрација у стању да побољша квалитет живота пацијената погођених хроничним болним симптомима немалигне етиологије.

Према Kissin-у [31] opioids have been used to treat chronic nonmalignant pain. This study tests the following hypotheses: (1, више од 2.000 научних чланака у вези са опиоидним третманом неканцерског хроничног бола присутно је у PubMed бази података за период од 1983 до 2012; међу њима, бројни прегледи [32-35] изразили су релевантне сумње у погледу сигурности и ефикасности опиоидне терапије за контролу хроничног бола немалигног порекла. У истом чланку, Kissin наглашава чињеницу да у поменутој бази података недостају студије које задовољавају висококвалитетне критеријуме доказа и истовремено оцењују опиоидну терапију дужу од шест месеци. Конкретно, у литератури недостају рандомизоване клиничке студије (Randomized Clinical Trials - RCT) које трају више од три месеца, као и студије о лечењу опиоидима дуже од шест месеци спроведене са одговарајућом контролном групом [36].

Још један значајан проблем односи се на ризик од зависности од опиоида и последичне злоупотребе након дуготрајног третмана. Као што је наведено у Националном истраживању о употреби дрога и здрављу из 2008. (National Survey on Drug Use and Health - NSDUH [37]), између 1988. и 2007. године забележено је најмање десетоструко увећање медицинске употребе опиоида, док је исте године забележено 11.499 умрлих, а узрок је приписиван превеликим дозама опиоида у Сједињеним Америчким Државама [37]. Да бисмо нагласили ентитет епидемије опиоида у САД, можемо навести чињеницу да, док само 4,6% светске популације борава у САД, управо тамо је потрошено око 69% укупне количине опиоида у

fact, the increment of overdose mortality due to prescription opioid painkillers was coupled with an enormous increase in deaths related to illegal opioids use (namely heroin and illicit fentanyl) [39]. Furthermore, this issue involves many other developed countries, including Canada[40], United Kingdom[41] and Australia[42]; for this reason, recent guidelines suggest trying to limit opioids use, even by resorting to non-pharmacological invasive procedures[43, 44].

The discrepancy between routine clinical practice and the available scientific evidence appears to be quite relevant with regard to this topic. In order to maximize benefits deriving from opioid use and contemporaneously limit risks and side effects, main guidelines on the management of non-cancer chronic pain (i.e. ASIPP [43], NOUGG [45] and ANZCA [44]) suggest proceeding as reported below..

3. PATIENT COMPREHENSIVE ASSESSMENT

When considering the possibility of starting an opioid treatment in patients suffering from chronic nonmalignant pain, the first step is represented by the assessment of the effective opioids requirement. The identification of the type, nature and primary cause of the patient's painful symptoms can be considered as the primary clinical assessment. The patient's anamnesis and physical examination are thus required to define the pain intensity, the ensuing functional impairment, circumstances and/or actions related to the increase or decrease in pain severity [30, 46].

Before initiating opioid therapy, the physician should have established a precise diagnosis (based on the identification of the type of pain and abnormalities), trying to avoid unspecific definitions (e.g. "low back pain"). When evaluating pain, the presence and extent of its emotional component should always be estimated together with the pain intensity. According to ASIPP guideline [43], the following criteria must be met to suggest an opioid trial:

свету у 2013. години [38]. Између 2000. и 2015. године забележена су два различита али међузависна тренда; у ствари, повећање смртности од предозирања опиоидним лековима који се добијају на рецепт је повезано са огромним повећањем смртних случајева у вези са употребом илегалних опиоида (односно хероина и незаконитог фентанила) [39]. Штавише, ово питање укључује и многе друге развијене земље, укључујући Канаду [40], Велику Британију [41] и Аустралију[42]; из овог разлога, недавна упутства указују на покушај ограничавања употребе опиоида, чак и прибегавање не-фармаколошким инвазивним процедурама [43,44].

Изгледа да је несклад између рутинске клиничке праксе и расположивих научних доказа прилично релевантан у вези са овом темом. Да би се максимизирале користи које проистичу из употребе опиоида и истовремено ограничили ризици и нежељени ефекти, главне смернице за управљање неканцерским хроничним болом (тј. ASIPP [43], NOUGG [45] и ANZCA [44]) предлажу поступак како је наведено у даљем тексту.

3. СВЕОБУХВАТНА ПРОЦЕНА ПАЦИЈЕНТА

Када се разматра могућност започињања опиоидног третмана код пацијената са хроничним немалигним болом, први корак представља процену ефикасности опиоидног захтева. Идентификација типа, природе и примарног узрока болних симптома пацијента може се сматрати примарном клиничком проценом. Према томе, анамнеза и физикални преглед пацијента су неопходни да би се дефинисао интензитет бола, функционално оштећење настало услед тога, околности и/или мере потребне за повећање или смањење јачине бола [30, 46].

Пре започињања опиоидне терапије лекар би требало да успостави прецизну дијагнозу (на основу идентификације врсте бола и поремећаја), покушавајући да избегне неспецифичне дефиниције (нпр. „бол у леђима“). Приликом процењивања бола, присуство и степен његове емоционалне компоненте увек треба проценити заједно са интензитетом. Према ASIPP[43] смерницама,

1) moderate-severe pain (≥ 4 on a scale of 0 to 10), 2) suspected organic medical problem etiology 3) failure of first-line analgesic treatments (e.g. NSAIDs).

In order to recognize these characteristics, the ASIPP guideline suggests the systematic analysis of the following elements.

3.1. General medical history

An exhaustive medical anamnesis must be collected, as patients suffering from chronic pain tend to have numerous comorbidities, that can contribute to reduce functional performance, exacerbate pain and modify drug effects [47,48]. The physician should, therefore, pose questions about physical, emotional and mental health, as well as medication usage [49].

3.2. Functional status

The functional and work status are inevitably affected by chronic pain, and many patients suffering from this condition experience some degree of disability [50,51]. Moreover, disability often continues to worsen alongside the progression of the underlying disease, despite the increasing use of different treatment modalities, including opioids [52,53], thus impairing activities of daily living, work, and socialization [50,54]. It should be noted that, as stated in recent surveys [55-57], about 70% of long-term opioids users are affected by chronic disability, handicap or chronic disease that prevent them from carrying out work, school, house and daily activities [58]. A baseline functional assessment is crucial in monitoring progress made during opioid treatment, as it represents a basis for comparison for subsequent evaluations. Moreover, it should be noted that opioid administration itself could, in some cases, contribute to worsen patient's quality of life; this effect can be related to possible side and adverse effects, as well as the onset of opioids misuse and/or abuse, and should be considered as an indication for opioid therapy tapering/discontinuation.

следећи критеријуми морају бити испуњени како би се предложила опиоидна терапија: 1) умерено озбиљан бол (≥ 4 на скали од 0 до 10); 2) сумња на етиологију органског медицинског проблема; и 3) неуспех третмана аналгетицима првог реда (нпр. NSAID).

Да би се препознале ове карактеристике, ASIPP смернице сугеришу систематску анализу следећих елемената.

3.1. Општа медицинска историја

Потребна је свеобухватна медицинска анамнеза, јер пацијенти који имају хронични бол имају тенденцију да имају бројне коморбидитете, што може допринети смањењу функционалних перформанси, погоршати бол и модификовати ефекте лекова [47,48]. Лекар треба стога постављати питања о физичком, емоционалном и менталном здрављу, као и о самој употреби лека [49].

3.2. Функционални статус

На функционални и радни статус хронични бол неизбежно утиче, а многи пацијенти који болују од овог стања доживљавају одређени степен инвалидитета [50,51]. Штавише, инвалидитет често наставља да се погоршава уз напредовање основне болести, упркос све већој употреби различитих модалитета лечења, укључујући и опиоиде [52,53], чиме се нарушавају активности свакодневног живота, рада и социјализације [50,54]. Треба напоменути да, како је наведено у недавним истраживањима [55-57], око 70% дугорочних корисника опиоида је погођено хроничним инвалидитетом, хендикепом или хроничним болестима који их спречавају да обављају свакодневне активности, посао, иду у школу [58]. Основна функционална процена је пресудна за праћење напретка постигнутог током опиоидног третмана, јер представља основ за упоређивање за накнадне процене. Штавише, треба напоменути да сама администрација опиоида може, у неким случајевима, допринети погоршању квалитета живота пацијента; овај ефекат може бити повезан са могућим нежељеним и штетним ефектима, као и појавом неадекватне употребе опиоида

3.3. Psychosocial evaluation

Psychosocial history represents another relevant aspect to be considered since issues regarding this topic can increase the risk of opioids misuse and dependence. Information about upbringing, family and social support, work status and living arrangements are essential during preliminary assessment. Other relevant elements are represented by possible intricacies of the family network and history of drug use and abuse within family nucleus. The role of the spouse, or other family members, in relation to surrogate decision-making should be evaluated as well. In addition, a preliminary comprehensive psychological evaluation must be performed, due to the fact that psychological and emotional distress (i.e. depression and/or anxiety) can result in increased levels of pain-related disability, chronicity and health-care services overuse [59,60]. For that reason, psychological treatment, both pharmacologic and non-pharmacologic, is one of the main components of chronic pain management. In particular, behavioral and psychodynamic therapies have been assigned a central role in recent years [61,62].

3.4. Substance use history

Treating physician should assess patients for opioids use disorder according to DSM-5 criteria [63], as it is crucial to identify this condition for the correct management of long-term opioid therapy [64]. Current, past and family abuse of prescription and street drugs, over the counter medications, alcohol and tobacco must be actively recognized. Current substance abuse can be investigated through Prescription Drug Monitoring Program (PDMP) data, medical records and Urine Drug Testing (UDT). Unfortunately, most of the available screening tools for addiction risk have not been comprehensively studied, validated or compared to each other at present; thus, evidence about their reliability is very limited [65,66]. Subsequently, the physician should try to assess risk for opioid misuse and addiction by referring to an exhaustive review of the patient's anamnesis of alcohol and other substances abuse.

и/или злоупотребе, што треба сматрати индикацијом за смањење/прекидање опиоидне терапије.

3.3. Психосоцијална евалуација

Психосоцијална анамнеза представља још један релевантан аспект који треба узети у обзир јер питања везана за ову тему могу повећати ризик од злоупотребе опиоида и зависности. Информације о васпитању, породичној и социјалној подршци, радном статусу и начину живота неопходне су током прелиминарне процене. Други релевантни елементи су представљени могућим компликацијама породичног стабла и историјом употребе и злоупотребе дрога у ужој породици. Треба такође проценити улогу супружника или других чланова породице у вези са сурогатским одлучивањем. Поред тога, неопходно је извршити прелиминарну свеобухватну психолошку процену, због чињенице да психолошке и емоционалне тегобе (тј. депресија и/или анксиозност) могу довести до повећаног нивоа болести повезаних са инвалидитетом, хроничних болести и претераног коришћења здравствених услуга [59,60]. Због тога је психолошки третман, како фармаколошки, тако и нефармаколошки, једна од главних компоненти лечења хроничног болоа. Конкретно, понашању и психодинамској терапији су додељене централне улоге у последњих неколико година [61,62].

3.4. Историја употребе супстанци

Лекар би требало да процени пацијенте у контексту поремећаја употребе опиоида према критеријумима DSM-5 [63], пошто је кључно да се ово стање идентификује зарад правилне дугорочне терапије опиоидима [64]. Садашња, прошла и породична злоупотреба лекова на рецепт или уличних дрога, лекова испод руке, алкохола и дувана морају се активно препознати. Злоупотреба супстанци у данашње време може се испитати преко Програма за надзор лекова на рецепт (Prescription Drug Monitoring Program - PDMP), медицинским записима и испитивањем лекова у урину (Urine Drug Testing - UDT). Нажалост, већина доступних алата за утврђивање ризика од зависности није у

3.5. Sleep patterns

When considering starting a long-term opioid therapy, an assessment of sleep patterns and quality is included among necessary evaluations. The quality of sleep is frequently harmed by chronic pain; on the other hand, sleep disturbances can also be induced and exacerbated by opioids and other psychoactive drugs [67,68], leading to daytime sleepiness, cognitive dysfunction and fatigue. Subsequently, conditions related to sleep disorders, including obstructive sleep apnoea syndrome, are crucial in assessing the patient's condition before the initiation of opioid therapy [68]. Careful monitoring and a cautious dose titration are thus recommended if opioids are prescribed to patients presenting mild sleep breathing disorder; opioids abstinence is instead strongly suggested by several authors (e.g. Dowell *et al* [30]) in case of moderate-severe sleep breathing disorder.

3.6. Assessment of previous therapy

Patients suffering from chronic nonmalignant pain should receive the treatment providing the best risk-benefit ratio [30]. Non-opioids drugs and non-pharmacological interventions, counting interventional procedures, physical, cognitive behavioral therapies and weight loss (namely in the case of osteoarthritis) can ameliorate chronic pain without opioids use. Consequently, before considering this option, it is necessary to assess all treatment modalities utilized in the past, including conservative and surgical therapies. If a previous analgesic treatment has never been performed, a non-opioid trial is usually recommended as the first-choice therapeutic attempt to control painful symptoms.

4. NON-OPIOID TRIAL

In order to achieve a proper symptoms control, a multimodal pharmacologic and non-pharmacologic approach is strongly recommended, as stated in 2015 ANZ-

потпуности проучена, валидирана или упоређена једна са другима; па су докази о њиховој поузданости веома ограничени [65,66]. Дакле, лекар би требало да покуша да процени ризик од злоупотребе опиоидних супстанци и зависности, позивајући се на исцрпну анамнезу пацијента о злоупотреби алкохола и других супстанци.

3.5. Начини спавања

Када се разматра започињање дугорочне опиоидне терапије, процена стања и квалитета спавања укључена је у неопходне процене. Квалитет спавања је често оштећен због хроничног бола; с друге стране, поремећаји спавања такође могу бити индуковани и погоршани опиоидима и другим психоактивним лековима [67,68], што доводи до поспаности током дана, когнитивне дисфункције и умора. Последице, услови који се односе на поремећај спавања, укључујући синдром хркања (*арноа*), кључни су у процени стања пацијента пре започињања терапије опиоидом [68]. Стога се препоручује пажљив надзор и опрезно дозирање ако се опиоиди препоручују пацијентима са благим поремећајем дисања током спавања; уместо опиоида, апстиненцију од опиоида препоручује неколико аутора (нпр. Dowell и др. [30]) у случају средњег-значајног поремећаја дисања током спавања.

3.6. Процена претходне терапије

Пацијенти који болују од хроничног немалигног бола би требало да добију третман који пружа најбољи однос ризика и користи [30]. Лекови без опиоида и не-фармаколошке интервенције, рачунајући интервентне процедуре, физичке, когнитивне терапије понашања и губитак тежине (наиме у случају остеоартритиса) могу олакшати симптоме хроничног бола без употребе опиоида. Сходно томе, пре разматрања ове опције, неопходно је проценити све модалитете лечења који су коришћени у прошлости, укључујући конзервативне и хируршке терапије. Уколико претходни аналгетски третман никад није извршен, обично се препоручује неопиоидно испитивање као терапеутски покушај првог избора за контролу болних симптома.

CA guideline⁴⁴. The objective of this therapeutic strategy is to educate the patients to be independent as much as he can from continuous medical referral for the management of his chronic painful symptoms. In this “self-management strategy”⁶⁹ (or “minimal medical consultation requirement”), pharmacotherapy should be ideally prescribed only on a limited-time basis. Non-drug therapies, such as patient education, structured exercise programs and addressing postural components, sleep hygiene, and psychological support, thus play a central role in the management of chronic pain. Ideally, it should involve different healthcare professionals as nurses, dietitians, educators, psychologists, occupational therapists, social workers, physical therapists and rehabilitation counselors. Drug prescription should not be seen solely as an alternative to non-pharmacological therapies, but as an adjunct to achieve a better quality of life through better symptoms control. Paracetamol was historically considered as the first-line pharmacotherapy in chronic non-cancer pain and usually preferred over NSAIDs. Nonetheless, this strategy has been questioned by a recent systematic review⁷⁰. Nowadays, NSAIDs are considered to be preferable⁷¹ to Paracetamol, namely in the event that inflammation is not the prominent pathogenetic mechanism. Before deciding to introduce opioid therapy, different adjuvant analgesics, such as tricyclic antidepressants (amitriptyline, nortriptyline) serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors (venlafaxine, desvenlafaxine, duloxetine) and anticonvulsants (gabapentin, pregabalin) should be considered, especially in the case of neuropathic pain.

5. OPIOID TRIAL

When the necessity of long-term opioid therapy has been confirmed, the patient should be comprehensively evaluated and correctly informed about treatment potential risks and benefits before the opioids administration. At this stage, prescribing physician should apply the ALARA principle (As Low As Reasonably Achievable), trying to at-

4. НЕОПИОИДНА ТЕРАПИЈА

Да би се постигла правилна контрола симптома, препоручује се мултимодални фармаколошки и нефармаколошки приступ, како је наведено у ANZCA смерницама за 2015. годину [44]. Циљ ове терапеутске стратегије је да едукује пацијенте да буду независни колико год је могуће од континуираног контактирања лекара за контролу његових хроничних болних симптома. У овој „стратегiji самоуправљања“ [69] (или „минималном захтевању медицинске консултације“), фармакотерапију би требало прописати само на ограничено време. Терапије без лекова, као што су едукација пацијента, структурирани програми вежбања и акцентирање постуралних компоненти, хигијена сна и психолошка подршка, стога играју централну улогу у контроли хроничног бола. Идеално би требало да укључимо различите здравствене раднике као медицинске сестре, дијететичаре, васпитаче, психологе, радне терапеуте, социјалне раднике, физиотерапеуте и саветнике за рехабилитацију. Преписивање лекова не треба посматрати искључиво као алтернативу не-фармаколошким терапијама, већ као додатак за постизање бољег квалитета живота кроз бољу контролу симптома. Парацетамол се историјски посматрао као фармакотерапија првог реда хроничног неканцерског бола и обично је префериран у односу на NSAID. Без обзира, ова стратегија је доведена у питање недавним систематским испитивањем [70]. Данас пацијенти преферирају NSAID [71] у односу на Парацетамол, односно у случају да запаљење није истакнути патогенетски механизам. Пре него што се одлучимо да се уведе опиоидна терапија, потребно је размотрити различите адјувантне аналгетике, као што су трициклични антидепресиви (амитриптилин, нортриптилин) инхибитори поновног узимања серотонина-норадреналина (венлафаксин, десвенлафаксин, дулоксетин) и антиконвулзанти (габапентин, прегабалин), нарочито у случају неуропатског бола.

tain therapeutic target without major side effects. The use of opioids for the treatment of chronic pain can be considered as an ongoing, individual trial of therapy and it should be subject to frequent efficacy and safety assessment by referring to the “5As”:

1. Analgesia
2. Activity
3. Adverse effects
4. Affect
5. Aberrant behavior

There is no general consensus among guidelines regarding first-line opioid drugs. According to ASIPP [43], the opioid trial should be started by opting for low doses of short-acting opioid agonists (i.e. tramadol, tapentadol, codeine and hydrocodone in the case of moderate pain). If pain symptoms have been assessed as “severe”, they should be treated with either hydrocodone, morphine, oxycodone or hydromorphone. On the contrary, long-acting opioids should not be utilized for the initiation of opioid therapy. Second-line drugs include fentanyl, methadone, and buprenorphine. Methadone should be prescribed exclusively by experienced physicians and administered under close supervision. Meperidine use is no longer advised due to its relevant side effects. Dose titration should be carefully performed; the dose increase should be progressive and carried out over an 8-12 weeks period. On the other hand, ANZCA guideline [44] suggest against short-acting drugs, either oral, transdermal or parenteral, as the rapid onset of the hedonistic effect increases the risk of positive reinforcement of drug taking. For this reason, it is suggested to avoid, or wean from, short-acting drugs in favor of a trial with long-acting or sustained-release preparations, either oral or transdermal. This guideline recommends a progressive dose titration, based on 5As assessment over several weeks; in the event of an acute pain exacerbation, a modification of long-lasting opioid therapy, rather than the addition of short-acting drugs, is advised. At present, a “ceiling” dose

5. Опиоидна терапија

Када је потврђена неопходност дугорочне терапије опиоидом, пацијент би требало да је свеобухватно процењен и правилно информисан о потенцијалним ризицима и користима пре започињања саме терапије. У овој фази, лекар би требало да примени принцип АЛАРА – минимум колико је реално изводљиво (*ALARA - As Low As Reasonably Achievable*), покушавајући да постигне терапијске циљеве без већих нежељених ефеката. Употреба опиоида за лечење хроничног бола може се посматрати као текуће, индивидуално пробно испитивање и оно би требало бити подложно честој процени ефикасности и сигурности, позивајући се на следеће (на енглеском језику „5А“: *Analgesia, Activity, Adverse effects, Affect and Aberrant behavior*):

1. Аналгезија
2. Активност
3. Нежељени ефекти
4. Утицај
5. Неправилно понашање

Не постоји општи консензус међу смерницама у вези са опиоидима првог реда. Према ASIPP [43], опиоидно испитивање би требало започети одабиром ниске дозе опиоидних агониста са кратким дејством (тј. трамадол, тапентадол, кодеин и хидрокодон у случају умереног бола). Ако су болови оцењени као тешки, треба их третирати хидрокодоном, морфијумом, оксикодоном или хидроморфоном. Напротив, опиоиде са дугим дејством не би требало користити за покретање опиоидне терапије. Лекови другог реда укључују фентанил, метадон и бупренорфин. Метадон треба прописати искључиво од стране искусних лекара и применити под блиским надзором. Употреба меперидина се више не препоручује због његових релевантних нежељених ефеката. Дозирање треба обавити пажљиво; повећање дозе мора бити прогресивно и спроведено током периода од 8 до 12 недеља. С друге стране, смернице ANZCA [44] указују на лекове са

has not been defined and there is no agreement among different guidelines about a cut-off value to identify “high dose” for opioid therapy. ANZCA guideline asserts that caution is warranted in the case of oral morphine equivalent daily dose (oMEDD) higher than 40 mg^{72–74}, while doses exceeding 100 mg oMEDD should suggest a therapeutic plan reassessment and a specialist advice^[75]. Particular attention should be paid to patients using fentanyl transdermal patches, as the minimum available dose (12 mcg/hr) is close to the oMEDD 40 mg threshold.

The guideline by APS and AAPM in 2009 defined “high dose” as 100 morphine milligram equivalents (MME) [64], whereas CDC guidelines³⁰ recommended a limit of 50 – 90 MME. ASIPP guideline [43] defined a high dose as 40 MME while the Canadian Guideline in 2017 identified 200 MME dose as a “watchful dose” [76]. The rationale behind the administration of high doses of opioids is questionable for several authors [77–79]; in fact, if a low or intermediate dosage is not effective in controlling pain, unlikely the patient would respond to incremental dose administration, even though individual exceptions also exist [80].

5.1. Patient-physician agreement

When establishing treatment goals, the physician has to define realistic expectations together with the patient. The physician should also underline that the long-term benefits of opioid therapy for chronic pain are not substantiated by the evidence available in literature [43]. At the same time, the risk of serious harms related to chronic therapy should be emphasized [30]. The treatment should be aimed at controlling acute pain symptoms, while the complete elimination of chronic pain may not be an achievable goal. Main therapeutic targets can thus be identified with a reduction of pain intensity coupled with an improvement in function and activity. Even if it would be ideal to obtain a gradual improvement in pain intensity and functional status, this may not be possible when the underlying disease is associated with progressive

кратким дејством, било оралним, трансдермалним или парентералним, јер брзи почетак хедонистичког ефекта повећава ризик од позитивног појачавања узимања лекова. Због тога се предлаже да се избегну лекови са кратким дејством у корист терапије препаратима са дуготрајним дејством или продуженим ослобађањем, било орално или трансдермално. Ове смернице препоручују прогресивно дозирање, засновано на процени 5А током неколико недеља; у случају акутног погоршања болова, саветује се модификација дуготрајне терапије опиоидима, а не додавање лекова са кратким дејством. Тренутно, „плафон“ доза није дефинисана и не постоји споразум између различитих смерница о вредности за идентификацију „високе дозе“ за опиоидну терапију. Смернице ANZCA тврде да је опрез неопходан за случај еквивалентне дневне дозе оралног морфина (oMEDD) веће од 40 mg [72–74], док дозе које премашују 100 mg oMEDD захтевају поновну процену терапијског плана и мишљење специјалисте [75]. Посебну пажњу треба посветити пацијентима који користе фентанил трансдермално, јер је минимална доступна доза (12 mcg/hr) близу прага oMEDD 40 mg. Смернице APS и AAPM у 2009. години дефинисале су „високу дозу“ као 100 mg еквивалената морфијума (MME) [64], док су смернице CDC [30] препоручиле границу од 50 до 90 MME. Смернице ASIPP [43] дефинисале су високу дозу као 40 MME, док су Канадске смернице 2017. године идентификовале 200 MME као „дозу за опрез“ (*watchful dose*) [76]. Образложење за администрације високих доза опиоида је упитно за неколико аутора [77–79]; заправо, ако ниска или средња доза није ефикасна у контролисању болова, мало је вероватно да ће пацијент реаговати на постепено дозирање, иако појединачни изузеци постоје [80].

5.1. Договор лекара и пацијента

Док поставља циљеве лечења, лекар мора заједно с пацијентом да дефинише реална очекивања. Лекар такође треба да нагласи да дугорочне предности опиоидне терапије за хроничне болове нису поткрепљене доказима доступним у литератури [43]. Истовремено,

impairment or severe injuries, such as chronic pancreatitis or spinal cord trauma. In the absence of meaningful results in both pain and function, tapering and discontinuation of opioids are a central element of the therapeutic alliance between patients and physicians.

6. MONITORING LONG-TERM OPIOIDS THERAPY

Once established, treatment goals should be documented in the patient's record since they are essential in determining opioids' effectiveness. The efficacy of long-term opioid therapy can be evaluated by applying numeric rating pain scales, such as the Visual Analog Scale (VAS, 0-10), and functional assessment tests, like the Oswestry Disability Index (0-50) and the Neck Disability Index (0-50). Other relevant parameters include variations in the employment and social activity status. Based on evidence found in trials studying general, musculoskeletal and low back chronic pain, a clinically significant improvement is identified with a change of at least 2 points in a 0 to 10 scale, or 20 percentage points [81–86]. Subsequently, for guideline purposes, it would be appropriate to define the cut-off for clinically significant pain relief as a decrease of at least 3 points on an 11 points scale (0-10), and a minimum improvement of 30% for functional status variations [43].

7. DISCONTINUATION, WEANING, AND TAPERING

The decision about whether to continue or interrupt opioid therapy should be taken after a stable maintenance period lasting between 8 and 12 weeks. After that, a comprehensive evaluation should be carried out to detect the presence of persistent pain or the onset of new symptoms. Opioid therapy can be maintained in the case of the achievement of appropriate analgesia and enhancement in functional status, either with opioids alone or in association with other treatment modalities.

треба нагласити ризик од озбиљних штета везаних за хроничну терапију [30]. Лечење треба да има за циљ да контролише акутне симптоме бола, док потпуна елиминација хроничног бола можда није циљ који може бити постигнут. Према томе, главни терапијски циљеви могу бити идентификовани смањењем интензитета бола у комбинацији са побољшањем функције и активности. Чак иако би било идеално постићи постепено побољшање интензитета бола и функционалног статуса, то можда неће бити могуће када је основна болест повезана са прогресивним оштећењем или тешким повредама, као што су хронични панкреатитис или повреда кичмене мождине. У одсуству значајнијих резултата умањења болова и побољшања функције, смањење и прекидање опиоида су централни елемент терапеутског договора пацијената и лекара.

6. ПРАЋЕЊЕ ДУГОРОЧНЕ ТЕРАПИЈЕ ОПИОИДИМА

Једном установљени, циљеви лечења треба да буду документовани у пацијентовом картону јер су суштински у одређивању ефикасности опиоида. Ефикасност дугорочне терапије опиоидом може се проценити применом нумеричких лествица бола, као што су визуелне аналогне скале (VAS, 0-10) и тестова функционалне процене, као што је Oswestry Disability Index (0-50) и Индекс инвалидности врата (0-50). Остали релевантни параметри укључују варијације у статусу пословне и друштвене активности. На основу доказа утврђених у испитивањима који проучавају општи, коштано-мишићни и хронични бол у леђима, клинички значајно побољшање је идентификовано са променом најмање два поена у скали од 0 до 10 или 20 процентних поена [81–86]. Након тога, у сврху усмеравања, било би прикладно дефинисати прекид за клинички значајно смањење болова као смањење од најмање три поена на скали од 10 поена (0-10), а минимално побољшање од 30% за варијације функционалног статуса [43].

As mentioned, the target in analgesia and function is considered accomplished if an at least 30% improvement has been achieved in the absence of major side effects and misuse or abuse. Notably, if the treatment is successful and pain is no longer detectable, an interruption in opioids administration is strongly advised; the same, in the case of any indication of abuse, misuse, lack of analgesia and activity, significant adverse effects or aberrant behavior. Treatment withdrawal modalities differ depending on the patient's medical history. If opioid therapy has been relatively brief, there may be no need for tapering or weaning, and the discontinuation can thus be directly implemented. On the other hand, tapering should be carried out through the decrease of the original dose by 10% per week. This tapering scheme is usually well tolerated with no or minimal psychological adverse effects. In some cases, it may be preferable to shift the tapering/weaning timeline from weekly to monthly dosage adjustments⁴³ abuse, and adverse consequences, including death, have escalated at an alarming rate since the 1990s. In an attempt to control opioid abuse, numerous regulations and guidelines for responsible opioid prescribing have been developed by various organizations. However, the US opioid epidemic is continuing and drug dose deaths tripled during 1999 to 2015. Recent data show a continuing increase in deaths due to natural and semisynthetic opioids, a decline in methadone deaths, and an explosive increase in the rates of deaths involving other opioids, specifically heroin and illicit synthetic fentanyl. Contrary to scientific evidence of efficacy and negative recommendations, a significant proportion of physicians and patients (92%). On the other hand, some patients can be weaned or tapered more rapidly, over a 6-8 weeks period, without experiencing any major problem. Opioids abstinence syndrome may arise in this period, but it is rarely medically serious; nevertheless, its symptoms (including nausea, diarrhea, muscular pain and myoclonus) can be very unpleasant and occasionally persist up to 6 months after opioids discontinuation. During the taper, withdrawal syndrome can be managed with oral administration of clonidine (0.1 to 0.2 mg every 6 hours) or

7. ПРЕКИД, ОДВИКАВАЊЕ И СМАЊЕЊЕ

Одлуку о томе да ли наставити или прекидати опиоидну терапију треба предузети након стабилног периода одржавања од 8 до 12 недеља. Након тога, треба спровести свеобухватну процену како би се открило присуство трајног бола или појава нових симптома. Опиоидна терапија се може одржавати у случају постизања одговарајуће аналгезије и побољшања у функционалном статусу, било са самим опиоидима или заједно са другим модалитетима лечења. Као што је поменуто, циљ аналгезије и функције се сматра оствареним ако је постигнуто најмање 30% побољшања у одсуству већих нежељених ефеката и злоупотребе или неправилне употребе. На пример, ако је третман успешан и бол се више не може установити, препоручује се прекид у администрацији опиоида; исто тако, у случају било каквих знакова злоупотребе, неправилне употребе, недостатка аналгезије и активности, значајних штетних ефеката или непредвиђеног понашања. Модалитети одвикавања од лека се разликују у зависности од историје болести. Ако је опиоидна терапија релативно кратка, можда не постоји потреба за смањењем или одвикавањем, па прекидање може бити директно примењено. С друге стране, смањење треба да се изврши кроз смањење првобитне дозе за 10% недељно. Ова схема смањења се обично добро толерише без икаквих или минималних психолошких штетних ефеката. У неким случајевима, можда би било пожељно пребацити временски оквир за смањење/одвикавање од недељног до месечног прилагођавања дозе [43]. С друге стране, неки пацијенти се могу држе одвићи или смањити коришћење, током периода од 6 до 8 недеља, без икаквих проблема. Синдром апстиненције опиоида може се појавити у овом периоду, али ретко је медицински озбиљан; ипак, његови симптоми (укључујући мучнину, дијареју, мишићни бол и миоклонус) могу бити веома непријатни и понекад трају до шест месеци после прекидања опиоида. Током смањења, синдромом одвикавања се може управљати оралном применом клонидина (0,1 до 0,2 mg на сваких шест сати)

clonidine transdermal patch (0.1 mg for 24 hours weekly). In this phase, patients should be carefully monitored both for significant hypotension and anticholinergic side effects, as well as for tapering dosage abuse, an event that prompts referral to detoxification facilities. Adjuvant agents, like antidepressants and antiepileptics, can be administered if irritability, sleep disturbance or neuropathic pain arise, while opioids and benzodiazepines should not be employed to treat withdrawal symptoms once the tapering/weaning process has started. Only in patients presenting dependency, office-based opioid treatment⁸⁷ can be provided as a viable alternative to methadone or rehabilitation programs; in this context, the use of buprenorphine/naloxone is an important tool to be considered, together with counseling from pain management specialists and referral to a chemical dependency center. (see also schemes 1 and 2 for a synopsis of the whole process)

8. AT-RISK POPULATIONS

As stated in 2010 NOUGG guideline⁴⁵, particular attention should be adopted when considering to initiate long-term opioid therapy in specific clusters of patients, due to the possibility of incremented risks and side effects.

8.1. Elderly

Main risks in elderly patients are represented by overdose and over-sedation^{88,89}. The former might be related to pharmacokinetic issues, including lower serum binding capacity, slower hepatic biotransformation, and greater sensitivity to the sedating and respiratory effects of opioids⁹⁰. Nevertheless, opioid treatment can be safe and effective even in elderly patients, given that appropriate precautions are put in place. These include therapy initiation with lower starting doses, that should not exceed 50% of the suggested initial dose for adults, slower titration, longer dosing interval and more frequent monitoring. In addition, eventual tapering of benzodiazepines concurs to reduce cognitive impairment

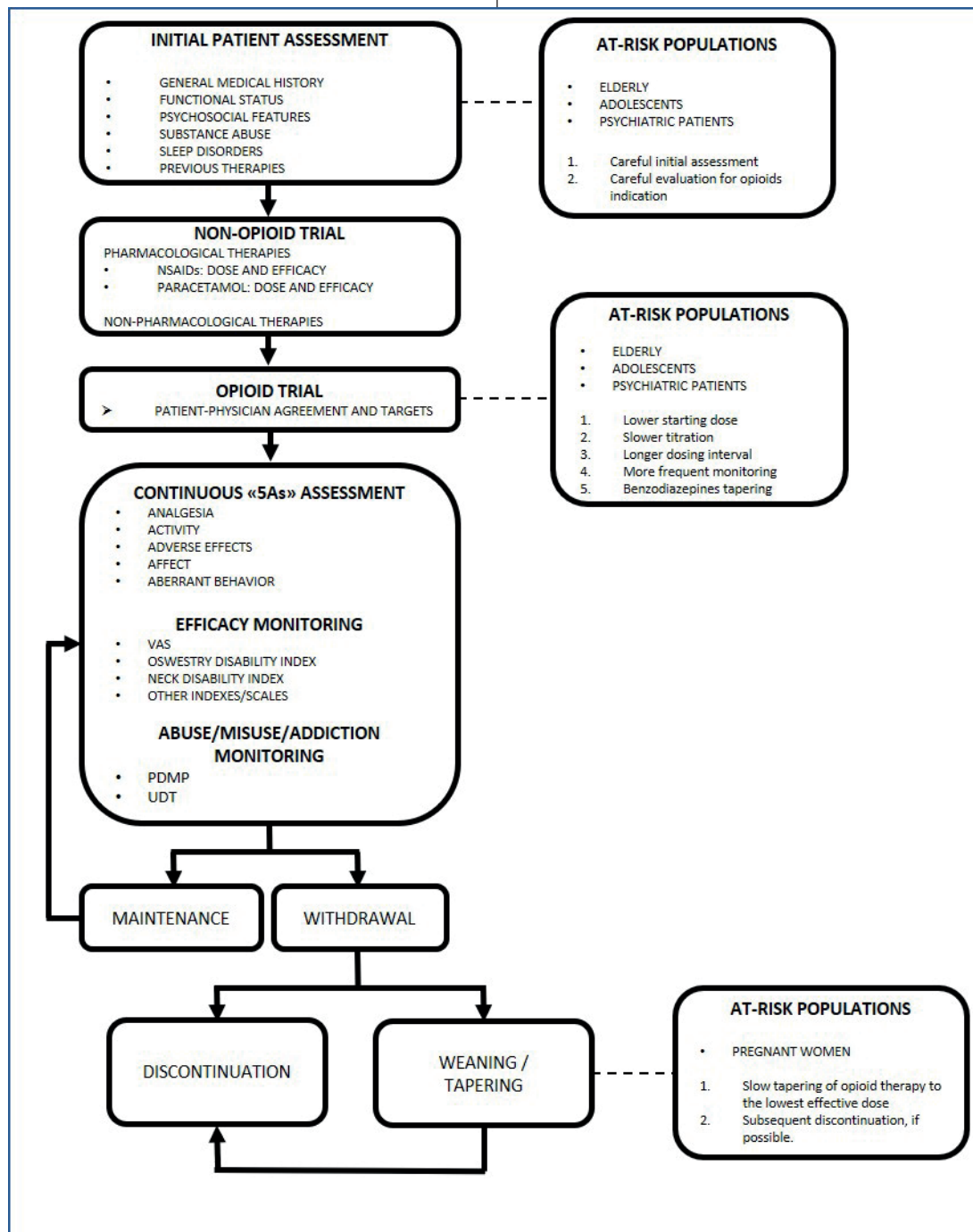
или трансдермалног клонидина (0,1 mg на 24 часа недељно). У овој фази, пацијенте треба пажљиво пратити ради уочавања значајне хипотензије и антихолинергичких нежељених ефеката, као и за злоупотребе смањене дозе, догађаја који подстиче упућивање за детоксикацију. Адјувантни агенси, као што су антидепресиви и антиепилептици, могу се примењивати ако се јављају раздражљивост, поремећај спавања или неуропатски бол, док опиоиде и бензодиазепине не би требало користити за третирање симптома одвикавања након што је започет поступак смањивања/одвикавања. Само код пацијената који развију зависност, третман опиоида заснован на коришћењу у ординацији [87] може бити одржива алтернатива метадонским или рехабилитационим програмима; у овом контексту, употреба бупренорфина/налуксона је важно средство које треба размотрити, заједно са саветовањем од стране специјалиста за лечење бола и упућивањем у центар за токсикологију (види и схеме 1 и 2 за синопсис читавог процеса).

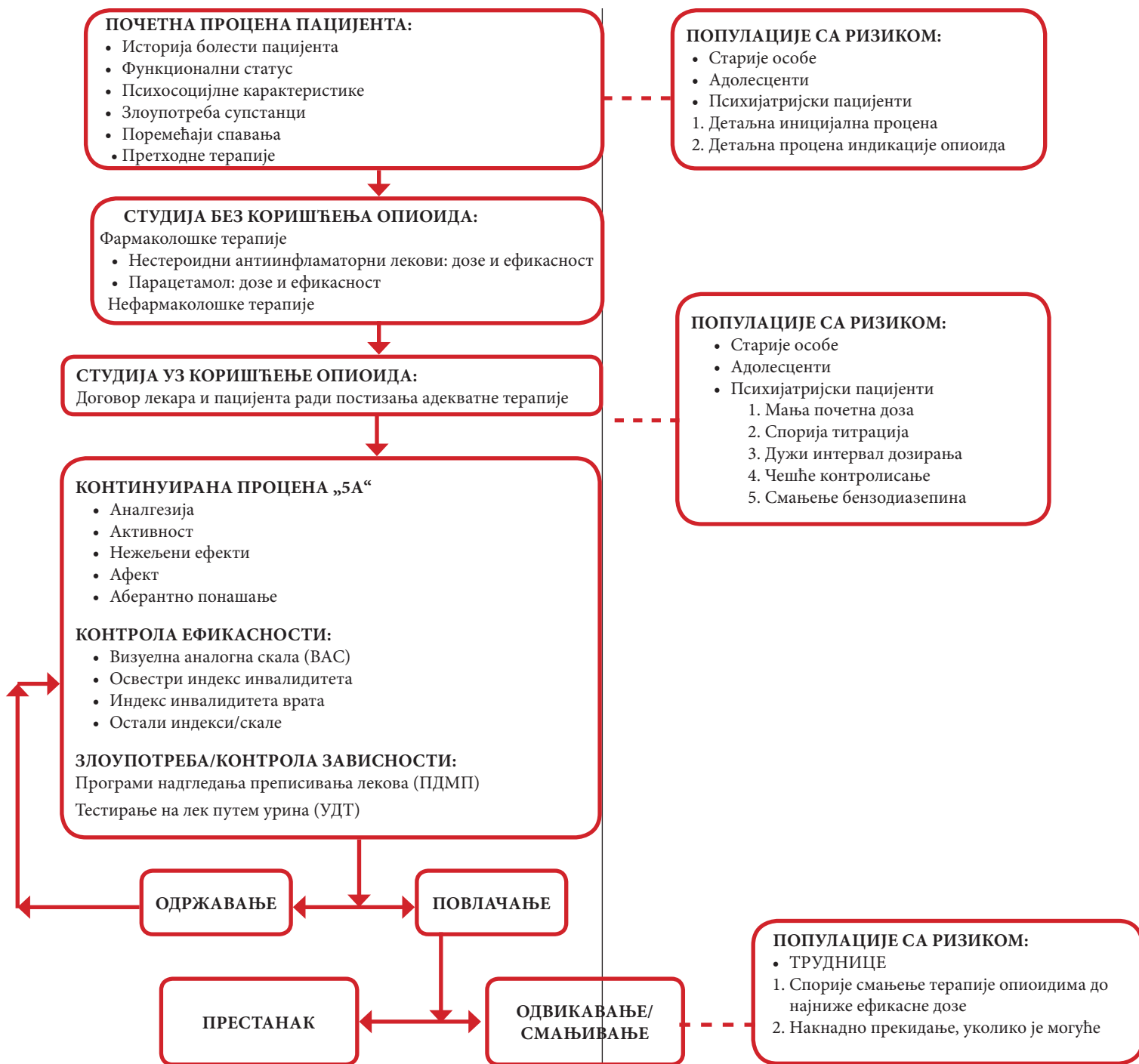
8. ПОПУЛАЦИЈЕ СА ПОВЕЋАНИМ РИЗИКОМ

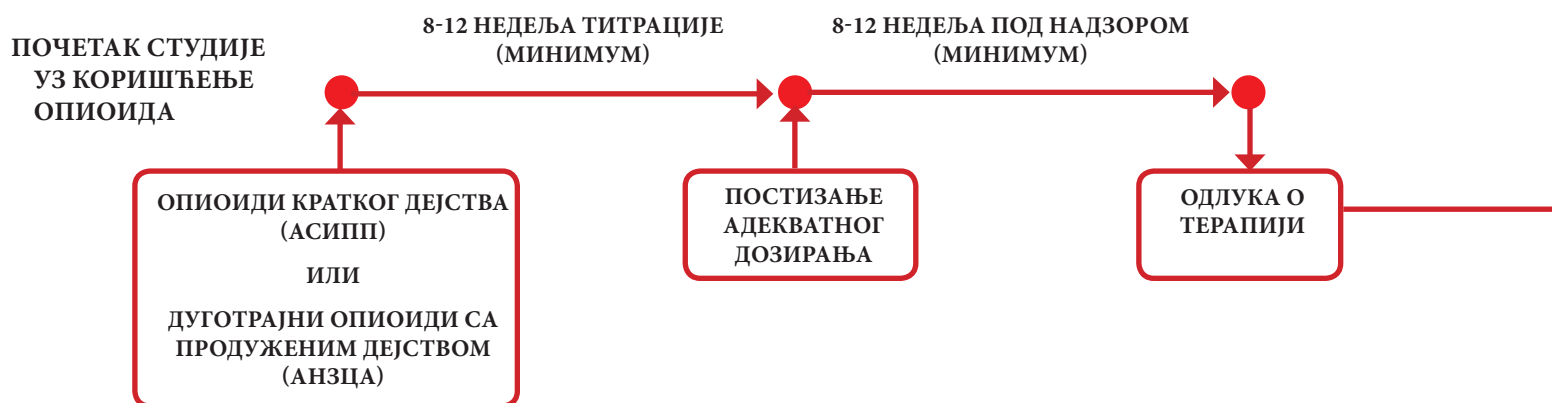
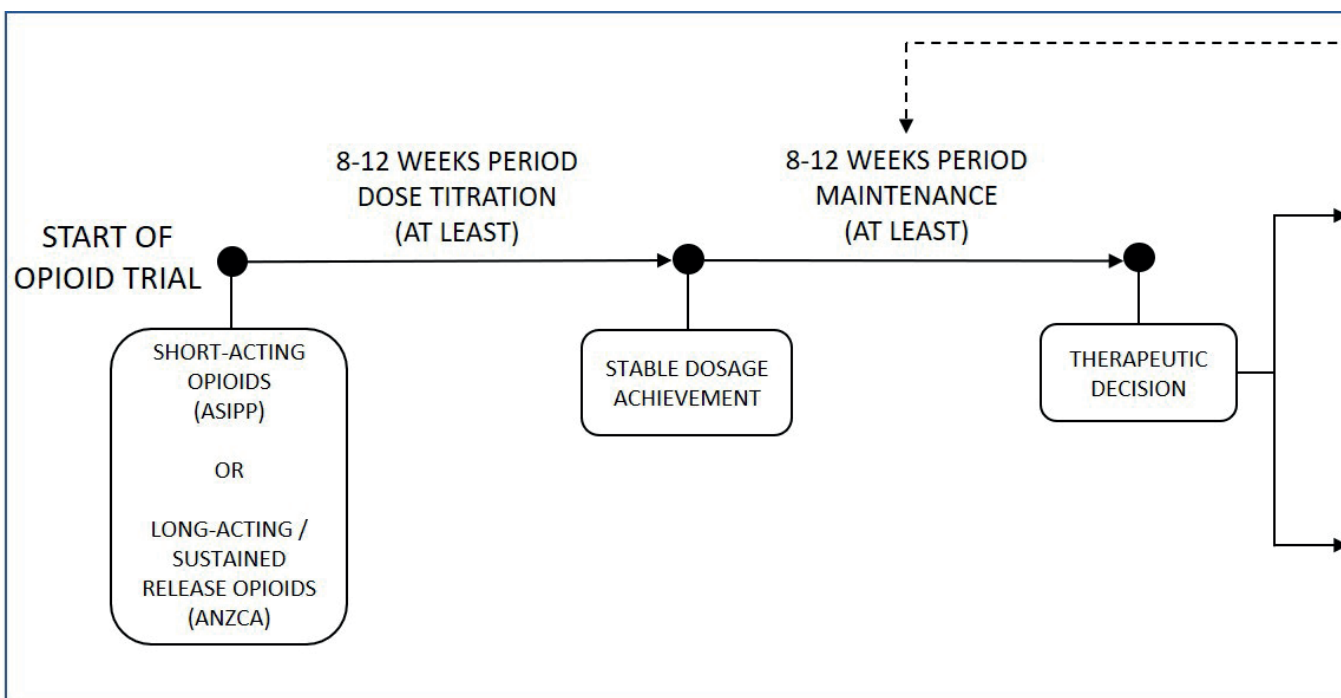
Као што је наведено у NOUGG [45] смерницама из 2010. године, посебна пажња треба да се посвети када се разматра покретање дуготрајне терапије опиоидима у специфичним групацијама пацијената, због могућности повећаног ризика и нежељених ефеката.

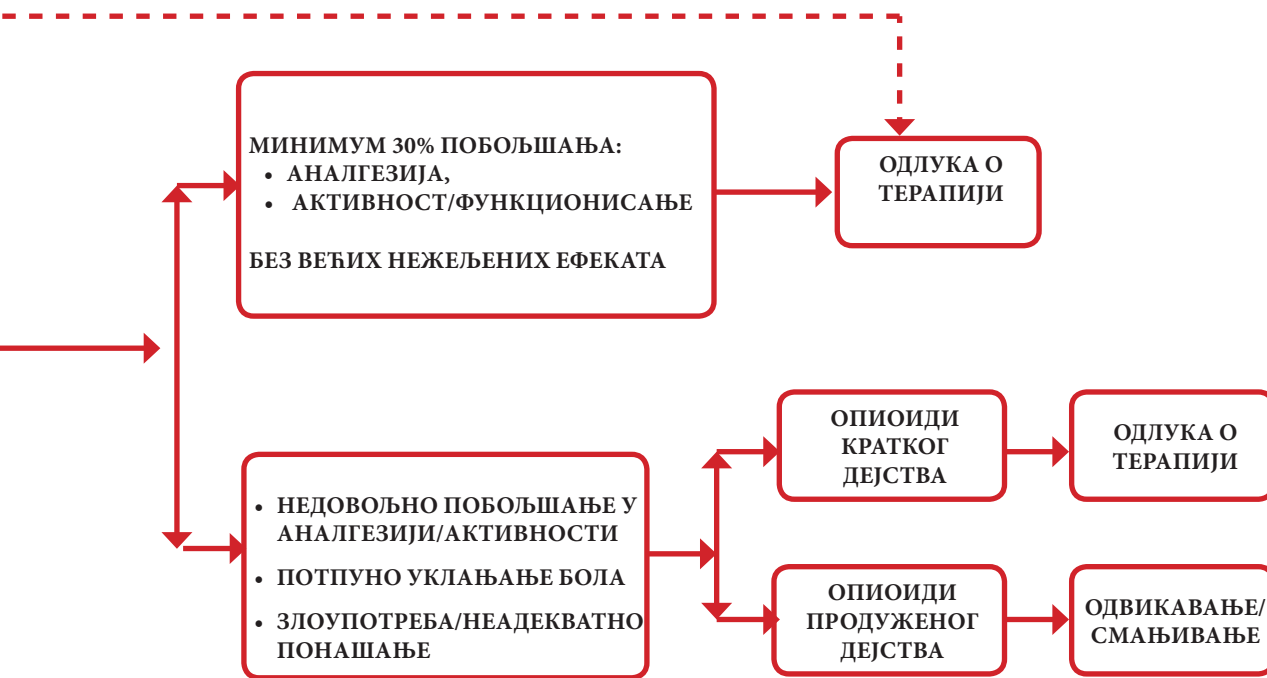
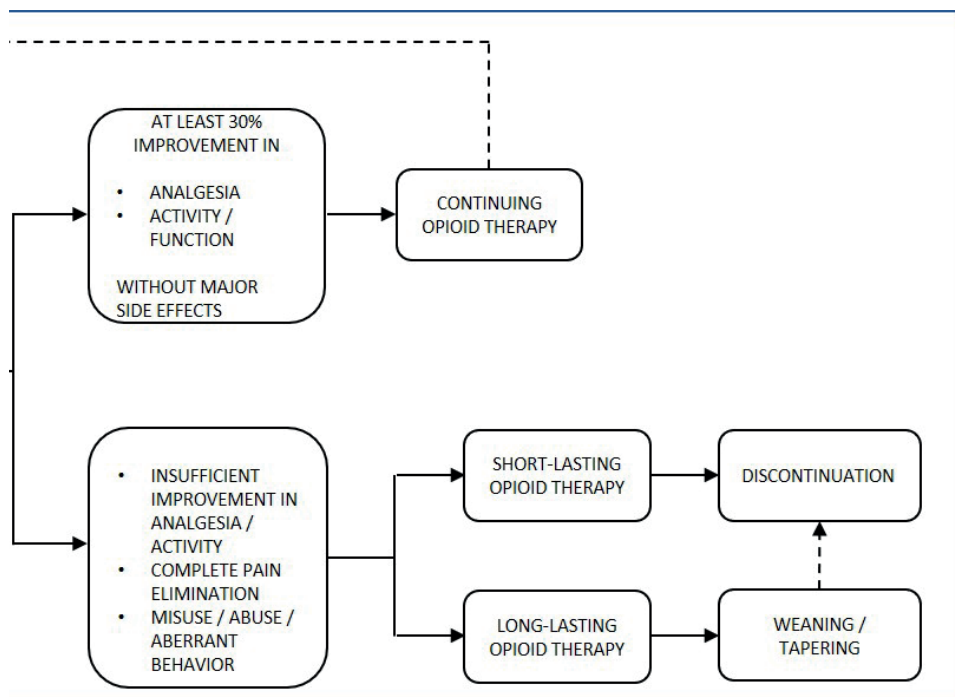
8.1. Стари

Главни ризици код старијих пацијената су предозирање и прекомерна седација [88,89]. Први могу бити повезани са фармакокинетичким проблемима, укључујући мању способност везивања у серуму, спорију биотрансформацију у јетри и већу осетљивост на седацију и респираторне ефекте опиоида [90]. Ипак, опиоидни третман може бити сигуран и ефикасан чак и код старијих пацијената, с обзиром на примену одговарајућих мера предострожности. То укључује иницирање терапије са нижим стартним дозама, које не









and risk of falls. Oxycodone and hydromorphone should be preferred among strong opioids, since they are less likely to cause sedation and constipation⁹¹, while in patients presenting swallowing problems, or requiring less than 5 mg oMEDD per dose, morphine solutions, rather than tablets, are advised⁵⁶.

8.2. Adolescents

Even if opioids administration to adolescents can be hazardous, an opioid trial may be considered in the presence of well-defined somatic or neuropathic pain, only when a non-opioid alternative has been proven as ineffective. Since adolescents may present multiple risk factors for opioid misuse (i.e. poor academic performance, higher risk-taking levels, major depression, regular use of alcohol, cannabis, and nicotine), cautions must be taken during the opioids prescription⁹². In particular, only a low risk of opioid misuse should be recognized in that specific adolescence patient. Furthermore, a specialist consultation should be included in the treatment plan, considering conservative dosing, frequent dispensing, monitoring of aberrant behaviors and regular urine drug screening⁴⁵. As in the elderly, opioid titration should be slower than in adults, and concurrent administration of benzodiazepines should be avoided.

8.3. Patients with psychiatric diagnosis

When psychiatric comorbidities exist, risks of substances abuse, depression, sedation, falls, and opioids overdose are all increased. Furthermore, patients with depression or anxiety unlikely benefit from opioids, due to ineffective drug responsiveness and/or enhanced perception of pain^{93,94}. For this reason, opioids should be reserved to selected cases, in which a well-defined diagnosis of somatic or neuropathic chronic pain has been made.

Other than a closer patient's mood and function monitoring, a slower dose titration, a structured opioid therapy and a consultation with a psychiatrist should

би требало да прелазе 50% предложене почетне дозе за одрасле, спорију титрацију, дужи интервал дозирања и чешће праћење. Поред тога, евентуално смањење бензодиаземина смањује когнитивно оштећење и ризик од нежељених ефеката. Оксикодон и хидроморфон су пожељнији међу снажнијим опиоидима, пошто мање узрокују седацију и затвор [91], док се код пацијената са проблемом гутања или где је захтевано мање од 5 mg oMEDD по дози, саветују морфијумски раствори, а не таблете. [56]

8.2. Адолесценти

Чак иако опиоидна администрација код адолесцената може бити опасна, опиоидна терапија може се узети у обзир у присуству добро дефинисаног соматског или неуропатског бола, само када се неопиоидна алтернатива показала као неефикасна. С обзиром да адолесценти могу имати више фактора ризика за злоупотребу опиоида (тј. лоше академске перформансе, већи ниво ризика, озбиљна депресија, редовна употреба алкохола, канабиса и никотина), неопходна је опрезност при преписивању опиоида. [92] Конкретно, треба препознати и најмањи ризик од злоупотребе опиоида код тог пацијента. Штавише, у план лечења треба укључити консултације специјалисте, узимајући у обзир конзервативно дозирање, често издавање, надгледање абнормалног понашања и редовно прегледање лекова у урину [45]. Као и код старијих особа, титрација треба да буде спорија него код одраслих уз избегавање истовремене примене бензодиаземина.

8.3. Пацијенти са психијатријском дијагнозом

Када постоје психијатријске коморбидности, повећавају се ризици од злоупотребе супстанци, депресије, седације, падова и предозирања опиоидним супстанцама. Штавише, пацијенти са депресијом или анксиозношћу слабо имају користи од опиоида, због неефикасне реакције на лек и/или појачане перцепције бола. Због тога опиоиде треба резервисати за одабране случајеве,

be sought⁴⁵. This approach can help to define the role of mental illness in the patient's pain perception and the advisability of eventual benzodiazepines discontinuation.

8.4. Pregnancy

Generally speaking, women are advised to discontinue all non-essential medications during pregnancy because of potential drug effects on the fetus. Long-term opioid therapy should, therefore, be tapered to the lowest effective dose and subsequently discontinued, if possible. In this context, it is essential to conduct a slow tapering, since opioid withdrawal can cause uterine smooth muscle irritability, and thus increments the risk of premature birth and spontaneous abortion.

It is worth noting that during pregnancy and lactation tramadol is not recommended, while fentanyl safety in this context has not been established yet⁴⁵.

9. ABUSE, MISUSE, AND ADDICTION MONITORING

Once all preliminary evaluations have been completed, and the opioid therapy has been initiated, an accurate follow-up and a monitoring program are mandatory. Urine drug testing (UDT) is essential to determine a baseline measure of risk and to oversee patient's compliance to the treatment^{95,96}. Furthermore, UDT can assist physicians in detecting when patients are not taking opioids or other drugs as prescribed; it may furthermore reveal either overuse, misuse, and abuse or, in some cases, diversion as well as other difficulties to cope with adverse effects³⁰.

In order to help treating physicians in detecting warning signals of an high risk for the development of opioid addiction, characteristics distinguishing compliant patients from opioids-addicted ones are reported in the table below (Table 2).

Whenever 4 out of 5 evaluation items fall in the right column, physician may have to deal with the following aberrant behaviours from the patient:

у којима је добро дефинисана дијагноза соматског или неуропатског хроничног бола. Осим помног праћења расположења и функционисања пацијената, потребно је установити спорију титрацију дозе, структурирану опиоидну терапију и консултацију са психијатром [45]. Овај приступ може помоћи у дефинисању улоге менталних болести у пацијентовој перцепцији бола и упућивању на евентуално прекидање бензодиазепина.

8.4. Трудноћа

Уопштено говорећи, женама се препоручује да прекину све осим основних лекова током трудноће због потенцијалних ефеката лека на фетус. Дуготрајна опиоидна терапија треба, према томе, треба да се смањи до најниже ефикасне дозе и након тога је прекинути, ако је могуће. У том контексту, од суштинског је значаја споро смањивање, пошто опиоидно прекидање може узроковати раздражљивост глатких мишића материце и тиме повећати ризик од превременог порођаја и спонтаног абортуса.

Важно је напоменути да се током трудноће и дојења не препоручује трамадол, док сигурност фентанила у овом контексту још није утврђена [45].

9. ЗЛОУПОТРЕБА, НЕПРАВИЛНА УПОТРЕБА И НАДГЛЕДАЊЕ ЗАВИСНОСТИ

Након завршетка свих прелиминарних евалуација и започете опиоидне терапије, тачне провере и програм мониторинга су обавезни. Тестирање дрога у урину (UDT) од суштинског је значаја за одређивање основне мере ризика и надгледање понашања пацијента у складу са лечењем је [95,96]. Штавише, UDT може помоћи лекарима у откривању када пацијенти не узимају опиоиде или друге лекове како је прописано; може даље открити прекомерну употребу, злоупотребу и неправилну употребу или, у неким случајевима, преусмеравање као и друге потешкоће у борби са нежељеним ефектима [30].

Да би се помогло лекару у утврђивању упозорава-

Table 2: Development of opioid dependence

Compliant patient		Opioids-addicted patient
✓	1. Effective pain control	⊗
✓	2. Quality of life improvement through opioid administration	⊗
⊗	3. Constant demand for opioids' dose increment to achieve better pain control	✓
✓	4. Concern regarding his/her own clinical status	⊗
✓	5. Compliance to treatment plan	⊗

1. Aggressive behavior when asking for opioids' dosage increment.
2. Opioids stockpiling during relative wellbeing periods.
3. Request for specific opioid.
4. Demand of similar drugs' prescription from different physicians.
5. Dose escalation without medical prescription, or other aberrant behaviors.
6. Complaints about psychological symptoms, which have not been detected by the physician.
7. Oppositional behavior against treatments modifications associated with bearable side effects, motivated by the fear of severe pain recurrence.

The definition of "red alert" situation applies in the case of the simultaneous presence of all the 5 abovementioned warning signs, which may lead to the following behavioral, social and clinical issues:

Табела 2: Развој опиодне зависности

Пацијент који се понаша одговарајуће		Пацијент зависан од опиоида
✓	1. Ефективна контрола бола	⊗
✓	2. Побољшање квалитета живота путем коришћења опиоида	⊗
⊗	3. Константна потражња за повећањем дозе опиоида ради боље контроле бола	✓
✓	4. Забринутост у погледу његовог/ њеног клиничког статуса	⊗
✓	5. Усклађеност са планом лечења	⊗

јућих сигнала високог ризика за развој опиодне зависности, карактеристике које разликују болеснике који се понашају у складу са лечењем од зависних од опиоида дате су у табели испод (Табела 2).

Кад год 4 од 5 наведених ставки за евалуацију буде у десној колони, лекар ће морати да се бави следећим неправилним понашањем код пацијента:

1. Агресивно понашање када се тражи смањење дозе опиоида.
2. Опиоиди који се нагомилавају током периода релативног доброг стања пацијента.
3. Захтев за одређени опиоид.
4. Тражење рецепта за сличне лекове од различитих лекара.
5. Ескалација дозе без лекарског рецепта или друго неправилно понашање.
6. Жалбе на психолошке симптоме, које лекар није открио.
7. Опозиционо понашање против модификација третмана повезаних са подношљивим нежељеним ефектима, мотивисаних страхом од поновне појаве озбиљног бола.

1. Prescription counterfeiting
2. Prescription selling
3. Prescription procurement from non-medical personnel
4. Frequent demand for opioids' prescription from different physicians, without informing the treatment plan controller
5. Frequent episodes of «prescription loss»
6. Concomitant alcohol and/or substance abuse
7. Opioids stealing
8. Oral opioid preparations injection
9. Multiple-dose escalation, or other aberrant behaviors
10. Evident deterioration of work, familiar and social status
11. Strong opposition against treatment plan modification, even in the presence of significant physical and/or psychological side effects

10. SIDE EFFECTS

Long-term utilization of opioid drugs can lead to the onset of numerous side effects, responsible for a possibly relevant deterioration of the patient's quality of life. This issue is particularly relevant for patients suffering from chronic non-cancer pain, who can be exposed to opioids over a long period. Opioids may cause negative effects on driving capacity, sedation, as well as sleep and breathing disturbances, namely in patients with pre-existing respiratory diseases. Constipation is one of the most frequent opioid-related adverse effects⁹⁷ and can determine major issues in a significant proportion of patients exposed to opioids over a long period of time. Even though the evidence is anecdotal, physicians should subsequently consider the initiation of a prophylactic bowel regimen for older patients and for those presenting additional risk factors for the development of constipation.

Дефиниција ситуације „црвеног упозорења“ примењује се у случају истовременог присуства свих пет горе наведених знакова упозорења, што може довести до следећих понашања, социјалних и клиничких питања:

1. Фалсификовање рецепта
2. Продаја рецепта
3. Набавка рецепта од стране немедицинског особља
4. Честа потражња за рецептом опиоида од различитих лекара, без обавештавања плана лечења
5. Чести случајеви „губитка рецепта“
6. Истовремена злоупотреба алкохола и/или супстанци
7. Крађа опиоида
8. Убризгавање оралног опиоидног препарата
9. Повећање вишеструких доза или друго неправилно понашање
10. Евидентно погоршање пословног, породичног или друштвеног статуса
11. Јака супротстављеност модификацији плана лечења, чак и у присуству значајних физичких и/или психолошких нежељених ефеката.

10. НЕЖЕЉЕНИ ЕФЕКТИ

Дуготрајно коришћење опиоидних лекова може довести до појаве бројних нежељених ефеката, одговорних за евентуално погоршање квалитета живота пацијента. Ово питање је посебно релевантно за пацијенте који пате од хроничног неканцерског бола, који могу бити изложени опиоидима током дужег периода. Опиоиди могу узроковати негативне ефекте на способност војње, седацију, као и поремећаје спавања и дисања, а посебно код пацијената са већ постојећим респираторним обољењима. Затвор (констипација) један је од најчешћих нежељених ефеката повезаних са употребом опиоида [97] и може покренути бројна питања код значајног броја пацијената изложених опиоидима током дужег временског периода. Иако су докази анекдотни, лекари би требало накнадно да узму у обзир покретање профилактоичког режима превенције

Increased fluid and fibers intake, stool softener or laxatives can be utilized to prevent or treat constipation, while evidence is still insufficient to recommend the administration of opioid antagonist for that reason. While undergoing an opioid trial, patients should be advised to avoid engaging in potentially dangerous activities, such as driving motor vehicles or using heavy machinery, until titration phase has ended and a stable dosage has been established. Furthermore, the physician should verify that the prescribed opioid dose does not cause sedation and that the patient is not contemporaneously taking alcohol, benzodiazepines or other sedating drugs⁴⁵. It should be noted that patients on long-term opioid therapy could have additional risk factors concurring to the impairment of cognition and psychomotor abilities, as severe pain symptoms, sleep disturbances and concomitant medications.

11. CONCLUSIONS

Even though evidence about efficacy and safeness of long-term opioid therapy in this clinical setting is still lacking [43], opioids are one of the most widely used class of medicines for non-malignant pain treatment in everyday clinical practice. Opioids should be reserved to selected patients, suffering from non-cancer chronic pain of moderate or severe intensity that significantly harms their functional status and quality of life. In this context, available evidence seem to support their short-term utilization, on the condition that this latter is included in a multimodal treatment plan involving the general practitioner, the physiatrist, the physiotherapist and other healthcare professionals. This approach, together with a careful follow-up, must be aimed at achieving an effective functional and social rehabilitation, thus improving patient's quality of life.

оштећенја цревне функције код старијих пацијената и за оне који испоље додатне факторе ризика за развој затвора. Повећани унос течности и влакнастих намирница, омекшивача столице или лаксатива могу се користити за спречавање или лечење констипације, док су докази и даље недовољни да би се препоручило давање опиоидног антагониста из тог разлога. Док су у току опиоидне терапије, пацијентима треба саветовати да избегавају ангажовање у потенцијално опасним активностима, као што су возња моторним возилима или коришћење захтевних машина, све док се фаза титрације не заврши и успостави стабилна доза. Поред тога, лекар треба да утврди да прописана опиоидна доза не узрокује седацију и да пацијент истовремено не узима алкохол, бензодиазепине или друге седативе [45]. Треба напоменути да пацијенти са дуготрајном опиоидном терапијом могу имати додатне факторе ризика који се подударају са оштећењима когниције и психомоторних способности, као што су тешки болови, поремећаји спавања и истовремено узимање лекова.

11. Закључци

Иако докази о ефикасности и сигурности дугорочне опиоидне терапије у постојећем клиничком окружењу и даље недостају [43], опиоиди су једна од најчешће коришћених врста лекова за лечење немалигних болова у свакодневној клиничкој пракси. Опиоиди треба да буду резервисани за одабране пацијенте, који пате од неканцерског хроничног бола умереног или јаког интензитета који значајно штете функционалном статусу и квалитету живота.

У том контексту, чини се да расположиви докази подржавају њихово краткорочно коришћење, под условом да је ово друго укључено у мултимодални план лечења који укључује општу праксу, физијатре, физиотерапеуте и друге здравствене раднике. Овај приступ, уз пажљиво праћење, мора бити усмерен на постизање ефикасне функционалне и социјалне рехабилитације,

BIBLIOGRAPHY

1. Merskey, H. & Bogduk, N. Classification of chronic pain. 2nd ed. *SeattleIASP Press* (1994).
2. Treede, R. *et al.* A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain* 156, 1003–1007 (2015).
3. Bonica, J. J. The management of pain. *Philadelphia Lea Febiger* (1953).
4. Treede, R. Entstehung der Schmerzchronifizierung. in *Baron R, Koppert W, Strumpf M, Willweber-Strumpf A, editors. Praktische Schmerztherapie. Heidelberg: Springer*, 3–13 (2011).
5. International Organization for the Study of Pain (IASP). List of Task Force Members. Available at: <http://www.iasp-pain.org/AboutIASP/Content.aspx?ItemNumber51997>. Accessed October 01, 2014 and archived: <http://www.webcitation.org/6Szl4AxX4>.
6. Macrae, W. A. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br. J. Anaesth.* 101, 77–86 (2008).
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta). *Cephalalgia*. *Cephalalgia* 33, 629–808 (2013).
8. Benoliel, R., Birman, N., Eliav, E. & Sharav, Y. The International Classification of Headache Disorders: accurate diagnosis of orofacial pain? *Cephalalgia* 2008;7:752 – 62. *Cephalalgia* 7, 752–762 (2008).
9. Svensson, P. *et al.* Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: Recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network* and Orofacial Pain Special Interest Groupdagger. *J. Oral Facial Pain Headache* 28, 6–27 (2014).
10. Benoliel, R., Eliav, E. & Sharav, Y. Classification of chronic orofacial pain: applicability of chronic headache criteria. *Oral Surgery, Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontology* 110, 729–737 (2010).
11. Knowles, C. H. & Aziz, Q. Basic and clinical aspects of gastrointestinal pain. *Pain* 141, 191–209 (2009).
12. Schwartz, E. S. & Gebhart, G. F. Visceral Pain. *Curr Top Behav Neurosci* 2014; 20:171 – 97. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 20, 171–197 (2014).
13. Stein, S. L. Chronic pelvic pain. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 42, 785–800 (2013).
14. Cervero, F. Visceral pain—central sensitization. *Gut* 47, 56–57 (2000).
15. Procacci, P., Zoppi, M. & Maresca, M. *Clinical approach to visceral sensation. In: Cervero F, Morrison JFB, editors. Visceral sensation: progress in brain research. Amsterdam: Elsevier.* (1986).
16. Jensen, T. S. *et al.* A new definition of neuropathic pain. *Pain* 152, 2204–2205 (2011).
17. Treede, R. *et al.* Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 70, 1630–1635 (2008).

чиме се побољшава квалитет живота пацијента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Merskey, H. & Bogduk, N. Classification of chronic pain. 2nd ed. *SeattleIASP Press* (1994).
2. Treede, R. *et al.* A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain* 156, 1003–1007 (2015).
3. Bonica, J. J. The management of pain. *Philadelphia Lea Febiger* (1953).
4. Treede, R. Entstehung der Schmerzchronifizierung. in *Baron R, Koppert W, Strumpf M, Willweber-Strumpf A, editors. Praktische Schmerztherapie. Heidelberg: Springer*, 3–13 (2011).
5. International Organization for the Study of Pain (IASP). List of Task Force Members. Available at: <http://www.iasp-pain.org/AboutIASP/Content.aspx?ItemNumber51997>. Accessed October 01, 2014 and archived: <http://www.webcitation.org/6Szl4AxX4>.
6. Macrae, W. A. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br. J. Anaesth.* 101, 77–86 (2008).
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta). *Cephalalgia*. *Cephalalgia* 33, 629–808 (2013).
8. Benoliel, R., Birman, N., Eliav, E. & Sharav, Y. The International Classification of Headache Disorders: accurate diagnosis of orofacial pain? *Cephalalgia* 2008;7:752 – 62. *Cephalalgia* 7, 752–762 (2008).
9. Svensson, P. *et al.* Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: Recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network* and Orofacial Pain Special Interest Groupdagger. *J. Oral Facial Pain Headache* 28, 6–27 (2014).
10. Benoliel, R., Eliav, E. & Sharav, Y. Classification of chronic orofacial pain: applicability of chronic headache criteria. *Oral Surgery, Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontology* 110, 729–737 (2010).
11. Knowles, C. H. & Aziz, Q. Basic and clinical aspects of gastrointestinal pain. *Pain* 141, 191–209 (2009).
12. Schwartz, E. S. & Gebhart, G. F. Visceral Pain. *Curr Top Behav Neurosci* 2014; 20:171 – 97. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 20, 171–197 (2014).
13. Stein, S. L. Chronic pelvic pain. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 42, 785–800 (2013).
14. Cervero, F. Visceral pain—central sensitization. *Gut* 47, 56–57 (2000).
15. Procacci, P., Zoppi, M. & Maresca, M. *Clinical approach to visceral sensation. In: Cervero F, Morrison JFB, editors. Visceral sensation: progress in brain research. Amsterdam: Elsevier.* (1986).
16. Jensen, T. S. *et al.* A new definition of neuropathic pain. *Pain* 152,

18. Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R. & Gallacher, D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10:287. *Eur J Pain* 10, 287 (2006).
19. Goldberg, D. S. & Summer, J. M. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health* 11, 770 (2011).
20. Gureje, O. *et al.* The relation between multiple pains and mental disorders: results from the World Mental Health Surveys. *Pain* 135, 82–91 (2008).
21. Institute of Medicine (IOM). *Relieving pain in America: a blueprint for transforming prevention, care, education, and research.* Washington, DC: The National Academies Press, 2011. *Washington, DC Natl. Acad. Press* (2011).
22. Tsang, A. *et al.* Common chronic pain conditions in developed and developing countries: Gender and age differences and comorbidity with depression-anxiety disorders. *J Pain* 9, 2–91 (2008).
23. Reid, K. J. *et al.* Epidemiology of chronic non-cancer pain in Europe: narrative review of prevalence, pain treatments and pain impact. *Curr. Med. Res. Opin.* 27, 449–462 (2011).
24. Bouhassira, D., Lantéri-Minet, M., Attal, N., Laurent, B. & Touboul, C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008;136:380 – 7. *Pain* 136, 380–387 (2008).
25. Gustavsson, A. *et al.* Socioeconomic burden of patients with a diagnosis related to chronic pain – Register data of 840,000 Swedish patients. *Eur J Pain* 16, 289–299 (2012).
26. Raftery, M. N. *et al.* The Economic Cost of Chronic Noncancer Pain in Ireland: Results From the PRIME Study. *J Pain* 13, 139–145 (2012).
27. Koleva, D. Pain in primary care: an Italian survey. *Eur J Public Heal.* 15, 475–479 (2005).
28. Mantyselka, P. *et al.* Pain as a reason to visit the doctor: a study in Finnish primary health care. *PAIN* 2001;89:175 – 80. *Pain* 89, 175–180 (2001).
29. Hochberg, M. C. *et al.* American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand , hip , and knee . *Arthritis Care Res* 64, 465–474 (2012).
30. Dowell, D., Haegerich, T. M. & Chou, R. CDC Guideline for prescribing opioids for chronic pain – United States, 2016. *JAMA* 1624–1645 (2016).
31. Kissin, I. Long-term opioid treatment of chronic nonmalignant pain: Unproven efficacy and neglected safety? *J. Pain Res.* 6, 513–529 (2013).
32. Kalso, E., Edwards, J. E., Moore, R. A. & McQuay, H. J. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 112, 371–380 (2004).
- 2204–2205 (2011).
17. Treede, R. *et al.* Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 70, 1630–1635 (2008).
18. Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R. & Gallacher, D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10:287. *Eur J Pain* 10, 287 (2006).
19. Goldberg, D. S. & Summer, J. M. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health* 11, 770 (2011).
20. Gureje, O. *et al.* The relation between multiple pains and mental disorders: results from the World Mental Health Surveys. *Pain* 135, 82–91 (2008).
21. Institute of Medicine (IOM). *Relieving pain in America: a blueprint for transforming prevention, care, education, and research.* Washington, DC: The National Academies Press, 2011. *Washington, DC Natl. Acad. Press* (2011).
22. Tsang, A. *et al.* Common chronic pain conditions in developed and developing countries: Gender and age differences and comorbidity with depression-anxiety disorders. *J Pain* 9, 2–91 (2008).
23. Reid, K. J. *et al.* Epidemiology of chronic non-cancer pain in Europe: narrative review of prevalence, pain treatments and pain impact. *Curr. Med. Res. Opin.* 27, 449–462 (2011).
24. Bouhassira, D., Lantéri-Minet, M., Attal, N., Laurent, B. & Touboul, C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008;136:380 – 7. *Pain* 136, 380–387 (2008).
25. Gustavsson, A. *et al.* Socioeconomic burden of patients with a diagnosis related to chronic pain – Register data of 840,000 Swedish patients. *Eur J Pain* 16, 289–299 (2012).
26. Raftery, M. N. *et al.* The Economic Cost of Chronic Noncancer Pain in Ireland: Results From the PRIME Study. *J Pain* 13, 139–145 (2012).
27. Koleva, D. Pain in primary care: an Italian survey. *Eur J Public Heal.* 15, 475–479 (2005).
28. Mantyselka, P. *et al.* Pain as a reason to visit the doctor: a study in Finnish primary health care. *PAIN* 2001;89:175 – 80. *Pain* 89, 175–180 (2001).
29. Hochberg, M. C. *et al.* American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand , hip , and knee . *Arthritis Care Res* 64, 465–474 (2012).
30. Dowell, D., Haegerich, T. M. & Chou, R. CDC Guideline for prescribing opioids for chronic pain – United States, 2016. *JAMA* 1624–1645 (2016).
31. Kissin, I. Long-term opioid treatment of chronic nonmalignant pain: Unproven efficacy and neglected safety? *J. Pain Res.* 6, 513–529 (2013).

33. Martell, B. A., O'Connor, P. G. & Kerns, R. D. Systematic review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy, and association with addiction. *Ann. Intern. Med.* 146, 116–127 (2007).
34. Noble, M., Tregear, S. J., Treadwell, J. R. & Schoelles, K. Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *J Pain Symptom Manag.* 35, 214–228 (2008).
35. Nuesch, E., Rutjes, A. W., Husni, E., Welch, V. & Juni, P. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2009).
36. Grimes, D. A. & Schulz, K. F. An overview of clinical research: the lay of the land. *Lancet* 359, 57–61 (2002).
37. Substance abuse and mental health services administration: illicit drug use tables. In results from the 2005 national survey on drug use and health: National findings. *Rockville, MD Subst. Abus. Ment. Heal. Serv. Adm.* 2009
38. International Narcotics Control Board. Annual Reports, tables of reported statistics. Part Four: Statistical information on narcotic drugs. 2011. www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2011/Part_FOUR_Complete_English-NARReport-2011. (2011).
39. Rudd, R. A., Seth, P., David, F. & Scholl, L. Increases in drug and opioid-involved overdose deaths – United States, 2010–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 65, 1445–1452 (2016).
40. Fischer, B., Jones, W., Murphy, Y., Ialomiteanu, A. & Rehm, J. Recent developments in prescription opioid-related dispensing and harm indicators in Ontario, Canada. *Pain Physician* 18, E659–E662 (2015).
41. Marteau, D., McDonald, R. & Patel, K. The relative risk of fatal poisoning by methadone or buprenorphine within the wider population of England and Wales. *BMJ Open* 5, (2015).
42. Islam, M. M., McRae, I. S., Mazumdar, S., Taplin, S. & McKetin, R. Prescription opioid analgesics for pain management in Australia: Twenty years of dispensing. *Intern Med J* 46, 955–963 (2016).
43. Manchikanti, L. & et al. Responsible, Safe, and Effective Prescription of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician* 20, S3–S92 (2017).
44. Australian and New Zealand College of Anaesthetists (ANZCA). Guidelines on monitoring during anaesthesia. (2015).
45. NOUGG. Canadian Guideline for Safe and Effective Use of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain. (2010).
46. Manchikanti, L. et al. Description of documentation in the management of chronic spinal pain. *Pain Physician* 12, E199–E224 (2009).
47. Eriksen, J., Sjogren, P., Bruera, E., Ekholm, O. & Rasmussen, N. K. Critical issues on opioids in chronic non-cancer pain: An
32. Kalso, E., Edwards, J. E., Moore, R. A. & McQuay, H. J. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 112, 371–380 (2004).
33. Martell, B. A., O'Connor, P. G. & Kerns, R. D. Systematic review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy, and association with addiction. *Ann. Intern. Med.* 146, 116–127 (2007).
34. Noble, M., Tregear, S. J., Treadwell, J. R. & Schoelles, K. Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *J Pain Symptom Manag.* 35, 214–228 (2008).
35. Nuesch, E., Rutjes, A. W., Husni, E., Welch, V. & Juni, P. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2009).
36. Grimes, D. A. & Schulz, K. F. An overview of clinical research: the lay of the land. *Lancet* 359, 57–61 (2002).
37. Substance abuse and mental health services administration: illicit drug use tables. In results from the 2005 national survey on drug use and health: National findings. *Rockville, MD Subst. Abus. Ment. Heal. Serv. Adm.* 2009
38. International Narcotics Control Board. Annual Reports, tables of reported statistics. Part Four: Statistical information on narcotic drugs. 2011. www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2011/Part_FOUR_Complete_English-NARReport-2011. (2011).
39. Rudd, R. A., Seth, P., David, F. & Scholl, L. Increases in drug and opioid-involved overdose deaths – United States, 2010–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 65, 1445–1452 (2016).
40. Fischer, B., Jones, W., Murphy, Y., Ialomiteanu, A. & Rehm, J. Recent developments in prescription opioid-related dispensing and harm indicators in Ontario, Canada. *Pain Physician* 18, E659–E662 (2015).
41. Marteau, D., McDonald, R. & Patel, K. The relative risk of fatal poisoning by methadone or buprenorphine within the wider population of England and Wales. *BMJ Open* 5, (2015).
42. Islam, M. M., McRae, I. S., Mazumdar, S., Taplin, S. & McKetin, R. Prescription opioid analgesics for pain management in Australia: Twenty years of dispensing. *Intern Med J* 46, 955–963 (2016).
43. Manchikanti, L. & et al. Responsible, Safe, and Effective Prescription of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician* 20, S3–S92 (2017).
44. Australian and New Zealand College of Anaesthetists (ANZCA). Guidelines on monitoring during anaesthesia. (2015).
45. NOUGG. Canadian Guideline for Safe and Effective Use of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain. (2010).
46. Manchikanti, L. et al. Description of documentation in the management of chronic spinal pain. *Pain Physician* 12, E199–E224 (2009).
47. Eriksen, J., Sjogren, P., Bruera, E., Ekholm, O. & Rasmussen, N. K. Critical issues on opioids in chronic non-cancer pain: An

- epidemiological study. *Pain* 125, 172–179 (2006).
48. Valkanoff, T. A., Kline-Simon, A. H., Sterling, S., Campbell, C. & Von Korff, M. Functional disability among chronic pain patients receiving long-term opioid treatment. *J Soc Work Disabil Rehabil* 11, 128–142 (2012).
 49. Soin, A., Cheng, J., Brown, L., Moufawad, S. & Mekhail, N. Functional outcomes in patients with chronic nonmalignant pain on long-term opioid therapy. *Pain Pr* 8, 379–384 (2008).
 50. Gureje, O., Von Korff, M., Simon, G. E. & Gater, R. Persistent pain and well-being: A World Health Organization study in primary care. *JAMA* 280, 147–151 (1998).
 51. Moulin, D. E., Clark, A. J., Speechley, M. & Morley-Forster, P. K. Chronic pain in Canada – prevalence, treatment, impact and the role of opioid analgesia. *Pain Res Manag* 7, 179–184 (2002).
 52. Furlan, A. D., Sandoval, J. A., Mailis-Gagnon, A. & Tunks, E. Opioids for chronic noncancer pain: A meta-analysis of effectiveness and side effects. *Can Med Assoc J* 2006; 1589–1594 (2006).
 53. Barry, L. C., Guo, Z., Kerns, R. D., Duong, B. D. & Reid, M. C. Functional self-efficacy and pain-related disability among older veterans with chronic pain in a primary care setting. *Pain* 104, 131–137 (2003).
 54. U.S. Burden of Disease Collaborators. The state of US health, 1990 – 2010: Burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA* 310, 591–608 (2013).
 55. Guerriero, F. & Reid, M. C. New opioid prescribing guidelines released in the US: What impact will they have in the care of older patients with persistent pain? *Curr. Med. Res. Opin.* 10, 1–4 (2016).
 56. Pergolizzi, J. V. J. *et al.* Comments and suggestions from pain specialists regarding the CDC's proposed opioid guidelines. *Pain Pr* 794–808 (2016).
 57. Johnson, S. R. New CDC guidelines are unlikely to affect opioid prescribing practices. *Mod Heal*. 46, (2016).
 58. Dijulio, B., Wu, B. & Brode, M. The Washington Post/Kaiser Family Foundation survey of longterm prescription painkiller users and their household members. (2016).
 59. Traeger, A. C. *et al.* Emotional distress drives health services overuse in patients with acute low back pain: A longitudinal observational study. *Eur Spine J* 2016; 25, 2767–2733 (2016).
 60. Kothe, R., Kohlmann, T. H., Klink, T., Rütger, W. & Klinger, R. Impact of low back pain on functional limitations, depressed mood and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Pain* 127, 103–108 (2007).
 61. Sparkes, E., Duarte, R. V., Mann, S., Lawrence, T. R. & Raphael, J. H. Analysis of psychological characteristics impacting spinal cord stimulation treatment outcomes: A prospective assessment. *Pain Physician* 18, E369–E377 (2015).
 47. Eriksen, J., Sjogren, P., Bruera, E., Ekholm, O. & Rasmussen, N. K. Critical issues on opioids in chronic non-cancer pain: An epidemiological study. *Pain* 125, 172–179 (2006).
 48. Valkanoff, T. A., Kline-Simon, A. H., Sterling, S., Campbell, C. & Von Korff, M. Functional disability among chronic pain patients receiving long-term opioid treatment. *J Soc Work Disabil Rehabil* 11, 128–142 (2012).
 49. Soin, A., Cheng, J., Brown, L., Moufawad, S. & Mekhail, N. Functional outcomes in patients with chronic nonmalignant pain on long-term opioid therapy. *Pain Pr* 8, 379–384 (2008).
 50. Gureje, O., Von Korff, M., Simon, G. E. & Gater, R. Persistent pain and well-being: A World Health Organization study in primary care. *JAMA* 280, 147–151 (1998).
 51. Moulin, D. E., Clark, A. J., Speechley, M. & Morley-Forster, P. K. Chronic pain in Canada – prevalence, treatment, impact and the role of opioid analgesia. *Pain Res Manag* 7, 179–184 (2002).
 52. Furlan, A. D., Sandoval, J. A., Mailis-Gagnon, A. & Tunks, E. Opioids for chronic noncancer pain: A meta-analysis of effectiveness and side effects. *Can Med Assoc J* 2006; 1589–1594 (2006).
 53. Barry, L. C., Guo, Z., Kerns, R. D., Duong, B. D. & Reid, M. C. Functional self-efficacy and pain-related disability among older veterans with chronic pain in a primary care setting. *Pain* 104, 131–137 (2003).
 54. U.S. Burden of Disease Collaborators. The state of US health, 1990 – 2010: Burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA* 310, 591–608 (2013).
 55. Guerriero, F. & Reid, M. C. New opioid prescribing guidelines released in the US: What impact will they have in the care of older patients with persistent pain? *Curr. Med. Res. Opin.* 10, 1–4 (2016).
 56. Pergolizzi, J. V. J. *et al.* Comments and suggestions from pain specialists regarding the CDC's proposed opioid guidelines. *Pain Pr* 794–808 (2016).
 57. Johnson, S. R. New CDC guidelines are unlikely to affect opioid prescribing practices. *Mod Heal*. 46, (2016).
 58. Dijulio, B., Wu, B. & Brode, M. The Washington Post/Kaiser Family Foundation survey of longterm prescription painkiller users and their household members. (2016).
 59. Traeger, A. C. *et al.* Emotional distress drives health services overuse in patients with acute low back pain: A longitudinal observational study. *Eur Spine J* 2016; 25, 2767–2733 (2016).
 60. Kothe, R., Kohlmann, T. H., Klink, T., Rütger, W. & Klinger, R. Impact of low back pain on functional limitations, depressed mood and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Pain* 127, 103–108 (2007).
 61. Sparkes, E., Duarte, R. V., Mann, S., Lawrence, T. R. & Raphael, J. H. Analysis of psychological characteristics impacting spinal cord stimulation treatment outcomes: A prospective assessment. *Pain Physician* 18, E369–E377 (2015).

62. Keeley, P. *et al.* Psychosocial predictors of health-related quality of life and health service utilisation in people with chronic low back pain. *Pain* 142–150 (2008).
63. *American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders . 5th ed.* American Psychiatric Association, Washington, DC, 2013. (2013).
64. Chou, R. *et al.* Opioids for chronic noncancer pain: Prediction and identification of aberrant drug-related behaviors: A review of the evidence for an American Pain Society and American Academy of Pain Medicine clinical practice guideline. *J Pain* 10, 131–146 (2009).
65. Kaye, A. D. *et al.* Prescription opioid abuse in chronic pain: An updated review of opioid abuse predictors and strategies to curb opioid abuse: Part 1. *Pain Physician* 20, S93–S110 (2017).
66. Kaye, A. D. *et al.* Prescription opioid abuse in chronic pain: An updated review of opioid abuse predictors and strategies to curb opioid abuse: Part 2. *Pain Physician* 20, S111–S134 (2017).
67. Robertson, J. A. *et al.* Sleep disturbance in patients taking opioid medication for chronic back pain. *Anaesthesia* 71, 1296–1307 (2016).
68. Correa, D. *et al.* Chronic opioid use and central sleep apnea: A review of the prevalence, mechanisms, and perioperative considerations. *Anesth. Analg.* 120, 1273–1285 (2015).
69. Nicholas, M. K., Molloy, A. R. & Brooker, C. Using opioids with persisting noncancer pain: a biopsychosocial perspective. *Clin. J. Pain* 22, 137–146 (2006).
70. Machado, G. C. *et al.* Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 350, h1225–h1225 (2015).
71. Roelofs, P. D., Deyo, R. A., Koes, B. W., Scholten, R. J. & van Tulder, M. W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2008). doi:10.1002/14651858.CD000396.pub3
72. Dunn, K. M. *et al.* Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: a cohort study. *Ann. Intern. Med.* 152, 85–92 (2010).
73. Gomes, T., Mamdani, M. M., Dhalla, I. A., Paterson, J. M. & Juurlink, D. N. Opioid dose and drug-related mortality in patients with non-malignant pain. *Arch Intern Med* 171, 686–691 (2011).
74. Bohnert, A. S. *et al.* Association between opioid prescribing patterns and opioid overdose related deaths. *JAMA* 305, 1315–1321 (2011).
75. Franklin, G. M. Opioids for chronic noncancer pain: a position paper of the American Academy of Neurology. *Neurology* 83, 1277–1284 (2014).
76. Busse, J. The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain. 1–105 (2017).
77. Manchikanti, L., Atluri, S. L., Trescot, A. M. & Giordano, J. Monitoring opioid adherence in chronic pain patients: Tools, techniques, and utility. *Pain Physician* 11, 5155–5180 (2008).
62. Keeley, P. *et al.* Psychosocial predictors of health-related quality of life and health service utilisation in people with chronic low back pain. *Pain* 142–150 (2008).
63. *American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders . 5th ed.* American Psychiatric Association, Washington, DC, 2013. (2013).
64. Chou, R. *et al.* Opioids for chronic noncancer pain: Prediction and identification of aberrant drug-related behaviors: A review of the evidence for an American Pain Society and American Academy of Pain Medicine clinical practice guideline. *J Pain* 10, 131–146 (2009).
65. Kaye, A. D. *et al.* Prescription opioid abuse in chronic pain: An updated review of opioid abuse predictors and strategies to curb opioid abuse: Part 1. *Pain Physician* 20, S93–S110 (2017).
66. Kaye, A. D. *et al.* Prescription opioid abuse in chronic pain: An updated review of opioid abuse predictors and strategies to curb opioid abuse: Part 2. *Pain Physician* 20, S111–S134 (2017).
67. Robertson, J. A. *et al.* Sleep disturbance in patients taking opioid medication for chronic back pain. *Anaesthesia* 71, 1296–1307 (2016).
68. Correa, D. *et al.* Chronic opioid use and central sleep apnea: A review of the prevalence, mechanisms, and perioperative considerations. *Anesth. Analg.* 120, 1273–1285 (2015).
69. Nicholas, M. K., Molloy, A. R. & Brooker, C. Using opioids with persisting noncancer pain: a biopsychosocial perspective. *Clin. J. Pain* 22, 137–146 (2006).
70. Machado, G. C. *et al.* Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 350, h1225–h1225 (2015).
71. Roelofs, P. D., Deyo, R. A., Koes, B. W., Scholten, R. J. & van Tulder, M. W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2008). doi:10.1002/14651858.CD000396.pub3
72. Dunn, K. M. *et al.* Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: a cohort study. *Ann. Intern. Med.* 152, 85–92 (2010).
73. Gomes, T., Mamdani, M. M., Dhalla, I. A., Paterson, J. M. & Juurlink, D. N. Opioid dose and drug-related mortality in patients with non-malignant pain. *Arch Intern Med* 171, 686–691 (2011).
74. Bohnert, A. S. *et al.* Association between opioid prescribing patterns and opioid overdose related deaths. *JAMA* 305, 1315–1321 (2011).
75. Franklin, G. M. Opioids for chronic noncancer pain: a position paper of the American Academy of Neurology. *Neurology* 83, 1277–1284 (2014).
76. Busse, J. The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non-Cancer Pain. 1–105 (2017).
77. Manchikanti, L., Atluri, S. L., Trescot, A. M. & Giordano, J. Monitoring opioid adherence in chronic pain patients: Tools, techniques, and utility. *Pain Physician* 11, 5155–5180 (2008).

- Monitoring opioid adherence in chronic pain patients: Tools, techniques, and utility. *Pain Physician* 11, 5155–5180 (2008).
78. Turk, D. C., Swanson, K. S. & Gatchel, R. J. Predicting opioid misuse by chronic pain patients: A systematic review and literature synthesis. *Clin J Pain* 24, 497–508 (2008).
 79. Braden, J. B. *et al.* Trends in use of opioids by noncancer pain type 2000–2005 among Arkansas Medicaid and HealthCore enrollees: Results from the TROUP study. *J Pain* 9, 1026–1035 (2008).
 80. Atluri, S. L., Akbik, H. & Sudarshan, G. Prevention of opioid abuse in chronic noncancer pain: An algorithmic, evidence based approach. *Pain Physician* 15, ES177–ES189 (2012).
 81. Farrar, J. T. What is clinically meaningful: Outcome measures in pain clinical trials. *Clin J Pain* 16, S106–S112. (2000).
 82. Salaffi, F., Stancati, A., Silvestri, C. A., Ciapetti, A. & Grassi, W. Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. *Eur J Pain* 8, 283–291 (2004).
 83. Bombardier, C. Outcome assessments in the evaluation of treatment of spinal disorders: Summary and general recommendations. *Spine (Phila. Pa. 1976)*. 3100–3103 (2000).
 84. Hagg, O., Fritzell, P. & Nordwall, A. The clinical importance of changes in outcome scores after treatment for chronic low back pain. *Eur Spine J* 2003; 12:12–20. *Eur Spine J* 12, 12–20 (2003).
 85. Manchikanti, L. *et al.* Assessment of methodologic quality of randomized trials of interventional techniques: Development of an interventional pain management specific instrument. *Pain Physician* 17, E263–E290 (2014).
 86. Manchikanti, L., Hirsch, J. A., Heavner, J. E. & Cohen, S. P. Development of an interventional pain management specific instrument for methodologic quality assessment of nonrandomized studies of interventional techniques. *Pain Physician* E291–E317 (2014).
 87. Colson, J., Helm, S. & Silver, S. Office-based opioid dependence treatment. *Pain Physician* 15, ES231–ES236 (2012).
 88. Wilder-Smith, O. H. G. Opioid use in the elderly. *Eur. J. Pain* 9, 137–140 (2005).
 89. Hartikainen, S., Mantyselka, P., Louhivuori-Laako, K., Enlund, H. & Sulkava, R. Concomitant use of analgesics and psychotropics in home-dwelling elderly people-Kuopio 75 + study. *Br J Clin Pharmacol* 60, 306–310 (2005).
 90. Freye, E. & Levy, J. V. Use of opioids in the elderly - Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Anesthesiol. Intensivmed. Notfallmedizin Schmerztherapie* 39, 527–537 (2004).
 91. Clark, A. J. *et al.* Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain. *Curr. Med. Res. Opin.* 1419–1428 (2004).
 92. Schepis, T S Krishnan-Sarin, S. Characterizing adolescent prescription misusers: a population-based study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 47, 745–754 (2008).

- prescription misusers: a population-based study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 47, 745–754 (2008).
93. Wasan, A. D., Davar, G. & Jamison, R. The association between negative affect and opioid analgesia in patients with discogenic low back pain. *Pain* 117, 450–461 (2005).
 94. Levenson, J. L., McClish, D. K., Dahman, B. A., Bovbjerg, V. E. & Penberthy, L. T. Depression and anxiety in adults with sickle cell disease: the PiSCES project. *Psychosom. Med.* 70, 192–196 (2008).
 95. Sehgal, N., Manchikant, L. & Smith, H. S. Prescription opioid abuse in chronic pain: A review of opioid abuse predictors and strategies to curb opioid abuse. *Pain Physician* 15, ES67-ES92 (2012).
 96. Nafziger, A. N. & Bertino, J. S. Utility and application of urine drug testing in chronic pain management with opioids. *Clin J Pain* 2009; 25:73-79. *Clin J Pain* 25, 73–79 (2009).
 97. Moore, R. A. & McQuay, H. Prevalence of opioid adverse events in chronic nonmalignant pain: Systematic review of randomised trials of oral opioids. *Arthritis Res Ther* 7, R1046–R1051 (2005).
 93. Wasan, A. D., Davar, G. & Jamison, R. The association between negative affect and opioid analgesia in patients with discogenic low back pain. *Pain* 117, 450–461 (2005).
 94. Levenson, J. L., McClish, D. K., Dahman, B. A., Bovbjerg, V. E. & Penberthy, L. T. Depression and anxiety in adults with sickle cell disease: the PiSCES project. *Psychosom. Med.* 70, 192–196 (2008).
 95. Sehgal, N., Manchikant, L. & Smith, H. S. Prescription opioid abuse in chronic pain: A review of opioid abuse predictors and strategies to curb opioid abuse. *Pain Physician* 15, ES67-ES92 (2012).
 96. Nafziger, A. N. & Bertino, J. S. Utility and application of urine drug testing in chronic pain management with opioids. *Clin J Pain* 2009; 25:73-79. *Clin J Pain* 25, 73–79 (2009).
 97. Moore, R. A. & McQuay, H. Prevalence of opioid adverse events in chronic nonmalignant pain: Systematic review of randomised trials of oral opioids. *Arthritis Res Ther* 7, R1046–R1051 (2005).

ОПИОФОБИЈА ОРИОРНОБИЈА

Соња Вучковић*
Sonja Vučković*

- * Институт за фармакологију, клиничку фармакологију и токсикологију Медицински факултет Универзитета у Београду, Србија
- * Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Serbia, vuckovicsonja1@gmail.com

АБСТРАКТ

Opioids are effective analgesics in the treatment of acute pain, cancer pain and pain at the end of life. However, their use in a treatment of chronic non-cancer pain is controversial due to insufficient evidence of long term efficacy and the risk of serious harm. Long-term use of opioids is accompanied by a higher incidence of adverse effects, including misuse, abuse and death due to overdose. At present, there are two parallel crisis (epidemics) in the world regarding opioids use. The first crisis is undertreatment of pain, as about two-thirds of the world's population has no access to opioid analgesics. It is caused by poverty and / or opiofobia. For these reasons, moderate to severe pain associated with trauma, surgery, cancer and palliative care is not effectively treated. The second crisis relates to opioid abuse, especially in America. In this case, opioids are widely prescribed, which creates the possibility of widespread abuse with devastating consequences for the individual and society. At the heart of both crisis is inadequate or inaccurate understanding of opioid analgesics. More research and education on opioids may help inform both patient and physician about these

САЖЕТАК

Опиоиди су ефикасни аналгетици у лечењу акутног бола, канцерског бола и бола на крају живота. Међутим, њихова употреба у лечењу хроничног неканцерског бола је контроверзна због недовољно доказа о дугорочној ефикасности и ризику од тешких оштећења. Дуготрајну примену опиоида прати већа учесталост нежељених ефеката, укључујући погрешну употребу, злоупотребу и смрт због предозирања. У вези са употребом опиоида, у свету тренутно постоје две паралелне кризе (епидемије). Прва криза је недовољно лечење бола, јер око две трећине светске популације нема приступ опиоидним аналгетикима. Проузрокована је сиромаштвом и/или опиофобијом. Из ових разлога умерени до тешки болови који се јављају у вези са траумом, операцијом, карциномом и палијативном негом не лече се довољно ефикасно. Друга криза односи се на злоупотребу опиоида, посебно у Америци. У овом случају, опиоиди се широко прописују, што ствара могућност широке злоупотребе са разарајућим последицама по појединца и друштво. У основи обе кризе је недовољно или погрешно познавање опиоидних аналгетика. Више

simultaneously under- and over-utilized drugs, thereby improving their use in pain management.

According to available literature, opiofobia is significantly present in Serbia and opioid analgesics are less used in the treatment of pain compared to some countries in the region (eg Croatia). Doctors in Serbia, compared to American doctors, are more cautious when they prescribe opioids to people with chronic non-cancer pain, which is in line with current guidelines.

Key words: pain, opioids, opiofobia, opioid crisis

истраживања и едукација о опиоидима могу помоћи да се и пацијенти и лекари информишу о овим, истовремено и недовољно и прекомерно коришћеним лековима, чиме се унапређује њихова примена. Према доступној литератури, у Србији је у значајној мери присутна опиофобија и опиоидни аналгетици мање се користе у терапији бола у поређењу са неким земљама из региона (нпр. Хрватска). Лекари у Србији, у односу на Америчке лекаре, опрезнији су када је у питању прописивање опиоида особама са хроничним неканцерским болом, што је у складу са тренутно важећим смерницама.

Кључне речи: бол, опиоиди, опиофобија, опиоидна криза

1. THE PROBLEM OF THE UNDERTREATMENT OF PAIN

Pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage [1]. In 1996, the American Pain Society launched an initiative to treat pain as the 5th vital sign and advocated that the severity of pain was measured regularly, and entered into medical records. Assessment and treatment of pain should be a priority in everyday clinical practice. At the 13th World Congress of Pain in Montreal 2010, the International Association for the Study of Pain adopted a declaration that the treatment of pain is a basic human right [2]. However, despite the existence of clinical guidelines for pain therapy, based on the evidence and work of professional medical associations and organizations, insufficient pain management is a commonly recognized health problem [3-6].

A special commission formed by the medical journal *The Lancet* has recently investigated the treatment of pain in various parts of the world and found that more than 25 million people die annually in severe pain, mostly in the poor part of the world, because they have no access to opioid analgesics [7]. In addition, another 35 million people live with chronic pain that is under-treated. Cancer pain is not sufficiently treated in 43% of patients [8], and 10-20% of patients with this pain do not respond at all to standard treatment with opioids and / or adjuvant analgesics [9]. American researchers report that postoperative pain occurs in 80% of patients after surgery; of which in 88% of cases it is moderate to extremely strong [10-11]. The same authors estimate that one-third of Americans suffer from chronic non-cancer pain [10], which in 25% of patients is moderate to severe, and in 10% incapacitating [12]. Only 40-60% of patients with neuropathic pain can achieve pain reduction, partly [13].

Inadequately controlled pain adversely affects the physical and mental health of the patient, as well as his family [11, 14-15]. Pain triggers the activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and increased cortisol secretion, which reduces the immune response,

1. ПРОБЛЕМ НЕДОВОЉНО ЛЕЧЕНОГ БОЛА

Бол је непријатан сензорни и емоционални доживљај удружен са постојећим или могућим оштећењем ткива или доживљај, који се описује речима, које одговарају том оштећењу [1]. Америчко друштво за бол (American Pain Society) покренуло је 1996. године иницијативу да се бол посматра као пети витални знак и залаже се да се јачина бола редовно мери, и уноси у медицинску документацију. Процена и лечење бола треба да буду приоритет у свакодневној клиничкој пракси лекара.

На 13. Светском конгресу о болу у Монтреалу 2010. год., Међународно удружење за проучавање бола (International Association for the Study of Pain) усвојило је декларацију према којој је лечење бола основно људско право [2]. Међутим, упркос постојању клиничких смерница за терапију бола, заснованих на доказима и раду стручних медицинских удружења и организација, недовољно лечење бола опште је препознат здравствени проблем [3-6].

Специјална комисија коју је формирао медицински часопис *Лансет* (*The Lancet*) недавно је истраживала лечење бола у различитим деловима света и утврдила да више од 25 милиона људи годишње умире у јаким боловима, и то већином у сиромашном делу света, јер немају приступ опиоидним аналгетцима [7]. Поред тога још 35 милиона људи живи са хроничним болом који је недовољно лечен. Канцерски бол није довољно лечен у 43% пацијената [8], а 10-20% пацијената са овим болом уопште не реагује на стандарну терапију опиоида и/или адјувантним аналгетцима [9]. Амерички истраживачи саопштавају да се постоперативни бол јавља у 80% оперисаних; од тога у 88% случајева он је умерен до екстремно јак [10-11]. Исти аутори процењују да једна трећина Американаца пати од хроничног неканцерског бола [10], који је код 25% оболелих умерен до јак, а код 10% онеспособљавајући [12]. У само 40-60% пацијената са неуропатским болом може се постићи смањење бола, и то делимично [13].

aggravates wound healing, accelerates catabolism and reduces muscle mass and causes muscle weakness. The activation of the sympathetic nervous system caused by pain has a negative effect on the functioning of cardiovascular (hypertension), gastrointestinal (decreased bowel motility, ileus), respiratory system (accelerates respiration) and kidney (retention of salt and water). Reduced mobility of the patient with pain increases the risk of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and pneumonia. Thus, unwanted pain limits physical activity, motivation, disturbs family and friends relationships, leads to depression and anxiety, sleep disorders and reduces quality of life [16]. It also extends hospitalization and treatment costs. Untreated acute pain can turn into a chronic one due to persistent changes in the neurons in the pain pathways.

2. OPIOIDS IN THE TREATMENT OF PAIN

Opioid analgesics are indicated in the treatment of moderate to severe acute and chronic pain. They have a favorable risk-benefit ratio in the treatment of acute pain, cancer pain and pain at the end of life. However, in chronic non-cancer pain, their long-term use is still controversial because there is not enough evidence of efficacy and there is a higher incidence of adverse effects, including misuse, abuse and death due to overdose.

Opioids work through multiple mechanisms and simultaneously at multiple sites in pain pathways. They reduce the perception of pain on the peripheral, spinal and supraspinal levels [17-19]. They cause analgesia by inhibition of excitation of peripheral nerve endings, inhibition of transmission of pain in the dorsal horn of the spinal cord and activation of descending pathways of pain control. They also change the emotional reaction to pain. Their actions are achieved through opioid receptors.

The largest number of opioid analgesics, which is today in clinical use, is relatively selective for mu opioid receptors (agonists) and exhibits a morphine-

Недовољно контролисан бол неповољно утиче на физичко и психичко здравље пацијента, као и на његову породицу [11, 14-15]. Бол изазва активацију осовине хипоталамус-хипофиза-надбубрег и повећано лучење кортизола, што смањује имуни одговор, отежава зарастање рана, поспешује катаболизам и смањује мишићну масу и изазива слабост мишића. Активација симпатичког нервног система настала услед бола негативно утиче на функционисање кардиоваскуларног (хипертензија), гастроинтестиналног (смањен мотилитет црева, илеус), респираторног система (убрзава респирацију) и дубрега (ретенција соли и воде). Смањена покретљивост пацијента зог бола повећава ризик од тромбозе дубоких вена, емболије плућа и упале плућа. Дакле, нелечен бол ограничава физичку активност, мотивацију, нарушава односе са породицом и пријатељима, доводи до депресије и анксиозности, поремећаја спавања и смањује квалитет живота [16]. Такође, продужава хоспитализацију и трошкове лечења. Нелечени акутни бол може да пређе у хронични због трајних промена у неуронима у путевима бола.

2. Опиоиди у лечењу бола

Опиоидни аналгетици су индиковани у лечењу умереног до јаког акутног и хроничног бола. Имају повољан однос користи и ризика у лечењу акутног бола, канцерског бола и бола на крају живота. Када је у питању хронични неканцерски бол, њихова дуготрајна примена још увек је контроверзна јер нема довољно доказа о ефикасности и већа је учесталост нежељених ефеката, укључујући погрешну употребу, злоупотребу и смрт због предозирања.

Опиоиди делују путем више механизма и симултано на више места у путевима бола. Смањују перцепцију бола на периферном, спиналном и супраспиналном нивоу [17-19]. Изазивају аналгезију: инхибицијом ексцитације нервних завршетака на периферији, инхибицијом трансмисије бола у задњем рогу кичмене мо-

like pharmacological effects. They are the most potent analgesics in general. In contrast to non-opioid analgesics, as well as weak opioid analgesics, strong opioid analgesics do not have the upper limit of efficacy, i.e. they can effectively relieve the most severe pain. Their effectiveness is limited only by the appearance of numerous side effects [20].

Today, the use of opioid analgesics is inadequate in most countries of the world. While in some parts of the world their use is insufficient [21], in other parts, the problem is their overuse [22].

At the United Nations Conference in 1961, in New York, the World Community adopted the Single Convention on Narcotic Drugs, which limited their use solely for medical and scientific purposes, and also took the view that these drugs were “necessary for alleviating pain and suffering”, which is also the primary role of palliative care [23]. The Convention obligated the governments of the signatory countries (including our country) to strike a balance between the obligation to prevent the abuse of narcotics and the urgently important obligation to ensure their availability for the treatment of pain and the elimination of suffering. Also, in 1986, the World Health Organization (WHO) proposed a guide to pain therapy and advocated the widespread use of oral morphine and other opioid analgesics in patients with cancer pain [24-25].

The International Narcotics Control Board highlights inequalities between high and low / middle income countries in the availability and access to controlled drugs including opioid drugs [26]. About 83% of the world's population, predominantly from low- and middle-income countries, has limited or no access to drugs containing narcotic drugs. They only consume 8% of the world's morphine supplies, although they carry a burden of 70% of the total number of all cancer deaths in the world, a difference that, according to experts, will still be increased by 2030. Also, in 2012, the WHO estimates that in this poorer part of the world 5.5 million patients with terminal carcinoma and one million patients at the last and most severe stage of the HIV

ждине и активирањем силазних путева контроле бола. Такође, мењају емоционалну реакцију на бол. Дејства остварују посредством опиоидних рецептора.

Највећи број опиоидних аналгетика, који је данас у клиничкој примени, релативно је селективан за ми опиоидне рецепторе (агонисти) и испољава фармаколошка дејства слична морфину. То су најјачи аналгетици уопште. За разлику од неопиоидних аналгетика, као и слабих опиоидних аналгетика, јаки опиоидни аналгетици немају горњу границу ефикасности, тј. могу ефикасно да отклоне и најјаче болове. Њихова ефикасност лимитирана је само појавом бројних нежељених дејстава [20].

Данас је употреба опиоидних аналгетика неадекватна у већини земаља света. Док је у једном делу света њихова употреба недовољна [21], у другом делу, проблем је њихова прекомерна употреба [22].

На конференцији Уједињених нација 1961. у Њујорку, светска заједница усвојила је Јединствену конвенцију о опојним дрогама, којом је ограничила њихову употребу искључиво у медицинске и научне сврхе, и такође, заузела став да су ови лекови „неопходни за олакшање болова и патње“, што је и основна улога палијативног збрињавања болесника [23]. Конвенција је обавезала владе земаља потписница (међу којима је и наша земља) да успоставе равнотежу између обавезе да се спречи злоупотреба наркотика и подједнако важне обавезе да се осигура њихова доступност за лечење бола и отклањање патње. Такође, године 1986., Светска здравствена организација (СЗО) предлаже водич за терапију бола и заговара широку употребу оралног морфина и других опиоидних аналгетика у пацијената са канцерским болом [24-25].

Међународни одбор за контролу наркотика (International Narcotics Control Board) наглашава неједнакост између земаља са високим и ниским/средњим дохотком у доступности и приступу контролисаним лековима укључујући опојне дроге [26]. Око 83% светске популације, претежно из земаља са ниским и средњим дохотком, има ограничен или никакав при-

infection are suffering from moderate to severe pain that is insufficiently treated [27]. Without adequate treatment, there are 0.8 million patients who suffer pain due to injury caused by accidents and violence, chronic illness patients, postoperative patients, women in childbirth, and pediatric patients. On the other hand, the remaining 17% of the world's population, made up of a small number of high-income countries, predominantly United States of America (USA), Canada, the countries of Western Europe, Australia and New Zealand, consume as much as 92% of world's medical morphine supplies [26, 28]. This disparity exists despite the raw opium reserves that are sufficient to meet the global demand for morphine and is linked to the fact that there is unnecessarily stringent regulation in most of the world that prevents the availability of opioid analgesics, limited financial resources, and the negative perception of opioids use by patients, families, lack of training or awareness among health workers, problems in supply from industry or imports, etc. The International Narcotics Control Board provides guidelines for addressing these barriers and highlights:

- access to controlled medicines for medical purposes is human right,
- the countries of the signatory of the Single Convention on Narcotic Drugs, have the obligation to ensure the availability of controlled medicines under international supervision for medical purposes, not only to prevent their abuse [29].

2.1. Opiophobia

Opiophobia is one of the pharmacophobia. Pharmacophobia is exaggerated concern about the prescription or use of drugs. Opiophobia is an unjustified fear of the therapeutic use of opioids, primarily the fear of the development of jatrogenic dependence, tolerance, undesirable effects of opioids (eg respiratory depression) and restrictive regulations controlling the prescription of opioids [30-31]. Morphino-

ступ лековима који садрже опојне дроге. Они троше само 8% светских залиха морфина, иако носе терет од 70% од укупног броја свих смртних случајева од рака у свету, разлика, која ће, према очекивањима стручњака, још да се повећа до 2030. године. Такође, 2012., СЗО процењује да у овом сиромашнијем делу света сваке године 5,5 милиона пацијената са терминалним карциномима и милион пацијената у последњем и најтежем стадијуму инфекције вирусом хумане имунодефицијенције (ХИВ) пати од умереног до јаког бола који се недовољно лечи [27]. Без адекватног третмана је и 0,8 милиона пацијената који трпе бол због повреде изазване несрећом и насиљем, оболели од хроничних болести, пацијенти у постоперативном периоду, жене на порођају, као и педијатријски пацијенти. Са друге стране, преосталих 17% светске популације, коју чине мали број земаља са високим дохотком, претежно Сједињене Америчке Државе (САД), Канада, земље западне Европе, Аустралија и Нови Зеланд, троше чак 92% светских залиха медицинског морфина [26, 28]. Ова неједнакост постоји упркос залихама сировог опијума које су довољне да задовоље глобалну потражњу за морфином и доводи се у везу са тим да у већем делу света постоји непотребно строга регулатива која онемогућава доступност опиоидних аналгетика, ограничени финансијски ресурси, као и негативна перцепција употребе наркотика од стране пацијената, породице, недостатак обуке или свести међу здравственим радницима, проблеми у снабдевању из индустрије или увоза и др. Међународни одбор за контролу наркотика даје смернице за решавање ових препрека и наглашава:

- приступ контролисаним лековима у медицинске сврхе је људско право,
- земље потписнице Јединствене конвенције, имају обавезу да обезбеде доступност лекова под међународним надзором у медицинске сврхе, а не само да спрече њихову злоупотребу [29].

phobia is a set of misconceptions about the negative effects of morphine in the treatment of cancer.

Opiophobia / morphinophobia may be present among health workers (doctors, nurses), patients and their families and health authorities. They are widespread. They can be caused by ignorance, prejudice, economic-marketing strategies and limited availability of opioids / morphine.

Opioids are key and irreplaceable drugs for the successful elimination of moderately strong and severe cancer pain [32]. Non-prescribing opioids due to opiophobia is an important barrier to successful treatment of cancer pain [33-34].

In a cross-section study of cancer pain carried out in Portugal [35], the reasons for not using morphine in general population (GP) were:

- For GP morphine use means advanced disease (56%),
- Risk of addiction (50%) and
- Legal requirements (49.7%).

Among health workers, the reasons were:

- Legal risks (56.3%) and
- Side effects, such as sedation (30.5%).

Similar results were obtained in other studies in Europe [36-37]. Increased use of opioids in general (including transdermal fentanyl) and reduced use of oral morphine were also found.

According to international guidelines, in patients with moderate to severe cancer pain, initiation of therapy with oral morphine formulation is recommended, unless there are obstacles for its taking. However, due to morphinophobia, there is a trend to use forms with controlled release of opioids, such as a transdermal patch [37-38]. This finding suggests that either cultural or marketing rather than legal factors are responsible for morphinophobia.

Five years ago, a research on the presence of opiophobia among patients was conducted at the Institute of Oncology and Radiology of Serbia [39]. Approximately 93% of patients experienced opiophobia as follows:

2.1. Опиофобија

Опиофобија је једна од фармакофобија. Фармакофобија је неоснована забринутост у вези са прописивањем или употребом лекова. Опиофобија је неоправдан страх од терапијске употребе опиоида, на првом месту страх од развоја јатрогене зависности, толеранције, нежељених дејстава опиоида (нпр. депресије дисања) и рестриктивних прописа којима се контролише прописивање опиоида [30-31]. Морфинофобија је скуп погрешних уверења у вези са негативним ефектима морфина у лечењу канцерског бола.

Опиофобија/морфинофобија могу бити присутне међу здравственим радницима (лекарима, медицинским сестрама), пацијентима и њиховим породицама и код здравствених власти. Широко су распрострањене. Могу бити изазване незнањем, предрасудама, економско-маркетиншким стратегијама и ограниченом доступношћу опиоида/морфина.

Опиоиди су кључни и незамењиви лекови за успешно отклањање умерено јаког и јаког канцерског бола [32]. Непрописивање опиоида због опиофобије значајна је препрека за успешно лечење канцерског бола [33-34].

У једној студији пресека спроведеној у Португалији [35] која је испитивала канцерски бол, разлози за избегавање морфина у општој популацији (ОП) били су:

- изједначавање примене морфина и ОП са узнапредовалом болешћу (56%),
- ризик од зависности (50%),
- законски прописи (49,7%).

Међу здравственим радницима разлози су били:

- правни ризик (56,3%) и
- нежељени ефекти, као што је седација (30,5%).

Слични резултати добијени су и у другим студијама у Европи [36-37]. Такође, нађена је повећана употреба опиоида уопште (укључујући трансдермални фентанил), а смањена употреба оралног морфина. Према међународним водичима, код пацијената са умереним

- Fear of addiction (about 84%),
- Fear of opioid adverse reactions (about 58%),
- Fear of tolerance (about 45%),
- Fear that opioid use means that the terminal phase of the disease has occurred (about 35%), as well
- Fear that others will think about him as coward.

In the fight against opiofobia, education of patients and members of their families is carried out. Multidisciplinary approach is recommended, ie cooperation of specialists of several branches of medicine (anesthesiologists, oncologists, clinical pharmacologists, psychologists). It is necessary to explain how opioid analgesics work and how important they are in treating cancer pain, and that they are safe drugs when used properly. An opioid addiction among cancer patients is rare unless the patient has previously been a drug addict or alcohol addict. The use of these drugs does not depend on the severity of the underlying illness or prognosis of the length of life, but on the severity of the pain. If used with other medicines, the dose of opioid can be reduced or even eliminated without any unwanted consequences. These drugs may require a dose increase, but do not stop acting. Side effects can be successfully prevented and controlled [31, 40].

The education of doctors and other health professionals in relation to opiofobia should be organized at all levels of medical education, starting from basic, specialist and sub-specialist studies, as well as through national and international academic projects dealing with pain therapy.

2.2. Opioid crisis

The problem of treating a chronic non-cancer pain has long been present throughout the world as a medical problem. However, over the past two decades, in USA it has become a major public health problem [41-42]. The press and other media often report on opioid use disorders (Table 1) [41] related to prescription opioid pain relievers.

до јаким болом изазваним карциномом препоручује се започињање терапије са оралним обликом морфина, осим ако постоје препреке за његово узимање. Међутим, због морфинофобије, постоји тренд да се у ту сврху користе облици са контролисаним ослобађањем опиоида, као што је трансдермални фластер [37-38]. Овај налаз указује да су културални или маркетиншки, а не правни разлози одговорни за морфинофобију.

Пре пет година на Институту за онкологију и радиологију Србије спроведено је истраживање о присуству опиофобије међу пацијентима [39]. Око 93% пацијената испољило је опиофобију на следећи начин:

- страх од зависности (око 84 %),
- страх од нежељених дејстава опиоида (око 58%),
- страх од толеранције (око 45 %),
- страх да примена опиоида значи да је наступила терминална фаза болести (око 35%), као и
- страх да пацијент не испадне у очима других кукавица (око 34%).

У борби против опиофобије врши се едукација пацијената и чланова њихових породица. Препоручује се мултидисциплинарни приступ, односно сарадња специјалиста више грана медицине (анестезиолога, онколога, клиничких фармаколога, психолога). Потребно је објаснити како делују опиоидни аналгетици и колики је њихов значај у лечењу канцерског бола, као и да су то безбедни лекови кад се користе правилно. Зависност од опиоида међу болесницима са карциномом је ретка, осим ако болесник раније није био зависник од дроге или алкохола. Примена ових лекова не зависи од тежине основног обољења или прогнозе дужине живота, већ од јачине бола. Ако се примени уз друге лекове, доза опиоида може да се смањи или чак укине, без било каквих нежељених последица. Ови лекови временом могу захтевати повећање дозе, али не престају да делују. Нежељена дејства могу се успешно спречити и контролисати [31, 40].

It has long been known that any prescription of opioids is a challenge for health workers in which they struggle to achieve as much efficiency as possible and reduce the side effects of these drugs. In the absence of effective alternative treatments for the treatment of chronic pain in the USA, doctors in the USA for the past two decades have opted for opioid pharmacotherapy, traditionally regarded as a medication for the palliative care of cancer patients. After the liberalization of the law regulating the prescription of opioids for the treatment of chronic pain in the medical community by the state medical committees in the late 1990s, and with the introduction of new standards for the treatment of pain by the Joint Commission Accreditation of Healthcare Organizations since 2000 [43], in this region of the world the prescription of opioids has been dramatically increased [44]. This has been greatly encouraged by the publication of certain evidence, although weak and insufficiently scientifically based, that opioids can be safe in selected individuals with chronic pain [45-47]. Advocating doctors and other healthcare professionals against the prohibition of the prescription of opioids contributed to this [48]. Also, the consensus of professional associations for the treatment of pain emphasized that chronic pain was not sufficiently treated [49].

The opioid crisis began in the second half of the 1990s when pharmaceutical companies promoted the use of opioid analgesics (eg Oxycodone, Oxycontin[®]) for the treatment of chronic pain by aggressive marketing campaigns. In fact, this crisis was a consequence of the complex relations and cooperation of large pharmaceutical companies, politicians and regulatory bodies of the health service in this part of the world.

U.S. population, constituting less than 5% of the world's population consumed 83% of the world's oxycodone, and 99% of hydrocodone in 2008. During 2013, morphine consumption in the United States amounted to 57.3% of total world consumption, and in 2015, 29.3% of the total world consumption of fentanyl and 30% of the total global consumption of opioid analgesics was consumed

Едукација лекара и других здравствених радника у вези са опиофобијом треба да се организује на свим нивоима медицинског образовања, почевши од основних, преко специјалистичких и субспецијалистичких студија, као и кроз националне и међународне академске пројекте који се баве терапијом бола.

2.2. Опиоидна криза

Проблем лечења хроничног неканцерског бола одавно је присутан у целом свету као медицински проблем. Међутим, током последње две деценије у САД постао је главни проблем у области јавног здравља [41-42]. Штампа и други медији често извештавају о поремећајима употребе опиоида (табела 1) [41] који се односе на опиоидне аналгетике прописане на рецепт. Одавно је познато да свако прописивање опиоида представља изазов за здравствене раднике у коме се они боре да достигну што већу ефикасност и смање нежељена дејства ових лекова. У одсуству ефикасних алтернативних лекова за лечење хроничног неканцерског бола, лекари у САД последње две деценије определили су се за фармакотерапију опиоидима, који су традиционално сматрани лековима избора за палијативно збрињавање пацијената са карциномима. После либерализације закона којим се регулише прописивање опиоида за лечење хроничног неканцерског бола од стране државних медицинских одбора крајем деведесетих година, и са увођењем нових стандарда за лечење бола од стране Заједничке комисије за акредитацију здравствених организација од 2000. године [43], у овом крају света драматично је повећано прописивање опиоида [44]. Ово је у великој мери било подстакнуто објављивањем извесних доказа, иако слабих и недовољно научно заснованих, да опиоиди могу бити безбедни у одабраних особа са хроничним неканцерским болом [45-47]. Томе је несумњиво допринело и заговарање лекара и других здравствених субјеката против забране прописивања опиоида [48], као и консензус професионалних удружења специјалиста за лечење бола да је хронични бол недовољно лечен [49].

Table 1: Definitions of concepts related to drug dependence *(modified by ref. 42).

Substance use disorder	A cluster of cognitive, behavioral and physiological symptoms indicating that an individual continues to use the substance despite significant substance-related problems. A diagnosis based on pathological pattern of behaviors related to use of the substance [82].	
Tolerance	A state of adaptation in which markedly increased drug doses are required to achieve desired effect or exposure results in diminution of one or more opioid effects over time [69, 83].	
Physical dependence	A state of adaptation manifested by a drug class specific withdrawal syndrome that can be produced by abrupt cessation, rapid dose reduction, decreasing blood level of the drug, and/or administration of an antagonist [83].	
Addiction	A primary, chronic, neurobiologic disease with genetic, psychosocial, and environmental factors influencing its development and manifestations. It is characterized by behaviors that include one or more of the following: impaired control over drug use, compulsive use, continued use despite harm, and craving [83]. This term is no longer applied as a diagnostic term [82]. According to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition (DSM-V), this term is synonymous with severe substance abuse disorder.	
Aberrant drug-related behavior	A behavior outside the boundaries of the agreed-on treatment plan, which is established as early as possible in the doctor-patient relationship [84].	
Misuse	Use of a medication for nonmedical use, or for reasons other than prescribed. Misuse can be willful or unintentional use of a substance in a manner not consistent with legal or medical guidelines, such as altering dosing or sharing medicines, which has harmful or potentially harmful consequences. It does not refer to use for mind altering purposes [85].	
Abuse	Misuse with consequences. The use of a substance to modify or control mood or state of mind in a manner that is illegal or harmful to oneself or others. Potentially harmful consequences include accidents or injuries, blackouts, legal problems, and sexual behavior that increases the risk of human immunodeficiency virus infection [85].	
Diversion	The intentional transfer of a controlled substance from legitimate distribution and dispensing channels into illegal channels or obtaining a controlled substance by an illegal method [85].	
Withdrawal	A syndrome occurring when blood or tissue concentrations of a substance decline who had maintained prolonged heavy use [82].	

* Notes: there are differences in terminology regarding substance (drug) dependence. According to The International Classification of Diseases and Health Problems (ICD-10) provided by the WHO, the diagnosis of dependence syndrome can be set when a person meets at least 3 of the 6 following criteria: strong, constant desire to enjoy (use medicine), loss of control in drug use, functioning disorder, including neglect of other pleasures and interests because of psychoactive substance use, persisting with substance use despite clear evidence of overtly harmful consequences, tolerance, and withdrawal syndrome (physical dependence).

In the USA, the diagnosis of substance use disorder is based on the criteria of the American Psychiatric Association. These criteria are found in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V), fifth edition which is published in 2013 [82, 86]. A substance use disorder, also known as a drug use disorder, is defined as a condition in which the use of one or more substances leads to clinically significant damage or danger. The substance use disorder incorporates abuse criteria (3 criteria), and criteria for dependence (8 criteria) (a total of 11 criteria) from the previous version of the manual (fourth edition). So until 2013, “abuse” and “dependence” were considered as separate diagnoses, and since 2013, as one diagnosis - substance use disorder. Criteria of substance use disorder related to abuse are: hazardous use, social/interpersonal problems related to the use of substances, neglected major roles to use, legal problems [86]. Criteria of substance use disorder related to dependence are: withdrawal, tolerance, use larger amounts/longer, repeated attempts to quit/control use, a lot of time spent in the activities to acquire, use the medicine, and to recover from the use of the drug, physical / psychological problems related to use, neglect of social, work and recreational activities due to use, and craving for the medicine. So, the fifth edition of manual recommends 11 diagnostic criteria for substance use disorder including tolerance and opioid withdrawal syndrome [86], but does not take into account these two symptoms because they are inevitable consequences of the treatment itself. At least two of the eleven criteria are required for the diagnosis of opioid disorder. The number of criteria present indicates the severity of the disorder: mild (two to three criteria), moderate (four to five) and severe (six or more) [86].

Табела 1: Дефиниције појмова у вези са зависношћу од лекова* (мод. према реф. 42).

Поремећај због употребе супстанце (енг. <i>Substance use disorder</i>)	Скуп когнитивних, понашајних и физиолошких симптома који указују на то да појединац наста-вља да користи супстанцу упркос значајним проблемима везаним за њену употребу. Дијагноза заснована на патолошком образцу понашања у вези са употребом супстанце [82].
Толеранција (енг. <i>Tolerance</i>)	Стање прилагођавања у коме су значајно веће дозе лекова потребне да се постигне жељени ефект или излагање леку током времена доводи до смањења једног или више ефеката [69, 83].
Физичка зависност (енг. <i>Physical dependence</i>)	Стање адаптације које се манифестује синдромом обуставе лека (в. доле), који је специфичан за групу лекова и који настаје услед наглог престанка, брзог смањења дозе, смањења концентрације лека у крви и/или примене антагониста [83].
Зависност (енг. <i>Addiction</i>)	Примарна, хронична, неуробиолошка болест на чији развој и манифестације утичу генетски, психосоцијални и фактори животне средине. Карактерише је понашање које укључује бар једно од следећег: слаба контрола над употребом дроге, компулсивна употреба, континуирана употреба упркос штетности и жудња [83]. Више се не примењује као дијагностички израз [82]. Према дијагностичком и статистичком приручнику менталних поремећаја – пето издање, овај израз је синоним за тешки поремећај употребе супстанце.
Ненормално понашање у вези са леком (енг. <i>Aberrant drug-related behavior</i>)	Понашање ван граница онога што је договорено терапијским планом у односу између лекара и пацијента [84].
Погрешна употреба (енг. <i>Misuse</i>)	Употреба лекова у не-медицинске или друге сврхе, а не у прописане сврхе. Може бити намерна или ненамерна употреба супстанце на начин који није у складу са правним или медицинским смерницама, као што је промена дозирања или давања лекова, која има штетне или потенцијално штетне последице. Не односи се на употребу у циљу промене стања ума [85].
Злоупотреба (енг. <i>Abuse</i>)	Злоупотреба са последицама. Употреба супстанце за модификацију или контролу расположења или стања ума на начин који је незаконит или штетан за корисника или друге. Потенцијално штетне последице укључују несреће или повреде, губитак памћења, правне проблеме и сексуално понашање које повећава ризик од ХИВ инфекције [85].
Преусмеравање (енг. <i>Diversion</i>)	Намерни прелазак из легитимне дистрибуције и канала за издавање у илегалне или добијање контролисане супстанце незаконитим методама [85].
Синдром устегања лека (енг. <i>Withdrawal</i>)	Синдром који се јавља када се смањи концентрација лека у крви после дуже употребе лека [82].

*Напомене: постоје разлике у терминологији када је у питању зависност од супстанци (лекова). Према десетој ревизији међународне класификације болести и здравствених проблема. (International Classification of Diseases and Health Problems, ICD-10) коју је дала СЗО, дијагноза синдрома зависности може да се постави када особа задовољава најмање 3 од 6 следећих критеријума: неодржива, стална жеља да се ужива (користи лек), губитак контроле коришћења лека, поремећај функционисања, укључујући занемаривање других задовољстава и интересовања, стално коришћење лека, без обзира на штетне последице по оболелог, толеранција, апстиненцијални синдром (физичка зависност).

У САД дијагноза поремећаја због употребе супстанци заснива се на критеријумима Америчке психијатријске асоцијације (American Psychiatric Association). Ови критеријуми налазе се у Дијагностичком и статистичком приручнику менталних поремећаја – пето издање (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition, DSM-V) који је објављен 2013. год [82, 86]. Поремећај због употребе супстанци, познат и као поремећај због употребе дроге, дефинише се као стање у коме употреба једне или више супстанци доводи до клинички значајних оштећења или опасности. У приручнику поремећај због употребе супстанци обједињује критеријуме за злоупотребу (енг. abuse, 3 критеријума) и критеријуме за зависност (енг. dependence, 8 критеријума) (укупно 11 критеријума) из претходне верзије приручника (четврто издање). Дакле до 2013. “злоупотреба” и “зависност” разматрани су као засебне дијагнозе, а од 2013. год. као једна дијагноза – поремећај због употребе супстанци. Критеријуми поремећаја због употребе супстанци који се односе на злоупотребу су: опасна употреба, социјални и интерперсонални проблеми у вези са коришћењем супстанци, занемаривање главног разлога за употребу опиоида [86]. Критеријуми поремећаја због употребе супстанци који се односе на зависност су: синдром обуставе опиоида (апстиненцијални синдром), толеранција, коришћење већих доза/дуже време, више покушаја да се престане/ контролише употреба, много времена проведено у активностима да се набави, користи лек, као и за опоравак од коришћења лека, физички/психички проблеми у вези са употребом, занемаривање социјалних, радних и рекреационих активности због употребе и жудња за леком. Дакле, пето издање приручника препоручује 11 дијагностичких критеријума за поремећаје због употребе супстанце, укључујући толеранцију и синдром обуставе опиоида [86], али не узима у обзир ова два симптома јер су они неизбежне последице самог третмана. За дијагнозу поремећаја због употребе опиоида потребна су најмање два од једанаест критеријума. Број присутних критеријума указује на тежину поремећаја: благи (два до три критеријума), умерени (четири до пет) и тешки (шест или више) [86].

in general [50]. The quantity of opioids prescribed in the USA increased 4 times in the period from 1999 to 2010 [51], although Americans did not report progress in the treatment of pain [52]. On the contrary, higher prescribing of opioids in the United States increased the incidence of adverse events, including abuse (Table 1) and increased mortality from opioid use [42]. Unused opioids have become increasingly available in American homes and communities, and therefore conditions have been created for redistribution of prescription drugs instead of medical, for non-medical use (Table 1). The misuse (Table 1) and the abuse of opioid analgesics that have been issued on prescription have reached epidemic rates in the United States in recent years [42, 53] (Table 1). A national drug use survey found that in 2011, 8.7% of Americans over 12 years of age were identified as current drug users, including opioids [54].

The rate of mortality from opioid overdose (opioid-prescription drugs and heroin combined) in the United States between 1999 and 2016 increased 5 times. Of all drugs, opioids are the most common (66%) cause of fatal outcome due to overdosage. On average, this is 115 deaths caused by opiates every day [55], which is more than those caused by firearms or traffic accidents.

In 2015, US economic costs due to misuse of opioids have been estimated at more than \$ 500 billion [56], including human costs, among other things, due to reduced quality of life, psychological stress, social function disorders and family disorders.

The United States responds to the changes that have occurred and introduces restrictive measures that limit the prescription of opioids, and their number begins to decline after 2010. However, this prohibition, although reducing the number of deaths caused by prescription opioids, promotes the creation of a black market, which continues to increase the number of heroin deaths, as well as fentanyl (50 times stronger than heroin) that are illegally produced. The number of lethal overdoses with fentanyl and other synthetic opioids has more than doubled from 2015 to 2016. [55, 57]. Another significant problem of introducing

Опиоидна криза почела је у другој половини деведесетих година прошлог века када су фармацеутске компаније агресивним маркетиншким кампањама промовисале примену опиоидних аналгетика (нпр. оксикодон, Охусонтин[®]) за лечење хроничног неканцерског бола. Заправо, ова криза настала је као последица комплексних односа и сарадње великих фармацеутских компанија, политичара и регулаторних тела здравствене службе у овом крају света.

Сједињеним Америчким државама које чине нешто мање од 5% светске популације, током 2008. год. припало је 99% укупне светске потрошње хидрокодона и 83% укупне светске потрошње оксикодона. Током 2013., потрошња морфина у САД износила је 57,3% укупне светске потрошње, а током 2015. потрошено је 29,3% укупне светске потрошње фентанила и 30% укупне светске потрошње опиоидних аналгетика уопште [50]. Количина опиоида прописаних на рецепт у САД увећала се четири пута у периоду од 1999. до 2010. год. [51], иако Американци у том раздобљу нису пријавили напредак у лечењу болова [52]. Напротив, веће прописивање опиоида у САД повећало је инциденцију нежељених догађаја, укључујући злоупотребу (табела 1) и повећану смртност од употребе опиоида [42]. Неискоришћени опиоиди постали су све више доступни у америчким домовима и заједницама, и тиме су створени услови да се примена лекова издатих на рецепт преусмерава уместо у медицинске, на примену у немедицинске сврхе (табела 1).

Погрешна употреба (табела 1) и злоупотреба опиоидних аналгетика који се издају на рецепт су последњих година у САД достигли степен епидемије [42, 53] (табела 1). Национално истраживање о употреби дрога показало је да у 2011. години 8,7% Американаца старијих од 12 година се идентификују као актуелни корисници дрога, укључујући и опиоиде [54].

Стопа смртности од предозирања опиоидима (опиоиди издати на рецепт и хероин заједно) у САД у периоду од 1999. до 2016. увећала се пет пута. Од свих лекова, опиоиди су најчешћи (66%) узрочници фатал-

restrictive measures is the difficulty in supplying opioids to patients with chronic non-cancer pain that have long been treated with these drugs.

Recent research suggests that drug monitoring programs in the US that use health information technologies and exchange data across a centralized platform provide promising results [58-59]. This means that the prescription of opioids can be controlled.

Even today, more than two decades after the onset of the opioid crisis, there is no definite evidence of the benefit and risk of using opioids in the pharmacotherapy of chronic non-cancer pain [28, 60-61]. The guidelines indicate that the risk of opioids is probably greater than their benefits in most chronic non-cancer pain conditions, including headaches, back pain, and fibromyalgia [62-64]. Also, their effectiveness in reducing chronic neuropathic pain is uncertain [65]. In the treatment of chronic pain, opioids are a therapeutic option to be tested after other less risky drugs are tried [65-66]. Concern about opioid is particularly present when it comes to their physiological effects, such as tolerance and hyperalgesia [67], hypogonadism and sexual dysfunction [68]; and adverse effects - potential for misuse, abuse [69] and increased mortality [70].

In 2016, the Centers for Disease Control and Prevention in the United States published recommendations for the prescription of opioids for the treatment of chronic pain (except for cancer, end-of-life pain and palliative care) and are intended for doctors in the primary health care. These recommendations refer to questions when to start or stop opioids in the treatment of chronic pain, what medications and doses to give, how long, as well as the assessment of the relationship of benefit and the risk of opioid use [71-72]. Their goal is to improve the safety and effectiveness of the treatment of pain and reduce the risks associated with long-term opioid therapy, including abuse, addiction, overdose and death.

There is a fundamental concern that the epidemic from North America will spread to the rest of the world and become a pandemic [73]. Prescription opioids in Europe

ног исхода услед предозирања. То у просеку износи 115 смртних исхода проузрокованих опијатима сваког дана [55], што је више од оних узрокованих ватреним оружјем или саобраћајним несрећама.

У 2015. год. економски трошкови САД због погрешне употребе опиоида процењени су на више од 500 милијарди долара [56], укључујући људске трошкове, између осталог, због смањеног квалитета живота, психолошког стреса, поремећаја социјалног функционисања и поремећаја породичних односа.

САД реагују на настале промене и уводе рестриктивне мере којима ограничавају прописивање опиоида, па њихов број почиње да се смањује после 2010. године. Међутим, ова прохибиција, иако смањује број смртних случајева изазваних опиоидима прописаним на рецепт, потпомаже стварање црног тржишта, чиме се и даље повећава број умрлих од хероина, као и од фентанила (50 пута јачи од хероина) који се илегално производе. Број предозирања са леталним исходом са фентанилом и другим синтетским опиоидима се више него удвостручио од 2015. до 2016. год. [55, 57]. Други значајан проблем увођења рестриктивних мера је отежано снабдевање опиоидима пацијената са хроничним неканцерским болом који се већ дуго лече овим лековима.

Новија истраживања показују да програми праћења прописивања лекова у САД који користе здравствене информационе технологије и размеђују податке преко централизоване платформе дају обећавајуће резултате [58-59]. То значи да прописивање опиоида може да се контролише.

И данас, после више од две деценије од почетка опиоидне кризе недостају дефинитивни докази о односу користи и ризика од примене опиоида у фармакотерапији хроничног неканцерског бола [28, 60-61].

Смернице указују да је ризик од опиоида вероватно већи од њихове користи код већине хроничних неканцерских болних стања, укључујући главобоље, бол у леђима и фибромијалгију [62-64]. Такође, њихова ефикасност у смањењу хроничног неуропатског бола је неизвесна [65]. У лечењу хроничног бола, опиоиди су тера-

today are responsible for three quarters of deaths due to overdose among people aged 15 to 39 [74].

Abuse of prescription drugs among adolescents in Canada, Australia and Europe at rates is similar to those of the same age in the United States. Not surprisingly, the American opioid crisis promotes opiofobia. The Center for the Control and Prevention of Diseases in the United States has written models of laws that restrict access to opioids where they are overused. However, these same measures may adversely affect the use of opioids in low-income countries. For example, a model law requires that only doctors can probe opioids, which limits the availability of opioids in poor countries that do not have enough physicians [75].

Opioid consumption in our country has been poorly studied. The two-year study monitored the consumption of opioid analgesics (expressed as a defined daily dose-DDD per 1000 inhabitants per day) in Serbia in 2012 and 2013. Opioid analgesics have been shown to be significantly less used in pain therapy compared to some countries in the region. Thus, in this period, consumption in Serbia was 8.8 times lower than in Croatia [76]. In 2015, this difference was reduced to 7.6 times [77-78]. In Croatia and in our country, tramadol is used most, followed by fentanyl, and morphine. A detailed analysis of the consumption of opioids in our country is necessary, as well as the reasons for their less application.

The International Narcotics Control Board in its periodical technical reports shows the consumption of the most used narcotic drugs (codeine, fentanyl, hydrocodone, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone, pethidine, buprenorphine, etc.) in different countries of the world. Consumption is expressed in DDD for statistical needs per million inhabitants per day (S-DDD). According to the report of this committee for the period 2013-2015. year, our country is roughly at the level of Bulgaria, and behind Hungary, the Czech Republic, Croatia, Slovakia, Italy, and ahead of Romania, Ukraine, Turkey, Belarus, Lithuania, etc. [79].

пијска опција коју треба пробати након што се пробају други мање ризични лекови [65-66]. Забринутост у вези опиоида је посебно присутна кад су у питању њихови физиолошки ефекти као што су толеранција и хипералгезија [67], хипогонадизам и сексуална дисфункција [68]; и нежељени ефекти - потенцијал за погрешну употребу, злоупотребу [69] и повећану смртност [70].

Године 2016., Центар за контролу и превенцију болести (Centers for Disease Control and Prevention) у САД публиковао је препоруке за прописивање опиоида за лечење хроничног бола (осим канцерског, бола на крају живота и у палијативној нези), а намењене су лекари-ма у примарној здравственој заштити. Ове препоруке односе се на питања када почети или прекинути опиоиде у лечењу хроничног бола, које лекове и дозе дати, колико дуго, као и процену односа користи и ризика од употребе опиоида [71-72]. Њихов циљ је да унапреде безбедност и ефикасност лечења бола и смање ризике везане за дуготрајну терапију опиоидима, укључујући злоупотребу, зависност, предозирање и смрт.

Постоји основана забринутост да ће се епидемија из северне Америке проширити на остали део света и поста-ти пандемија [73]. Данас у Европи опиоиди прописани на рецепт узрок су три четвртине смртних исхода услед предозирања међу особама старости од 15 до 39 година [74].

Злоупотреба лекова на рецепт међу адолесцентима у Канади, Аустралији и Европи по стопама слична је као код особа истог узраста у САД. Не изненађује да америчка опиоидна криза подстиче опиофобију. Центар за контролу и превенцију болести у САД написао је моделе закона који ограничавају доступност опиоидима тамо где се прекомерно користе. Међутим, те исте мере могу неповољно да утичу на коришћење опиоида у земљама са ниским дохотком. На пример, један модел закона налаже да само лекари могу да пропишу опиоиде, што ограничава доступност опиоида у сиромашним земљама које немају довољно лекара [75].

Потрошња опиоида у нашој земљи слабо је проучавана. Двогодишња студија пратила је потрошњу опиоидних аналгетика (изражено као дефинисана дневна

In a retrospective cohort study, which included all patients first examined in the pain clinic of Clinical Center of Serbia, during the first eight months of 2014 and 2015, opioids have been found to be more often prescribed in cancer compared to non-cancer pain. Also, the average prescribed daily dose of opioid analgesics in the treatment of non-cancer pain was significantly lower than in the case of cancer pain, which is in accordance with current guidelines [80]. It has been found that transdermal fentanyl, hydromorphone and tramadol are the most prescribed opioid analgesics. Since this is a retrospective analysis of data and lack of more detailed patient data, the authors state that they can not with certainty claim whether there really was such a large number of patients in whom only the transdermal form of the drug could have been administered. Or they are other reasons (prescribing by habit, patients who have previously prescribed this therapy, opioid rotation, etc.) [80].

In the latest international pilot study, the use of opioids in treating chronic non-cancer pain in the United States and Serbia (202 patients from the USA and 102 patients from Serbia) was compared [81]. In Serbia, compared to America, opioids are taken by elderly patients (68.5 ± 12.8 and 52.8 ± 14) and those with severe pain (7.3 ± 2.1 and 5.7 ± 3.2). Also, the taking of opioids in Serbia was preceded by significantly longer non-pharmacological therapy (physical therapy, transcutaneous electrical nerve stimulation, etc. 33.2 ± 18.5 and 14.5 ± 10.7 months), as well as prolonged therapy with non-steroidal antiinflammatory drugs (43.5 ± 12.8 and 28.3 ± 11.7 months), where there was no difference between the examined groups regarding the efficacy of these therapies. Also, patients from Serbia took less potent opioid analgesics than American patients. This finding suggests that doctors in Serbia, compared to American doctors, are more cautious in prescribing opioid analgesics in treating a chronic non-cancer pain, which is in line with current guidelines.

доза-ДДД на 1000 становника на дан) у Србији током 2012. и 2013. године. Показано је да се опиоидни аналгетици значајно мање користе у терапији бола у поређењу са неким земљама из региона. Тако је у овом периоду потрошња у Србији била 8,8 пута мања него у Хрватској [76]. У 2015. та разлика је смањена на 7,6 пута [77-78]. И у Хрватској и код нас највише се користи трамадол, а затим фентанил, па морфин. Неопходна је детаљна анализа потрошње опиоида у нашој земљи, као и разлога њихове мање примене.

Међународни одбор за контролу наркотика у својим периодичним техничким извештајима приказује потрошњу највише коришћених лекова из групе наркотика (кодеин, фентанил, хидрокодон, хидроморфон, метадон, морфин, оксикодон, петидин, бупренорфин и др.) у различитим земљама света. Потрошња се изражава у ДДД за статистичке потребе на милион становника дневно (С-ДДД). Према извештају овог одбора за период 2013-2015., наша земља је отприлике на нивоу Бугарске, а иза Мађарске, Чешке, Хрватске, Словачке, Италије, и испред Румуније, Украјне, Турске, Белорусије, Литваније, итд. [79].

У једној ретроспективној кохортној студији, која је обухватила све пацијенте први пут прегледане у Кабинету за терапију бола Клиничког центра Србије, током првих осам месеци 2014. и 2015. год. утврђено је да су опиоиди много чешће прописивани у терапији канцерског, у односу на неканцерски бол. Такође, просечна прописана дневна доза опиоидног аналгетика у терапији неканцерског бола била је значајно мања него код канцерског бола, што је у складу са важећим смерницама [80]. Нађено је да су највише прописивани трансдермални фентанил, хидроморфон и трамадол. С обзиром на то да се ради о ретроспективној анализи података и да недостају детаљнији подаци о пацијентима, аутори рада изјављују да не могу са сигурношћу тврдити да ли је заиста био тако велики број пацијената код којих је једино трансдермални облик лека могао бити примењен. Или су по среди други разлози (прописивање по навици, пацијенти којима је од раније била

BIBLIOGRAPHY

1. IASP Taxonomy - International Association for the Study of Pain. <https://www.iasp-pain.org/Taxonomy/> 15.05.2018.
 2. International Pain Summit Of The International Association For The Study Of Pain, *Declaration of Montréal: declaration that access to pain management is a fundamental human right*, J Pain Palliat Care Pharmacother, 2011, 25(1), 29-31.
 3. Arslan, D., Koca, T., Akar, E., Tural, D., Ozdogan, M., *Cancer pain prevalence and its management*. Asian Pac J Cancer Prev, 2014,15(20), 8557-62.
 4. Parker, R., Stein, D.J., Jelsma, J., *Pain in people living with HIV/AIDS: a systematic review*. J Int AIDS Soc, 2014,17, 18719.
 5. Lavand'Homme, P., *Communication between Health Care Professionals and Chronic Pain Patients Time to change the "Pain Game"*. Acta Orthop Belg, 2015, 81(4), 572-7.
 6. Cleary, J., Gelband, H., Wagner, J. *Cancer Pain Relief*. In: Gelband, H., Jha, P., Sankaranarayanan, R., Horton, S., editors, *Cancer: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 3)*, Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank, 2015.
 7. Knaul, F.M., Farmer, P.E., Krakauer, E.L., De Lima, L., Bhadelia, A., Jiang Kwete, X., Arreola-Ornelas, H., Gómez-Dantés, O., Rodriguez, N.M., Alleyne, G.A.O., Connor, S.R., Hunter, D.J., Lohman, D., Radbruch, L., Del Rocio Sáenz Madrigal, M., Atun, R., Foley, K.M., Frenk, J., Jamison, D.T., Rajagopal, M.R., *Lancet Commission on Palliative Care and Pain Relief Study Group. Alleviating the access abyss in palliative care and pain relief-an imperative of universal health coverage: the Lancet Commission report*, Lancet, 2018, 391(10128), 1391-1454.
 8. Deandrea, S., Montanari, M., Moja, L., Apolone, G. *Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature*. Ann Oncol, 2008,19(12),1985-91.
 9. Afsharimani, B., Kindl, K., Good, P., Hardy, J., *Pharmacological options for the management of refractory cancer pain-what is the evidence?* Support Care Cancer, 2015, 23(5), 1473-81.
 10. Institute of Medicine (US) Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education. *Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research*, Washington (DC): National Academies Press (US), 2011.
 11. Gan, T.J., *Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention*. Journal of Pain Research, 2017,10, 2287-2298.
 12. Croft, P., Blyth, F.M., Windt, D., *Chronic pain epidemiology from aetiology to public health*. Oxford: Oxford University Press, 2010.
- прописана та терапија, ротација опиоида, и др.) [80].
- У најновијој међународној пилот студији поређења је употреба опиоида у лечењу хроничног неканцерског бола између САД и Србије (202 пацијента из САД и 102 пацијента из Србије) [81]. Показано је да у Србији у односу на Америку опиоиде узимају пацијенти старијег животног доба ($68,5 \pm 12,8$ и $52,8 \pm 14$) и они који имају јачи бол ($7,3 \pm 2,1$ и $5,7 \pm 3,2$). Такође, узимању опиоида у Србији претходила је значајно дужа нефармаколошка терапија (физикална терапија, ТЕНС, и др.; $33,2 \pm 18,5$ и $14,5 \pm 10,7$ месеци), као и дужа терапија нестероидним антиинфламаторним лековима ($43,5 \pm 12,8$ и $28,3 \pm 11,7$ месеци), при чему није нађена разлика између испитиваних група у погледу ефикасности ове терапије. Пацијенти из Србије узимали су мање потентне опиоидне аналгетике од америчких пацијената. Овај налаз указује да су лекари у Србији, у односу на Америчке лекаре, опрезнији при прописивању опиоидних аналгетика у лечењу хроничног неканцерског бола, што је у складу са важећим смерницама.

ЛИТЕРАТУРА

1. IASP Taxonomy - International Association for the Study of Pain. <https://www.iasp-pain.org/Taxonomy/> 15.05.2018.
2. International Pain Summit Of The International Association For The Study Of Pain, *Declaration of Montréal: declaration that access to pain management is a fundamental human right*, J Pain Palliat Care Pharmacother, 2011, 25(1), 29-31.
3. Arslan, D., Koca, T., Akar, E., Tural, D., Ozdogan, M., *Cancer pain prevalence and its management*. Asian Pac J Cancer Prev, 2014,15(20), 8557-62.
4. Parker, R., Stein, D.J., Jelsma, J., *Pain in people living with HIV/AIDS: a systematic review*. J Int AIDS Soc, 2014,17, 18719.
5. Lavand'Homme, P., *Communication between Health Care Professionals and Chronic Pain Patients Time to change the "Pain Game"*. Acta Orthop Belg, 2015, 81(4), 572-7.
6. Cleary, J., Gelband, H., Wagner, J. *Cancer Pain Relief*. In: Gelband, H., Jha, P., Sankaranarayanan, R., Horton, S., editors, *Cancer: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 3)*, Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank, 2015.

13. Dworkin, R.H., O'Connor, A.B., Backonja, M., Farrar, J.T., Finerup, N.B., Jensen, T.S., Kalso, E.A., Loeser, J.D., Miaskowski, C., Nurmikko, T.J., Portenoy, R.K., Rice, A.S., Stacey, B.R., Treede, R.D., Turk, D.C., Wallace, M.S. *Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations*, Pain, 2007, 132(3), 237-51.
14. Wells, N., Pasero, C., McCaffery, M., *Improving the Quality of Care Through Pain Assessment and Management*, In: Hughes, R.G., editor, Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses, Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2008, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2658/> 15.05.2018
15. Saccò, M., Meschi, M., Regolisti, G., Detrenis, S., Bianchi, L., Bertorelli, M., Pioli, S., Magnano, A., Spagnoli, F., Giuri, P.G., Fiaccadori, E., Caiazza, A., *The relationship between blood pressure and pain*. J Clin Hypertens (Greenwich), 2013, 15(8), 600-5.
16. Calati, R., Laglaoui Bakhiyi, C., Artero, S., Ilgen, M., Courtet, P. *The impact of physical pain on suicidal thoughts and behaviors: Meta-analyses*. J Psychiatr Res, 2015, 71, 16-32.
17. Vučković, S. *Farmakologija bola*, u: Klinička farmakologija: odabrana poglavlja, grupa autora, Prostran, M., urednik, prvo izdanje, Beograd : Medicinski fakultet Univerziteta, CIBID, (Beograd : Planeta print), 2012, str. 103-124.
18. Vučković, S., Prostran, M., Ivanović, M., Todorović, Z., Stojanović, R., Nešić, Z., Matic, I., Milovanović, S., *Opioid analgesics*, Vojnosanit Pregl, 2004, 61, 413-21.
19. Vučković, S., Prostran, M., Ivanović, M., Došen-Mićović, Lj., Todorović, Z., Nešić, Z., Stojanović, R., Divac, N., Miković, Ž., *Fentanyl analogs: structure-activity-relationship study*. Curr Med Chem, 2009, 16, 2468-74.
20. Vučković, S., Prostran, M., Vesanović, S., Nešić, Z., Vučetić, Č., Petrović, S., *Neželjeni efekti opioidnih analgetika*, u: Nova iskustva sa neželjenim dejstvima lekova, Janković, S.M. (ur), Kragujevac: Inter Print-Kragujevac, 2002, 25-56.
21. Cleary, J., Simha, N., Panieri, A., Scholten, W., Radbruch, L., Torode, J., Cherny, N.I. *Formulary availability and regulatory barriers to accessibility of opioids for cancer pain in India: a report from the Global Opioid Policy Initiative (GOPI)*. Ann Oncol, 2013, 24 Suppl 11, xi33-40.
22. McDonald, D.C., Carlson, K., Izrael, D., *Geographic variation in opioid prescribing in the U.S.*, J Pain, 2012, 13(10), 988-96.
23. United Nations Office on Drug and Crime, Vienna, *The International Drug Control Conventions*, United Nations, New York, Vienna: United Nations Office at Vienna, 2013 http://www.unodc.org/documents/commissions/CND/Int_Drug_Control_Conventions/Ebook/The_International_Drug_Control_Conventions_E.pdf / 02.06.2018.
7. Knaul, F.M., Farmer, P.E., Krakauer, E.L., De Lima, L., Bhadelia, A., Jiang Kwete, X., Arreola-Ornelas, H., Gómez-Dantés, O., Rodriguez, N.M., Alleyne, G.A.O., Connor, S.R., Hunter, D.J., Lohman, D., Radbruch, L., Del Rocio Sáenz Madrigal, M., Atun, R., Foley, K.M., Frenk, J., Jamison, D.T., Rajagopal, M.R., *Lancet Commission on Palliative Care and Pain Relief Study Group. Alleviating the access abyss in palliative care and pain relief-an imperative of universal health coverage: the Lancet Commission report*, Lancet, 2018, 391(10128), 1391-1454.
8. Deandrea, S., Montanari, M., Moja, L., Apolone, G. *Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature*. Ann Oncol, 2008, 19(12), 1985-91.
9. Afsharimani, B., Kindl, K., Good, P., Hardy, J., *Pharmacological options for the management of refractory cancer pain-what is the evidence?* Support Care Cancer, 2015, 23(5), 1473-81.
10. Institute of Medicine (US) Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education. *Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research*, Washington (DC): National Academies Press (US), 2011.
11. Gan, T.J., *Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention*. Journal of Pain Research, 2017, 10, 2287-2298.
12. Croft, P., Blyth, F.M., Windt, D., *Chronic pain epidemiology from aetiology to public health*. Oxford: Oxford University Press, 2010.
13. Dworkin, R.H., O'Connor, A.B., Backonja, M., Farrar, J.T., Finerup, N.B., Jensen, T.S., Kalso, E.A., Loeser, J.D., Miaskowski, C., Nurmikko, T.J., Portenoy, R.K., Rice, A.S., Stacey, B.R., Treede, R.D., Turk, D.C., Wallace, M.S. *Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations*, Pain, 2007, 132(3), 237-51.
14. Wells, N., Pasero, C., McCaffery, M., *Improving the Quality of Care Through Pain Assessment and Management*, In: Hughes, R.G., editor, Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses, Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2008, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2658/> 15.05.2018
15. Saccò, M., Meschi, M., Regolisti, G., Detrenis, S., Bianchi, L., Bertorelli, M., Pioli, S., Magnano, A., Spagnoli, F., Giuri, P.G., Fiaccadori, E., Caiazza, A., *The relationship between blood pressure and pain*. J Clin Hypertens (Greenwich), 2013, 15(8), 600-5.
16. Calati, R., Laglaoui Bakhiyi, C., Artero, S., Ilgen, M., Courtet, P. *The impact of physical pain on suicidal thoughts and behaviors: Meta-analyses*. J Psychiatr Res, 2015, 71, 16-32.
17. Vučković, S. *Farmakologija bola*, u: Klinička farmakologija: odabrana poglavlja, grupa autora, Prostran, M., urednik, prvo izdanje, Beograd : Medicinski fakultet Univerziteta, CIBID, (Beograd : Planeta print), 2012, str. 103-124.
18. Vučković, S., Prostran, M., Ivanović, M., Todorović, Z., Stojanović, R., Nešić, Z., Matic, I., Milovanović, S., *Opioid analgesics*, Vojnosanit Pregl, 2004, 61, 413-21.

24. World Health Organization, *Cancer pain relief*, Geneva: World Health Organization, 1986, <http://www.who.int/iris/handle/10665/43944/03.06.2018>.
25. Vargas-Schaffer, G., *Is the WHO analgesic ladder still valid?: Twenty-four years of experience*. Canadian Family Physician, 2010, 56(6), 514-517.
26. International Narcotics Control Board. *Availability of narcotic drugs for medical use*, <https://www.incb.org/incb/en/narcotic-drugs/Availability/availability.html/11.06.2018>.
27. World Health Organisation, *Access to Controlled Medicines Program*, World Health Organisation Briefing Note, April 2012, http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/ACMP_BrNote_PainGLs_EN_Apr2012.pdf/01.06.2018.
28. Pergolizzi, J.V. Jr., LeQuang, J.A., Berger, G.K., Raffa, R.B., *The Basic Pharmacology of Opioids Informs the Opioid Discourse about Misuse and Abuse: A Review*. Pain Ther, 2017, 6(1), 1-16.
29. International Narcotics Control Board, *Report of the International Narcotics Control Board on the Availability of Internationally Controlled Drugs: Ensuring Adequate Access for Medical and Scientific Purposes*, New York: United Nations, 2011 http://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2010/Supplement-AR10_availability_English.pdf/02.06.2018.
30. Milićević, N., Bošnjak, S., Gutović, J., Nalić, D., urednici. *Palijativno zbrinjavanje onkoloških bolesnika: nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti*, prvo izdanje, Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2004
31. Bošnjak, S., Bakić, N., Dragičević, M. Dimitrijević, J., Opiofobija - Šta plaši bolesnika i porodicu, Beograd: Institut za onkologiju i radiologiju Srbije: Centar za razvoj palijativnog zbrinjavanja, 2009. <http://www.mojapluca.ba/wp-content/uploads/2012/11/Opiofobija-sta-plasi-bolesnika-i-porodicu.pdf/12.06.2018>.
32. 32epublička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, *Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje hroničnog bola maligne etiologije*, Čovičković Šternić, N., urednik, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2013, <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2013/Septembar/Radna%20verzija%20vodica%20za%20dijagnostikovanje%20i%20lečenje%20hronicnog%20bola%20maligne%20etiologije.pdf/12.06.2018>.
33. Bennett, D.S., Carr, D.B., *Opiofobia as a barrier to the treatment of pain*. J Pain Palliat care Pharmacother, 2002, 16 (1), 105-109.
34. Rhodin, A., *The rise of opiofobia: is history a barrier to prescribing?* J Pain Palliat Care Pharmacother, 2006, 20(3), 31-2.
35. Verloo, H., Mpinga, E.K., Ferreira, M., Rapin, C.H., Chastonay, P., *Morphinofobia: the situation among the general population and health care professionals in North-Eastern Portugal*. BMC Palliat Care. 2010, 9,15.
19. Vučković, S., Prostran, M., Ivanović, M., Došen-Mićović, Lj., Todorović, Z., Nešić, Z., Stojanović, R., Divac, N., Miković, Ž., *Fentanyl analogs: structure-activity-relationship study*. Curr Med Chem, 2009, 16, 2468-74.
20. Vučković, S., Prostran, M., Vesanović, S., Nešić, Z., Vučetić, Č., Petrović, S., *Neželjeni efekti opioidnih analgetika*, u: Nova iskustva sa neželjenim dejstvima lekova, Janković, S.M. (ur), Kragujevac: Inter Print-Kragujevac, 2002, 25-56.
21. Cleary, J., Simha, N., Panieri, A., Scholten, W., Radbruch, L., Torode, J., Cherny, N.I. *Formulary availability and regulatory barriers to accessibility of opioids for cancer pain in India: a report from the Global Opioid Policy Initiative (GOPI)*. Ann Oncol, 2013, 24 Suppl 11, xi33-40.
22. McDonald, D.C., Carlson, K., Izrael, D., *Geographic variation in opioid prescribing in the U.S.*, J Pain, 2012, 13(10), 988-96.
23. United Nations Office on Drug and Crime, Vienna, *The International Drug Control Conventions*, United Nations, New York, Vienna: United Nations Office at Vienna, 2013 http://www.unodc.org/documents/commissions/CND/Int_Drug_Control_Conventions/Ebook/The_International_Drug_Control_Conventions_E.pdf/02.06.2018.
24. World Health Organization, *Cancer pain relief*, Geneva: World Health Organization, 1986, <http://www.who.int/iris/handle/10665/43944/03.06.2018>.
25. Vargas-Schaffer, G., *Is the WHO analgesic ladder still valid?: Twenty-four years of experience*. Canadian Family Physician, 2010, 56(6), 514-517.
26. International Narcotics Control Board. *Availability of narcotic drugs for medical use*, <https://www.incb.org/incb/en/narcotic-drugs/Availability/availability.html/11.06.2018>.
27. World Health Organisation, *Access to Controlled Medicines Program*, World Health Organisation Briefing Note, April 2012, http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/ACMP_BrNote_PainGLs_EN_Apr2012.pdf/01.06.2018.
28. Pergolizzi, J.V. Jr., LeQuang, J.A., Berger, G.K., Raffa, R.B., *The Basic Pharmacology of Opioids Informs the Opioid Discourse about Misuse and Abuse: A Review*. Pain Ther, 2017, 6(1), 1-16.
29. International Narcotics Control Board, *Report of the International Narcotics Control Board on the Availability of Internationally Controlled Drugs: Ensuring Adequate Access for Medical and Scientific Purposes*, New York: United Nations, 2011 http://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2010/Supplement-AR10_availability_English.pdf/02.06.2018.
30. Милићевић, Н., Бошњак, С., Гутовић, Ј., Налић, Д., urednici. *Палијативно збрињавање онколошких болесника: национални водич за лекаре у примарној здравственој заштити*, прво издање, Београд: Медицински факултет Универзитета у Београду, 2004
31. Бошњак, С., Бакјић, Н., Драгићевић, М. Димитријевић, Ј., Опіофобіа - Шта плаши болесника і породицу, Београд: Інститут за онкологіју і радіологіју Србії: Центар за розвиток паліативного збринявання, 2009.

36. De Conno, F., Ripamonti, C., Brunelli, C., *Opioid purchases and expenditure in nine western European countries: 'are we killing off morphine?'*, Palliat Med, 2005, 19(3),179-84.
37. Bandieri, E., Chiarolanza, A., Luppi, M., Magrini, N., Marata, A.M., Ripamonti, C., *Prescription of opioids in Italy: everything, but the morphine*. Ann Oncol, 2009,20(5), 961-2.
38. De Conno, F., Ripamonti, C., Brunelli, C., *Opioid purchases and expenditure in nine western European countries: 'are we killing off morphine?'*, Palliat Med, 2005, 19(3),179-84.
39. Vujović, A. *Opiofobija kod pacijenata obolelih od malignih bolesti*. Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, akademski specijalistički rad, 2013.
40. McNicol, E. *Opioid side effects and their treatment in patients with chronic cancer and noncancer pain*, J Pain Palliat Care Pharmacother, 2008,22(4),270-81.
41. Garde, D. *Trump is 'doubling down' on the opioid crisis with promises of expanded treatment*. <https://www.statnews.com/2016/10/15/trump-opioid-expanded-treatment/> October 15, 2016.
42. Kaye, A.D., Jones, M.R., Kaye, A.M., Ripoll, J.G., Galan, V., Beakley, B.D., Calixto, F., Bolden, J.L., Urman, R.D., Manchikanti, L., *Prescription Opioid Abuse in Chronic Pain: An Updated Review of Opioid Abuse Predictors and Strategies to Curb Opioid Abuse: Part 1*. Pain Physician, 2017, 20(2S), S93-S109.
43. Sandlin, D., *The new Joint Commission Accreditation of Healthcare Organizations' requirements for pain assessment and treatment: a pain in the assessment?* J Perianesth Nurs, 2000, 15(3),182-4.
44. Manchikanti, L., Fellows, B., Ailinani, H., *Therapeutic use, abuse, and nonmedical use of opioids: a ten-year perspective*. Pain Physician, 2010,13, 401-435.
45. Porter, J., Jick, H., *Addiction rare in patients treated with narcotics*. N Engl J Med, 1980,302(2),123.
46. Portenoy, R.K., Foley, K.M., *Chronic use of opioid analgesics in non-malignant pain: report of 38 cases*. Pain, 1986, 25(2),171-86.
47. Ballantyne, J.C., *Opioid analgesia: perspectives on right use and utility*. Pain Physician, 2007, 10(3), 479-91.
48. Hill, C.S. Jr. *Government regulatory influences on opioid prescribing and their impact on the treatment of pain of nonmalignant origin*. J Pain Symptom Manage, 1996, 11(5),287-98.
49. The use of opioids for the treatment of chronic pain, *A consensus statement from the American Academy of Pain Medicine and the American Pain Society*. Clin J Pain, 1997, 13(1), 6-8.
50. Roger Chriss, *It's a Myth America Consumes 80% of World's Opioids*. Pain News network, 2018. <https://www.painnewsnetwork.org/stories/2018/3/8/the-myth-that-americans-consume-80-of-the-worlds-opioids/> 20.05.2018.
51. Paulozzi, L.J., Jones, C.M., Mack, K.A., Rudd, R.A., *Vital Signs: Overdoses of Prescription Opioid Pain Relievers—United States*, <http://www.mojapluca.ba/wp-content/uploads/2012/11/Opiofobija-sta-plasi-bolesnika-i-porodicu.pdf> /12.06.2018.
32. Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе, Национални водич добре клиничке праксе за дијагностиковање и лечење хроничног бола малигне етиологије, Човичковић Штернић, Н., уредник, Министарство здравља Републике Србије, 2013, <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2013/Septembar/Radna%20verzija%20vodica%20za%20dijagnostikovanje%20i%20lecenje%20hronicnog%20bola%20maligne%20etiologije.pdf> /12. 06.2018.
33. Bennett, D.S., Carr, D.B., *Opiophobia as a barrier to the treatment of pain*. J Pain Palliat care Pharmacother, 2002, 16 (1), 105-109.
34. Rhodin, A., *The rise of opiophobia: is history a barrier to prescribing?* J Pain Palliat Care Pharmacother, 2006, 20(3), 31-2.
35. Verloo, H., Mpinga, E.K., Ferreira, M., Rapin, C.H., Chastonay, P., *Morphinofobia: the situation among the general population and health care professionals in North-Eastern Portugal*. BMC Palliat Care. 2010, 9,15.
36. De Conno, F., Ripamonti, C., Brunelli, C., *Opioid purchases and expenditure in nine western European countries: 'are we killing off morphine?'*, Palliat Med, 2005, 19(3),179-84.
37. Bandieri, E., Chiarolanza, A., Luppi, M., Magrini, N., Marata, A.M., Ripamonti, C., *Prescription of opioids in Italy: everything, but the morphine*. Ann Oncol, 2009,20(5), 961-2.
38. De Conno, F., Ripamonti, C., Brunelli, C., *Opioid purchases and expenditure in nine western European countries: 'are we killing off morphine?'*, Palliat Med, 2005, 19(3),179-84.
39. Вујовић, А. *Опиофобија код пацијената оболелих од малигнух болести*. Универзитет у Београду, Медицински факултет, академски специјалистички рад, 2013.
40. McNicol, E. *Opioid side effects and their treatment in patients with chronic cancer and noncancer pain*, J Pain Palliat Care Pharmacother, 2008,22(4),270-81.
41. Garde, D. *Trump is 'doubling down' on the opioid crisis with promises of expanded treatment*. <https://www.statnews.com/2016/10/15/trump-opioid-expanded-treatment/> October 15, 2016.
42. Kaye, A.D., Jones, M.R., Kaye, A.M., Ripoll, J.G., Galan, V., Beakley, B.D., Calixto, F., Bolden, J.L., Urman, R.D., Manchikanti, L., *Prescription Opioid Abuse in Chronic Pain: An Updated Review of Opioid Abuse Predictors and Strategies to Curb Opioid Abuse: Part 1*. Pain Physician, 2017, 20(2S), S93-S109.
43. Sandlin, D., *The new Joint Commission Accreditation of Healthcare Organizations' requirements for pain assessment and treatment: a pain in the assessment?* J Perianesth Nurs, 2000, 15(3),182-4.
44. Manchikanti, L., Fellows, B., Ailinani, H., *Therapeutic use, abuse, and nonmedical use of opioids: a ten-year perspective*. Pain Physician, 2010,13, 401-435.
45. Porter, J., Jick, H., *Addiction rare in patients treated with narcotics*. N Engl J Med, 1980,302(2),123.

- 1999–2008, MMWR, 2011, 60(43),1487-1492.
52. Chang, H., Daubresse, M., Kruszewski, S., Alexander, G.C., *Prevalence and treatment of pain in EDs in the United States, 2000 to 2010.*, Am J Emerg Med, 2014, 32(5), 421-31.
 53. Manchikanti, L., Helm, S. 2nd., Fellows, B., Janata, J.W., Pampati, V., Grider, J.S., Boswell, M.V. *Opioid epidemic in the United States*, Pain Physician, 2012, 15(3Suppl), ES9-38.
 54. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA), *Results from the 2011 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings*, 2012. <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/Revised2k11NSDUH-SummNatFindings/Revised2k11NSDUHSummNatFindings/NSDUHresults2011.htm> / 20 June 2018.
 55. Rudd, R.A., Seth, P., David, F., Scholl, L., *Increases in Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths - United States, 2010-2015*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2016, 65(5051),1445-1452.
 56. “Trump declares opioids a public health emergency but pledges no new money”, Chicago Tribune, Oct. 26, 2017, <https://qz.com/1133764/the-white-house-says-the-opioid-epidemic-cost-the-us-500-billion-in-2015/> 20. June 2018.
 57. Wu, L-T., Ghitza, U.E., Burns, A.L., Mannelli, P., *The opioid overdose epidemic: opportunities for pharmacists. Substance Abuse and Rehabilitation*, 2017, 8, 53-55.
 58. Bonnie, R.J., Ford, M.A., Phillips, J.K., editors, *Pain Management and the Opioid Epidemic: Balancing Societal and Individual Benefits and Risks of Prescription Opioid Use*, Washington, DC: National Academies Press, 2017.
 59. Wang, L. X., *Panel Paper: The Complementarity of Health Information and Health IT on Opioid-Induced Mortality and Morbidity*. APPAM 39 Annual Fall Research Conference, Nov 2-4, 2017, Chicago, Illinois, <https://appam.confex.com/appam/2017/webprogram/Paper23673.html> / 15.06.2018.
 60. Stein, C., Baerwald, C. *Opioids for the treatment of arthritis pain*, Expert Opin Pharmacother, 2014, 15(2),193-202.
 61. Watson, C.P., *Opioids in chronic noncancer pain: more faces from the crowd*. Pain Res Manag, 2012, 17(4), 263-75.
 62. Franklin, G.M., American Academy of Neurology., *Opioids for chronic noncancer pain: a position paper of the American Academy of Neurology*, Neurology, 2014, 83(14),1277-84.
 63. Ansari, H., Kouti, L., *Drug interaction and serotonin toxicity with opioid use: another reason to avoid opioids in headache and migraine treatment*, Curr Pain Headache Rep, 2016, 20(8), 50.
 64. Painter, J.T., Crofford, L.J., *Chronic opioid use in fibromyalgia syndrome: a clinical review*. J Clin Rheumatol., 2013,19(2),72-7.
 65. McNicol, E., Strassels, S.A., Goudas, L., Lau, J., Carr, D.B., *NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain*. Cochrane Database Syst Rev., 2005, 25, (1), CD005180.
 46. Portenoy, R.K., Foley, K.M., *Chronic use of opioid analgesics in non-malignant pain: report of 38 cases*. Pain, 1986, 25(2),171-86.
 47. Ballantyne, J.C., *Opioid analgesia: perspectives on right use and utility*. Pain Physician, 2007, 10(3), 479-91.
 48. Hill, C.S. Jr. *Government regulatory influences on opioid prescribing and their impact on the treatment of pain of nonmalignant origin*. J Pain Symptom Manage,1996, 11(5),287-98.
 49. *The use of opioids for the treatment of chronic pain, A consensus statement from the American Academy of Pain Medicine and the American Pain Society*. Clin J Pain, 1997, 13(1), 6-8.
 50. Roger Chriss, *It's a Myth America Consumes 80% of World's Opioids*. Pain News network, 2018. <https://www.painnewsnetwork.org/stories/2018/3/8/the-myth-that-americans-consume-80-of-the-worlds-opioids/> 20.05.2018.
 51. Paulozzi, L.J., Jones, C.M., Mack, K.A., Rudd, R.A., *Vital Signs: Overdoses of Prescription Opioid Pain Relievers—United States, 1999–2008*, MMWR, 2011, 60(43),1487-1492.
 52. Chang, H., Daubresse, M., Kruszewski, S., Alexander, G.C., *Prevalence and treatment of pain in EDs in the United States, 2000 to 2010.*, Am J Emerg Med, 2014, 32(5), 421-31.
 53. Manchikanti, L., Helm, S. 2nd., Fellows, B., Janata, J.W., Pampati, V., Grider, J.S., Boswell, M.V. *Opioid epidemic in the United States*, Pain Physician, 2012, 15(3Suppl), ES9-38.
 54. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA), *Results from the 2011 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings*, 2012. <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/Revised2k11NSDUHSummNatFindings/Revised-2k11NSDUHSummNatFindings/NSDUHresults2011.htm> / 20 June 2018.
 55. Rudd, R.A., Seth, P., David, F., Scholl, L., *Increases in Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths - United States, 2010-2015*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2016, 65(5051),1445-1452.
 56. “Trump declares opioids a public health emergency but pledges no new money”, Chicago Tribune, Oct. 26, 2017, <https://qz.com/1133764/the-white-house-says-the-opioid-epidemic-cost-the-us-500-billion-in-2015/> 20. June 2018.
 57. Wu, L-T., Ghitza, U.E., Burns, A.L., Mannelli, P., *The opioid overdose epidemic: opportunities for pharmacists. Substance Abuse and Rehabilitation*, 2017, 8, 53-55.
 58. Bonnie, R.J., Ford, M.A., Phillips, J.K., editors, *Pain Management and the Opioid Epidemic: Balancing Societal and Individual Benefits and Risks of Prescription Opioid Use*, Washington, DC: National Academies Press, 2017.
 59. Wang, L. X., *Panel Paper: The Complementarity of Health Information and Health IT on Opioid-Induced Mortality and Morbidity*. APPAM 39 Annual Fall Research Conference, Nov 2-4, 2017, Chicago, Illinois, <https://appam.confex.com/appam/2017/webprogram/Paper23673.html> / 15.06.2018.

66. Cruccu, G., Truini, A., A review of Neuropathic Pain: From Guidelines to Clinical Practice., *Pain and Therapy*, 2017, 6(Suppl 1), 35-42.
67. Angst, M.S., Clark, J.D., *Opioid-induced hyperalgesia: A qualitative systematic review*, *Anesthesiology* 2006, 104, 570-587.
68. Abs, R., Verhelst, J., Maeyaert, J., Van Buyten, J.P., Opsomer, F., Adriaensen, H., Verlooy, J., Van Havenbergh, T., Smet, M., Van Acker, K. *Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85, 2215-2222.
69. Robinson, R.C., Gatchel, R.J., Polatin, P., Deschner, M., Noe, C., Gajraj, N., *Screening for problematic prescription opioid use*, *Clin J Pain*, 2001, 17(3), 220-8.
70. McLellan, A.T., Turner, B. *Prescription opioids, overdose deaths, and physician responsibility*. *JAMA*, 2008, 300(22), 2672-3.
71. Dowell, D., Haegerich, T.M., Chou, R. *CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States, 2016*. *MMWR Recomm Rep*, 2016, 65(1), 1-49.
72. Houry, D., Baldwin, G. *Announcing the CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain*. *J Safety Res*, 2016, 57, 83-4.
73. Vashishtha, D., Mittal, M.L., Werb, D., *The North American opioid epidemic: current challenges and a call for treatment as prevention*. *Harm Reduction Journal*, 2017;14, 7.
74. Martins, S.S., Ghandour, L.A., *Nonmedical use of prescription drugs in adolescents and young adults: not just a Western phenomenon*. *World Psychiatry*, 2017,16(1),102-104.
75. International Narcotics Control Board, *Report of the International Narcotics Control Board on the Availability of Internationally Controlled Drugs: Ensuring Adequate Access for Medical and Scientific Purposes*, United Nations, 2010 https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2010/Supplement-AR10_availability_English.pdf / 15.05.2018
76. Rančić, N., Stamenković, D., Dragojević-Simić, V. *Potrošnja opioidnih analgetika u Srbiji tokom dvogodišnjeg perioda - potrošnja opioidnih analgetika u Srbiji*, *Serbian Journal of Anesthesia and Intensive Therapy*, 2016, 38, 5-6, 145-153.
77. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS), *Promet i potrošnja gotovih lekova za humanu upotrebu u republici Srbiji u 2015. godini*, <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/2017/07/011-Promet-lekova-2015.pdf> / 11.06.2018.
78. Agencija za lekove i medicinske proizvode (HALMED). *Izvešće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2015. godini*. <http://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvesce-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2015/> 11.06.2018.
79. International Narcotics Control Board. *Narcotic Drugs - Technical Reports*. https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2016/NAR_Part_IV_Tables_EFS.pdf /
60. Stein, C., Baerwald, C. *Opioids for the treatment of arthritis pain*, *Expert Opin Pharmacother*, 2014, 15(2),193-202.
61. Watson, C.P., *Opioids in chronic noncancer pain: more faces from the crowd*. *Pain Res Manag*, 2012, 17(4), 263-75.
62. Franklin, G.M., American Academy of Neurology. *Opioids for chronic noncancer pain: a position paper of the American Academy of Neurology*, *Neurology*, 2014, 83(14),1277-84.
63. Ansari, H., Kouti, L., *Drug interaction and serotonin toxicity with opioid use: another reason to avoid opioids in headache and migraine treatment*, *Curr Pain Headache Rep*, 2016, 20(8), 50.
64. Painter, J.T., Crofford, L.J., *Chronic opioid use in fibromyalgia syndrome: a clinical review*. *J Clin Rheumatol.*, 2013,19(2),72-7.
65. McNicol, E., Strassels, S.A., Goudas, L., Lau, J., Carr, D.B., *NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain*. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2005, 25, (1), CD005180.
66. Cruccu, G., Truini, A., A review of Neuropathic Pain: From Guidelines to Clinical Practice., *Pain and Therapy*, 2017, 6(Suppl 1), 35-42.
67. Angst, M.S., Clark, J.D., *Opioid-induced hyperalgesia: A qualitative systematic review*, *Anesthesiology* 2006, 104, 570-587.
68. Abs, R., Verhelst, J., Maeyaert, J., Van Buyten, J.P., Opsomer, F., Adriaensen, H., Verlooy, J., Van Havenbergh, T., Smet, M., Van Acker, K. *Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85, 2215-2222.
69. Robinson, R.C., Gatchel, R.J., Polatin, P., Deschner, M., Noe, C., Gajraj, N., *Screening for problematic prescription opioid use*, *Clin J Pain*, 2001, 17(3), 220-8.
70. McLellan, A.T., Turner, B. *Prescription opioids, overdose deaths, and physician responsibility*. *JAMA*, 2008, 300(22), 2672-3.
71. Dowell, D., Haegerich, T.M., Chou, R. *CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States, 2016*. *MMWR Recomm Rep*, 2016, 65(1), 1-49.
72. Houry, D., Baldwin, G. *Announcing the CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain*. *J Safety Res*, 2016, 57, 83-4.
73. Vashishtha, D., Mittal, M.L., Werb, D., *The North American opioid epidemic: current challenges and a call for treatment as prevention*. *Harm Reduction Journal*, 2017;14, 7.
74. Martins, S.S., Ghandour, L.A., *Nonmedical use of prescription drugs in adolescents and young adults: not just a Western phenomenon*. *World Psychiatry*, 2017,16(1),102-104.
75. International Narcotics Control Board, *Report of the International Narcotics Control Board on the Availability of Internationally Controlled Drugs: Ensuring Adequate Access for Medical and Scientific Purposes*, United Nations, 2010 https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2010/Supplement-AR10_availability_English.pdf / 15.05.2018
76. Rančić, N., Stamenković, D., Dragojević-Simić, V. *Potrošnja opioidnih analgetika u Srbiji tokom dvogodišnjeg perioda - potrošnja opioidnih analgetika u Srbiji*, *Serbian Journal of Anesthesia and Intensive*

- 22.06.2018.
80. Jovičić, J., Mimić, A., Volaš, L.J., Gvozdić, B., Brkić, T., Terzić, B., Garić, A., Lađević, N. *Retrospektivna analiza propisivanja opioidnih analgetika u Kabinetu za terapiju bola Kliničkog centra Srbije - propisane doze opioidnih analgetika*, Serb J Anest and Intensive Therapy, 2015, 37, 7-8, 339-344.
 81. Knezevic, N.N., Ladjevic, N. Jovanovic, F., Jovicic, J., Knezevic, I., Kenneth, C., *Difference in Opioid Utilization for Chronic Non-Cancer Pain between the USA and a Developing Country*. The American Academy of Pain Medicine, Scientific Poster Abstracts Category: Epidemiology/Health Policy/Education, 2018 Abstract No 213. <http://www.painmed.org/2018scientific-abstracts/epidemiology/#abstract213/> 02.06.2018.
 82. American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.
 83. Savage, S.R., Joranson, D.E., Covington, E.C., Schnoll, S.H., Heit, H.A., Gilson, A.M., *Definitions related to the medical use of opioids: evolution towards universal agreement*. J Pain Symptom Manage. 2003, 26(1), 655-67.
 84. Gourlay, D.L., Heit, H.A., Pain and addiction: managing risk through comprehensive care., J Addict Dis., 2008, 27(3), 23-30.
 85. Katz, N.P., Adams, E.H., Chilcoat, H., Colucci, R.D., Comer, S.D., Goliber, P., Grudzinskas, C., Jasinski, D., Lande, S.D., Passik, S.D., Schnoll, S.H., Sellers, E., Travers, D., Weiss, R., *Challenges in the development of prescription opioid abuse-deterrent formulations*. Clin J Pain, 2007, 23(8), 648-60.
 86. Hasin, D.S., O'Brien, C.P., Auriacombe, M., Borges, G., Bucholz, K., Budney, A., Compton, W.M., Crowley, T., Ling, W., Petry, N.M., Schuckit, M., Grant, B.F., *DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale.*, Am J Psychiatry, 2013, 170(8), 834-51.
 77. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS), *Promet i potrošnja gotovih lekova za humanu upotrebu u republici Srbiji u 2015. godini*, <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/2017/07/011-Promet-lekova-2015.pdf> / 11.06.2018.
 78. Agencija za lekove i medicinske proizvode (HALMED). *Izvešće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2015. godini*. <http://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2015/11.06.2018>.
 79. International Narcotics Control Board. *Narcotic Drugs - Technical Reports*. https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2016/NAR_Part_IV_Tables_EFS.pdf / 22.06.2018.
 80. Jovičić, J., Mimić, A., Volaš, L.J., Gvozdić, B., Brkić, T., Terzić, B., Garić, A., Lađević, N. *Retrospektivna analiza propisivanja opioidnih analgetika u Kabinetu za terapiju bola Kliničkog centra Srbije - propisane doze opioidnih analgetika*, Serb J Anest and Intensive Therapy, 2015, 37, 7-8, 339-344.
 81. Knezevic, N.N., Ladjevic, N. Jovanovic, F., Jovicic, J., Knezevic, I., Kenneth, C., *Difference in Opioid Utilization for Chronic Non-Cancer Pain between the USA and a Developing Country*. The American Academy of Pain Medicine, Scientific Poster Abstracts Category: Epidemiology/Health Policy/Education, 2018 Abstract No 213. <http://www.painmed.org/2018scientific-abstracts/epidemiology/#abstract213/> 02.06.2018.
 82. American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.
 83. Savage, S.R., Joranson, D.E., Covington, E.C., Schnoll, S.H., Heit, H.A., Gilson, A.M., *Definitions related to the medical use of opioids: evolution towards universal agreement*. J Pain Symptom Manage. 2003, 26(1), 655-67.
 84. Gourlay, D.L., Heit, H.A., Pain and addiction: managing risk through comprehensive care., J Addict Dis., 2008, 27(3), 23-30.
 85. Katz, N.P., Adams, E.H., Chilcoat, H., Colucci, R.D., Comer, S.D., Goliber, P., Grudzinskas, C., Jasinski, D., Lande, S.D., Passik, S.D., Schnoll, S.H., Sellers, E., Travers, D., Weiss, R., *Challenges in the development of prescription opioid abuse-deterrent formulations*. Clin J Pain, 2007, 23(8), 648-60.
 86. Hasin, D.S., O'Brien, C.P., Auriacombe, M., Borges, G., Bucholz, K., Budney, A., Compton, W.M., Crowley, T., Ling, W., Petry, N.M., Schuckit, M., Grant, B.F., *DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale.*, Am J Psychiatry, 2013, 170(8), 834-51.

CIP - Каталогизација у публикацији - Народна библиотека Србије, Београд

616.8-009.7(082)

МЕЂУНАРОДНИ научни скуп “Бол - застрашујући господар живота” (2018 ; Београд)
[Зборник радова] / Међународни научни скуп “Бол - застрашујући господар живота”, 22.
октобар 2018. Београд = International scientific conference “Pain - Terrifying Lord of Life”,
October 22, 2018. Belgrade ; организатор Медицински факултет, Универзитета у Београду =
organizer
Faculty of Medicine, University of Belgrade ; уредници Драган Мицић, Предраг Стевановић =
editors Dragan Micić, Predrag Stevanović. - Београд : Медицински факултет Универзитета, 2018
(Београд : Пекограф). - 184 стр.: илустр. ; 23 x 23 cm

Текст упоредо на срп. и енгл. језику. - Тираж 500. - Библиографија уз сваки рад.

ISBN 978-86-7117-568-5

1. Медицински факултет (Београд)

а) Бол - Зборници

COBISS.SR-ID 268893196