



*Univerzitet u Tuzli
Medicinski fakultet*

Priručnik kontinuirane medicinske edukacije

Akutni bol – značaj i liječenje

Urednici:

Jasmina Smajić

Renata Hodžić

Samir Husić



AKUTNI BOL – ZNAČAJ I LIJEČENJE

*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.
HEPMP e-mail address: hepmperasmus.ka2@med.bg.ac.rs*

UNIVERZITET U TUZLI, MEDICINSKI FAKULTET

KONTINUIRANA MEDICINSKA EDUKACIJA

AKUTNI BOL – ZNAČAJ I LIJEČENJE

Priručnici kontinuirane medicinske edukacije su zbirke nastavnih tekstova za polaznike stručnog predavanja u sklopu tog oblika nastave. U postupak objavljivanja priručnika nije uključena jezička provjera, nego je izdavač na autorske tekstove uticao samo najosnovnijim uređivačkim, grafičkim i tehničkim zahvatima.

Sva prava pridržana. Ova je knjiga zaštićena autorskim pravima i ne smije se ni djelimično reproducirati, pohraniti u sistemu za reproduciranje, fotokopirati niti prenositi u bilo kojem obliku i na bilo koji način bez dopuštenja autora.

UNIVERZITET U TUZLI
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERZITETSKI KLINIČKI CENTAR TUZLA
LJEKARSKA KOMORA TUZLANSKOG KANTONA

Kontinuirana medicinska edukacija

Akutni bol – značaj i liječenje

Urednici:

Doc.dr.sc. Jasmina Smajić

Doc.dr.sc. Renata Hodžić

Doc.dr.sc. Samir Husić

Tuzla, 2019.

Sadržaj

Bol kao peti vitalni znak.....	1
Patofiziologija bola.....	5
Posttraumatski bol.....	24
Postoperativni bol.....	38
Akutne glavobolje.....	52
Akutni lumbalni bolni sindrom.....	61
Kompleksni regionalni bolni sindrom.....	71
Hronifikacija bola (prelazak akutne u hroničnu bol).....	78
Opijati u terapiji akutne boli.....	82
Centralni nervni blokovi u terapiji akutnog postoperativnog bola.....	89
Multimodalna analgezija.....	93

Predgovor

Dragi saradnici, kolege i prijatelji,

Zahvaljujemo Vam se na ukazanom povjerenju i sudjelovanju u kontinuiranoj medicinskoj edukaciji pod nazivom „Akutni bol – značaj i liječenje“.

Ova edukacija se organizuje u sklopu aktivnosti u ERASMUS + KA2 projektu: “Strengthening Capacities for Higher Education of Pain Medicine in Western Balkan Countries - HEPMP” .

Ciljevi projekta HEPMP su: jačanje kapaciteta visokog obrazovanja u oblasti medicine bola u zemljama Zapadnog Balkana, edukacija zdravstvenih radnika u oblasti medicine bola, usavršavanje kurikuluma subspecijalizacije Medicine bola na postdiplomskim studijama, kao i razvoj obrazovnog programa iz oblasti medicine bola na osnovnim studijama Medicinskog fakulteta, te uspostavljanje akademske mreže i poboljšanje stručne saradnje uz pomoć savremenih tehnologija (internet, telemedicina, itd.). Navedeni ciljevi proizašli su iz činjenice da je bol vjerovatno jedan od najstarijih i najuniverzalnijih oblika stresa i jedna od najranijih patnji čovječanstva. Pratilac je mnogih bolesti i stanja i uprkos naporima i činjenici da je star koliko i samo čovječanstvo, bol niti je dovoljno shvaćen niti ga je moguće kontrolisati u potpunosti, a svijest zdravstvenih radnika o značaju liječenja bola je na niskom nivou.

Konzorcijum projekta čine predstavnici devet ustanova: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu, KBC «Dr Dragiša Mišović-Dedinje», Medicinski fakultet Univerziteta u Podgorici, Medicinski fakultet Univerziteta u Tuzli, Medicinski fakultet Univerziteta u Banja Luci, Medicinski fakultet Univerziteta u Rijeci, Medicinski fakultet Univerziteta u Firenci i Medicinski fakultet Univerziteta u Ljubljani.

Zahvaljujemo se Prof. Predragu Stevanoviću za ideju i motivaciju učešću u projektu, pomoći pri realizaciji postavljenih zadataka, rektorici Univerziteta u Tuzli, dekanici Medicinskog fakulteta Tuzla, menadžmentu Univerzitetskog kliničkog centra Tuzla i Ljekarskoj komori Tuzlanskog kantona na prepoznavanju značaja održavanja ovakvih predavanja i podršci našim aktivnostima kojima ostvarujemo ciljeve HEPMP projekta. Zahvaljujemo se i svim predavačima koji su marljivo radili na pripremi i pisanju tekstova za ovaj priručnik za koji se nadamo da će Vam biti od pomoći u svakodnevnom radu.

Jasmina Smajić, Renata Hodžić i Samir Husić

Popis predavača

Voditelj:

Doc.dr.sc. Jasmina Smajić, dr.med., primarijus, specijalista anesteziologije sa reanimatologijom, šef Odjeljenja intenzivne terapije Klinike za anesteziologiju i reanimatologiju, Univerzitetski klinički centar Tuzla, docent na nastavnom predmetu Anesteziologija, reanimatologija i intenzivno liječenje na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Tuzli

Predavači:

Doc.dr.sc. Jasmina Smajić, dr.med., primarijus, specijalista anesteziologije sa reanimatologijom, šef Odjeljenja intenzivne terapije Klinike za anesteziologiju i reanimatologiju, Univerzitetski klinički centar Tuzla, docent na nastavnom predmetu Anesteziologija, reanimatologija i intenzivno liječenje na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Tuzli

Doc.dr.sc. Renata Hodžić, dr. med., specijalista neuropsihijatrije, Klinika za neurologiju, Univerzitetski klinički centar Tuzla, docent na nastavnom predmetu Neurologija na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Tuzli

Doc.dr.sc. Samir Husić, dr.med., primarijus, specijalista anesteziologije sa reanimatologijom, načelnik Centra za palijativnu medicinu i terapiju bola, Univerzitetski klinički centar Tuzla, docent na nastavnom predmetu Anesteziologija, reanimatologija i intenzivno liječenje na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Tuzli

Prof.dr.sc. Nermina Hadžigrahić, dr.med., specijalista dermatovenerologije, Klinika za dermatovenerologiju, Univerzitetski klinički centar Tuzla, redovni profesor na nastavnom predmetu Dermatovenerologija pri Medicinskom fakultetu Univerziteta u Tuzli, rektor Univerziteta u Tuzli

Prof.dr.sc. Selmira Brkić, dr.med., redovni profesor na nastavnom predmetu Patofiziologija pri Medicinskom fakultetu Univerziteta u Tuzli, dekan Medicinskog fakulteta Univerziteta u Tuzli

Prof. dr.sc. Nebojša Lađević, dr.med., specijalista anesteziologije sa reanimatologijom, Direktor Centra za anesteziologiju i reanimatologiju Kliničkog centra Srbije, Beograd, Srbija, redovni profesor na nastavnom predmetu Hirurgija sa anesteziologijom pri Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, Predsjednik Udruženja anesteziologa i intenzivista Srbije (UAIS), Predsjednik Srpskog Udruženja za terapiju bola (Serbian Pain Society)

Prof.dr.sc. Darko Golić, dr.med., specijalista anesteziologije sa reanimatologijom, Načelnik Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, profesor na nastavnom predmetu Patološka fiziologija pri Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banja Luci

Prof.dr.sc. Jasna Jevđić, dr.med., specijalista anesteziologije sa reanimatologijom, Načelnik Odeljenja za intenzivnu terapiju i reanimaciju, Služba za anesteziju i reanimaciju, Klinički centar Kragujevac, redovni profesor na predmetu Hirurgija, Šef kadetre za

specijalističke studije iz oblasti Anesteziologije, reanimatologije i intenzivne terapije Šef kadetre za specijalističke studije iz oblasti Urgentne medicine Rukovodilac predmeta Prva pomoć, Resuscitacija 1 i Resuscitacija 2 na integrisanim akademskim studijama medicine, Rukovodilac predmeta Urgentna stanja u stomatologiji na integrisanim akademskim studijama stomatologije, Rukovodilac predmeta Anesteziologija i reanimatologija na strukovnim studijama, Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu

Prof.dr.sc.Tatjana Bućma, dr.med., specijalista fizikalne medicine i rehabilitacije, načelnik Odjeljenja za neurorehabilitaciju Zavoda za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju "Dr Miroslav Zotović", Banjaluka, vanredni profesor na nastavnom predmetu Anatomija pri Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banja Luci.

Doc. dr sc. Zoran Vukojević, dr.med., specijalista neurologije, Odjeljenje za neuromišićne bolesti sa opštom neurologijom, Klinika za neurologiju, Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, docent na nastavnom predmetu Neurologija pri Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banja Luci.

Doc.dr.sc. Nenad Zornić, dr.med., specijalista anesteziologije sa reanimatologijom; Centar za anesteziju, Klinički centar Kragujevac, docent na nastavnom predmetu Hirurgija, Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu

Bol kao peti vitalni znak

Nermina Hadžigrahić, Renata Hodžić

Danas se bol uz disanje, temperaturu, puls i pritisak smatra petim vitalnim znakom. Bol je najučestaliji simptom u kliničkoj praksi, čest uzrok nemogućnosti normalnog funkcionisanja i najčešći razlog zbog kojeg se traži medicinska pomoć. Kod bolesnika koji pate od dugotrajnog osjećaja intenzivne boli smanjena je učinkovitost i radna sposobnost. Zbog dugotrajnog liječenja i nesposobnosti za rad bolesnici se često nađu u socijalnim i financijskim problemima. Spoznaje o boli koje sežu daleko u povijest medicinske znanost govore da je bol simptom bolesti i da će nestati kad se izliječi osnovna bolest. Danas se bol, posebno hronična definiše kao samostalna bolest koja se može i mora liječiti, a bol nije samo prijenos impulsa od mjesta ozljede do mjesta osjeta u mozgu već fenomen na koji utječu kvantitativni, kvalitativni i emocionalni te kulturni, društveni i ekonomski faktori. Kombinacija koja uz fizičko oštećenje uključuje još i psihičku, društvenu i duševnu komponentu dovodi nas do pojma totalne boli. Načelo dobre kliničke prakse pomoći je bolesniku te ukloniti ili ublažiti bol, no u stvarnosti više od 20% bolesnika u svijetu pati od hronične boli. Poštujući etička načela, bolesniku se mora pomoći i liječiti bol i zato se udruge za liječenje boli i zdravstvene organizacije zalažu da liječenje boli bude jedno od temeljnih ljudskih prava. Ostvarivanje prava ovisi o kulturološkom, sociološkom, vjerskom, gospodarskom i političkom okruženju. Temeljno je ljudsko pravo na život bez

boli, što znači da je zdravstveni sistem obavezan pomoći svakom tko osjeća bol. Strategija je javnog zdravlja da svi bolesnici dobiju odgovarajuću skrb bez obzira na nedostatak sredstava, bolesnicima mora biti osiguran pristup analgeticima, te ne smije biti diskriminacije ni na kojoj osnovi (rasnoj, vjerskoj, političkoj, gospodarskoj i dr.). Kombinacija moralnog uvjerenja i aktivne pomoći trebale bi pridonijeti boljim rezultatima liječenja boli.

Definicija boli

Međunarodna udruga za proučavanje boli (International Association for the Study of Pain) je definisala bol kao "neugodno osjetno i emocionalno iskustvo udruženo s akutnim ili mogućim oštećenjem". Bol je individualno, multifaktorijalno iskustvo na koje utječe kulturna sredina, prethodno osobno iskustvo, vjerovanje, ponašanje i sposobnost nošenja s problemom. Bol može biti posljedica oštećenja tkiva, ali se može pojaviti i bez jasnog uzroka. Internacionalna skupina za studiju boli definirala je bol kao neugodno senzorno i emocionalno iskustvo udruženo s aktualnim ili mogućim oštećenjem tkiva. McCaffery je još 1968. dao jednostavnu definiciju da je bol sve što osoba kaže da jest i kad god kaže da postoji.

Mehanizam nastanka boli

Mehanizam boli započinje pojavom živčanih impulsa u slobodnim živčanim završecima povodom određene živčane

stimulacije. Slobodni živčani završetci su ogranci osjetnih vlakana koji se nalaze u površinskim slojevima kože, pokosnici, stjenkama arterije, zglobnim površinama te mnogim tkivima unutarnjih organa. Bolni podražaj od mjesta ozljede mora preko perifernih živaca i leđne moždine stići do centra za bol u velikom mozgu (talamus). Podražaj iz talamusa se treba prenijeti u koru velikog mozga, sferu svjesnog doživljaja. Put širenja bolnog podražaja od mjesta ozljede do mozga naziva se bolni put, a svjesno doživljavanje boli nocicepcija.

Nocicepciju dijelimo u četiri faze.

1. Transudacijska (pretvorba) je sposobnost nociceptora da bolne podražaje (mehaničke, kemijske, termičke) pretvori u živčanu aktivnost. Alogene tvari su spojevi koji nastaju ili se oslobađaju tijekom oštećenja tkiva u blizini nociceptora i uzrokuju njihovo izravno aktiviranje ili im snižavaju prag podražljivosti. Po hemijskom sastavu to su monoamini (histamin, noradrenalin) ili polipeptidi (bradikinin). U upalnom području najprije se stvara prostaglandin koji potiče upalu i pojačava nociceptivni učinak bradikinina. Upalni medijatori na mjestu ozljede snižavaju prag podražljivost nociceptora i potenciraju razvoj hiperalgezije oko ozljede.

2. Transmisija (prijenos) podrazumijeva provođenje živčanih impulsa A-delta mijaliziranim vlaknima, te C nemijaliziranim vlaknima. Q-delta vlakna su deblja u odnosu na C vlakna tako da se bolni podražaj deset puta brže prenosi u A vlaknima i to je razlog zašto se bolni podražaj provodi u dva vremena. Upravo zato razlikujemo dvije kvalitete boli: epikritičnu i protopatsku.

1. Epikritična bol je akutna, oštra dobro ograničena i pobuđuje fleksorne trzajne reflekse. Prenosi se A-delta vlaknima.

2. Protopatska bol je kronična, sporo se azvija, mukla je i izaziva mučninu. U prijenosu živčanih impulsa sudjeluju brojni prijenosnici koje nazivamo neurotransmiteri. Neki od njih izravno djeluju i svrstavaju se u aktualne neurotransmitere (npr. dopamin), dok drugu veću skupinu čine modulatorin neurotransmitterske aktivnosti (npr. histamin).

3. Modulacija (obrada) je obrada i transformacija informacija o boli na periferiji. Modulacijom bolni podražaj može biti pojačan ili oslabljen. Najznačajnije mjesto modulacije bolnog podražaja je stražnji rog kičmene moždine gdje se odvijaju kompleksni procesi centralne senzitivacije, te descedentne inhibicije.

4. Percepcija (doživljavanje boli) je faza u kojoj dolazi do projekcije živčanih putova za prijenos boli u moždanu koru i svjesnog doživljavanja boli. Kako ćemo doživjeti bolni podražaj ovisi o psihičkom stanju i uticaju okoline koji ga mogu pojačati (strah, žalost, nesаница) ili ublažiti (nada, odmor, veselje, socijalno blagostanje).

Faktori koji utiču na bol

Za razumijevanje nastanka boli nije dovoljno samo razmatranje fizioloških mehanizama nastajanja osjeta, već se moraju uzeti u obzir brojni psihološki i sociokulturološki faktori.

1. Fiziološki faktori

· *Starost*-utječe na cijelo tijelo, a samim time i na način na koji stari ljudi reagiraju na bol. Promjene na tijelu smanjuju osjet boli i na taj način starije osobe su otpornije na bol. Smanjena je senzacija tj. percepcija boli ili stariji ljudi uzimaju bol kao dio starenja.

- *Umor*-povećava percepciju boli
- *Pamćenje*- sjećanja na bolna iskustva, pogotovo iskustva koja su se dogodila u ranom djetinjstvu mogu povećati ili smanjiti toleranciju na bol
- *Liječenje*-neadekvatno liječenje akutne boli dovodi do razvoja kronične boli
- *Reakcija na kirurški stres*-iskustvo prijašnjih postoperacijskih boli
- *Neurološka funkcija*-analgetici, sedativi, alkohol djeluju na SZŠ te smanjuju osjećaj boli

Pojedine bolesti kod kojih dolazi do oštećenja perifernih živaca smanjuju osjetljivost na bol dok npr. kod dijabetes melitus osjetljivost je pojačana.

2. Psihološki faktori

Razumijevanje doživljaja boli ne zahtjeva samo razumijevanje fiziološkog sustava nego i prepoznavanje, a i upravljanje različitim psihološkim i okolnim čimbenicima koji moduliraju doživljaj boli. Neki od psiholoških čimbenika koji mogu pridonijeti modulaciji boli su: prošla iskustva, očekivanje, pažnja, emocije, sugestija, osobine ličnosti, i strategije suočavanja s boli. Psihološki čimbenici mogu povećati, ali i smanjiti jačinu doživljaja boli, a mogu biti i njezin osnovni uzrok (tzv. psihogena bol).

- *Prošla iskustva i doživljaj boli*-uočeno je da odgojni obrasci roditelja snažno djeluju na formiranje stajališta o doživljaju boli kod djece te da se ona prenose i u odraslu dob.

- *Situacijske varijable i doživljaj boli*-situacijske varijable ne ovise samo o spolu, dobi, prošlom iskustvu, kulturi ili socioekonomskom statusu i nisu konstantne s obzirom na različitost bolnih iskustva. One su specifična interakcija subjektivnog doživljaja boli i konteksta u kojem se bol doživljava.

- *Pažnja i doživljaj boli*-jedan od najviše istraživanih psiholoških faktora u modulaciji doživljaja boli zasigurno je pažnja. Poznata je činjenica da pojedinac posjeduje ograničen kapacitet usmjeravanja pažnje na vanjske podražaje. Na području modulacije boli to bi značilo da preusmjeravanjem pažnje (distrakcijom) s boli na neki drugi zadatak, aktivnosti ili doživljaj možemo ublažiti bol.

- *Očekivanja i bol*-informiranje bolesnika o uzrocima boli, trenutku kad će se ona javiti, koliko će biti intenzivan i/ili koliko će trajati bitno utječe na način nošenja s boli. Smatra se da ljudi bolje podnose bol ako znaju kada će se ona javiti ili ako očekuju bol određene jakosti u određeno vrijeme.

- *Emocionalna stanja i doživljaj boli*-emocije, osobito neugodne smatraju se bitnim faktorom u percepciji boli i načinu nošenja s njom. Osobe koje pate od kronične boli često pokazuju znatnu anksioznost, strahove i brige u vezi sa svojim zdravstvenim stanjem, visoku depresivnost u vezi s ograničenim mogućnostima svakodnevnog funkcioniranja i snažnu ljutnju zbog prijašnjih neuspjelih pokušaja kontroliranja boli. Uočeno je da smanjenje depresivnosti dovodi do smanjenja jačine boli, a slično je i sa anksioznošću. Smatra se da anksioznost može sniziti prag tolerancije.

- *Sugestija i bol*-u literaturi nailazimo na mišljenje da je sugestija jače sredstvo protiv boli od analgetikate da stanja jake sugestibilnosti (poput hipnoze) mogu dovesti do potpunog uklanjanja boli. Hipnoza se odnosi na promijenjeno stanje svijesti u kojem hipnotizirana osoba postaje izrazito sugestibilna i može joj se sugerirati da ne osjeća bol u situacijama kad za to postoji osnova. U

ovu kategoriju ubraja se i fenomen placebo. Placebo je farmakološki nedjelotvorna i neškodljiva tvar, koja se u određenim uvjetima daje bolesnicima umjesto pravog lijeka, ali bez njihova znanja. Placeboučinci nalikuju učincima pravog lijeka zbog očekivanja da je bolesnik dobio pravi lijek, točnije zbog autosugestije. Smatra se da u prosjeku oko 35% ljudi pozitivno reagira na placebo.

· *Osobine ličnosti, strategija suočavanja i doživljaj boli*-odnos osobina ličnosti i doživljaja boli može se promatrati na dva načina:

- 1) da se na osobine gleda kao na odrednice doživljaja boli
- 2) posredne čimbenike u tome kako će se netko nositi s boli

3. Sociokulturološki faktori

Uz fiziološke i psihološke čimbenike na doživljaj boli utječu i sociokulturološki faktori. Uočeno je da ljudi različitih rasa, etničkih ili kulturnih skupina nedoživljavaju bol jednako niti jednako reagiraju na nju. Kroz kulturna istraživanja rasnih razlika pokazala su da američki crnci imaju niže pragove boli i toleranciju od bijelaca. Sociodemokratske varijable (spol i dob) također su važne. Što se tiče spola, u većem broju istraživanja pokazalo se da žene izjavljuju o višoj razini doživljene boli češćim doživljajima boli i njezinu

duljem trajanju. Spolne razlike u doživljaju boli mogu se pripisati utjecaju različitih faktora: gena, reproduktivnih hormona, sociokulturnih i okolinskih faktora.

Literatura:

1. Bergman Marković B. Bol – peti vitalni znak. Zagreb: Redak ;2014.
2. Grundler A. Uloga ljekarnika u liječenju boli. Zagreb: 2012.
3. Guyton AC, Hall JE. Tjelesni osjeti II: Bol, glavobolja i toplinski osjeti. Medicinska fiziologija. 11. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada. 2006;598–609.
4. Havelka M, Despot Lučanin, J. Psihologija boli. Zagreb; Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1991.
5. Ivanušić J, Harangozo A. Psihološkopsihijatrijski aspekti liječenja boli. *Medicus*, 2014;1(23).
6. Jukić M, Puljak L, Katić M. Smjernice o uporabi opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli. Zagreb: Hdlb; 2014.
7. Jukić M. Multimodalni/multidisciplinarni pristup u liječenju boli. *Medicus* 2014;1(Vol.23).
8. Jukić M, Majerić-Kogler V, Fingler, M. i sur. Bol uzroci i liječenje. Zagreb: Medicinska naklada 2011; 167–173.
9. Milanov B, Lakičević G, Livaja A, Bošnjak M. Farmakoterapija bola. 2012;3(48).
10. Pasero C, Portenoy RK, McCaffery M. Opioidanalgesics. In: Pasero C, McCaffery M, eds. *Pain Assessment and Pharmacologic Management*. St. Louis, MO: Mosby; 2011.

Patofiziologija bola

Selmira Brkić

Bol je subjektivno, neprijatno opažanje i osjećaj, koji se može javiti usljed stvarnog oštećenja tkiva, prijetjećeg oštećenja tkiva, ili usljed psiholoških uzroka. Javlja se gotovo kod svih bolesti i povreda. To je zaštitni mehanizam čija je funkcija da organizam postane svjestan opasnosti i reaguje kako bi uklonio bolni nadražaj. Međutim ukoliko se bolni nadražaj ne može ukoniti onda se javlja hronični bol, koji nema više zaštitnu funkciju već dodatno opterećuje oboljelog.

*"Sedare dolorem-divinum opus est",
"Smiriti bol-božansko je djelo".*

Ova stara latinska izreka nesumnjivo ima svoj puni značaj i danas. Zaista, ništa nije tako zahvalno kao što je otkloniti bol kod bolesnika.

Bol (lat.dolor) je neugodan individualni osjećaj kojeg je teško definirati.

Svako od nas doživljava i podnosi bol drugačije. Upravo zbog toga postoji cijeli niz definicija, a službeno je prihvaćena ona Svjetskog udruženja za izučavanje boli (IASP- International Association for the Study of Pain), koju je prihvatila i Svjetska zdravstvena organizacija (SZO), a glasi:

"Bol je neugodan emocionalni i osjetni doživljaj povezan sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva".
(*Definition of pain IASP 1979 "Pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage or described in terms of such damage"*).

Bol je jedan od signala ugroženosti jedinke. Na primjer, bol kod angine pectoris upućuje na to da prohodnost koronarnih krvnih sudova nije dovoljna da dođe adekvatna količina krvi za srčani mišić. Bol spada u osjete koji u mozak donose obavijesti o stanju organizma i njegovom odnosu sa okolinom. To je jedan od stimulansa koji aktivira niz patofizioloških promjena u organizmu, kao dio odgovora na stres i traumu.

Za karakterizaciju pojedinih bolnih osjeta koriste se sljedeći pojmovi:

- Normalgezija - normalna osjetljivost na bol
- Hiperalezija - pojačana osjetljivost na bol
- Hipoalezija - smanjena osjetljivost na bol
- Analgezija - potpuna neosjetljivost na bol
- Senzibilizacija - smanjenje receptorskog potencijala za bol [2].

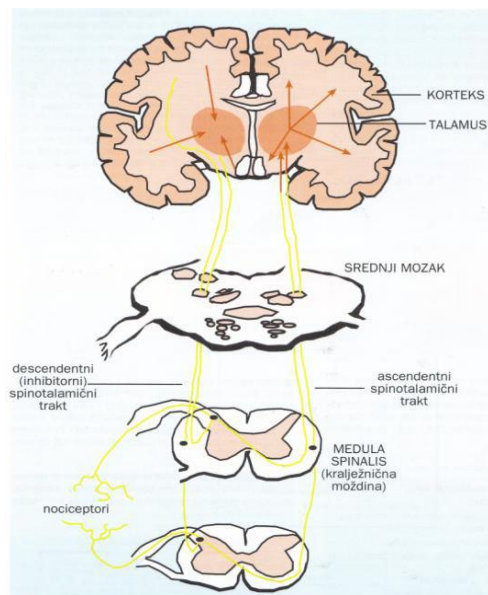
Patofiziološki mehanizam bola

Mehanizam bola započinje pojavom nervnih impulsa u slobodnim nervnim završecima povodom određene intenzivne stimulacije. Slobodni nervni završeci su ogranci osjetnih nervnih vlakana koji se nalaze u površinskim slojevima kože, pokosnici, stijenkama arterija, zglobnim površinama te mnogim tkivima unutarnjih organa [3]. Oni nisu specifični receptori za bol jer primaju i druge kvalitete osjeta. Kod slabije stimulacije dolazi do pojave

osjeta toplog, hladnog, dodira, pritiska, a tek jaki intenziteti podraživanja dovode i do pojave bolnih impulsa. Pri tome je vrlo važno naglasiti da ti impulsi putuju nervnim sistemom koji je već pod utjecajem prošlog iskustva, kulture, očekivanja i mnogih drugih faktora. Svi ti mozgovni procesi aktivno sudjeluju u selekciji i sintezi informacija koje čine ukupni osjetni ulaz. Podražaji koji izazivaju bol obično se nazivaju nociceptivnim podražajima, a slobodni nervni završeci na koje ti podražaji djeluju nazivaju se nociceptorima [5].

Razlikujemo tri skupine nociceptora. Jedni reagiraju na intenzivnu mehaničku stimulaciju - mehanosenzitivni nociceptori, drugi su osjetljivi na različite hemijske tvari - hemosenzitivni nociceptori, a treći reagiraju na intenzivne podražaje hladnog i toplog - termosenzitivni nociceptori [3]. Da bi se razvio osjet boli, bolni podražaj od mjesta ozljede preko perifernih nerava i kičmene moždine mora stići do centra za bol u talamusu i velikom mozgu.

Da bi postali svjesni bola taj podražaj iz talamusa treba prenijeti u koru velikoga mozga, tj. sferu svjesnog doživljavanja. Taj put širenja bolnog podražaja od mjesta ozljede do mozga poznat je pod imenom **bolni put**, a svjesno doživljavanje bola pod pojmom **nocicepcija**. Prema tome, nocicepcija je svjesno doživljavanje boli, koja nastaje kao posljedica putovanja informacije od mjesta podražaja do struktura u centralnom nervnom sistemu, bolnim putem kojeg čine nociceptor - periferni živac - kičmena moždina - spinothalamički putevi - talamus- talamo-kortikalni putevi - kora mozga (slika 1).



Slika 1. Bolni put

Bolni put se na osnovu anatomije i neurofiziologije dijeli u četiri faze: transdukciju, transmisiju, modulaciju i percepciju [9,10].

Podražaj (transdukcija - nocicepcija) -

Ova faza poznata je i pod pojmom nocicepcije, a odvija se na mjestu ozljede. Transdukcija je proces konverzije mehaničke, termičke ili hemijske bolne draži u električnu, energiju receptora za bol. U tom procesu važnu ulogu imaju **osjetne ćelije za bol (nociceptori)**. Nociceptori su zapravo slobodni završeci nervnih vlakana koji imaju sposobnost bolne podražaje (mehaničke, kemijske, toplinske) pretvarati u nervne, koji s mjesta ozljede perifernim nervima putuju prema kičmenoj moždini i centralnom nervnom sistemu. Imaju visok prag podražaja te se aktiviraju tek kada je jačina podražaja toliko visoka da izaziva oštećenje tkiva.

Nociceptori su ćelije koje su građene od tankih nervnih vlakana u

formi razgranatog drveta ili klupčastih formacija obilno smještenih u koži, potkožnom tkivu, mišićnim ovojnicama, tetivama i seroznim membranama (potrbušnica, poplućnica, pokosnica...). Nema ih u unutrašnjim organima (pluća, jetra, slezena...), pa njihova oštećenja nisu bolna, ali jako boli rastezanje šupljih organa (želudac, crijeva, mjehur i sl.), jer se rastežu serozne ovojnice na površini tih organa ili pokosnica na kostima.

Unimodalni nociceptori sadrže samo jednu vrstu receptora i reaguju samo na odgovarajuću vrstu faktora (npr. toplinu). **Polimodalni nociceptori** sadrže više receptora i reaguje na više faktora.

Receptori nociceptora su kationski kanali koje otvaraju odgovarajući faktori (mehanička sila, toplina, hemijski faktori) i tako potaknu transdukciju osjeta bola. Otvaranjem kanala naviru ioni Na^+ i Ca^{++} u periferne završetke aksona što depolarizira membranu i potakne otvaranje Na-kanala regulirani naponom te dovodi do akcionog potencijala. Poslije toga slijedi kondukcija, širenje kroz akson do centralnih završetaka osjetnog neurona u stražnjim rogovima kičmene moždine. Centralni završeci nociceptivnih aksona prekopčavaju se na sekundarne osjetne neurone stražnjih rogova kičmene moždine s projekcijom u mozak izravnim monosinaptičkim prenosom ili putem interneurona. Na tim sekundarnim neuronima završavaju vlakna A δ i C, a njihovi aksoni uzlaznim putem prenose bolne podražaje u mozak. Glavni neurotransmiter koji prenosi osjet bola sa nociceptivnih vlakana na sekundarne neurone je *glutaminska kiselina*.

Najbolje poznajemo kožne nociceptore, a u koži čovjeka opisane su dvije glavne vrste nociceptora:

a) Mehanički nociceptori (nocicepcijski mehanoreceptori visokog praga) su slobodni završeci primarnih aferentnih A δ -vlakana i njihova aktivacija dovodi do osjeta oštrog štipajućeg bola.

b) Polimodalni nociceptori reaguju na različite snažne mehaničke, hemijske ili termičke podražaje, a to su slobodni završeci C-vlakana.

Posebno značajni podražaji su niska temperatura (manje od 10°C), velika toplota (više od 45°C), jake kiseline i baze što razaraju tkivo, te lokalne upale kože i potkožnog tkiva. I A δ i C-vlakana ima i u koži i u dubokim tkivima. Tanka mijelinizirana (A δ) i nemijelinizirana (C) vlakna slobodno se granaju u koži, sežu u epidermis, granaju se u vezivnom tkivu dermisa te oko krvnih žila.

Mišićnu bol prenose tanka A δ i C vlakna za pritisak-bol i aferentna vlakna oko krvnih žila. Zglobnu bol prenose slobodni završeci aferentnih vlakana u vezivnom tkivu oko zgloba i oni vezani uz zglobne krvne žile. Nakon oštećenja tkiva, bolna preosjetljivost (hiperalgesia) javlja se zbog senzitivizacije nociceptora. Ta se pojava javlja i na mjestu tkivnog oštećenja (primarna hiperalgezija) i u okolnom neoštećenom tkivu (sekundarna hiperalgezija). Do primarne hiperalgezije vjerovatno dolazi zbog povećanja senzitivnosti nociceptora.

Pored toga, polimodalni nociceptori sudjeluju u pojavi aksonskog refleksa, tj. širenju krvnih žila (vazodilataciji) u okolini lokalne tkivne ozljede, tj. lokalne upale.

Prenos (transmisija) - drugi dio bolnog puta. Transmisijom bola se označava proces prenosa generisanih akcionih potencijala iz nociceptora u kičmenu

moždinu i mozak. Predstavlja ga periferni nerv putem kojeg se podražaj s nociceptora prenosi u leđnu moždinu. U prenosu tih impulsa sudjeluju brojni prenosioci - neurotransmiteri (glutamati, aspartati, supstanca P i drugi) koji utiču na brzinu prenosa bolnog impulsa.

Obrada (modulacija) - U ovoj fazi se pomoću specijalnih mehanizama (uzlaznih i silaznih) vrši se modeliranje podražaja, podražaj se ublažava i transformiran (prerađen) putuje u centar za bol u mozgu (talamus).

Doživljavanje bola (percepcija) - četvrta faza bolnog puta. U njoj dolazi do projekcije nervnih puteva za prenos bola u moždanu koru i svjesnog doživljavanja bola. Kako ćemo konačno doživjeti bolni podražaj, ovisi o psihičkom stanju i uticaju okoline, koji ga mogu pojačati (strah, srdžba, žalost, nesаница, osamljenost) ili ublažiti (suosjećanje, nada, odmornost, veselje, socijalno blagostanje). Somatosenzoričko područje nalazi se u sljepoočnom režnju, a za patnju i emotivni doživljaj bola odgovoran je limbički sistem.

Glavnu ulogu u nastanku **patološke boli** imaju događaji u kičmenoj moždini, a među njima je osobito važna aktivacija NMDA receptora. Spinalni inhibitorni sistemi, uzlazni i silazni, nastoje ublažiti i spriječiti centralnu preosjetljivost i prenadražljivost. Među tim sistemima glavnu ulogu imaju endogeni opiodi (uzlazni), koji s vezanjem na presinaptičkim receptorima sprječavaju oslobađanje transmitera iz aferentne niti. Kod ozljede aferentnog nerva slabi inhibitorna kontrola zbog nedostatka opiodnih receptora. Stoga opiodi i

nemaju veće uspješnosti u liječenju neuropatske boli. Kod upalne boli je suprotno, opiodi djeluju dobro, i to centralno i periferno. Drugi inhibitorni mehanizmi (silazni) su noradrenergični i serotoninergični receptorski sistemi.

Autonomni nervni sistem ima važnu ulogu u nocicepciji: djeluje na smanjenje upale, na transmisiju i percepciju boli te modificira analgetički odgovor na opioide. Acetilholin je endogeni parasimpatički spinalni transmitter koji s djelovanjem na muskarinske receptore uzrokuje analgeziju. Simpatički sistem sudjeluje u boli na dva načina: u smislu obrambenog ponašanja u kičmenoj moždini i na periferiji, ili uzrokovanjem hroničnog simpatičkog bola (simpatički distress) kod ozljede udova.

Bol je jedan od stimulusa koji aktivira niz patofizioloških procesa u organizmu, i to kao dio odgovora organizma na stres i traumau. Reakcija na percepciju bola manifestira se kao patnja i indikator je ponašanja izazvanog tim bolom [11].

Nastanak bolnih osjeta

Bolni osjeti redovito nastaju putem nocicepcijskoga sistema, koji u prirodnim uvjetima ne djeluje, ali pri opasnosti od oštećenja ili postojećim oštećenjima stanica i tkiva stvara bolne podražaje te ih provodi u centralni nervni sistem (CNS) sve do razine svijesti. Bol najčešće nastaje podraživanjem posebnih osjetnih prihvatača nazvanih nociceptori i njima pripadnih provodnih nervnih vlakana [1].

Slobodni se nervni završeci obilno razgranjuju u koži i dosežu u epidermis, a tvore spletove u svim vezivnim tkivima

dermisa i potkožnog tkiva te u tkivu pokosnice i Haversova sistema, perihondrija, zglobnih čahura i sveza, mišićnih ovojnica, tetiva i fascija, zatim čahura organa i seroznih opna. Oni također oživčavaju epitel kože i sluznica probavnoga i dišnoga sistema, mokraćnih i spolnih organa te njima pridodanih žlijezda.

Nociceptora ipak nema u svim tjelesnim područjima, na primjer u parenhimu mnogih organa, pa kada se bolni podražaji u njima pojave, bol se očituje u udaljenome mjestu. Pri tome se u reakcije na bolne podražaje uključuje i autonomni nervni sistem, a nastale nervne impulse različita vlakna provode u CNS.

Prihvatači bolnih podražaja i provodna nervna vlakna

Nociceptori su tvorbe koje specijaliziranom plazmatskom opnom reagiraju na promjene u okolici i prihvataju pojedine vrste škodljivih podražaja nastalih na površini ili u dubljem tkivu te različite oblike energije pretvaraju u membranske potencijale.

Za to su vjerovatno odgovorne lipoproteinske tvorbe na membrani nervne stanice ili na završecima aferentnih nervnih vlakana gdje podraživanje mijenja jonsku propustljivost na površini nociceptora. Pritom joni kroz molekularne kanale u staničnoj opni prolaze u stanicu ili iz nje sukladno koncentracijskom gradijentu. Tako na podražljivim mjestima nastaju različitosti električnih naboja, pa se govori o generatornom potencijalu. Kad taj potencijal premaši određeni prag, naglo nastaje brza i reverzibilna promjena jonske propustljivosti na površini receptora, odnosno akcijski potencijal što uzrokuje istovjetne promjene uzduž

provodnog nastavka, nazvane nervni impuls [7].

U nastanku bolnog osjeta sudjeluju i modalitetno nespecifični prihvatači (receptori za tlak, toplinu, hladno, vibracije i drugi). Njihovo intenzivno podraživanje može prouzrokovati bolni osjet jer prostorno i vremensko združivanje pojedinih vrsta podražaja također aktivira aferentni sistem provođenja bolnih impulsa kad je premašen prag podražljivosti. Nociceptori redovito imaju izrazito nizak prag podražljivosti za podražaje nastale oštećenjima tkiva uz malu ili nikakvu prilagodljivost, a za ostale je podražaje prag visok.

Tabela 1. Raspodjela nervnih vlakana po skupinama

Vrsta vlakna	Djelatnost	Debljina (µm)	Brzina provođenja impulsa (m/sec)
A alfa	motorička te primarna aferentna osjetna vlakna za propriocepciju iz mišićnih vretena i Golgijevih tetivnih tjelešaca te zglobova, za impulse iz receptora doticaja i tlaka.	22	120
A beta	sekundarna aferentna osjetna vlakna za osjet gruba doticaja i tlaka iz mišićnih vretena i Pacinijevih tjelešaca (vibracija, natezanja vlasi)	13	70
A gama	tanka motorička vlakna	8	40
A delta	tanka oskudno mijelinizirana osjetna vlakna za osjet fina doticaja i tlaka, te boli i temperature	1,5 - 5	10 - 20 (4 - 40)
B	tanka oskudno mijelinizirana motorička preganglijska vlakna autonomnoga živčanog sustava	3	14
C	izvanredno tanka motorička postganglijska vlakna autonomnoga živčanog sustava te nemijelinizirana osjetna vlakna za osjet boli i temperature	0 - 2	1 - 2 (0,3 - 4)

Hemijski posrednici bola

Povišenje koncentracije K^+ ili H^+ u okolini niciceptora pobuđuje osjet bola. To se dešava pri oštećenju tkiva kada K^+ izlaze iz ćelije u međućelijski prostor, odnosno pri ishemiji kada se anaerobnim metabolizmom proizvodi mliječna kiselina.

Nociceptori mogu biti podraženi i drugim alogenim tvarima, kao što su različiti produkti upale (upalni medijatori), koji se stvaraju na mjestu ozljede. Među njima se najčešće spominju biogeni amini (serotonin, histamin, bradikinin), ali to mogu biti i metaboliti arahidonske kiselina koja se oslobađa iz oštećenih staničnih membrana (prostaglandini, leukotrieni, hidroksi kiselina), što pojačavaju alogeni učinak histamina i bradikinina. Citokini, koji se također razvijaju na mjestu upale, potiču oslobađanje nekih drugih upalnih medijatora.

Svi ti upalni medijatori na mjestu ozljede stvaraju upalne promjene, snižavaju prag podražljivosti nociceptora i potenciraju razvoj primarne hiperalgezije (pojačane osjetljivosti) oko ozljede, koja se, ako je podražaj duže trajao, može proširiti i na nociceptore okolnog neoštećenog tkiva s razvojem sekundarne hiperalgezije.

Mehanizmi sinteze, oslobađanja i djelovanja medijatora upale, povezuju mehanizam nastanka bola sa drugim odbrambenim reakcijama organizma kao što su upala, hemostaza, groznica i imunološka odbrana. Sve ove reakcije, uključujući i bol su dijelovi cjelovite reakcije organizma na povredu [12,13].

Hemijski posrednici mogu imati pobuđujuće (ekscitacijske) i kočeće (inhibicijske) učinke. Pritom mnogi hemijski posrednici imaju izravni učinak, pa govorimo o aktualnim neurotransmiterima, u koje ubrajamo noradrenalin, acetilholin te dopamin. Drugu, veću skupinu čine prilagođivači (modulatori) transmitterske djelatnosti i to su, na primjer, histamin, glutamat i aspartat, gama-aminobuterna kiselina (GABA) i druge slobodne masne kiseline, serotonin itd. U ovu skupinu spadaju i biološki aktivni polipeptidi u nervnom sistemu, nazvani neuropeptidi. Glutamat i aspartat među najvažnijim su ekscitirajućim transmiterima i nalaze se u tijelima i vlaknima nervnih stanica stražnjih nervnih korijena kičmene moždine i mozga.

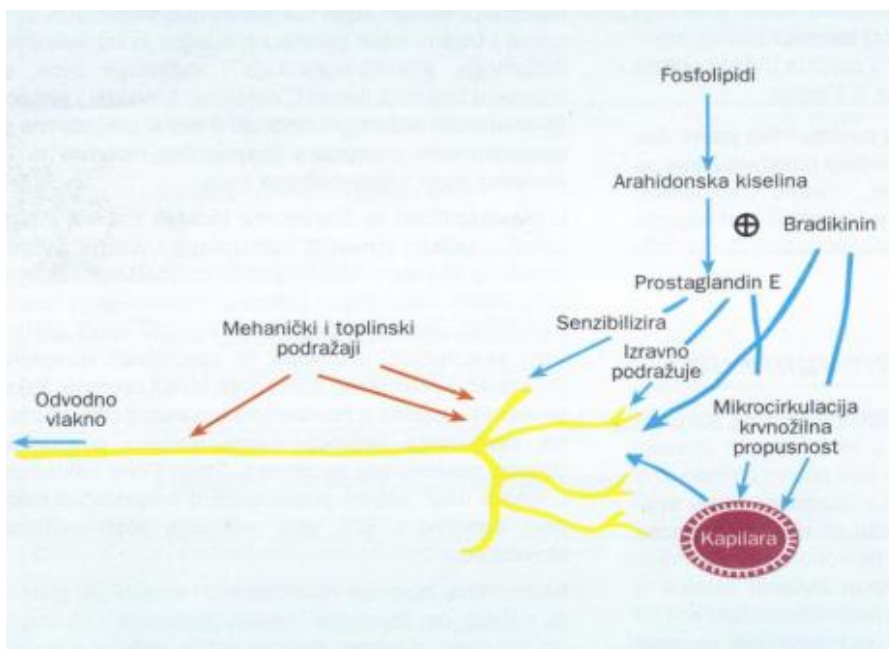
P-tvar (supstanca P - SP) jest polipeptid (neuropeptid, neurohormon) s jedanaest aminokiselina u lancu i sintetizira se posvuda u tijelu a najzastupljenija je u mozgu i kičmenoj moždini. Ona se istodobno nalazi u primarnim osjetnim vlaknima približno 20% spinalnih i trigeminalnih ganglijskih stanica te i u vlaknima facijalnoga, glosofaringealnoga i vagalnog nerva, u tankim A delta i C-vlaknima.

Aksonski završeci tih aferentnih vlakana oslobađaju P-tvar u priključcima s transmitterskim neuronima kičmene moždine te u spinalnoj jezgri trigeminalnoga nerva. U presinaptičkim se završecima nervnih vlakana P-tvar nalazi u velikim zrnastim mjehurićima i snažni nervni impulsi u nervnom vlaknu potiču oslobađanje (egzocitozu) P-tvari u sinaptičku pukotinu. P-tvar mijenja jonski i električni potencijal ondje gdje nastaju spori sekundarni ekscitacijski potencijali na specifičnim receptorima stanične

membrane postsinaptičkog neurona. Tako se impulsi dospjeli iz nociceptora u presinaptički završetak perifernog nervnog vlakna prenose postsinaptičkom neuronu koji se aktivira. Stoga P-tvar usklađuje i otvara ulaz bolnim podražajima u kičmenu moždinu, gdje produžuje postsinaptičke ekscitacije. P-tvar tijelu uzrokuje vazodilataciju i kontrakcije glatkih mišića pa, na primjer, njeno izlučivanje u sluznicama želučano-crijevnoga sistema potiče gibanja, a sudjeluje i u izlučivanju sline i mokraće. U koži P-tvar utiče na tonus malih krvnih žilica i uzrokuje njihovo proširivanje [14,15].

Algogene tvari su svi hemijski spojevi koji djelovanjem različitih uticaja nastaju ili se oslobađaju u okolini nocicepcijskih neurona te u njima snižavaju prag podražljivosti ili izravno uzrokuju akcijski potencijal, a mogu biti specifične i nespecifične.

Algogene tvari su hemijski monoamini (noradrenalin, histamin, serotonin) ili polipeptidi (bradikinin) koji okružuju nociceptore i redovito mijenjaju mikrocirkulaciju te uzrokuju ili pojačavaju nocicepciju. Iz oštećenih stanica se oslobađaju vodikovi, hlorni i kalijevi joni te acetilholin i leukotrijeni koji također imaju algogeni učinak, a upala potiče i tvorbu E-prostaglandina koje sintetiziraju i nocicepcijski završeci. Histamin, bradikinin i serotonin se oslobađaju već u samom početku upale, a potom prostaglandini potiču upalu te u povratnoj sprezi povećavaju senzibilizirajući učinak bradikinina na nociceptore. Stoga djelovanje tih hemijskih tvari na slobodne nervne završetke uzrokuje bolnu osjetljivost (slika 2).



Slika 2. Učinak algogenih tvari (bradikinin, prostaglandin E) u nastanku bolnog osjeta (prema Bonicai)

Noradrenalin je najvažniji posrednik u simpatičkim ganglijskim neuronima i oslobađa se na njihovim završecima u različitim tkivima. Oslobađanje noradrenalina može uzбудiti nociceptore putem kontrakcije glatkih mišića vazomotoričkog sistema i oslobađanja algogenih tvari.

Histamin se nalazi u gotovo svim tkivima, a uzrokuje vazodilataciju i kontrakcije glatkih mišića te je važan posrednik u upalama i oštećenjima tkiva.

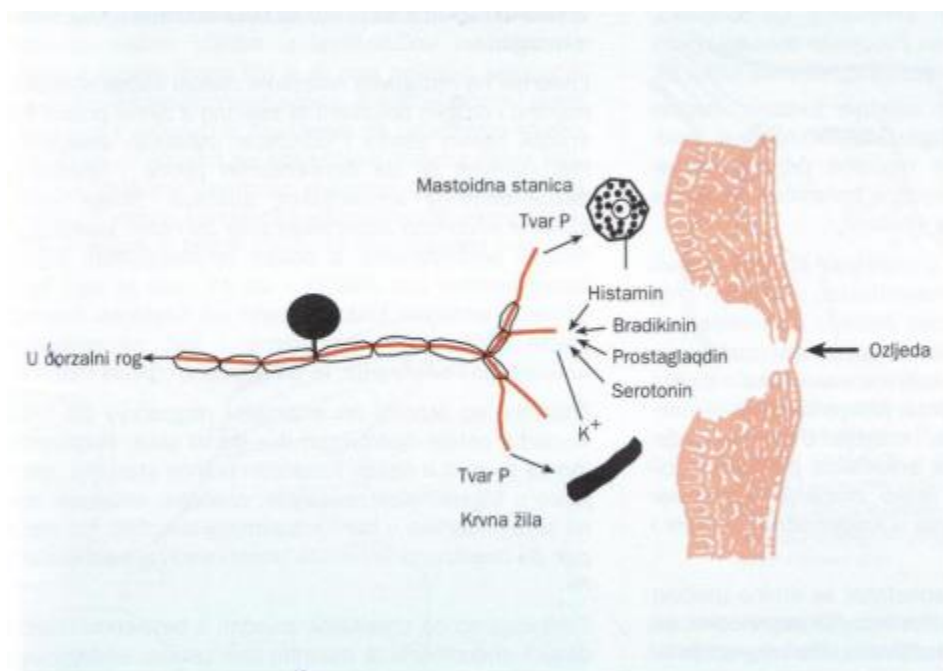
Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) široko je rasprostranjen u tijelu i posebno u trombocitima i u crijevnoj stjeci, gdje je važan neurotransmiter, a u upalama sudjeluje slično histaminu.

Bradikinin je polipeptid s devet aminokiselina u lancu i, poput ostalih plazmatskih kinina, snažan je

vazodilatator, a uzrokuje i kontrakcije glatkih mišića. On nastaje u krvnoj plazmi u posebnim uvjetima i ima veliko značenje kao medijator upalnog procesa, na primjer pri oštećenjima tkiva ili pri promjenama temperature, pa i pH krvi [12].

Somatostatin (ST) oslobađa se u cerebrospinalnu tekućinu nakon stimulacije perifernih nerava, a nalazi se i u cijelom nervnom sistemu, te u malim ganglijskim stanicama i u osjetnim vlaknima. Ima djelovanje neurotransmitera i neuromodulatora.

Holecistokinin (CCK) nalazi se u mozgu, odnosno u mozgovnoj kori, bademastim tijelima, hipokampusu i periakveduktnoj sivoj tvari, ali njegovo sudjelovanje u nastanku bolnih osjeta još nije u potpunosti istraženo (slika 3).



Slika 3. Oslobađanje i učinak algogenih tvari na nociceptore prilikom oštećenja tkiva

Provođenje osjeta bola

U procesu prijema podražaja osjeta bola najvažniju ulogu imaju nociceptori. Informacije koje dolaze iz podraženih receptora s periferije prenose se aferentnim spinalnim nervima u kičmenu moždinu, dalje u retikularnu formaciju produžene moždine pons i mezencefalom, do malog mozga, talamusa i somatosenzornog područja velikog mozga. Vlakna za bol ulaze u kičmenu moždinu putem spinalnih ganglija i stražnjih korjenova spinalnih nerava, a završavaju u sinapsama dorzalne sive supstance.

U procesu prijema, analize i prenosa osjeta bola uključena su četiri neurona.

1. Neuron prvog reda je ćelija čije se tijelo nalazi se u spinalnim senzornim ganglijama, to je primarni aferentni periferni neuron somatosenzornog puta.

Aksoni ovih neurona su u komunikaciji sa nociceptorima na periferiji. Neuroni prvog reda kodiraju informaciju o nadražaju bola i dalje je prenose do zadnjih rogova sive mase kičmene moždine i dalje do CNS.

2. Neuron drugog reda nalazi se u kičmenoj moždini (anterolateralni sistem) ili u moždanom stablu (lemniscus medialis). Ovaj neuron prima informacije iz neurona prvog reda i dalje ih prenosi do talamusa. Aksoni neurona drugog reda prelaze na suprotnu stranu. To znači da se somatosenzorna informacija iz jedne polovine tijela prenosi u suprotni talamus.

Postoje dva sistema za prenos somatosenzornih informacija:

- a) Sistem dorzalne kolumne ili sistem medijalnog lemniskusa za prenos informacija finog dodira, pritiska, prostorne diskriminacije i vibracija
- b) Anterolateralni ili spinotalamički sistem prenosi informacije o bolu, grubim dodirima i promjeni temperature, lakih dodira na površini ili seksualne senzacije.

Laminarna organizacija medule spinalis predstavlja osnovu funkcionisanja sive mase. Prema laminarnoj strukturi, neuroni slične veličine i pozicije, imaju i sličnu funkciju. Prvu laminarnu podjelu predložio je Rexed 1952.godine. Po toj podjeli, kičmena moždina imala je devet, dok je deseta dodata nešto kasnije.

Aksoni sekundarnih osjetnih neurona, smještenih u različitim Rexedovim slojevima, oblikuju anterolateralni sistem za prijenos osjeta boli i temperature, sastavljen od 4 uzlazna puta:

- a) **Tractus spinothalamicus lateralis** – to je glavni put koji polazi od sekundarnih osjetnih neurona u Rexedovim slojevima I. i IV-VIII., prelazi na kontralateralnu stranu još u moždini i završava u VPL jezgri talamusa. To je filogenetski najmlađi (neospinotalamički) sistem za prenos osjeta bola i temperature. U ljudskom mozgu, neospinotalamički sistem sastoji se od oko 2.000 mijeliniziranih aksona (promjera 4-6 μm) i samo taj sistem zadržava topografski

raspored u talamusu i moždanoj kori.

- b) **Tractus spinoreticularis** – polazi od neurona VII i VIII. Rexedovog sloja i također uzlazi kroz anterolateralni funikul, ali je bilateralan (ima i ukrštena i neukrštena vlakna) i završava u retikularnoj formaciji moždanog stabla.
- c) **Tractus spinomesencephalicus** polazi iz I. i V. Rexedovog sloja i završava u srednjoj sivoj supstanci i retikularnoj formaciji mezencefalona te u dubokim slojevima gornjih kolikula.
- d) **Tractus spinocervicalis** – neki neuroni III. i IV. Rexedovog sloja (što su inače primarno mehanoreceptivni slojevi) šalju aksone do nucleus cervicalis lateralis (jezgra smještena u segmentima C1-C4). Od te jezgre idu novi aksoni koji se ukrštaju i prelaze na drugu stranu, do jezgara mezencefalona i do talamusa.

3. Neuron trećeg reda nalazi se u jednom od somatosenzornih jedara talamusa, a to je ventrobazalni kompleks jedara: ventroposterolateralna (VPL) i ventroposteromedijalna (VPM) grupa jedara.

a) Medijalna skupina jezgara VPM – to su intralaminarne jezgre i nucleus centralis lateralis, a primaju nocicepcijske informacije iz VI-VIII. Rexedovog sloja.

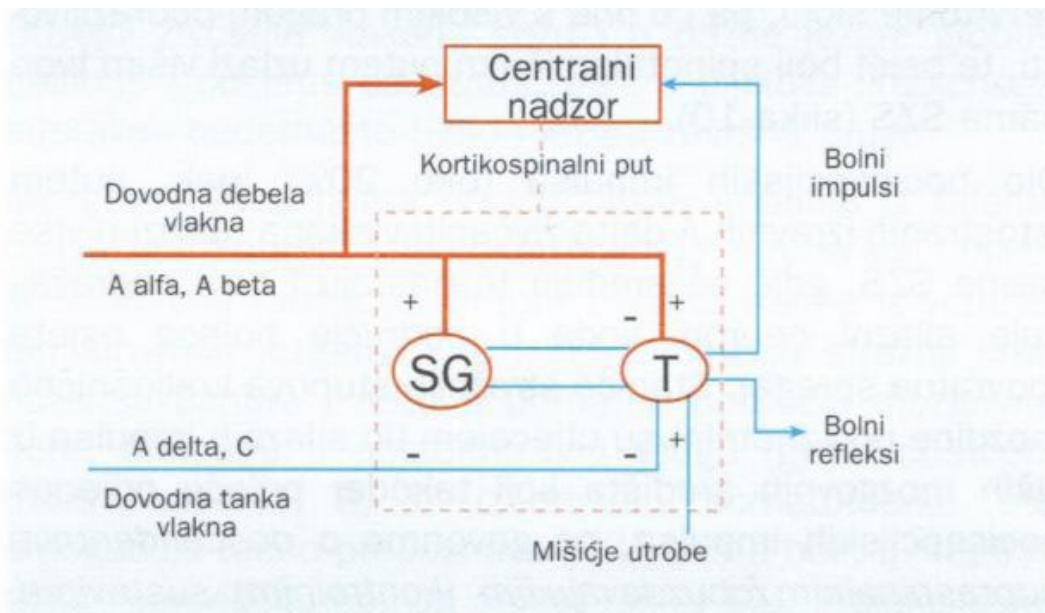
b) Lateralna skupina jezgara (VPL sklop opštih somatosenzitivnih jezgara) – te jezgre primaju nocicepcijske informacije iz I. i V. Rexedovog sloja.

Zadnji dio ventroposteromedijalnog (VPM) jedra je prioritetni centar za bol u talamusu, a ventrobazalni kompleks (ventroposterolateralna (VPL) i ventroposteromedijalna (VPM) učestvuju u topografskoj percepciji bola.

4. Neuron četvrtog reda nalazi se u somatosenzornoj kori. U ovim neuronima dolazi do obrade i integracije pristiglih signala u složene informacije, tu informacija postaje percepcija-svjestan osjećaj određenog nadražaja i može se vršiti interpretacija.

1.6. Nadzor osjeta bola

Modulacija bola javlja se već na nivou dorzalnog roga kičmene moždine, gdje primarni nociceptorni neuroni prave mnoge sinapse sa inhibitornim interneuronima, što je opisano kao kontrola na ulaznim vratima senzornog sistema ili teorija nadziranog ulaza (slika 4).



Slika 4. Izvorni Melzackov i Wallov prikaz „ kontrole ulaza“ bolnih impulsa u centralni nervni sistem: +ekscitacija, - inhibicija, SG – uklopljeni neuroni želatinaste tvari, T – prenosni (transmitterski) neuroni

Prema teoriji nadziranog ulaza, za modulaciju prijenosa osjeta bola bitne su interakcije četiri skupine neurona, tj. aferentnih vlakana:

- 1) C-vlakana,
- 2) A-vlakana koja nisu nocicepcijska ($A\beta$ i $A\alpha$),
- 3) Sekundarnih osjetnih (projekcijskih) neurona dorzalnog roga i
- 4) Inhibicijskih interneurona dorzalnog roga.

Tanka nocicepcijska A delta i C-vlakna dijele se nakon ulaska u kičmenu moždinu na ulaznu i silaznu granu koje sežu kroz nekoliko segmenata kao dio dorzolateralnog snopa, a njihovi odvojci ulaze u sivu tvar i sinaptično završavaju na neuronima stražnjeg stupa. U gornjim se odsječcima vratnog dijela

kičmene moždine osjetnim vlaknima terminalne zone priključuju vlakna spinalnoga snopa trigeminalnog nerva [13].

Temeljem opsežnih istraživanja danas je uvedena citoarhitektonička podjela sive tvari kičmene moždine na deset Rexedovih područja prema citološkoj slici, odnosno obliku i veličini te rasporedu i gustoći neurona. Prva četiri sloja pripadaju glavi stražnjega stupa i glavno su prihvatno područje kožnih primarnih aferentnih neurona i njihovih ogranaka.

Pritom drugi sloj i cijeli treći ili dio toga sloja tvore tzv. hladetinstu tvar (substantia gelatinosa), gdje se nalaze uklopljeni encefalinski neuroni (SG-stanice), a vlastita jezgra (nucleus

proprius) djelimično pripada trećem i četvrtom sloju.

Peti i šesti sloj prihvataju većinu dovodnih proprioceptijskih nervnih vlakana te silazna i osjetna motorička vlakna iz mozgovne kore i supkortikalnih područja. Postsinaptički transmitterski neuroni (T- stanice) oblikuju spinothalamički snop i bolne impulse vode u ventralne stražnje jezgre talamusa. Sedmi do desetog sloja pripadaju sistemu motoričkih djelatnosti.

Aksonske kolaterale debelih i tankih aferentnih nervnih vlakana u hladetinstoj tvari pristupaju uklopljenim enkefalinskim neuronima, koji koče prijenos bolnih impulsa u postsinaptičke neurone. Ulaz bolnog osjeta u CNS usklađuje se putem stanica hladetinste tvari u stražnjim stupovima kičmene moždine.

Podražaj nociceptora s niskim pragom podražljivosti pretvara se u nervni impuls koji tanka nocicepcijska vlakna (A delta i C), putem spinalnih ganglija i stražnjih nervnih korijena, provode do nervnih stanica u hladetinstoj tvari kičmene moždine.

Na prenos impulsa djeluju uklopljene inhibicijske stanice hladetinste tvari (želatinozni sekretorni interneuroni – SG – neuroni) koji oslobađaju enkefalin koji priječi prenos impulsa T-neuronima. Istovjetno djelovanje imaju i silazna vlakna koja dovode povratne impulse iz viših središta CNS. Deblja mijelinizirana nervna vlakna A skupine brzo se prilagođavaju na podražaje, pa njihovo kočeće djelovanje prestaje, te govorimo o fazičkoj bolnoj informaciji koja vrlo kratko traje. Tome nasuprot, tanka se nervna vlakna C-skupine znatno sporije prilagođavaju

podražajima, i to omogućava dugotrajniji tonički priljev bolnih impulsa te se kontrolni sistem ulaza u CNS održava razmjerno otvorenim.

Klasifikacija bola

Prema mehanizmu nastanka, bol se dijeli na **nociceptivnu**, **neuropatsku** i **psihogenu**. Bol se može podijeliti i na osnovu trajanja bolnog osjećaja i karaktera na **akutna** (brzi, oštri..) i **hronična** (spori, potmulji), **intermitentna bol**. Prema lokalizaciji bol može biti **visceralna**, **parijetalna** i **prenesena**.

Nociceptivna bol

Nociceptivni bol je uzrokovan aktivacijom perifernih A δ i C nociceptivnih receptora pod dejstvom štetnih nadražaja (povreda, bolest, inflamacija) i predstavlja normalni biološki odgovor, signal narušenog tjelesnog, anatomskog ili funkcionalnog integriteta.

Lokalni mehanizmi u nastanku nociceptivnog bola podrazumevaju hiperekscitabilnost nociceptora pri svakom dejstvu mehaničke, termičke, hemijske ili neke druge štetne draži, što odgovara perifernoj senzitivizaciji uzrokovanoj pojačanom ekspresijom jonskih kanala za natrijum u perifernim završecima nociceptora.

Neuropatska bol

Neuropatska bol se prema terminologiji Međunarodne udruge za istraživanje bola - IASP (International Association for the Study of Pain) definira kao stanje koje je uzrokovano

primarnim oštećenjem ili disfunkcijom nervnog sistema.

Ako se oštećenje dogodilo na razini perifernoga nervnog sistema, tada se govori o perifernom neuropatskom bolu, a u slučaju oštećenja centralnog nervnog sistema govori se o centralnom bolu [8]. Ukoliko neuropatski bol postoji nezavisno od nadražaja, označava se kao spontani neuropatski bol, a ukoliko se javlja pod dejstvom izvesnih draži, označava se kao stimulusom evocirani neuropatski bol [9].

Najčešći oblici neuropatskog bola su dijabetička polineuropatija, postherpetička neuralgija, neuralgija trigeminalnog živca, neuropatska bol nakon preboljelog moždanog udara ili kod bolesnika s multiplom sklerozom, te kombinirana neuropatska i radikulopatska bol u bolesnika s degenerativnim bolestima vratne i lumbalne kralježnice.

Prema mehanizmu nastanka razlikujemo tri vrste neuropatskog bola. To su deaferencijacijska bol, periferna neuropatska bol i bol koju podržava simpatička aktivnost.

Deaferencijacijska bol nastaje presijecanjem perifernih ili centralnih nociceptivnih vlakana tako da izostaje ulaz podražaja iz nociceptora. Presijecanje nervnih vlakana može dovesti do spontanog izbijanja proksimalno od ozljede ili iz spinalnog ganglija.

Fantomaska bol javlja se nakon amputacije dijela ili cijelog ekstremiteta i jedan je od najtežih bolnih sindroma. Nakon amputacije može se javiti osjećaj prisustva amputiranog dijela (fantomski osjećaj) ili ojećaj bola (fantomski bol)

Najčešći su osjećaji u distalnim dijelovima ekstremiteta gdje je bila najveća gustina inervacije. Javlja se kao posljedica promijenjene funkcije neurona, jer ovdje nedostaje dio tijela gdje su bili nociceptori. Nastaje zbog promjene aktivnosti ostataka centripetalnih neurona u nociceptornom sistemu i od funkcije centrifugalnog descedentnog sistema u kontroli osjećaja bola, odnosno od depoa memorije.

Perifernu neuropatsku bol uzrokuju oštećenja perifernih nerava koji potiču nociceptivne impulse. Moguće je da postoje nociceptori nervi nervorum, koje podraži ozljeda nerva. Na mjestu ozljede mijelinskih ovojnica nervnih vlakana može se uspostaviti kratki spoj između vlakana kojim akcioni potencijali prelaze s jednog vlakna na drugo.

Psihogena bol

Psihogena bol nema organsku osnovu, i obično se javlja kod osoba sa psihičkim poremećajima. Psihogeni bol je pojava kada intenzitet bolnog podražaja ne odgovara objektivnim pokazateljima oštećenja. Psihogeni bol je prisutnost različitih bolova koji se ne mogu objasniti patofiziološkim organskim procesima ili tjelesnim poremećajima, već su povezane s emocionalnom konfliktom i psihosocijalnim problemima. Analgetici ne pomažu kod psihogenog bola. Ti poremećaji mogu trajati i godinama. Nije jednostavno ocijeniti intenzitet bola. Najčešće se oslanjamo na subjektivnu izjavu pojedinaca; u obzir, međutim dolazi i posmatranje njegovog ponašanja i primjena upitnika.

Akutna bol

Akutna bol je zaštitni mehanizam organizma koji ima ograničeno trajanje, a prestaje nakon sanacije ozljede ili oštećenja. Lako se lokalizira, a karakterizira je osjećaj pečenja ili rezanja. Javlja se iznenada, jakog je intenziteta, ali traje vrlo kratko.

Akutni bol čovjek osjeća kada ga ubode insekt, kada se ogrebe ili opeče na ringlu. Praćena je pojačanom aktivnošću autonomnoga nervnog sistema. Ovakvi bolovi nastaju usljed nadražaja receptora za bol, to su slobodni nervni završeci ili nocireceptori. Oni su široko rasprostranjeni u koži i nekim unutrašnjim tkivima kao npr. u koži, periosti, zidovima arterija, pleuri, peritoneumu, membrani zglobova, moždanim opnama. Brz i oštar bol se ne osjeća u većini unutrašnjih organa. Akutna bol može biti prvi znak oboljenja potencijalno opasnih po život, kao što su bol u grudima kod srčanog infarkta ili bol u truhu kod zapaljenja slijepog creva. Dakle, akutni bol je najveći čovjekov prijatelj, jer blagovremeno upozorava na oštećenje tkiva i pokreće odbrambene mehanizme.

Hronična bol

Karakterizira je "tupi" osjećaj ili pritisak, teško se lokalizira, difuzno se širi na okolinu i teško se liječi. U slučaju hroničnog bola, nema simpatičke aktivnosti. Počinje odmah ili kasnije nakon bolnog nadražaja i vremenom se pojačava, u toku minuta, sati i dana. Hronični bol nema odbrambenu funkciju upozorenja.

Za razliku od akutne, hronična bol traje duže od šest mjeseci, tj. i duže od vremena cijeljenja ozljede. Bolesnici s hroničnim bolom imaju velike probleme s nesanicom, a često su prisutni i psihički poremećaji, poput tjeskobe i depresije. Zbog tih sekundarnih promjena hronična bol više nije simptom bolesti ili ozljede, nego je samostalna bolest, koju označavaju vlastiti simptomi, znakovi i komplikacije [19,20]. U cijelom svijetu hroničnu bol trpi 20 – 30% ljudi. Zbog toga je hronična bol veliki zdravstveni, ekonomski i socijalni problem. Uzroci hroničnog bola mogu biti hronični patološki događaji u somatskim strukturama i organima ili hronični poremećaji u dijelu perifernog ili centralnog nervnog sistema ili oboje.

Kod hroničnog bola se broj nadraženih receptora vremenom povećava jer se stalno aktiviraju novi receptori. Takođe i prag za aktivaciju receptora se smanjuje, tj. bol se javlja mnogo lakše, tako da se u krajnjem slučaju receptori mogu i spontano aktivirati i poslati svoje električne signale koji se u mozgu pretvaraju u osjećaj bola.

Intermitentna bol

To je bol koja se javlja povremeno, sa prekidima, vrlo je jaka i najčešće uzrokovana intestinalnom (crijevnom) opstipacijom i urogenitalnim spazmima.

Visceralna bol

Visceralna bol nastaje zbog povrede ili oštećenja unutrašnjih organa koje inervira simpatički nervni sistem. Ti podražaji najčešće se manifestiraju kao distenzija, kontrakcija, ishemija, hemijska stimulacija, torzija, nekroza itd. Kontinuirana visceralna bol je bol organa.

Ova bol je slabo lokalizovana, difuzna, često prenesena, neugodna, praćena znacima nadražaja simpatikusa. Ponekad se visceralna bol javlja sa znacima koji govore da preovladava tonus parasimptikusa. Kad su nadražene obje komponente vegetativnog nervnog sistema uz ukljućenje limbičkog sistema pojavljuje se psihogeni nemir, depresivna stanja, abnormalno pacijentovo ponašanje uz smanjeno podnošenje bola, poremećaj sna, povećana podražljivost srca i poremećaj apetita.

Parijetalna bol

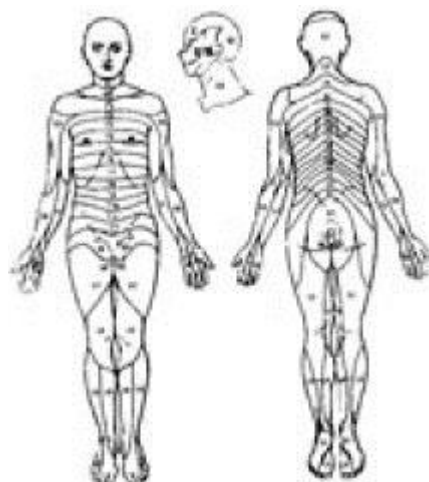
Parijetalna bol nastaje kao posljedica oštećenja unutrašnjih organa koja zahvataju i serozne ovojnice (parijetalni dio peritoneuma, pleure i perikarda). Ova bol je obično oštra, ima svojstva žarenja, a ponekad ima i karakter muklog bola, naročito kada je nadražaj bio difuzan. Na bol je vrlo osjetljiva ovojnica jetre, zatim bronhi i parijetalna pleura, dok su jetreni parenhim i alveole neosjetljive.

Prenesena bol

To je bol koji nastaje usljed stimulacije perifernih ili centralnih vlakana na putu za bol. *Prenesena bol (referred pain)* je ona koja se pojavljuje na površini tijela koja nije oštećena, a javlja se u slučaju bolesti simpatički inerviranih visceralnih (unutarnjih) struktura. Osjeća se u dijelu tijela koji je udaljen od mjesta oštećenja tkiva. Bol koja je nastala u unutrašnjem organu, prenosi se na površinu tijela koja ne odgovara topografskom položaju tog organa. Smatra se da je posljedica podražaja centralnih aferentnih niti u stražnjem rogu leđne moždine zbog njihove konvergencije s kožnim nociceptorima, koji dio bolnog podražaja

prenose na kožu. Prenesena bol može biti i posljedica konvergencije impulsa iz unutrašnjih organa i kože na nivou talamusa. Gdje će se odraziti visceralna bol ovisi o segmentu iz kojeg je taj organ potekao u embrionalnom razvoju. Može biti površna ili duboka, loše se lokalizira, često je iradirajuća (širi se) i znatno udaljena od izvora bolnog podražaja (prenesena bol). Primjer za prenesenu bol je bol u lijevom ramenu i ruci kod angine pectoris.

Poznavanje ovoga patofiziološkog mehanizma može poslužiti kod postavljanja dijagnoze bolesti unutrašnjih organa. Projekciona polja visceralnog bola na površini tijela zovu se još i Headove zone (Sir Henry Head 1861-1940) Gotovo svaki organ ima svoju bolnu projekciju na trupu i te zone, dermatomi, ma koliko bile relativno ne jasno ograničene, su karakteristične i po njima se može naslutiti koji je od unutrašnjih organa ugrožen.



Slika 5. Segmentalna projekcija korjenova leđne moždine na površini tijela (dermatomi)

Tabela 2. Prenesena bol iz unutarnjih organa na kožu

PRENESENA BOL		
ORGAN	SEGMENT	REGIJA NA TIJELU
srce	C7-Th 1-5	Th 3, 4, lijeva strana grudnog koša
jednjak	Th 5-6	iza prsne kosti
želudac	Th 6-10	Th 8, lijeva strana grudnog koša
jetra + žuč	Th 6-10	desno, između prsne kosti i kralježnice
gušterača	Th 6-10	pojasasto prema lijevo
tanko crijevo	Th 6-10	Th 10, oko pupka
debelo crijevo	Th 11-12	Th 11, donji dio trbuha
bubreg + mokračovid	Th 10-L2	sijeva u prepone
mokraćni mjehur	Th11+L2	oko simfize

Neke posebne vrste bola

Bol u grudima se javlja kod poremećaja bilo kojeg organa u grudima ili gornjeg dijela abdomena. Bol u grudima je glavni simptom bolesti srca, želuca, jednjaka, pluća, dojki, kože, mišića i nervnih vlakana. Bolovi u grudima se mogu pojaviti i kod psihičkih poremećaja, praćenih strahom, panikom i depresijom.

Kardijalni bol: Srčana bol je poseban oblik prenesenog i parijetalnog bola. Javlja se iz područja koje je ishemično zbog koronarne ateroskleroze, spazma, tromboze koronarnih krvnih žila itd. Angina pectoris je klinički izraz za bol uzrokovanu ishemijom miokarda. Bol u

vidu pritiska u grudima širi se prema lijevom ramenu, duž lijeve ruke do prstiju, donju vilicu, dijelove vrata, dijelove leđa, rame ili epigastrijum. Po intenzitetu bol varira od blagih do vrlo intenzivnih, poput gnječenja, drobljenja, sa osjećajem uništenja a ponekad ih pacijenti opisuju i kao ubod nožem. Bol obično traje 1-5 minuta.

Pleuralna bol: Pleuralna bol se najčešće javlja u sklopu pleuritisa. Pleuritis nastaje iz više razloga: kao posljedica bolesti plućnog parenhima (upala pluća, infarkt pluća itd.), ulazak infektivnog agensa u pleuralni prostor, povreda parijetalne pleure, infiltracija tumorskim masama itd...Najčešće se javlja iznenadni, intenzivan, probadajući bol. Bol se pojačava pri kašlju i prilikom disanja.

Bol iz drugih visceralnih organa

Bol iz jednjaka prenosi se prema ždrijelu, donjem dijelu vrata, ruci ili u sredini grudi počevši od gornjeg ruba sternuma do približno donjeg ruba srca. Javlja se kao osjećaj retrosternalnog bola koja zrači prema vratu, ždrijelu ili nekada u lice, a javlja se osjećaj paljenja.

Želučana bol odražava se na prednjoj strani grudi, iznad srca ili nešto niže. Ova bol ima svojstvo žarenja.

Prenesena bol iz **žučnih kanala i žučnog mjehura** lokalizira se ispod desnog rebarnog luka ili u srednjem epigastriju. Bol može biti grčevita ili u obliku žarenja, praćen mukom gašenjem i često povraćanjem.

Bubrežna bol se javlja u kostovertebralnom uglu ili slabinskom predjelu. Po karakteru je najčešće tupi bol i često iradira duž ivice rebara prema pupku.

Glavobolja

Glavobolja je pojava bolnih senzacija u području lobanje, lica i potiljačnom dijelu. Uzroci glavobolje su brojni, od psihogenih faktora do tumora. Glavobolja (Cephalea) spada u prenesenu i parijetalnu bol. Glavobolja je čest je pratilac drugih bolesti organizma. Oko 15-20% ljudi pati od vrlo jakih glavobolja i to je poslije zubobolje.

Funkcijske glavobolje predstavljaju bolna stanja u kojima nema nikakvog organskog oštećenja ni u mozgu ni drugdje. Najčešće ih dijelimo na vaskularne (migrena), neuralgijske (idiopatska neuralgija troglavoga živca), miogene (cervikalne), psihogene i kombinirane glavobolje.

Migrena je čest porodični poremećaj koji se karakteriše periodičnom pojavom glavobolje pulsog karaktera, češće jednostrano. Često počinje u djetinjstvu dugo traje a napadi se vremenom razrjeđuju. Migrena pogađa 4-6% muških a 13-18% ženskih osoba. U pacijentica ti napadi se često javljaju u premenstrualnom i perimenstrualnom periodu, prestaju za vrijeme trudnoće a nekada se pogoršavaju u postmenopauznom periodu. Migrena spada u funkcijske glavobolje čija se prava etiopatogeneza još ne zna. Zna se da uzbuđenje i napetost uzrokuju refleksni spazam moždanih arterija i arteriola uz ishemiju nekih dijelova mozga, što izaziva početne simptome. Nakon toga nastaje vazodilatacija krvnih žila uz pojavu bola koja se prenosi na vanlubanjske arterije.

Migrenu mogu izazvati različiti unutrašnji (kolebanje arterijskog tlaka i menstruacija) ili vanjski (čokolada, sir, alkohol i citratni sokovi) faktori. Bol se

obično pojavljuje fronto-temporalno ili u dubini oka. Može zahvatiti pola glave a ponekad cijelu glavu i vrat. Ovisno o tome koji su dijelovi mozga zahvaćeni patofiziološkim mehanizmom, praćena je mučninom, povraćanjem, vrtoglavicom, blijedoćom, šumovima u ušima i smetnjama u govoru.

Vizuelno-analogni skala (VAS)

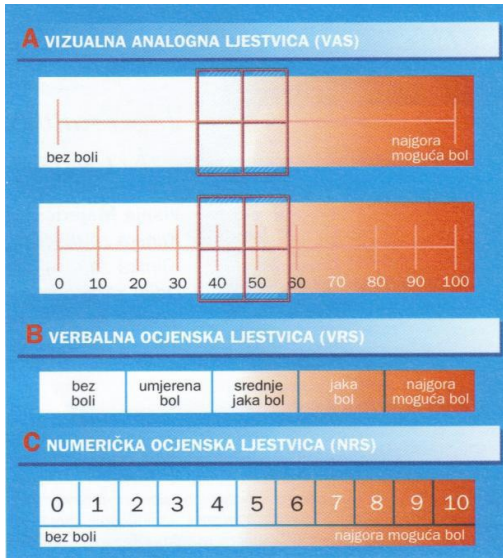
VAS skala se sastoji od jedne linije dužine 10 cm koja je na početku obilježena sa "0" (bez bola), a na kraju sa "10" (maksimalni bol).

Od bolesnika se traži da označi mjesto koje po njegovoj procjeni odgovara jačini njegovog doživljaja bola, a na milimetarskoj ljestvici s druge strane očita se brojčano VAS score.

Skala verbalne procjene (engl. Verbal Rating Scale- VRS) koja ima pet stupnjeva:

- 1 - ne boli,
- 2 - malo boli
- 3 - srednje boli
- 4 - jako boli i
- 5 - neizdrživo boli.

Skala numeričke procjene (engl. Numerical Rating Scale - NRS) - pacijent na osnovu brojeva od 0 do 10 određuje jačinu bola.



Slika 6. Ocjenska skala bola

Za djecu ispod 6 godina, osobe sa psihijatriskim poremećajima i osobe koje imaju smetnje govora koristimo tzv. "Smile" skalu. "Smile" skala umjesto numeričkih oznaka ima predstavljene crteže koji oslikavaju bolno stanje pacijenta. Svaki crtež se može prevesti na numeričku vrijednost i na taj način doći do kvantifikacije bola.

Pravac VAS skale treba da odgovara pravcu pisanja. U zapadnom svetu to je sa lijeva na desno, a kod Kineza to je vertikalna linija odozgo na dole.

Najpouzdanija skala je onda kada su samo obilježeni početak skale i kraj skale ("0"- "10"), a na toj liniji pacijent obilježava rastojanje koje odražava njegov bol. To rastojanje se mjeri u milimetrima. Objektivizacija se postiže i kroz dužinu osnovne linije. Ukoliko je linija duža to je objektivizacija bola veća. Skale od 1-5 su manje pouzdane.

Individualne greške na VAS skali, na osnovu statističkog praćenja, su od 2-7% .

Upoređivanja VAS skale sa VRS i NRS skalama su pokazala da postoji usaglašenost na nivou od 77-99% [8].

LITERATURA

1. Božičević D. Bol. – Neurologija, 2. izd. Zagreb: AG Matoš 1997: 116 – 138.
2. Božičević D. Bol – opći dio. U: Barac B. i sur. Neurologija. Zagreb: 1992.
3. Guyton A, Hall J, Medicinska fiziologija, deseto izdanje, Savremena administracija, Beograd, 2003.
4. Bushnell CM, M ved. Marchaud S, Tremblay N, Dubcan G. electrical stimulation of peripheral and central pathways for the relief of musculoskeletal pain. Can J Physiol Pharmacol 1991; 69: 697 – 703.
4. Varagić VM, Milošević MP, Farmakologija, 21., prerađeno i dopunjeno izdanje. Beograd, Elit medica, 2007.
5. Bushnell CM, M ved. Marchaud S, Tremblay N, Dubcan G. electrical stimulation of peripheral and central pathways for the relief of musculoskeletal pain. Can J Physiol Pharmacol 1991; 69: 697 – 703.
6. Petz, B (1992.) : Psihologijski rječnik, Zagreb, Prosvjeta.
7. Stjepan Gamulin, Matko Marušić, Zdenko Kovač i sar Patofiziologija 7 izdanje Medicinska naklada Zagreb god 2011 ISBN 978-953-176-492-6
8. Rang HD, Dale MM, Ritter JM, Moore PK, (2005), Farmakologija, peto izdanje. Beograd, Datastatus.
9. Weiner RS. Pain management. Boca Raton: St Lucas Press, 1998: 3 – 15.
10. Ferrante MF, Vadeboncouer TR. Postoperative pain management. New York: Churchill – Livingstone, 1993: 17 – 68.
11. Poeck K. Neurologija. Zagreb; Školska knjiga 1994.
12. Keros P, Božičević D, Stipić I, Kelović Z. Sustav provođenja boli. U: Okrugli stol o bolu. Zadar: Krka 1982: 7 – 17.
13. Krmpotić – Nemanić J. Anatomija čovjeka. Zagreb: Jumena 1991

14. Gebhart GF. Research in pain. Current opinion in neurology and neurosurgery 1990; 3: 255 – 261.
15. Kaye (ed). Essential neurosurgery. New York: Churchill Livingstone 1991.
16. Rosenov D. Physiology of pain. U: Palmer N (ed). Neurosurgery 96. New York, Edinbrough: Churchill Livingstone 1996; 825 – 830.
17. Melzac R. Central pain syndromes and theories of pain. In: Casey KL. (Ed.) Pain and central nervous system disease. Raven Press, New York, 1991: 59 – 64.
18. Casey K. Pain in central nervous system disease: a summary and overview. New York: Raven Press 1991.
19. Merskey H, Boyduk N. Classification of chronic pain, 2nd ed. International Association for Study of Pain 1994.
20. Koyama T. A possible neurophysiological basis for psychological pain. Med Hypotheses 1998; 51 (5):439 – 440
21. Bonica JJ. The management of pain. Malvern: Lea and Fabiger, 1990: 1 – 208.
22. Weiner RS. Pain management. Boca Raton: St Lucas Press, 1998: 3 – 15.
23. Bulat M. Farmakologija analgetika. Medicus. Višestrani pristup boli. Vol. 8. br. 1. Zagreb, 1999.
24. Bonica JJ. Cancer pain. U: The management of pain, Lea Febiger, Pennsylvania 1990; 1: 400 – 460.
25. Sukiennik AW, Kream RM. N-methyl-d-aspartate receptor and pain. Current Opinion in Anesthesiology 1995; 8:445 – 449.

Posttraumatski bol

Jasna Jevđić

Bol nakon traume ima protektivnu ulogu, kao i odgovor organizma na traumu koji je kompenzatorni i za cilj ima vraćanje homeostaze i zacjeljenje traume. Međutim, kada je ovaj fiziološki odgovor pretjeran, odnosno kada se bol ne liječi, može doći do usporenja procesa izlječenja, komplikacija, pa i smrti organizma. Uprkos značajnom napretku u razumjevanju patofiziologije bola i poboljšanom terapijskom pristupu, značajan broj traumatizovanih bolesnika i dalje trpi bol. Teško traumatizovani bolesnici su često nesvjesni, intoksicirani ili alkoholisani, intubirani, na mehaničkoj ventilaciji, sedirani ili čak relaksirani što onemogućava komunikaciju i adekvatnu procjenu bola. Mali broj pacijenata ne osjeća bola odmah nakon traume, zbog oslobađanja kateholamina i β -endorfina, ali je to nepouzdan i kratkotrajan efekat. Adekvatnu analgeziju treba kod svih traumatizovanih primjeniti odmah nakon inicijalne resuscitacije i stabilizacije vitalnih parametara. Terapija bola se kod traumatizovanih bolesnika ne primjenjuje samo u slučaju hemodinamske nestabilnosti, respiratorne depresije i duboke kome.

Procjena bola i efekata primjenjene terapije kod traumatizovanih pacijenata se ne sprovodi svuda rutinski. Bol je kompleksna pojava i predstavlja subjektivni doživljaj uslovljen emocionalnim i psihološkim profilom i usvojenim etičkim normama ponašanja svakog pojedinca. Iako nakon traume

procjena bola može biti otežana, intenzitet bola treba rutinski mjeriti i liječiti prema preporučenim protokolima liječenja traumatskog bola.

Patofiziologija traumatskog bola, hronični bol nakon traume

Razumijevanje patofiziologije traumatskog bola je bitno za planiranje adekvatne terapije bola. Trauma dovodi do značajnih kompenzatornih promena u funkciji gotovo svih sistema organa aktiviranjem neurohumoralnog odgovora organizma na stres. Aktiviranjem simpatičkog nervnog sistema luče se aderenalin i noradrenalin koji dovode do porasta krvnog pritiska, srčane frekvence, povećanja kontraktilnosti miokarda i minutne ventilacije. Dolazi do pojačanog lučenja kortizola iz kore nadbubrežne žlijezde što doprinosi obnavljanju cirkulatornog volumena i obezbjeđuje energetske materije za funkcionisanje vitalnih organa, procesima glukoneogeneze, lipolize, katabolizma proteina. Dolazi do razvoja insulinske rezistencije i retencije natrijuma.

Bol, sam za sebe, nezavisno od traume, dovodi do aktivacije simpatičkog nervnog sistema, a nociceptivni stimulusi aferentnim signalima preko talamusa, dovode do aktivacije hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine. Bol direktnom nervnom stimulacijom dovodi

do lučenja katecholamina iz srži nadbubrega. Neposredni efekti bola, su hiperglikemija, lipoliza, razgradnja proteina, povećanje nivoa katecholamina i antidiuretskog hormona, imunosupresija i stanje hiperkoagulabilnosti. Klinički ovo se manifestuje kao hipertenzija, tahikardija, smanjen gastro-intestinalni motilitet, retencija soli i vode, smanjenje vitalnog kapaciteta pluća, hipoksija, i predstavlja faktor rizika za trombozu dubokih vena, plućni embolizam, infekciju, sepsu.

Tokom traume može doći do opsežnog oštećenja tkiva, što povećava rizik nastanka hroničnog post-traumatskog bola. Hroničan bol nakon zacjeljenja povreda može biti rezultat oštećenja odnosno kompresije nerava ili vazomotornih promjena što za posljedicu može imati pojavu refleksne simpatičke distrofije ili do kauzalije. Osim anatomskih oštećenja i neadekvatno tretiran akutni bol nakon traume može značajno doprinijeti pojavi hroničnog bola. Ponavljane bolne stimulacije visokog intenziteta mogu promijeniti centralnu obradu aferentnih bolnih impulsa, pojačavanjem neuronske aktivnosti dorzalnog roga kičmene moždine i povećanjem neposredne ekspresije gena što indukuje pozitivan ciklus povratne sprege i dovodi do pojave bola na lak dodir (alodinija). Senzitivizacija kičmene moždine dovodi do osjetljivosti u širokom području oko ozljede-sekundarna hiperalgezija, što ometa pokretanje i rehabilitaciju. Postoje značajni dokazi koji govore u prilog genetskoj (nasljednoj) predizpoziciji za neuropatski bol. Osjetljivi ljudi mogu biti predisponirani za razvoj hroničnog bola pogotovo u prisustvu nadekvatno tretiranog akutnog bola gde spinalni mehanizmi učestvuju u razvoju

„memorije“ za bol. Pojava hroničnog bola nakon traume produžava hospitalizaciju, dovodi do čestih rehospitalizacija i potrebe za ambulantnim liječenjem, značajno povećava ukupne troškove liječenja. Hronični bol može uzrokovati psihičke probleme, postraumatski stres poremećaj, zavisnost od lijekova, insomniju, čak i suicid.

Fiziologija bola

Receptori za bol (nocioceptivni receptori) se nalaze u koži, podkožnom tkivu, zidovima arterija, viscerama, periostu, zglobnim površinama, mišićima i fascijama. Dublja tkiva imaju relativno manje receptora, i zbog toga je lokalizacija bola u njima otežana. Percepcija bola započinje u nervnim vlaknima. Gustina nervnih vlakana je u različitim regionima tijela različita (npr, velika gustina postoji u jagodicama prstiju, usnama- velika senzitivnost, a manja u koži leđa, unutrašnjim organima). Svaki od nervnih završetaka predstavlja receptor koji reaguje na mehaničke, termičke i hemijske stimuluse i njihov nadražaj u zavisnosti od intenziteta nadražaja izaziva osjećaj toplote, dodira, pritiska ili bola.

Oštećenje tkiva izaziva oslobađanje inflamatornih medijatora, kao što su serotonin, histamin, bradikinin, leukotrieni, i drugi koji stimulišu nocioceptivne receptore. Smatra se da djeystvom ovih medijatora nastaje bol zapaljenja u oštećenim tkivima. Bolni nadražaj se prenosi aferentnim neuronima (A δ i C nervna vlakna) u kičmenu moždinu i moždano stablo. Tokom traumatizovanja tkiva stimulisani su mehanoreceptori visokog praga i A δ

mijelinizovana vlakna brzo prenose nervni stimulus (5-30m/sek). Ovo je bolni osjećaj koji se prvo javlja, tzv. „prvi bol“-oštar, probadajući, dobro lokalizovan bol, koji traje koliko traje i akutni bolni nadražaj. Intenzivni mehanički, termalni i hemijski nadražaji aktiviraju polimodalne nociceptore. Preko C- vlakna koja su tanja, nemijelinizirana vlakna, nervni impuls se sprovodi 10 puta sporije i izaziva osjećaj tupog, palećeg, tištećeg, u jačini rastućeg difuznog bola čiji je intenzitet i lokalizaciju teže definisati. Ovaj tzv. „drugi bol“ je povezan sa motivaciono-afektivnim aspektom bola i dominantan je u hroničnom i visceralnom bolu.

Somatski bol se javlja kod povrede kostiju, tetiva, krvnih sudova i nerava. Obično je dobro lokalizovan i opisuje se kao oštar, probadajući, pulsirajući, neprekidni bol (npr. prijelom kostiju). *Visceralni bol* potiče iz unutrašnjih organa i tjelesnih šupljina. Obično je dužeg trajanja od somatskog bola, teško se lokalizuje, često se prezentuje kao preneseni bol, koji se lokalizuje na mestu koje nije u vezi sa mjestom gdje se nalazi oštećenje (npr. kod miokardne ishemije dugotrajan bol u ruci ili donjoj vilici).

Normalno većina nociceptora je uspavana. Inflamacija senzitivise ovu veliku grupu receptora, i oni postaju mnogo osjetljiviji na stimulaciju (hiperalgezija). Hiperalgezija može biti primarna (odnosi se na senzitivaciju neurona na mjestu povrede) i sekundarna (javlja se na mjestima koja su udaljena od mjesta povrede). *Sekundarna hiperalgezija i alodinja* - doživljaj bola na djejestvo nadražaja koji normalno ne izaziva bol, koji se javljaju oko mjesta povredivanja, dovode do toga da mjesto povrede i okolne zone budu izuzete iz

normalne upotrebe i tako zaštićene, što olakšava obezboljavanje i ubrzava ozdravljenje.

Prijenos bolnog nadražaja ide preko aferentnih neurona koji se nalaze u zadnjim rogovima kičmene moždine. Oni u kičmenoj moždini prave sinapsu sa sekundarnim aferentnim neuronom koji prelazi na suprotnu (kontralateralnu) stranu kičmene moždine. Bol se potom prenosi spinalnolaminičkim putem, preko medule, ponsa i srednjeg mozga do talamusa i talamokortikalnim neuronom do kore mozga.

Spinalni refleksi mogu pojačati osjećaj bola nakon povredivanja. Izazivanjem motornih refleksa dolazi do mišićnog spazma, koji dovodi do lokalnih metaboličkih promjena i tako se pojačava bol. Poslije imobilizacije prijeloma zbog toga dolazi do značajnog smanjenja intenziteta bola.

Prijenos bolnih nadražaja sa „periferije“ do kore mozga zavisi od integrativnih procesa u kičmenoj moždini, moždanom stablu, somatosenzornoj kori, prefrontalnom i limbičkom afektivnom regionu, čija aktivacija generise doživljaj bola, odnosno dolazi do modulacije bola. Transmisija bolnog signala je rezultat ravnoteže između ekscitatornih uzlaznih i silaznih inhibitornih puteva.

Osnovni principi liječenja post-traumatskog bola

Za uspješnu kontrolu post-traumatskog bola, osim terapije bola koji nastaje zbog traume, neophodno je obezbjediti dodatnu analgeziju tokom dijagnostičkih i terapijskih procedura, kao i tokom pokretanja i rehabilitacije

povrijeđenog. U liječenju bola treba imati multidisciplinarni pristup i poštovati princip tri P (Psychological, Physical, Pharmacological).

Psihološki tretman bola

Anksioznost snižava prag bola, i pojačava odgovor organizma na bolni nadražaj. Suprotno, osjećanje sigurnosti i povjerenja ima inhibitorni efekat, odnosno umanjuje subjektivni osjećaj bola. Individualni doživljaj jačine bola takođe zavisi od okolnosti povređivanja. Ukoliko su povrede zadobijene tokom opasnih, ekstremno stresnih akcidenata, npr. bježanje iz zapaljene zgrade bol od strane povrijeđenog može biti ignorisan, odnosno povrijeđeni ne osjeća bol i obrnuto.

Predhodna bolna iskustva modifikuju senzitivne puteve za bol, kreirajući pamćenje za bolno iskustvo, i tako mijenjaju ponašanje pacijenta. Ponovljeno izlaganje bolnim nadražajima snižava prag boli, i povećava senzitivnost pacijenta. Kada su nociceptori jednom senzitivisani, dovoljan je mali bolni podražaj da izazove pojačan doživljaj bola, odnosno dolazi do pojave hiperalgezije. Rana adekvatna terapija bola, preveniraće pojavu hiperalgezije. Individualna reakcija pacijenta na bol zavisi i od kulturološkog naslijeđa i vaspitanja. Stoičko ponašanje kod npr. populacije starijih ljudi, dovodi do toga da se oni ne žale na bol. Osim toga kod starije populacije su gotovo uvijek prisutni i komorbiditeti, tako da stariji ljudi svakodnevno žive sa izvjesnim stepenom bola i doživljavaju ga kao neizbježnog pratioca bolesti i procesa starenja. Postoji i sasvim suprotno ponašanje, što treba imati u vidu kada se ispituje intenzitet bola. Ciljevi

psihološkog tretmana su da se smanji anksioznost bolesnika. Svjesni povrijeđeni pacijenti su uplašeni zbog događaja koji je doveo do povrede, zabrinuti zbog posljedica povređivanja po njihovo zdravlje, strepe zbog ispitivanja, procedura i hirurških intervencija koje mogu biti neophodne tokom liječenja zadobijenih povreda. Potrebno je zadobiti povjerenje pacijenta, objasniti svrsishodnost i opravdanost svake planirane procedure. Razgovor može imati isti efekat kao farmakološka terapija. Prisustvo rođaka ili prijatelja takođe može imati umirujući efekat na pacijenta. Prisustvo roditelja uz povrijeđeno dijete se može smatrati obaveznim. Djeca koja su uplašena i osjećaju nepovjerenje prema zdravstvenim radnicima pokazuju pretjeranu reakciju na bol. Takođe treba obezbjediti miran i prijatan ambijent: tiho i mirno okruženje djeluje umirujuće na pacijenta i smanjuje njegovu anksioznost. Ako je pacijent u teškom stanju, o tome pred njim ne treba diskutovati sa kolegama, ukoliko pacijent predhodno o svom stanju nije obavješten.

Fizikalni tretman bola

Doprinosi umanjenu bola i smanjuje potrebu za farmakološkom terapijom. Stabilizacija preloma, odnosno stavljanje udloga ne samo da efikasno umanjuje bol, već značajno smanjuje krvavljenje koje uzrokuju prijelomi, smanjuje rizik od neurovaskularnog oštećenja, inflamacije tkiva i masne embolije. Površno hlađenje kod povrede zglobova ekstremiteta smanjuje otok i bol. Led ne treba stavljati direktno na kožu. Previjanje rana kod npr. površnih opekotina koje su veoma bolne i izrazito osjetljive na dodir, pa čak i na strujanje vazduha, značajno umanjuje bol i sprečava kontaminaciju. Spinalne daske čim uslovi dozvole treba zamjeniti

mekšim podlogama, što će umanjiti bol i smanjiti rizik oštećenja kože na mjestima pritiska. Traumatizovani bolesnici su uglavnom hipotermični pri prijemu u bolnicu i drhte da bi nadoknadili unutrašnju tjelesnu toplotu. Drhtanje pojačava intenzitet bola i potrebno je što prije utopiti bolesnika. Iako je često neophodno potpuno skinuti odeću sa povrijeđenog pacijenta radi detaljnog pregleda, ovo treba da traje što kraće, da bi rashlađivanje pacijenta bilo što manje.

Farmakološka terapija bola

Farmakološka sredstva su najefikasnije sredstvo u terapiji post-traumatskog bola. Osnovni princip terapije bola je eskalacija korak po korak u administriranju analgetika. Ove „analgezijske lestvice“ počinju sa jednostavnim analgeticima kao što je paracetamol, zatim dolaze ne-steroidni anti-inflamatorni lekovi (NSAID) i najzad opioidi ako je neophodno. Različiti analgetici imaju različit mehanizam dejstva, djeluju sinergistički i njihovim kombinovanjem se smanjuje ukupna potrebna doza svakog od njih pojedinačno, a samim tim smanjuju se i njihova neželjena dejstva. Međutim kod traumatizovanog pacijenta koji trpi jake bolove ovakav uobičajeni pristup nije adekvatan. Teško povrijeđenom pacijentu odmah treba dati jak opioidni analgetik, a kada je bol jednom kontrolisan, mogu se dodavati analgetici iz drugih grupa, da bi se smanjile potrebne doze opioida. Dakle, kod traumatizovanih krećemo od vrha analgezijskih lestvica i silazimo nadole, umesto da se penjemo uz njih kako je to uobičajeno.

Osnovne principe terapije bola poštujemo i u terapiji bola kod povrijeđenih pacijenata:

- *Bol je bolje liječiti ranije nego kasnije*
- *„Bol rađa bol“*, zbog periferne i centralne neuromodulacije koja se javlja tokom produžene bolne stimulacije kod neadekvatno liječenog post-traumatskog bola. Rano liječenje bola smanjuje ukupnu potrebu za analgeticima i povećava zadovoljstvo pacijenta. Izbjegavanje perioda neadekvatne analgezije je značajno jer tako ne dolazi do up-regulacije receptora za bol, što olakšava terapiju.
- *Opioidi su osnovni lijekovi u terapiji akutnog intenzivnog bola*

Dobra analgezija sa brzim početkom dejstva se najjednostavnije postiže intravenskom primjenom i titriranjem doze opioida. Nijedna druga grupa analgetika nema ovakve analgezijske potencijale i zbog toga opioidi predstavljaju zlatan standard u post-traumatskoj analgeziji. Međutim, brojne studije pokazuju da je analgezija kod traumatizovanih pacijenata nedovoljna. Glavni razlog za to je prenaplašen strah od neželjenih efekata opioida, posebno od respiratorne depresije.

Neželjeni efekti opioida:

- **Muka.** Može biti naglašena zbog usporenog pražnjenja želudca koje se javlja kod povrijeđenih pacijenata, nezavisno od primjene opioida.
- **Respiratorna depresija.** Na postojanje respiratorne depresije može da ukaže značajno smanjenje respiratorne frekvence. Adekvatna analgezija uglavnom dovodi do smirivanja disanja i bolesnik nije tahipnoičan. Kada postoji sumnja u pogledu dejstva opioida na CNS i respiratorni centar, treba uraditi gasne analize

arterijske krvi. Niske vrijednosti pCO₂ kod svjesnih pacijenata su posljedica hiperventilacije usljed prisustva bola i straha. Hiperkarbija ukazuje na hipoventilaciju i moguću respiratornu depresiju. Kod traumatizovanih prvo treba utvrditi da li postoje mehanički uzroci hipoventilacije: pneumotoraks, torakalni kapak. Potom razmotriti da li je uzrok hipoventilacije bol koji se javlja prilikom disanja zbog povreda grudnog koša. U tom slučaju treba primjeniti adekvatnu analgeziju. Najzad, uzrok može biti centralna respiratorna depresija, koja se javlja poslije primjene opioida ili nakon povreda glave. Ukoliko je pacijent svjestan i žali se na bol, on nema depresiju disanja koja može da mu ugrozi život.

- **Sedacija.** Obično je minimalna kod primjene umjerenih doza opioida. Sedacija obično prethodi respiratornoj depresiji. Sedacija i respiratorna depresija se mogu anagonizovati primjenom opioidnih anagonista. Da bi se izvršila reverzija neželjenih dejstava, ali tako da se analgezija i dalje održava, nalokson treba davati frakcionirano. Velike doze naloksona će potpuno anagonizovati dejstvo opioida i pacijent može nakon toga trpiti jake bolove. Ovaj bol nakon reverzije se loše kupira opioidima, pa u tom slučaju u terapiji bola treba primjeniti druge grupe analgetika ili nervne blokove.
- **Hipotenzija** - Može se javiti nakon primjene opioida i rezultat

je vazodilatacije usljed dejstva opioida na simpatički nervni sistem i vazodilatacije usljed oslobađanja histamina. Hipotenzija je najizraženija nakon intravenske primjene morfina. Hipotenzija je najčešće blaga i prolazna, ali može biti izražena kod simpatikusne iscrpljenosti i postojanja hipovolemije. Hipotenziju možemo izbjeći adekvatnom nadoknadom cirkulatornog volumena tečnostima prije primjene opioida i pažljivim titriranjem doze opioida. Kod traumatizovanih pacijenata, bol može maskirati prisustvo hipovolemije, jer izaziva povećanje srčane frekvence i kontraktlnosti miokarda, što omogućava održavanje krvnog pritiska. Zbog toga kod traumatizovanih pacijenata sa normalnim ili niskim krvnim pritiskom, bol se ne smije proglasiti za uzrok tahikardije, već treba razmotriti mogućnost postojanja hipovolemije.

- **Svrab** (zbog oslobađanja histamina) i **retencija urina.** Javljaju se samo kod primjene visokih doza opioida.
- **Opstipacija.** Opioidi, uz imobilizaciju pacijenta i izmjenjeni režim ishrane što je uobičajeno kod traumatizovanih bolesnika, mogu dovesti do konstipacije, abdominalne distenzije, pa i ileusa. Zato je neophodno prilikom administriranja opioida primjenjivati i protokole za stimulaciju crevne peristaltike.
- **Kserostomia** (suha usta)

- **Neurotoksičnost** – kod traumatizovanih pacijenata usljed oštećenja renalne funkcije, dehidracije i elektrolitnih poremećaja češće dolazi do nagomilavanja toksičnih metabolita opioida.

Postoje i neke zablude o efektima opioida koje neopravdano ograničavaju njihovu primenu. Misli se da potpuno suprimiranje bola opioidima može maskirati kliničku sliku. Ovo je neosnovano uvjerenje jer oslobađanje pacijenta teških bolova olakšava klinički pregled, a i saradnja pacijenta tokom pregleda je bolja. Takođe postoji bojazan da mioza koja se javlja kao rezultat centralnog dejstva opioida, može maskirati pojavu pupilarnih abnormalnosti u slučaju intrakranijalne patologije. Naprotiv, unilateralno proširena i fiksirana zjenica je još uočljivija u slučaju mioze druge zjenice. Postoji takođe i strah od pojave zavisnosti. Međutim, zavisnost se ne javlja kod kratkotrajne terapije post-traumatskog bola opioidima.

- *Procjena bola*

Određivanje intenziteta bola nakon traume je ključno za uspješnu terapiju bola. Pri kvantifikovanju bola od koristi su:

- mehanizam povređivanja
- ponašnje pacijenta (izraz lica, pokretljivost)
- fiziološki odgovor na bol (tahikardija, znojenje)
- izjava pacijenta o intenzitetu bola

Promjene u vitalnim znacima su loš indikator bola kod traumatizovanih pacijenata, jer mogu biti rezultat kompenzatornih mehanizama, ili se javljaju kao efekat primjenjenih lijekova. Kod pacijenata sa izmjenjenim stanjem svijesti, agitiranost je najčešći indikator da bol postoji, a uzrokuje je povećano oslobađanje kateholamina.

Alati za procjenu intenziteta bola

Metode procjene intenziteta bola kod traumatizovanog pacijenta u prehospitalnim uslovima ili u Urgentnom centru, treba da budu brze, sigurne i prilagođene različitim situacijama i uzrastima bolesnika.

Verbalne skale bola koriste grupe riječi koje opisuju karakter bola (paleći, pritiskajući, probadajući...) ili njegov intenzitet (blag, umjeren, jak...). Pogodne su za primjenu kod povrijeđenih jer su jednostavne, prilagodljive i kvantifikovanje bola je brzo. Preciznost im se povećava ako se koriste zajedno sa vizuelnim, analognim skalama. Najjednostavnija vizuelna analogna skala se sastoji od linije sa skalom od 0 do 10, gdje 0 predstavlja „nema bola“, a 10 „najgori mogući bol“. Skala je horizontalna, jer vertikalna može ukazivati na nagli nastanak bola, što smanjuje senzitivnost alata. Pacijent na skali markira intenzitet svoga bola. Verbalna analogna skala koristi isti princip, samo pacijenta pitamo koliki je njegov intenzitet bola na skali od 0 do 10.

Za određivanje intenziteta bola kod djece, riječi koje opisuju intenzitet bola treba prilagoditi uzrastu djeteta, koristiti senzorne vizuelne skale ili skale sa slikama, gdje sličice nasmijanog, srećnog,

tužnog, plačljivog lica i dr. služe za brzu orijentaciju o intenzitetu bola kod djeteta. Takođe dijete treba posmatrati tokom vremena i zabilježiti svaku promjenu u ponašanju – npr. odbijanje djeteta da se pomjera ili igra.

Kod intubiranih, sediranih i relaksiranih pacijenata na mehaničkoj ventilaciji u procjeni adekvatnosti sedacije i analgezije može se koristiti određivanje bispektralnog indeksa. Indeks se kreće u rasponu od 0-100. Vrednosti od 45-60 su odgovarajuće za opštu anesteziju, dok adekvatna dubina kontinuirane sedacije za traumatizovanog pacijenta se kreće u rasponu od 75-80.

- *Putevi primjene i doziranje analgetika*

Doziranje analgetika mora da bude individualno, jer na potrebne doze utiče kako intenzitet bola i individualna reakcija pacijenta na bol, tako i prethodna primjena analgetika ili drugih narkotika, doba dana i dr. Pacijenti često očekuju da budu potpuno bez bola, ali to uglavnom nije moguće što kroz razgovor treba objasniti pacijentu. Cilj je obezbjediti adekvatnu analgeziju, povećati komfor pacijenta i izbjeći neželjena dejstva analgetika.

Intravenski put davanja opioida, titriranjem doze, uz brižljivo praćenje fiziološkog odgovora organizma (naročito krvnog pritiska i stanja svijesti), je najsigurniji i najbrži način da se dostigne adekvatna analgezija. Ponavljanje malih doza je najbolji način da se dostigne adekvatna analgezija i izbjegne opasnost predoziranja.

Morfin: Nakon intravenski datog morfina, u odgovarajućoj dozi, većina pacijenata će veoma brzo imati adekvatnu analgeziju, mada je ponekad potrebno 15-

20 min za dostizanje punog analgezijskog efekta morfina. Uobičajena doza se kreće od 4mg (i manje) kod slabih, starih pacijenata, pa do 50 mg kod mladih pacijenata sa tolerancijom na opioide. Najsigurniji način primjene morfina je titriranje doze. Daju se pojedinačne doze od 1-2mg (odnosno 0,015-0,03mg/kg). Kada se daju intravenski opioidi imaju brz početak dejstva, pa sljedeću dozu možemo dati nakon 3-5min. Ovaj interval treba da je duži kod starijih osoba sa usporenom cirkulacijom. Važno je pratiti nivo svijesti, respiratornu frekvencu, frekvencu pulsa i krvni pritisak u 5-minutnim intervalima, najmanje 15 minuta od poslednje doze.

Fentanil ima najmanje hemodinamskih efekata u odnosu na druge opioide i zato može biti lijek izbora u tretiranju bola tokom resuscitacije povrijeđenog pacijenta. Dozama od 50-100 mikrograma za odraslog pacijenta, koja se može ponavljati svakih 5-10min, može se postići adekvatna i sigurna analgezija, tokom 60 min za većinu pacijenata. Kod djece davanjam intranazalno 1-2 mikrograma/kg fentanila možemo postići adekvatnu analgeziju. Morfin, meperidin (petidin), hidromorfin (bolusi 0,5-1mg) imaju analgezijski efekat koji traje duže vrijeme, nego kod primjene fentanila, ali imaju i izraženiji hemodinamski efekat. Osim toga, kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom, izlučivanje produkata metabolizma morfina (morfin-6-glukuronid, koji je još potentniji od morfina) može biti usporeno, pa dolazi do akumulacije ovih aktivnih produkata metabolizma. I fentanil ima svojstvo akumulacije u tzv trećem prostoru- masno tkivo i mišići, nakon duže primjene. U odnosu na alfentanil i sufentanil svojstvo akumulacije je najizraženije kod fentanila. Nakon kontinuirane duže

primjene remifentanila ovaj efekat ne postoji, zbog njegovog izuzetno brzog klirensa, pa mu djelstvo, nakon prestanka kontinuirane infuzije, potpuno izčezava za 3-5 min.

Kodein (metil-morfin) – se metabolizuje u morfin i potom postaje aktivna supstanca. Kod 10% populacije kodein se ne metabolizuje u morfin i zato kod tih osoba ne daje analgezijski efekat. Primjenjuje se oralno ili intramuskularno, jer dat intravenski izaziva značajnu hipotenziju.

Tramadol, buprenorfin, nubain - nemaju prednosti u odnosu na morfin i generalno se ne primjenjuju u terapiji akutnog bola. Pripadaju grupi parcijalnih agonista, pa mogu kompromitovati efikasnost morfina ako se on primjeni nakon njih. Manje su potentni od morfina, imaju slična neželjena dejstva, a skuplji su od morfina.

Intramuskularni put davanja analgetika se ne preporučuje zbog usporene apsorpcije lijeka. Kod traumatizovanih pacijenata usljed loše periferne cirkulacije apsorpcija intramuskularno datih analgetika je nepredvidiva, a i intramuskularna aplikacija je veoma bolna.

Oralni put - nije pogodan kod traumatizovanih jer i u odsustvu muke i povraćanja postoji smanjen motilitet želudca i gastro-staza, kao i smanjen gastrointestinalni protok krvi, što usporava apsorpciju lijeka. Nakon stabilizacije stanja pacijenta, kada on započne oralni unos, oralni put je idealan za kontinuiranu analgeziju, ukoliko je ona potrebna.

Intranazalni put administriranja opioida (nazalni diamorfin) je idealan kod

djece jer se tako izbjegavaju bolne intramuskularne injekcije, a apsorpcija je znatno brža. Odgovarajuća doza za nazalnu primenu diamorfina je 0,1mg/kg koju treba rastvoriti u maloj zapremini (0,1-0,2ml) i raspršiti u obje nozdrve dok dijete leži pod uglom od 45 stepeni.

Pacijent kontrolisana analgezija (PCA-Patient Controlled Analgesia)

Ova metoda je bolja za održavanje analgezije, nego za inicijalno postizanje adekvatne analgezije. Pumpe za PCA omogućavaju pacijentu da dostignuti nivo analgezije održava, tako što sam sebi daje dozu analgetika kada djelstvo prethodno date doze prođe. Nakon davanja dodatne doze analgetika, čiju vrijednost određuje ljekar, postoji Lockout interval - vremenski interval nakon isporučenog bolusa tokom kojeg uređaj neće odgovarati (isporučivati lek) na zahtjev pacijenta

• *Multimodalna analgezija*

Multimodalna analgezija se preporučuje posebno za kontrolu umjerenog bola koji se održava nakon adekvatne kontrole jakog akutnog bola opioidima.

Multimodalna analgezija je farmakološka metoda terapije bola koja podrazumjeva kombinovanje lijekova različitog mehanizma djelstva: opioidi, NSAID, lokalni anestetici, acetaminofen, klonidin itd. Lijekovi se mogu primjenjivati na različite načine (intravenski, intratekalno, periferni nervni blokovi, itd.). Efekti ovakve analgezije su znatno bolji jer lijekovi djeluju aditivno i sinergistički, pa se doza svakog pojedinog lijeka može smanjiti, a time se smanjuju i neželjeni efekti lijekova.

U terapiju post-traumatskog bola, kad god je moguće, uz opioide treba uključiti nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAID) i obezbediti analgeziju putem dva različita sinergistička puta. Svi NSAID kada se daju u ekvipotentnim dozama imaju sličan efekat, pa za većinu pacijenata je pogodan najjeftiniji od njih.

Nesteroidni anti-inflamatorni lekovi su grupa lekova čije se analgetičko dejstvo zasniva na smanjenju produkcije prostaglandina (inhibiraju ciklooksigenazu- COX), koji imaju proinflamatorno i potentno neurosenzitivisuće dejstvo.

Postoje dva tipa COX (ciklooksigenaza): 1. *COX-1*, koja učestvuje u produkciji prostaglandina koji su odgovorni za protekciju gastrične mukoze i agregaciju trombocita; 2. *COX-2*, katalizuje stvaranje prostaglandina prilikom oštećenja tkiva, koji su uključeni u procese inflamacije i bola.

Stariji, nespecifični NSAID (aspirin, ibuprofen) blokiraju oba tipa ciklooksigenaza. Noviji specifični NSAID ne inhibiraju COX-1 (celekoksib, rofekoksib) pa imaju manje neželjenih efekata, ali su neki od njih povučeni iz primjene zbog povećane stope smrtnosti kod pacijenata koji su ih dobijali. Svi NSAID imaju sličan analgetički efekat, a poslije dostizanja svog punog efekta, povećanjem doze se ne povećava analgetički efekat.

Iako su efikasni u kupiranju umjerenog do teškog bola, naročito onog koji nastaje prilikom pokretanja i nakon hirurških incizija, njihova primjena kod teško traumatizovanih pacijenata je ograničena, zbog sporog nastupanja dejstva i neželjenih dejstava koje imaju:

- Antitrombocitni efekat- Inhibiraju produkciju tromboksana, odnosno sprečavaju agregaciju trombocita, pa se prilikom njihove primjene vrijeme krvarenja produžava. Zbog toga nisu pogodni za primjenu neposredno nakon povređivanja kod postojanja krvarenja, što se naročito odnosi na povrede glave.
- Izazivaju peptičke ulceracije usljed sistemskog antiprostaglandinskog delovanja na crijevnu mukozu.
- Renalna disfunkcija - Kod traumatizovanih pacijenata dolazi do aktiviranja sistema renin-angiotenzin-aldosteron, u pokušaju čuvanja intravaskularnog volumena. NSAID eliminišu protektivno vazodilatatorno delovanje prostaglandina pa usljed vazokonstriktornog delovanja angiotenzina uz prisutnu hipovolemiju i hipoperfuziju bubrega mogu da doprinesu daljoj disfunkciji bubrega.

Zbog navedenih neželjenih dejstava ne preporučuje se primjena NSAID u akutnoj fazi traume, prvih 24 časa, a u slučaju da se primjenjuju, njihovu primjenu treba ograničiti na 2-5 dana.

Ketorolak - je NSAID dostupan za intravensku primjenu. Nije efikasniji od ibuprofena, a znatno je skuplji. Pogodan je za kratkotrajnu primjenu (< 3 dana).

Paracetamol je koristan adjuvant u terapiji teškog akutnog bola, jeftin i efikasan, ali se nedovoljno primjenjuje.

• *Analgetike treba davati u određenom vremenskom intervalu tokom akutne*

bolne faze. Ovim se obezbjeđuje kontinuirana analgezija, smanjuju se fluktuacije u koncentraciji analgetika u krvi i povećava efekat analgezije i zadovoljstvo pacijenta. Vrijeme doziranja kod oralnog davanja analgetika zavisi od njihovog farmakološkog profila. Opioidi se intravenski mogu davati kao kontinuirana infuzija ili kao pacijent kontrolisana analgezija.

Druge tehnike analgezije u traumi

Azot-oksidul

Udisanje azot-oksida u smjesi sa 50% kiseonikom, preko maske, ima isti analgezijski efekat, kao 15 mg morfina. Ne treba ga primjenjivati kod pacijenata koji imaju pneumotoraks, zbog mogućeg širenja gasa u zatvorenom prostoru. Takođe azot-oksid može izazvati značajnu muku i povraćanje.

Ketamin

Ketamin je potentan intravenski anestetik koji poseduje i značajno analgezijsko dejstvo. Njegovo analgezijsko dejstvo znatno nadmašuje analgezijsko dejstvo morfina, a uz to djeluje znatno brže, pa se koristi za kontrolu najjačeg bola. Iako se uglavnom preporučuje u ekstremnim situacijama, može se koristiti u svakoj prilici gdje je potrebna kontrola akutnog bola. Ne primjenjuje se rutinski zbog svojih neželjenih dejstava, kao što su pojačana salivacija i delirijum pri buđenju. Pri adekvatnoj primjeni ketamina (uz atropin, odnosno midazolam) ovi neželjeni efekti se mogu izbjeći. Delirijum pri buđenju se češće javlja kod ponavljanja doza ketamina, uglavnom kod mlađih odraslih osoba, i može se ograničiti istovremenom

primjenom benzodiazepina (1-2mg midazolama i.v. ili diazepam 2-5mg i.v., čije se doze mogu ponavljati ako je potrebno).

Može se primjeniti i intramuskularno, i onda ima znatno duže trajanje dejstva. Za obezbjeđenje analgezije prilikom izvođenja bolnih procedura kod djece, može se primjeniti ketamin intranazalno u dozi od 5-6 mg/kg.

U većim dozama ketamin ima anestetička svojstva. Za razliku od drugih anestetika nema depresivne efekte na respiratorni i kardiovaskularni sistem, ali ga u anestetičkim dozama smiju ordinirati samo osobe obučene za uspostavljanje disajnog puta. Doze od 2-3 mg date intravenski obezbjeđuju anesteziju tokom nekoliko minuta. U ekstremnim situacijama za opštu anesteziju ketamin se može primjeniti i intramuskularno u dozi od 10mg/kg, ali mu je u slučaju poremećene periferne perfuzije dejstvo nepredvidivo.

Lokalne anestezijske tehnike

Veliki broj nervnih blokova se može se primjeniti kod traumatizovanog pacijenta, ali u praksi se najviše primjenjuju interkostalni nervni blok, femoralni nervni blok i epiduralna kontinuirana analgezija.

Fraktura rebra izaziva intenzivne bolove i onemogućava kašalj i duboko disanje, što uzrokuje neadekvatnost plućne funkcije i zastoju pneumoniju. Adekvatna analgezija kod ovih pacijenata se postiže parenteralno datim opioidima, ali se može postići i kontinuiranom epiduralnom analgezijom pri čemu se mogu aplikovati opioidi i lokalni

anestetiци (lidokain ili bupivakain) zajedno ili pojedinačno. Ova metoda omogućava dobru kontrolu bola i primjenu znatno manjih doza lekova u odnosu na doze koje su potrebne kada se lijekovi administriraju sistemski. Dužina terapije zavisi od kliničkog odgovora, ali se kateteri uglavnom uklanjaju nakon 3-5 dana. Većina pacijenata nakon 48h prelazi na sistemsko aplikovanje analgetika.

Interkostalni nervni blok - pojedinačni interkostalni nervni blokovi su pogodni kod prijeloma manjeg broja rebara (do tri), pri čemu se aplikuje po 3-4 ml 0,5% bupivakaina (sa ili bez adrenalina). Ova tehnika nosi dva glavna rizika: ispoljavanje toksičnih efekata lokalnog anestetiка (jer može biti potrebno davanje velikih količina anestetiка, a apsorpcija sa ovog mjesta u sistemsku cirkulaciju je brza) i pneumotoraks.

Pleuralno administriranje lokalnog anestetiка – davanje 10-15 ml 0,5% ili 0,25% bupivakaina obezbjeđuje dobru analgeziju tokom 6-12 časova. Anestetik se može instilirati i preko grudnog drena, nakon čega treba klemovati dren tokom 20-30 min i tako omogućiti kontakt anestetiка sa pleurom, što u inicijalnoj fazi od povređivanja često nije moguće. Češće se kateteri plasiraju u ekstrapleuralni prostor tokom torakotomije.

Femoralni blok

Femoralni nerv inervira najveći dio periosta femura i njegova blokada omogućava analgeziju za namještanje fraktura i primjenu traksije.

Analgezija za ovisnike

U slučaju akutnog ili hroničnog alkoholizma ili zavisnosti od lijekova i droga, nakon povređivanja, postizanje odgovarajuće analgezije i sedacije može predstavljati problem. Ovi pacijenti mogu biti konfuzni ili agresivni, hipertenzivni, tahikardični ili aritmični što može biti posljedica dejstva droga, ali i apstinencijalnog sindroma. Opioidi su kod njih relativno neefikasni u suzbijanju bola, pa se moraju primjenjivati u visokim dozama. Uspješno se primjenjuju i NSAID i lokalni blokovi. Mora se nastaviti i sa primjenom opioida, jer period kada se liječe zbog povrede nije pogodan za program odvikavanja. Utvrđeno je da je ishod traume kod ovih pacijenata lošiji.

Treba napomenuti da hiperadrenergičko stanje nije uzrokovno samo lijekovima i drogama već se javlja i kao fiziološki odgovor na traumu, hipovolemiju i hiruršku intervenciju i to uobičajeno kod mlađih pacijenata. Ovakav odgovor je čak prediktor preživljavanja, i ne treba ga suprimirati antiadrenergičkom terapijom, ukoliko ne dovodi do miokardne ishemije, aritmija, krvarenja i drugih neželjenih događaja. Kod postavljanja dijagnoze hiperadrenergičkog stanja uzrokovanog lijekovima ili drogama od pomoći može biti anamneza, heteroanamneza i toksikološke analize. Kod ovih pacijenata može biti neophodna terapija α i β -blokerima ili α -2 blokatorom, klonidinom, koji ima i izrazit sedativni efekat.

Dugotrajna terapija opioidima

Povređeni pacijenti koji zahtjevaju brojne hirurške intervencije ili oni sa ekstenzivnim ortopedskim povredama (frakture karlice, spoljašnji fiksatori)

moгу zahtjevati dugotrajnu terapiju opioidima, tokom koje može doći do razvoja tolerancije na opioide. Pacijenti koji su dobijali opioide u regularnim vremenskim intervalima tokom dvije sedmice mogu razviti apstinencijalni sindrom ukoliko se terapija naglo prekine. Znači apstinencijalnog sindroma su: hipertenzija, tahikardija, suzenje, salivacija, piloerekcija, anksioznost. Apstinencijalni sindrom se može izbjeći postepenim smanjenjem doze opioida za 20% svakih 24-48 časova.

Zaključak

Bol je uobičajeni pratilac traume. Kod teško povrijeđenih bolesnika intenzitet bola je teško procijeniti, pa često izostaje adekvatna kontrola bola. Bol nakon traume treba tretirati rano i kontinuirano. Intenzivan traumatski bol je najbolje tretirati opioidima intravenski. Doza se mora titrirati za svakog pacijenta pojedinačno, pri čemu je adekvatna doza ona koja obezbeđuje dobru analgeziju, bez pretjerane sedacije i neželjenih hemodinamskih i respiratornih efekata. Nakon uspostavljene kontrole bola, treba primjeniti multimodalne tehnike analgezije i na taj način smanjiti dozu opioida koja je potrebna za adekvatnu analgeziju.

Literatura

1. Kehlet H. Pain relief and modification of the stress response. In: Cousins MJ, Philips PO, eds. Acute Pain Management. London: Churchill Livingstone, 1991:49-75.
2. Berben SAA, Schoonhoven L, Meijs THJM, van Vugt AB, van Grunsven PM. Prevalence and

- relief of pain in trauma patients in emergency medical services. *Clin J Pain* 2011;27(7):587-92.
3. Mura P, Serra E, Marinangeli F, et al. Prospective study on prevalence, intensity, type, and therapy of acute pain in a second-level urban emergency department. *J Pain Res* 2017;10:2781-8.
4. Bijur PE, Latimer CT, Gallagher EJ. Validation of a verbally administered numerical rating scale of acute pain for use in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2003;10(4):390-392
5. Ahmadi A, Bazargan-Hejazi S, Heidari Z, et al. Pain management in trauma: A review study. *J Inj Violence Res* 2016; 8(2): 89-98.
6. Yealy DM. Trauma pain management. In Peitzman AB, ed. *The Trauma Manual: Trauma and Acute Care Surgery*, 3th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008:442-449.
7. Young Y, Fletcher SJ. Sedation and Analgesia for the Trauma Patient. In: Park GR, Sladen RN, eds. *Sedation and Analgesia in the Critically Ill*. London: Blackwell Science, 1995:186-208.
8. Burton JH, Miner J, eds. *Emergency Sedation and Pain Management*. Cambridge: Cambridge University Press, 2008.
9. Macintyre PE, Walker SM, Rowbotham DJ. *Clinical Pain Management: Acute Pain*, 2th edition. London: Hodder Arnold, 2008
10. Karmakar MK, Ho AM. Acute pain management of patients with multiple fractured ribs. *J Trauma* 2003; 54(3):615-25.
11. Curtis KM, Henriques HF, Fanciullo G, Reynolds CM, Suber F. A fentanyl-based pain management protocol provides early analgesia for

- adult trauma patients. *J Trauma* 2007; 63(4):819-26.
12. Gregoretti C, Decaroli D, Mileto A et al. Regional anesthesia in trauma patients. *Anesthesiol Clin* 2007; 25(1):99-116.
 13. McManus JG Jr, Sallee DR Jr. Pain management in the prehospital environment. *Emerg Med Clin North Am* 2005;23(2):415-31.
 14. Scholten AC, Berben SAA, Westmaas AH, et al. Pain management in trauma patients in (pre)hospital based emergency care: current practice versus new guideline. *Injury* 2015; 46: 798-806.
 15. Thomas SH, Shewakramani S. Prehospital trauma analgesia. *J Emerg Med* 2008;35(1):47-57.
 16. Todd KH. Pain assessment instruments for use in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am* 2005;23(2):285-95.
 17. Dale J, Bjornsen L. Assessment of pain in a Norwegian emergency department. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2015;23(1):86.
 18. Cohen SP, Christo PJ, Moroz L. Pain Management in Trauma Patients. *Am J Phys Med Rehabil* 2004;83:142-161.
 19. Hubbard TJ, Denegar CR. Does cryotherapy improve outcomes in soft tissue injury. *J Athl Train* 2004;39:278-279.
 20. Vidouris A, Lin R, Bedford J, Amoako D. To block or not to block? The utilisation of regional anaesthesia on the trauma list in a London major trauma centre. *Anaesthesia* 2016;71(Supplement 4):73.
 21. Hedderich R, Ness TJ. Analgesia for trauma and burns. *Crit Care Clin* 1999;15:167-84.
 22. Brown JC, Klein EJ, Johnston BD, Cummings PC. Emergency department analgesia for fracture pain. *Ann Emerg Med* 2003;42(2):197-205.
 23. Barker R, Schiferer A, Gore C et al. Femoral nerve blockade administered preclinically for pain relief in severe knee trauma is more feasible and effective than intravenous metamizole: a randomized controlled trial. *J Trauma* 2008; 64: 1535-1538.
 24. Losing A, Jones J, Keric A, et al. Ketamine Infusion Therapy as an Alternative Pain Control Strategy in Patients with Multi-Trauma including Rib Fracture; Case Report and Literature Review. *Bull Emerg Trauma* 2016; 4(3): 165–169.

Postoperativni bol

Jasmina Smajić, Nedim Smajić

Akutni bol je neugodna senzorna, emocionalna i mentalna senzacija povezana s vegetativnim znacima, psihološkim odgovorom i promjenama u ponašanju. Akutni bol je izazvan prepoznatljivim stimulusima i nestaje ozdravljenjem oštećenog ili ozljeđenog tkiva koje je uzrokovalo bol. Postoperativni bol je tipičan primjer akutne boli. Svi hirurški zahvati povezani su s određenom razinom postoperativnog bola. Strah od postoperativnog bola jedna je od najvećih briga bolesnika koji se podvrgavaju operaciji.

Brojne studije provedene u zemljama s razvijenim sistemom zdravstvene zaštite pokazale su da čak ni u prvom desetljeću 21. vijeka postoperativni bol nije adekvatno tretirana u trećine do polovice bolesnika. Postotak se procjenjuje na između 30 i 40%. Dobro je poznata činjenica da postoje razlike u doživljavanju bola među različitim populacijama zbog različite genetike, kao i socijalne i kulturne pozadine.¹ Bol nakon operacije je vrlo specifična cjelina; on nije rezultat samog upalnog procesa niti je rezultat izolirane ozljede nerava. Iako se javlja upala i oštećenje živčanog tkiva, patofiziologija postoperativnog bola je jedinstvena i posljedice su specifične.²

PATOFIZIOLOGIJA AKUTNOG POSTOPERATIVNOG BOLA

Akutni bol nakon operacije ima izrazitu patofiziologiju koja odražava perifernu i centralnu senzibilizaciju, kao i humoralne faktore koji doprinose boli u mirovanju i tokom kretanja. To može narušiti funkcionalnost i često kulminira

odgođenim oporavkom. Akutni bol je glavni stresor koji pokreće neuroendokrini, imunološki i upalni odgovor (psiho-neuroendokrino-imunološke promjene). To dovodi do povećane razine određenih (stresnih) hormona, katabolizma s gubitkom tkiva, imunosupresije, povećane potrošnje miokarda zbog tahikardije i povećanog srčanog volumena, veće sklonosti tromboemboliji, vazokonstrikcije, smanjene pokretljivosti gastrointestinalnog trakta, pogoršanja plućne funkcije, i, kao rezultat toga, povećan je morbiditet i mortalitet. Prekomjerni stres izaziva ne samo bol, već i sama bolest, ozljeda ili hirurški zahvat.^{3,4} Hirurški postupak uzrokuje lokalno oštećenje tkiva, što rezultira oslobađanjem prostaglandina, histamina, serotoninina, bradikininina, supstance P i drugih medijatora, stvaranje štetnih podražaja i iritacije slobodnih završetaka nerava i nociceptora (nociceptorska bol). Bradikinin, serotonin i histamin senzibiliziraju i stimuliraju receptore, a metaboliti arahidonske kiseline samo ih senzibiliziraju. Bol također može nastati direktno u perifernoj (periferna senzibilizacija) ili bentralnoj neuronskoj strukturi (centralna senzibilizacija), ako dođe do njihovog oštećenja tokom hirurškog zahvata (neuropatska bol). Smanjeni pH tkiva i parcijalnog pritiska kisika, te povećana koncentracija laktata, prisutni su na mjestu operacije nekoliko dana. To može doprinijeti perifernoj senzibilizaciji (npr. mišićnim C-vlaknima) i spontanom bolnom osjetu nakon incizije.^{5,6} Nervi se mogu ozlijediti tokom operacije i stoga se spontano prazne. Spontani akcijski potencijali oštećenih

nerava mogu objasniti kvalitativna obilježja neuropatske boli koja može biti prisutna rano u postoperativnom razdoblju i može se razviti u hroničnu neuropatsku bol.⁷ Bolni stimuli tokom i nakon operacije mogu pojačati reakcije nociceptivnih neurona u CNS-u povećavajući intenzitet boli. Veličina centralne senzibilizacije ovisi o mnogim faktorima, uključujući vrstu i opseg operativnog zahvata.⁸

Postoperativni bol može nastati u koži ili dubljim somatskim i visceralnim strukturama. Može se podijeliti na nociceptivni somatski (od kože, mišića, kostiju), nociceptivni visceralni (iz organa prsne i trbušne šupljine) i neuropatski (uzrokovane oštećenjem neuronskih struktura). Obično je to kombinacija nekoliko vrsta bola.

Tabela 1. Vrste bola

Vrsta bola	Karakteristike
Nociceptivni bol	Normalna obrada podražaja koji oštećuje normalna tkiva Reaguje na opioide
Somatski	Bol nastaje iz kostiju, zglobova, mišića, kože ili vezivnog tkiva Lokaliziran
Visceralni	Nastaje iz visceralnih organa Tumor: lokalizirana bol Opstrukcija šupljeg organa: slabo lokalizirana
Neuropatski bol	Nenormalna obrada senzornog nadražaja pomoću PNS-a ili CNS-a
• Centralni	Bolovi s deafferencijom: ozljeda PNS-a ili CNS-a (npr. Fantomska bol) Simpatički održavana bol: disregulacija autonomnog nervnog sistema (npr. Složeni regionalni bolni sindrom I i II)
• Periferni	Bolne polineuropatije: bol se osjeća duž raspodjele mnogih perifernih nerava (npr. Dijabetička neuropatija) Bolne mononeuropatije: povezane s poznatom ozljedom perifernog nerva (npr. Kompresija nervnog korijena, trigeminalna neuralgija)

Segmentalni refleksi uzrokuju povećanu napetost i grčeve skeletnih mišića, čime se povećava potrošnja kisika u mišićima i proizvodnja laktata. Stimulacija simpatičkih neurona uzrokuje tahikardiju, povećanje udarnog volumena, rad srca, potrošnju kisika u miokardu, smanjenje tonusa glatkih mišića u dastrointestinalnom i urinarnom traktu. Suprasegmentalni refleksi dodatno povećavaju tonus simpatičkog nervnog sistema i stimulišu hipotalamus i hipotalamo-hipofizno-adrenalnu osovinu. Intenzivira se metabolizam, uglavnom katabolizam i potrošnja kisika u miokardu. Kortikalni odgovori uzrokovani su aktivacijom složenih sistema povezanih s integracijom i percepcijom boli. Bol može

biti popraćen zabrinutošću i strahom, što dodatno stimulise hipotalamus.¹

NEGATIVNI UČINCI POSTOPERATIVNOG BOLA NA RAZLIČITE ORGANSKE SISTEME

Patofiziološki odgovor na oštećenje tkiva i stres karakteriziran je plućnom, kardiovaskularnom, gastrointestinalnom i urinarnom disfunkcijom, poremećenim mišićnim metabolizmom i funkcijom, kao i neuroendokrinim, imunološkim i metaboličkim promjenama. Većina tih učinaka može se ublažiti analgetskim terapijskim postupcima.

Promjena u respiratornoj funkciji.

Hirurški zahvati u epigastriju i prsnom košu smanjuju vitalni kapacitet (VC), funkcionalni rezidualni kapacitet (FRC), respiratorni volumen (VT), rezidualni volumen (RV) i volumen prisilnog izdisaja u jednoj sekundi (FEV1). Kao refleksni odgovor povećava se tonus trbušnog mišića, a funkcija dijafragme je ograničena. To dovodi do smanjenja plućne komplijanse, ukočenosti mišića, nemogućnosti dubokog disanja i iskašljavanja. Slijedi hipoksemija, hiperkapnija, retencija sekreta, atelektaza i upala pluća. Povećani tonus mišića dovodi do povećane potrošnje kisika i stvaranja laktata. Dilatirano crijevo zbog postoperativnog ileusa ili pretjerano zbijenog zavoja može dodatno ograničiti ventilaciju. Pacijent se boji da duboko diše i iskašlja iz straha da bi mogao izazvati bol.

Kardiovaskularne promjene. Stimulacija simpatikusa uzrokuje tahikardiju, povećanje udarnog volumena, srčani rad i potrošnju kisika u miokardu. Kod osjetljivih pojedinaca to dovodi do povećanog rizika od ishemijske ili čak infarkta miokarda. Pacijent ograničava tjelesnu aktivnost iz straha od boli, nakon čega slijedi venski zastoj, agregacija trombocita, moguća venska tromboza i venska tromboembolija (VTE).

Gastrointestinalne i urinarne promjene.

Tipične promjene povezane s postoperativnim stanjem i bolom uključuju hipomotilitet ili čak paralizu crijeva, mučninu, povraćanje, hipomotilitet uretera i mokraćnog mjehura. Ovim promjenama može doprinijeti opioidna analgezija ali to se ne smije biti isključujući kriterij za primjenu opioida u postoperativnom periodu kako bi se obezbjedila adekvatna analgezija.

Neuroendokrine i metaboličke promjene.

Suprasegmentalni refleksni odgovori povećavaju tonus simpatikusa, stimuliraju

hipotalamus, povećavaju proizvodnju kateholamina i kataboličkih hormona (kortizon, adrenokortikotropni hormon - ACTH, antidiuretični hormon - ADH, hormon rasta, glukagon, aldosteron, renin, angiotenzin II) i smanjuju izlučivanje anaboličkih hormona (inzulin, testosteron). To dovodi do zadržavanja natrija i vode, povećanja glukoze u krvi, slobodnih masnih kiselina, ketonskih tijela i laktata. Povećava se metabolizam i potrošnja kisika, a metabolički supstrati se mobiliziraju iz depoa. Ako se taj proces traje, nastupa kataboličko stanje i negativan balans dušika.

Akutni bol može izazvati anksioznost i tjeskobu, nakon čega slijedi ljutnja, ogorčenje i negativan odnos prema zdravstvenom osoblju. Bol izaziva ili pogoršava nesanicu, što dodatno otežava mentalni i fizički oporavak. Osim kratkoročnih negativnih učinaka na različite organske sisteme, postoperativni bol također ima mnoge dugoročne učinke od kojih je najpoznatiji kronični postoperativni bol. Hronični postoperativni bol pojavljuje se u vezi s hirurškim zahvatom i traje duže od uobičajenog vremena ozdravljenja, koje je obično ograničeno na 3 mjeseca (ili do 6 mjeseci prema nekim autorima) nakon zahvata. Najpoznatiji primjer je fantomski bol nakon amputacije udova, postoperativni bol nakon torakotomije, operacije dojke, carskog reza ili operacije ingvinalne kile. Hronični postoperativni bol se češće javlja kod mladih ljudi, muškog spola. Osim toga, na nju može uticati vrsta operativnog zahvata, a možda i vrsta anestezije. Sadašnje stajalište je da genetski faktor igra središnju ulogu u nociceptivnim i antinociceptivnim endogenim sistemima, jer i intenzivna akutna perioperativna bol i rizik od razvoja hroničnog postoperativnog bola mogu biti uslovljeni ovim faktorom.¹⁰

FAKTORI KOJI UTIČU NA POSTOPERATIVNI BOL

Na intenzitet, kvalitet i trajanje postoperativnog bola utiču uglavnom:

- vrsta i trajanje hirurškog zahvata
- vrsta i opseg incizije i hirurške traume
- fizičko i psihičko stanje pacijenta, uključujući i osobni pristup pacijenta prema bolu
- preoperativna psihološka i farmakološka priprema
- vrsta anestezije
- liječenje bola prije i poslije hirurškog zahvata
- učestalost hirurških komplikacija
- kvalitet postoperativne zdravstvene njege

Prva dva navedena faktora utiču na postoperativni bol kako slijedi:

- Ozbiljni bolovi koji traju više od 48 sati uzrokovani su opsežnim hirurškim zahvatima u epigastriju, toraksu, operacijom bubrega, hemoroidia i rektuma, hirurškim zahvatom velikih zglobova i kostiju s izuzetkom kukova, operacije kičme.

- Jaki bol koji traje manje od 48 sati uzrokovan je holecistektomijom, prostatektomijom, abdominalnom histerektomijom i carskim rezom.

- Umjereni bol koji traje više od 48 sati, uzrokovan je operacijom srca, operacijom kuka, operacijom grkljana i ždrijela.

- Umjereni dugotrajni bol uzrokuju apendektomija, operacija ingvinalne kile, vaginalna histerektomija, mastektomija, operacija intervertebralnog diska. Blagi bol je, na primjer, uzrokovano manjim ginekološkim postupcima^{1,11}

Tabela 2. Intenzitet bola nakon različitih hirurških zahvata

Hirurška procedura	Vrsta bola	Intenzitet bola
Head and neck		
Hirurgija oka	Nociceptivni, neuropatski – enukleacija i hirurgija retine	Blag do jak
Kraniotomija	Nociceptivni	Blag do umjeren
Ekstenzivna ORL hirurgija	Nociceptivni i neuropatski	Umjeren do jak
Maksilofacijalna hirurgija	Nociceptivni i neuropatski	Blag do jak
Grudni koš		
Torakotomija	Nociceptivni i neuropatski Rizik za hronični postoperativni bol	Umjeren do jak
Mastektomija	Nociceptivni i neuropatski Rizik za hronični postoperativni bol	Umjeren do jak
Hirurgija srca		
CABG	Nociceptivni	Umjeren do jak
MID-CAB	Nociceptivni	Blag do umjeren
Gornji abdomen		
Laparotomija	Nociceptivni (somatski i visceralni) i neuropatski	Umjeren do jak
Laparoskopska holecistektomija	Nociceptivni (somatski i visceralni) i neuropatski	Blag do umjeren
Nefrektomija	Nociceptivni (somatski i visceralni) i neuropatski	Blag do jak
Donji abdomen		
Histerektomija	Nociceptivni i neuropatski	Blag do jak
Radikalna prostatektomija	Nociceptivni	Umjeren do jak
Hernia	Nociceptivni i neuropatski	Blag do jak
Ekstremiteti		
Vasularna hirurgija	Nociceptivni	Blag do umjeren
Proteza kuka	Nociceptivni	Blag do jak
Proteza koljena	Nociceptivni	Umjeren do jak
Arthrokopija, artroskopska hirurgija	Nociceptivni	Blag do umjeren
Amputacija	Nociceptivni i neuropatski	Umjeren do jak
Hirurgija ramena	Nociceptivni	Umjeren do jak
Kičma		
Laminektomija, diskektomija	Nociceptivni i neuropatski	Blag do jak
Spinalna fuzija	Nociceptivni i neuropatski	Umjeren do jak

TRETMAN HIRURŠKOG BOLA

Ciljevi perioperativnog liječenja bola su ublažavanje patnji, postizanje rane mobilizacije nakon operacije, smanjenje dužine boravka u bolnici i postizanje zadovoljstva pacijenata. Režimi kontrole bola moraju uzeti u obzir zdravstveno, psihološko i fizičko stanje pacijenta, dob, stepen straha ili tjeskobe, hirurški postupak.¹²

Tretman hirurškog bola započinje preoperativnom procjenom. Hirurški i anesteziološki tim trebaju blisko surađivati prije, tokom i nakon zahvata kako bi optimizirao cjelokupno pacijentovo perioperativno iskustvo. Cilj preoperativnog pregleda je identificirati pacijente s rizikom za komplikacije, kao i sve komorbiditete koji se mogu optimizirati. Ovo je dobro vrijeme za procjenu i procjenu i prikupljanja informacija o prethodnim iskustvima s bolom, kao i o mjerama kontrole boli i kakav su efekat imale. To je i vrijeme za procjenu faktora rizika za postoperativnu bol.^{13,14}

Analgezija u preoperativnom razdoblju dijeli se na preemptivnu i preoperativnu analgeziju. Preemptivna analgezija odnosi se na primjenu analgetskog tretmana prije hirurške traume ili ozljede tkiva. Preventivna analgezija je koncept u kojem vrijeme primjene analgetika u odnosu na hirurški rez nije kritično i može se dati i prije kraja operativnog zahvata. Cilj preventivne analgezije je minimizirati senzibilizaciju izazvanu štetnim podražajima tokom perioperativnog razdoblja. Jedina razlika je u vremenu administracije. Izbor analgezije ovisi o vrsti operativnog zahvata u smislu analgetske učinkovitosti, potencijalnih nuspojava i učinaka na oporavak.¹⁵

Hirurški zahvat izaziva stresni odgovor karakteriziran neuroendokrinim, metaboličkim i upalnim promjenama, što može uticati na funkciju organa i perioperativni ishod, te doprinijeti povećanju postoperativnog bola. Ti se odgovori povećavaju intenzivnijom hirurškom stimulacijom, hipotermijom i psihološkim stresom. Intraoperativni hirurški stres može se ublažiti adekvatnom anesteziološkom tehnikom i smanjenjem stepena hirurške traume, što dovodi do smanjenja postoperativnog bola. Metode koje se koriste za smanjenje intraoperativnog stresa uključuju primjenu opioida, intravenskog (IV) lidokaina, b-blokatora, α_2 agonista i regionalnu anesteziju.

Lidokain IV u bolus dozi od 100 mg nakon čega slijedi infuzija od 2 do 3 mg / h ima analgetska, antihiperalgezična i protuupalna svojstva. Studije su pokazale da IV lidokain smanjuje potrebu za opioidima i olakšava rani povratak funkcije crijeva kod kolorektalnih i radikalnih retropubičnih operacija prostate. β -blokatori smanjuju simpatički odgovor na trahealnu intubaciju kao i stresni odgovor na hirurški zahvat. Oni smanjuju i potrebu za volatilnim anestheticima i opioidima. Agonisti α_2 receptora, klonidin i deksmedetomidin, imaju anestetička i analgetska svojstva, koja smanjuju postoperativnu bol i smanjuju potrebu za opioidima i nuspojave povezane s opioidima.

TRETMAN POSTOPERATIVNOG BOLA

Učinkovita kontrola postoperativnog bola je bitna komponenta liječenja hirurškog pacijenta. Neadekvatna kontrola bola, osim što je nehumana, može rezultirati povećanim morbiditetom ili

mortalitetom. Prednosti učinkovitog liječenja postoperativnog bola uključuju komfor i zadovoljstvo pacijenata, raniju mobilizaciju, manje plućnih i srčanih komplikacija, smanjeni rizik od duboke venske tromboze, brži oporavak s manjom vjerojatnošću razvoja neuropatskog bolai smanjenje troškova liječenja. Cilj tretmana postoperativnog bola je minimiziranje bola minimiziranje i preveniranje sporednih efekata.¹⁶

Lijekovi koji se koriste za liječenje postoperativne boli podijeljeni su u dvije skupine: neopioidni i neopioidni analgetici.

Neopioidni analgetici

Paracetamol je analgetik i antipiretik koji ima protuupalna svojstva s dobrom gastrointestinalnom podnošljivošću, prikladan za pedijatrijske i odrasle bolesnike. Ima minimalne nuspojave. Jedna od njegovih prednosti je što ne utiče značajno na zgrušavanje krvi, niti na bolesnike koji primaju oralne antikoagulanse (može se koristiti kod hemofilicara) i ne utiče na razinu glukoze u krvi. U postoperativnoj analgeziji, paracetamol se koristi za blage do umjerene bolove i u kombinaciji s drugim lijekovima (posebno opioidima) za liječenje jakog bola. Prema tablici Oxford League o analgetskoj učinkovitosti, kombinacija paracetamola i tramadola ili kodeina učinkovitija je od petidina ili morfina u kliničkim dozama. Također je dostupan u različitim oblicima (oralni, rektalni, intravenski), a posebno je intravenski oblik namijenjen postoperativnoj analgeziji. Intravenska primjena ima prednost brzog početka djelovanja. Ako se IV paracetamol primjenjuje prije završetka operacije,

analgezija je učinkovita već nakon buđenja iz anestezije.

Oralna ili rektalna primjena. Odrasli i adolescenti dobivaju 0,5-1 g paracetamola po potrebi u intervalima od najmanje 4 sata, do maksimalne dnevne doze od 4g, i maksimalne pojedinačne doze od 1 g. Kod dugotrajnog liječenja (preko 10 dana), doza dnevno ne smije prelaziti 2,5 g. Paracetamol se može primijeniti tokom trudnoće i dojenja. U djece, ukupna dnevna doza ne smije prelaziti 50 mg / kg tjelesne težine; podijeljen je u 3-4 pojedinačne doze. Doza za jednokratnu primjenu je 10-15 mg / kg tjelesne težine.

Intravenska primjena. Otopina paracetamola primjenjuje se kao 15-minutna intravenska infuzija. Minimalni interval između svake primjene mora biti najmanje 4 sata. U odraslih i adolescenata tjelesne težine veće od 50 kg, 1 g paracetamola se daje četiri puta dnevno, maksimalna dnevna doza je 4 g. U djece težine više od 33 kg (otprilike od 11 godina) ili u odraslih i adolescenata težine manje od 50 kg, pojedinačna doza je 15 mg / kg, maksimalna dnevna doza je 60 mg / kg (ne prelazi 3g). U djece težine veće od 10 kg (otprilike od 1 godine starosti) i manje od 33 kg, pojedinačna doza je 15 mg / kg, maksimalna dnevna doza je 60 mg / kg (ne prelazi 2 g). U novorođenčadi, dojenčadi, male djece i djece mladoe od 10 kg (oko 1 godine starosti), pojedinačna doza je 7,5 mg / kg tjelesne težine, a maksimalna dnevna doza ne smije preći 30 mg / kg tjelesne težine. Predoziranje paracetamolom može uzrokovati ozbiljno oštećenje jetre i može ponekad dovesti do akutne nekroze tubularne bubrega.

Metamizol je analgetik i antipiretik sa spazmolitičkim svojstvima. Iako je dostupan iu oralnom obliku, u

postoperativnoj analgeziji primarno se koristi u infuziji. Kod djece u dobi od 3 do 11 mjeseci mogu se koristiti samo intramuskularne injekcije.

Doziranje. Odrasli: pojedinačna doza je 8-16 mg / kg tjelesne težine za oralnu primjenu, 6-16 mg / kg tjelesne težine za parenteralnu primjenu, maksimalna parenteralna dnevna doza je 5 g, kod djece obično 10-15 mg / kg , do četiri puta dnevno. Kod djece od 3-11 mjeseci može se koristiti samo intramuskularna injekcija. Davanje brze infuzije uzrokuje hipotenziju, koja je izraženija ako je prisutna hipovolemija.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID). Većina pretpostavljenog učinka NSAID-a je inhibicija ciklooksigenaze (COX), koja katalizira stvaranje prostaglandina iz arahidonske kiseline. NSAID imaju i periferni učinak i na razini kičmene moždine gdje se očekuje da prostaglandini interferiraju s descendentnim anti-nociceptivnim putevima. NSAID inhibiraju ovu interferenciju i omogućavaju bolju centralnu kontrolu boli. Periferni analgetici imaju „učinak stropa“, a i povećanje doza lijeka ne povećava njegovu učinkovitost zbog čega se kombinuju sa opioidima za tretman jakog bola. U ovoj kombinaciji, NSAR mogu smanjiti ukupnu dozu opioida za 46%. Ciklooksigenaza je prisutna u ljudskom tijelu u dva oblika: COX-1 i COX-2. Dok se COX-1 smatra konstitutivnim enzimom odgovornim za sintezu prostaglandina, koji igra važnu ulogu u homeostazi ljudskog tijela (protok krvi u gastrointestinalnoj sluznici, zaštita sluznice želuca, perfuzija bubrega, agregacija trombocita, zaštita endotela), COX-2 se uglavnom inducira tokom upale i sudjeluje u proizvodnji proupalnih citokina i posrednika za bol. Pretpostavlja se da bi novi spojevi koji selektivno COX-

2 bili sigurniji i imali bi manje nuspojava. Potvrđeno je da su inhibitori COX-2 su sigurni kad je u pitanju rizik od gastrointestinalnog krvarenja i poremećaja funkcije trombocita. S druge strane, štetni efektni na renalnu funkciju su kao i kod neselektivnih COX inhibitora, a selektivni COX-2 inhibitori stoga imaju i potencijalni štetni učinak na kardiovaskularni sustav, koji ovisi o dozi i trajanju primjene.

Neselektivni COX inhibitori

Trenutno najčešće korišteni NSAID-i su derivati arilalkanonskih kiselina - octena kiselina (npr. diklofenak, indometacin) i propionske kiselina (npr. ibuprofen, naproksen). Druga skupina NSAID-a su oksikami (npr. piroksikam), koji imaju dug biološki poluživot u usporedbi s derivatima octene kiseline, i općenito se primjenjuju u jednoj dozi dnevno. Fenamati također imaju vrlo dobar analgetski i protuupalni učinak.

Diklofenak. Diklofenak ima izvrsna analgetska svojstva i posebno je učinkovit za bol s upalnom komponentom i bol nakon vađenja zuba. Peroralna primjena: početna doza u odraslih je 100-150 mg dnevno; 75-100 mg je obično dovoljno kod umjerenog bola i kod djece starije od 12 godina. Ukupna dnevna doza podijeljena je na 2-3 pojedinačne doze i ne smije prelaziti 150 mg / 24 h kod odraslih. Djeci težine preko 20 kg daje se 1-3 mg / kg tjelesne težine dnevno, podijeljeno u 2-3 doze. Odrasli - intramuskularna (IM) injekcija: duboko intramuskularno davanje 75 mg diklofenaka u gornji vanjski kvadrant glutealnog mišića, 150 mg u slučaju jakog bola. Odrasli - intravenska (IV) infuzija: diklofenak se ne smije davati u IV bolusu. Infuzija s 75 mg diklofenaka mora se primijeniti tokom 0,5-2 sata i mora se pripremiti neposredno prije primjene. Da bi

se spriječila postoperativna bol, odmah nakon zahvata primjenjuje se 25-50 mg diklofenaka u infuziji od 15 minuta do 1 sat, nakon čega slijedi kontinuirana infuzija od 5 mg / h, do maksimalne dnevne doze. Ukupna dnevna doza ne smije prelaziti 150 mg diklofenaka. Infuzije se ne smiju davati duže od dva dana.

Kombinacija diklofenaka s spazmolitikom koji ima centralno djelovanje, npr. orfenadrin, osim analgetskog i protuupalnog učinka, ima i spazmolitički učinak na skeletne mišiće. Ovo je naročite koristi nakon ortopedskih zahvata ili procedura sa predominantno somatskim bolom, obzirom da se suprimira refleksni mišićni spazam koji bi pogoršao bol. Ova kombinacija može se dati pacijentima starijim od 14 godina. kombinacija s orfenadrinom također ima parasimpatolitičke učinke i kontraindicirana je kod paralitičnog ileusa, mijastenije gravis i sličnih stanja. Infuzija treba biti preko 1,5-2 sata. Jedna ili najviše dvije infuzije dnevno primjenjuju se nu intervalu od najmanje 8 sati.

Ibuprofen. Ibuprofen se koristi za liječenje bola u bolesnika starijih od 3 mjeseca (težine > 6 kg). Ukupna dnevna doza za odrasle osobe ne smije prelaziti 2400 mg, podijeljena u 3-6 doza. Ukupna dnevna doza za djecu mlađu od 12 godina je 20-35 mg / kg tjelesne težine, podijeljena u 3-4 doze.

Ketorolak. Ketorolak je nesteroidni protuupalni lijek koji se koristi za kratkoročno liječenje bola (do 5 dana) u odraslih i djece starije od 2 godine. Dostupan je u oralnom i parenteralnom obliku (IM ili IV primjena). Preporučuje se početi s parenteralnom formulacijom (30 mg IV, ili 60 mg IM, do maksimalne doze od 120 mg) i preći na oralni pripravak s

početnom dozom od 20 mg, nakon čega slijedi doza od 10 mg četiri dnevno. Maksimalna dnevna doza za oralnu primjenu je 40 mg. Povećanje doze ne daje bolji učinak. Niže doze preporučuju se u starijih osoba i bolesnika s bubrežnom insuficijencijom.

Ketoprofen. Ketoprofen je nesteroidni protuupalni lijek koji se koristi za liječenje bola u bolesnika starijih od 15 godina. Kada se primjenjuje oralno, ketoprofen ima visoku bioraspoloživost (do 90% u usporedbi s IV primjenom). Parenteralno liječenje ne bi smjelo trajati duže od 48 sati, doza je 200 mg jednom ili dva puta na dan duboko intramuskularno ili u infuziji tokom 30 do 60 minuta.

Naproxen. Naproxen je dostupan samo u oralnom obliku za liječenje akutnog bola u bolesnika starijih od 12 godina. Doza od 550 mg na dan učinkovito liječi blagi do umjereni postoperativni bol. U kombinaciji sa slabim opioidima, može se koristiti za liječenje jakog bola.

Piroksikam. Piroksikam je dostupan za IM i peroralnu primjenu. U usporedbi s drugim lijekovima u ovoj skupini, rizičniji je za primjenu (štetni učinci na gastrointestinalni trakt i veći rizik od kožnih reakcija). Prednost je doziranje jednom dnevno. Piroksikam se može koristiti za liječenje akutne postoperativne boli u bolesnika starijih od 14 godina. Doza od 40 mg piroksikama daje se jednom dnevno za liječenje jake boli, 20 mg za liječenje blage boli. Trajanje liječenja treba individualizirati, obično se preporučuje 1 ili 2 dana.

Preferirani inhibitori COX-2

Meloksikam. Meloksikam je dostupan za IM i peroralnu primjenu. Indikacije za njegovu primjenu ne uključuju

postoperativni bol, ali posebno se oralni oblik ponekad koristi kod odraslih. Prednost meloksikama je njegovo dugotrajno djelovanje. Doza je 15 mg jednom dnevno.

Selektivni inhibitori COX-2 - koksibi

Parekoksib je jedini lijek u ovoj skupini koji je posebno dizajniran za kratkoročno liječenje postoperativnog bola u bolesnika starijih od 18 godina. Parekoksib se primjenjuje IV ili IM u dozi od 40 mg, sa maksimalnom dnevnom dozom od 80 mg.

Opioidni analgetici

Opioidni analgetici djeluju na opioidne receptore prisutne u centralnom nervnom sistemu i drugdje. Analgetski učinci uglavnom se pripisuju μ -opioidnim receptorima (supraspinalna analgezija, euforija i ovisnost o lijekovima, mioza, respiratorna depresija, bradikardija, smanjena pokretljivost crijeva) i κ -opioidnim receptorima (spinalna analgezija, mioza i sedacija). Nuspojave opioidnih analgetika uključuju depresiju dišnog sistema (pri višim dozama), mučninu i povraćanje, smanjen motilitet crijeva i pražnjenje želuca, povećani tonus sfinktera, spazam Odijevog sfinktera sa zastojem žuči, smanjeno izlučivanje soka gušterače i žuči, retenciju urina, sedaciju, u rijetkim slučajevima euforiju ili disforiju. Nakon produženog davanja opioidnih analgetika, razvija se tolerancija i na određene štetne učinke (sedacija, mučnina) i na analgetski učinak, a doza se mora povećati. Psihološka ovisnost rijetko se razvija u vezi s navedenom primjenom u terapiji boli. Fizička ovisnost se uvijek razvija, obično nakon 20-25 dana, ponekad čak i prije, a apstinencijalni simptomi javljaju se nakon brzog prekida liječenja opioidima. S druge strane, može se razviti

hiperalgezija izazvana opioidima (OIH) i ona se definiše kao stanje nociceptivne senzibilizacije uzrokovane izloženošću opioidima, ili alodinija - bol izazvan stimulusima koji obično ne izazivaju bol. Pacijent koji prima opioide može postati osjetljiviji na određene bolne podražaje.

Slabi opioidni analgetici

Tramadol ima nekoliko jedinstvenih značajki. Djeluje vezanjem na opioidne receptore, ali i inhibicijom ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina. Tramadol se metabolizira u O-desmetiltramadol, koji je moćniji opioid. Dostupan je u mnogim oblicima za parenteralnu, oralnu i rektalnu primjenu. Sam tramadol nije djelotvoran za blagi bol, ali u kombinaciji s NSAID ili ne-opioidnim analgeticima ima snažnije analgetske učinke. Bolesnici stariji od 1 godine dobivaju 1-2 mg / kg svakih 4-6 sati, a dnevna doza u adolescenata i odraslih ne smije prelaziti 400 mg.

Kodein. Nakon primjene, kodein se djelomično metabolizira u morfin. Oko 10 do 15% pacijenata ne metabolizira kodein na ovaj način zbog različitog genetskog sastava i stoga su "otporni" na njegov analgetski učinak. S druge strane, postoji skupina ultrarapidnih metabolizatora s povećanim rizikom od predoziranja. Doza u odraslih je 1 mg / kg.

Jaki opioidni analgetici

Morfij. Morfij je prototipski jak opioid, koji ostaje zlatni standard prema kojem se procjenjuje jačina ostalih analgetika. Dostupni su različiti putevi primjene (oralni, intramuskularni, subkutani, intravenski, epiduralni, spinalni, intraartikularni). U postoperativnom liječenju boli poželjna je parenteralna

primjena. Morfij se metabolizira u morfij-6-glukuronid, aktivni metabolit koji se izlučuje putem bubrega. Bubrežna insuficijencija može dovesti do akumulacije morfija i produženog učinka. Za sistemske analgezije, doza je 0,1 mg / kg, a trajanje djelovanja je oko 4 sata.

Piritramid. Piritramid pokazuje slične učinke kao morfij, ali ima dugo trajanje djelovanja (oko 6 sati). Njegova eliminacija ne ovisi o funkciji bubrega. Za intramuskularnu ili subkutanu primjenu, preporučena doza je 15-30 mg u odraslih i 0,05-0,2 mg / kg tjelesne težine u djece. Za intravensko davanje (samo kada je potreban brz početak djelovanja), preporučena doza u odraslih je 7,5-22,5 mg koja se primjenjuje polako (10 mg u minuti). Jedna doza za djecu je 0,05-0,1 mg / kg tjelesne težine. Ako učinak nije dovoljan, intramuskularno, subkutano ili intravensko davanje može se ponoviti svakih 6-8 sati. Dozu treba smanjiti u starijih osoba i bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili u lošem fizičkom stanju.

Petidin (meperidin). Osim opioidnog učinka, petidin ima karakteristike slabog lokalnog anestetika i alfa-2 agonista. Petidin ima mnogo nuspojava, koje nisu pogodne za tretman postoperativnog bola. Njegov je učinak je u početku kratkotrajan, ali se postupno nakuplja u tijelu. Petidin se metabolizira u norpetidin, koji je neurotoksičan i može izazvati konvulzije. Dostupni su oblici za intramuskularnu, subkutanu i

intravensku primjenu. Doza je 1 mg / kg svakih 4 sata, do maksimalne doze od 300 mg dnevno u odraslih.

Fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil. U sistemske analgezije opioidi kratkog djelovanja primjenjuju se titracijom ili kontinuirano s mogućnošću dodavanja bolusa, uglavnom IV, sve dok se ne postigne željeni učinak. Njihova upotreba je ograničena na operacione sale, prostorije za oporavak i jedinice intenzivne njege. Netradicionalni načini primjene fentanila, koji su se ranije koristili za postoperativnu analgeziju, trenutno nisu dostupni. Ionoforetski transdermalni fentanil primijenjen analgezijom pod kontrolom pacijenta povučen je s tržišta nekoliko godina, ali je sada ponovno dostupan u Europi. Dostupni su transmukozni fentanil (udahnuti nazalni sprej, sublingvalne i bukalne tablete) koji kombinuju neinvazivnu primjenu i brz početak djelovanja. Međutim, oni su namijenjeni samo probnoj boli kod pacijenata oboljelih od karcinoma, i njihova upotreba u postoperativnoj analgeziji je kontraindicirana od strane proizvođača.

Netradicionalni analgetici i pomoćni lijekovi

Ketamin. Ketamin je izvorno namijenjen za opštu anesteziju i analgetsku sedaciju u bolnim postupcima, kao što je tretman opekotina. Dokazano je da u malim dozama (1-2 mg / kg / 24 h) koje nemaju anestetičkih ili analgetičkih učinaka same po sebi, ketamin djeluje

prvenstveno kao antagonist na N-metil-D-aspartat receptorima i inhibira razvoj tolerancije na analgetske učinke opioida i hiperalgeziju izazvanu opioidima. Izvještaji koji govore da ketamin značajno pojačava učinak opioida i smanjuje njihovu upotrebu postoperativno ako se intraoperativno primjenjuje niska doza (20-40 mg IV kod odraslih) su bazirani na malom uzorku ili prikazima slučaja. Ipak, zbog koristi za postoperativnu analgeziju anesteziolozi često koriste male doze ketamina intraoperativno.

Gabapentin. Gabapentin je antiepileptički lijek, koji je također registriran za liječenje perifernog neuropatskog bola. Prema dvije nedavno provedene meta-analize, primjena gabapentina oralno u dozi 300-1200 mg nekoliko sati prije hirurške procedure smanjuje akutni postoperativni bol za 20-64%, smanjuje upotrebu analgetika, incidencu postoperativnog delirijuma u starijih, incidencu mučnine i povraćanja, te može inhibirati retenciju urina i smanjiti učestalost pruritusa uzrokovanog opioidima. S druge strane, gabapentin uzrokuje sedaciju i vrtoglavicu, a očekivana dugoročna korist u smislu smanjenja učestalosti dugotrajne ili hronične boli nije potvrđena. Proveden je niz studija s kontroverznim rezultatima, ali se u meta-analizama upotreba gabapentina trenutno ne preporučuje za tretman postoperativne boli.

Pregabalin. Pregabalin je antiepileptički lijek dobiven iz

gabapentina koji se također koristi za liječenje neuropatskog bola. U usporedbi s rutinski korištenim lijekovima, čini se da pregabalin ne daje značajniju korist pacijentima nakon operacije, te se ne preporučuje njegova uporaba u toj indikaciji.

Kortikosteroidi se koriste kao pomoćna sredstva za smanjenje upotrebe opioida i pomažu u smanjenju postoperativne boli, a preferirani kortikosteroid je deksametazon jer smanjuje postoperativnu mučninu i povraćanje. Glukokortikoidi su inhibitori COX-2 koji također imaju mnogo učinaka na sintezu prostaglandina, što objašnjava njihov blagi analgetski učinak. Početak djelovanja je nekoliko sati nakon primjene, stoga je poželjna preoperativna primjena. Doza deksametazona je između 4-16 mg IV.

PREPORUKE ZA ANALGEZIJU NAKON ODREĐENIH HIRURŠKIH ZAHVATA U ODRASLIH

Hirurški zahvati s očekivanim blagim postoperativnim bolom

Blagi postoperativni bol očekuje se nakon artroskopije, endoskopskih uroloških zahvata, manjih ginekoloških zahvata, površinske operacije kože, manjih ORL postupaka

U postoperativnom periodu poželjni su neopioidni analgetici, npr. metamizol 1-2,5 g u 100 mL fiziološke otopine IV tri puta dnevno (do 5 mg dnevno) ili paracetamol 4 x 1 g IV (do 4 g dnevno). Ako bol prati upala ili nakon vađenja zuba, NSAID su učinkovitiji. Ako pacijent ne može uzimati lijek peroralno može se dati

kombinacija diclofenac 30 mg + orphenadrine 12 mg svakih 12 sati, sam diklofenak - do 75 mg u infuziji svakih 12 sati, ili parekoksib 40 mg IV (IM) svakih 12h naročito ako postoji rizik od krvarenja (ORL procedure, endoskopske urološke procedure). Peroralno davanje treba započeti što je prije moguće, npr. dvostruka kombinacija paracetamola 4 x 1 g + diklofenak 2 x 75 mg, naproksen do 3 x 550 g ili ibuprofen 3 x 800 mg. Druga mogućnost je kombinovati paracetamol 4 x 1 g + tramadol 50-100 mg, ili ako je bol intenzivnija, trostruku kombinaciju paracetamola + diklofenaka (ibuprofena, naproksena) + tramadola. Ako je analgezija nedovoljna, mogu se primijeniti jaki opioidni analgetici, npr. piritramid 15 mg SC, morfij 5-10 mg SC, ili petidin 50-100 mg SC.

Hirurški zahvati s očekivanim umjerenim postoperativnim bolom

Umjereni bol se očekuje nakon laparoskopskih hirurških zahvata, videotorakoskopije, operacije kile, histerektomije (vaginalne), mastektomije, tiroidektomije, hirurškog zahvata spinalnog diska itd.. Ovisno o vrsti hirurškog zahvata, kvalitetna postoperativna analgezija sastoji se od redovne primjene neopioidnih analgetika i slabih opioidnih analgetika 1-2 dana nakon operacije. Na primjer, paracetamol 1 g svakih 6 sati (IV, rektalna ili oralna primjena), ili metamizol 1 g IV svakih 6 sati, ili 2,5 g svakih 12 sati (maksimalna doza na dan: 5 g), ili u kombinaciji s tramadolom do maksimalne dnevne doze od 400 mg (kontinuirana primjena otopine za infuziju koja traje 24 sata ili 50-100 mg bolusa svakih 6 sati). Druga mogućnost je dodavanje NSAR, osim ako je kontraindicirana. Prikladan NSAID je diklofenak, koji se može koristiti kao dodatak tramadolu u dozi od 100-150

mg tokom 24 sata ili kao zasebna kratkotrajna IV infuzija od 50-75 mg. Alternativno, 100 g ketoprofena razrijeđenog u 20 ml fiziološke otopine može se koristiti kao IV bolus. Druga doza se može dati nakon 12 sati. Ako je analgezija nedovoljna, tramadol se može zamijeniti jakim opioidnim analgetikom (morfij 10 mg SC svakih 4-6 sati, piritramid 7,5-15 mg SC ili IV svakih 8 sati).

Hirurški zahvati s očekivanim jakim postoperativnim bolom

Jak postoperativni bol se očekuje nakon operativnog zahvata na kosti s velikim oštećenjem periosta (totalna proteza koljena, hirurški tretman skolioze). Posebna skupina u ovoj kategoriji su torakalne procedure koje se izvode putem torakotomije. Sličan se problem javlja u i hirurškim zahvatima na gornjem dijelu trbuha (resekcije želuca, gušterače, jetre) i u postupcima koji se izvode primjenom lumbotomije (nefrektomija), pri čemu je patofiziologija bola slična. U tim kirurškim zahvatima, torakalna epiduralna analgezija je od velike važnosti, naročito u prevenciji postoperativnih komplikacija koje se javljaju zbog neadekvatne ventilacije. U postoperativnom periodu analgezija se daje kroz kateter plasiran u epiduralni prostor. Ako bolesnik osjeća nelagodu, mogu se dodati neopioidni analgetici (paracetamol ili metamizol IV, oralno do ukupne doze od 4 g / 24 h) ili koksibi (parekoksib 2 x 40 mg IV, celekoksib 2x 100 mg oralno) uz prednost minimalnog učinka na zgrušavanje krvi. Ako epiduralni kateter nije plasiran, onda je neophodno uključiti jaki opioidni analgetik u ranom postoperativnom periodu bilo kao IV (titracijski) bolus (morfij 5-10 mg IV, piritramid 7,5-15 mg IV), ili kao kontinuirana IV infuzija (sufentanil 15 mcg

/ h, piritramid počevši od 1 mg / h). Kontinuirana intravenozna primjena jakih opioidnih analgetika jedna je od najučinkovitijih ali i zahtjevnih metoda analgezije jer zahtjeva praćenje vitalnih znakova pacijenta. U tom smislu, poželjno je koristiti pacijentom kontrolisanu analgeziju (PCA). U okviru multimodalne analgezije preporučuje se kombinacija opioidnih i neopiodnih analgetika, koksiba ili NSAID. ¹

ZAKLJUČAK

Postoperativni bol je individualno multifaktorijalno iskustvo, na koje utiču kultura, psihologija, genetika, prethodni bolni događaji, uvjerenja, raspoloženje i sposobnost podnošenja, kao i vrsta hirurškog postupka. Optimalna kontrola postoperativnog bola rezultat je pravilnog liječenja u preoperativnom, intraoperativnom i postoperativnom razdoblju i zahtijeva odgovarajuće obrazovanje ljekara, medicinskih sestara, drugih zdravstvenih radnika i pacijenata. Razumijevanje patofiziologije postoperativne boli i raznih mogućnosti dostupnih za analgeziju često rezultira u specifičnom postupku, multimodalnom pristupu, optimiziranju ublažavanja boli, smanjenju štetnih učinaka i stvaranju boljeg iskustva pacijenta.

LITERATURA

1. Malek Y, Ševčík P. Postoperative pain management. 3rd ed. Mladá fronta a. s., 2017. 7-43
2. Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA. Postoperative pain-from mechanisms to treatment. *Pain Rep.* 2017;2(2):e588. Published 2017 Mar 15. doi:10.1097/PR9.0000000000000588
3. Brennan, T. J. Pathophysiology of postoperative pain. *Pain* 2011; 152, S33.
4. Pogatzki-Zahn, E. M., Zahn, P. K., & Brennan, T. J. Postoperative pain--clinical implications of basic research. *Best practice & research clinical anaesthesiology* 2007; 21, 3–13.
5. Kido, K., Gautam, M., Benson, C. J., Gu, H., & Brennan, T. J. Effect of deep tissue incision on pH responses of afferent fibers and dorsal root ganglia innervating muscle. *Anesthesiology* 2013; 119, 1186–1197.
6. Xu, J., & Brennan, T. J. The pathophysiology of acute pain: animal models. *Current opinion in Anaesthesiology* 2011; 24, 508–514.
7. Martinez V, Ben Ammar S, Judet T, Bouhassira D, Chauvin M, Fletcher D. Risk factors predictive of chronic postsurgical neuropathic pain: the value of the iliac crest bone harvest model. *Pain* 2012;153(7):1478-1483.
8. Vandermeulen EP, Brennan TJ. Alterations in ascending dorsal horn neurons by a surgical incision in the rat foot. *Anesthesiology* 2000;93:1294–12302.
9. Pasero C, McCaffery M. Pain assessment and pharmacologic management. (MO): Elsevier/Mosby; 2011.
10. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth*, 2008;101(1):77–86.
11. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJ et al. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology*. 2013;118(4):934-9 44
12. Alam A, Juurlink DN. The prescription opioid epidemic: an overview for anesthesiologists. *Can J Anaesth* 2016; 63:61.
13. Butterworth J, Mackey D, Wasnick J. Morgan and Mikhail's clinical anesthesiology. New York (NY): Lange/McGraw-Hill; 2013. Fisher S, Bader A, Sweitzer B. Preoperative evaluation. In: Miller R, Eriksson L, Fleisher L, et al, editors. Miller's anesthesia. 7th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 1001–66.
14. Macintyre PE, Scott DA, Schug SA, et al. Acute pain management: scientific evidence [Systematic reviews and meta-analyses].

3rd edition. 2010. Available 316 Lovich-
Sapola et al
at:<http://www.anzca.edu.au/resources/college-publications/pdfs/Acute%20Pain%20Management/books-and->

[publications/acutepain.pdf](#). Accessed June 25, 2014.

15. Ramsay MA. Acute postoperative pain management. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2000;13(3):244–247.
doi:10.1080/08998280.2000.11927683

Akutne glavobolje

Zoran Vukojević

Glavobolja je najčešća forma doživljavanja bola kod čovjeka uopšte, jedna je od najčešćih tegoba zbog koje se bolesnici obraćaju lekarima porodične medicine, i najčešći je razlog dolaska na neurološki pregled. Za postavljanje dijagnoze primjenjuju se kriterijumi dati u Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja iz 2018. godine - MKG-3 (1). U navedenoj klasifikaciji glavobolje su podijeljene u tri grupe: primarne, sekundarne i bolne kranijalne neuropatije i ostali bolovi lica. Primarne glavobolje predstavljaju bolest samu za sebe, a sekundarne glavobolje su simptom drugih bolesti gdje je patološki proces lokalizovan kranijalno ili sistemski.

U kliničkoj praksi u najvažnije akutne glavobolje spadaju migrena (zbog visoke prevalencije), kluster glavobolja (daje bol koji je jedan od najsnažnijih bolova koje čovjek može da doživi) i subarahnoidalna hemoragija (zbog visoke smrtnosti i invalidnosti koju ostavlja). U ostale značajnije uzroke akutnih glavobolja spadaju glavobolja kod infektivnih oboljenja centralnog nervnog sistema (meningitis, encefalitis), nakon traume glave i kod napada glaukoma.

NETRAUMATSKA SUBARAHNOIDALNA HEMORAGIJA

Netraumatska subarahnoidalna hemoragija (SAH) predstavlja krvarenje u subarahnoidalni prostor koje je u više od 80% bolesnika uzrokovano rupturom

aneurizme na intrakranijalnom krvnom sudu. Incidencija SAH iznosi 2-22/100000 stanovnika, raste sa starenjem, češće se javlja kod žena (1,6 žena:1 muškarac), a najčešće se manifestuje u šestoj deceniji života (2). Smrtnost iznosi oko 35%, od čega 10-25% bolesnika umire prije dolaska u bolnicu, a najveći dio preostalih u prve dvije nedelje bolesti (3). Svega jedna trećina preživjelih se dobro oporavi i vrati uobičajenim aktivnostima (2). Skoro polovina preživjelih ima izražen kognitivni deficit koji značajno ograničava samostalno funkcionisanje i umanjuje kvalitet života. Krajnji ishod bolesti zavisi od jačine krvarenja, ponavljanja krvarenja, stanja bolesnika prije nastanka bolesti, razvoja vazospazma, kardioloških i pulmoloških komplikacija (4).

Najčešći uzrok SAH je aneurizma intrakranijalnog krvnog suda (5) koja može biti urođena (usled defekta intime i medije krvnog suda) ili stečena (nastala na bazi ateroskleroze). Oko 80-90% aneurizmi se nalazi u prednjoj, a 10-20% u zadnjoj moždanog cirkulaciji (vertebrobazilarni sliv). Osim aneurizme, mogući su i drugi uzroci SAH: arterijsko-venske malformacije (AV malformacije), okultne ili mikotične aneurizme, zloupotreba kokaina, poremećaj koagulacije, tumor mozga, vaskulitis, infekcije centralnog nervnog sistema, a kod jednog broja bolesnika uzrok je nepoznat.

Faktori rizika za nastanak subarahnoidalne hemoragije

Arterijska hipertenzija, pušenje cigareta, alkoholizam, korišćenje kokaina, nasljedne bolesti vezivnog tkiva koje su praćene pojavom aneurizmi na krvnim sudovima mozga (policistični bubrezi, Ehlers-Danlosov sindrom, Marfanov sindrom, fibromuskularna displazija) (6,7). U faktore rizika spada i pozitivna porodična anamneza (prisustvo intrakranijalne aneurizme kod najbližih rođaka).

Klinička slika subarahnoidalne hemoragije

1. Glavobolja je najvažniji simptom, javlja se naglo, poput "udara groma", a jedan broj bolesnika opisuje "kao da im je nešto puklo u glavi." Može se javiti tokom dnevnog odmora ili u vezi sa fizičkim opterećenjem. Ukoliko su i ranije imali glavobolju, bolesnici ovu novonastalu opisuju kao "najjaču od svih do tada doživljenih glavobolja." Na početku, bol je difuzan, a kasnije je najizraženiji u vratno-potiljačnoj regiji usljed prisustva krvi u subarahnoidalnom prostoru i nastanka aseptičnog meningitisa. Kod 40% bolesnika glavobolja može biti jedini simptom bolesti (5).

Međutim, glavobolja nekada može da bude blaža i prestane za nekoliko minuta ili sati, kada se najčešće radi o intermitentnom krvarenju sa malom količinom krvi. Ovakva "upozoravajuća" glavobolja se po kliničkim karakteristikama ne razlikuje bitno od običnih, benignih glavobolja, ali ako se prvi put javlja treba je ozbiljno shvatiti, tj. hitno obaviti detaljno kliničko ispitivanje zbog toga što se kod jednog broja bolesnika sa ovakvom glavoboljom u

prve tri nedelje nakon glavobolje ispolji teška SAH.

2. Poremećaj stanja svijesti javlja se kod oko 45% bolesnika, usled naglog porasta intrakranijalnog pritiska (IKP). Manifestuje se komom, konfuznim stanjem ili epileptičnim napadima.

3. Meningealni znaci su pozitivni usled razvoja aseptičnog meningitisa koji nastaje nakon nekoliko sati od nastanka krvarenja. Oni mogu biti negativni kod bolesnika koji se brzo jave ljekaru tako da odustvo meningealnog sindroma kod bolesnika koji je suspektan na SAH, ne isključuje SAH.

4. Fokalni neurološki ispadi prisutni su kod 10%-15% bolesnika. Najčešće su posljedica kompresije koju vrši aneurizma na okolne strukture (npr. oftalmoplegija kao posljedica pritiska aneurizme na okulomotorni nerv), širenja krvarenja u parenhim mozga, pojave subduralnog hematoma ili stvaranja velikog subarahnoidalnog ugruška.

5. Ostali simptomi i znaci uključuju mučninu, povraćanje i fotofobiju, a nastaju usljed povišenja IKP.

Dijagnostički postupak

Anamnestički podaci koji govore za intenzivnu, naglo nastalu, do tada nepoznatu glavobolju, sa ili bez pratećih tegoba u vidu mučnine, povraćanja i fotofobije, moraju da pobude sumnju da se kod bolesnika radi o SAH. Ukoliko je uz ove tegobe prisutan i poremećaj stanja svijesti sa pozitivnim meningealnim znacima, onda je dijagnoza SAH vrlo vjerovatna.

1. CT mozga. Kod 90%-95% bolesnika će pokazati krv u subarahnoidalnom prostoru (5).

2. Lumbalna punkcija. Ukoliko je CT mozga negativan za SAH neophodno je uraditi lumbalnu punkciju, a kod punkcije

se dobije prisustvo krvi u likvoru (8). U prvih šest sati nakon nastanka krvarenja nalaz u likvoru može biti uredan (lažno negativan), a siguran nalaz je nakon 9-12 sati od nastanka krvarenja. Lumbalna punkcija je pouzdanija za postavljanje dijagnoze SAH, ali ne daje nikakve podatke o lokalizaciji rupturiranog krvnog suda.

3. Angiografski pregled krvnih sudova mozga. Kada se pomoću CT mozga ili lumbalne punkcije postavi dijagnoza SAH, neophodno je što ranije uraditi digitalnu substrakcionu angiografiju (DSA) ili neinvazivnu CT angiografiju (5). Specifičnost i senzitivnost obe metode u otkrivanju aneurizmi je jako visoka. Oko 15% bolesnika ima multiple aneurizme. Osim aneurizme, može da se otkrije i vaskularna malformacija mozga.

4. Očno dno. Najvažniji nalaz je prisustvo retinalnih hemoragija.

Komplikacije subarahnoidalne hemoragije

Neurološke komplikacije koje se javljaju kod SAH su simptomatski vazospazam krvnih sudova mozga, hidrocefalus, ponovljeno krvarenje i epileptični napadi.

Simptomatski vazospazam krvnih sudova mozga je reakcija zida krvnog suda usljed prisustva produkata krvi u subarahnoidalnom prostoru. Najčešće se razvija nakon 3-4 dana od nastanka krvarenja i traje tri nedelje. Usljed vazospazma nastaje moždana ishemija (tzv. odložena ishemija) koja kod više od 40% bolesnika dovodi do pojave fokalnih neuroloških ispada. Često se u kliničkoj praksi dešava da bolesnik preživi prvih nekoliko dana SAH i počne da se oporavlja, ali potom iznenada dolazi do pogoršanja stanja koje može da uzrokuje i smrt bolesnika.

Osnovni dijagnostički postupak za dijagnostikovanje vazospazma je transkranijalni dopler koji otkriva suženje krvnih sudova, posebno prednjeg sliva, sa preciznošću kao i angiografski pregled. CT i NMR mozga kod bolesnika sa vazospazmom nakon SAH pokazuju ishemične infarkte mozga.

Hidrocefalus se javlja kod oko 20% bolesnika i najčešće je posljedica poremećene absorpcije likvora.

Ponovljeno krvarenje prvih dana bolesti javlja se kod 7% bolesnika. Prognoza je značajno lošija.

Epileptični napadi se javljaju u skoro trećine bolesnika, mogu pogoršati ishod bolesti, čak mogu da dovedu do ponovnog krvarenja.

Somatske komplikacije uključuju plućni edem, srčane aritmije, poremećaj elektrolita (najčešće hiponatrijemija), teška krvarenja iz gastrointestinalnog trakta i dr.

Liječenje

1. Hitna primjena opštih terapijskih mjera (strogo mirovanje, obezbijediti vitalne funkcije, liječiti bol, ukoliko je potrebno sedirati bolesnika).

2. Liječenje aneurizme može biti hirurško (najčešće) ili endovaskularno kada se u aneurizmu plasiraju mikrospirale ("coiling") koje pokreću trombozu i obliteraciju aneurizme. Ovaj poslednji metod je naročito pogodan kod aneurizmi u zadnjoj moždanoj cirkulaciji kada postoji visok rizik od hirurške intervencije (9). Najbolji rezultati postižu se u prva 72 sata nakon nastanka krvarenja (značajno je manja vjerovatnoća razvoja vazospazma i ishemije). Ukoliko nije moguće rano liječenje aneurizme, bolesnika treba operisati kada prođe faza vazospazma.

3. Sprečavanje i liječenje komplikacija. Vazospazam krvnih sudova mozga, kao najozbiljnija komplikacija, se djelimično može spriječiti ili ublažiti primjenom kalcijumskog antagoniste, nimodipina, u prve tri nedelje bolesti. Hidrocefalus se liječi hirurški, obezbjeđivanjem drenaže likvora ili plasiranjem stalnog šanta.

MIGRENA

Migrena je hronična bolest koja predstavlja najčešći uzrok nesposobnosti od svih neuroloških oboljenja (10), a karakterišu je epizodni ataci glavobolje. Prevalencija iznosi oko 10% (svaki deseti stanovnik planete), značajno je češća kod žena (15%-18%) u odnosu na muškarce (5%-6%). Čak 75% osoba sa migrenom bol opisuje kao snažan ili vrlo snažan, a za vrijeme napada više od 90% bolesnika nije u stanju da normalno funkcioniše, a preko polovine napad mora da provede u krevetu. Težina i učestalost napada migrene bitno se razlikuje od bolesnika do bolesnika, ali i tokom života kod istog bolesnika. Srednja učestalost napada migrene iznosi 1,5 napada mjesečno. Ako se napadi javljaju >15 dana u mjesecu radi se o hroničnoj migreni. Kod žena u reproduktivnom periodu napadi se grupišu i intezivniji su u periodu oko i tokom menstrualnih ciklusa. Većina bolesnica nema napade tokom trudnoće, dok se kod nekih žena glavobolje slične migreni javljaju tokom primene oralnih kontraceptivnih sredstava. Migrena može da se pojavi u bilo kom životnom dobu, ali je njena prevalencija najviša između 20-40. godine života, u periodu koji je radno i generativno najproduktivniji. Obzirom da je početak gotovo po pravilu pre 50. godine (90% bolesnika), koristan je klinički savjet da svakog bolesnika kod koga se prvi napad migrene odigrao posle

40. godine detaljno ispitamo i isključimo druge razloge glavobolje.

Patofiziološke promjene koje dovode do migrene su složene. Bolest se javlja kod genetskih osjetljivih pjeđinaca kod kojih dolazi do povećane ekscitabilnosti mozga i aktivacije trigeminovaskularnog sistema, ali inicijalni događaj koji započinje napad migrene nije u potpunosti rasvijetljen (11).

Provocirajući faktori za nastanak napada migrene su menstruacija, zamor, putovanje, relaksacija nakon stresa, jaka svjetla, diskoteke, previše ili premalo spavanja, preskakanje obroka, osjetljivost prema nekim vrstama hrane ili pića (neke vrste sira, čokolade, crnog vina).

Iako je somatski i neurološki nalaz kod oboljelih od migrene uglavnom normalan, migrena može bitno da remeti kvalitet života bolesnika ne samo za vrijeme napada već i između napada (strah od mogućeg sljedećeg napada, socijalna ograničenja, komplikacije izazvane lijekovima, psihijatrijski i somatski komorbiditeti).

Klinički posmatrano, dva najznačajnija podtipa migrene su migrena sa aurom (80% bolesnsika) i migrena bez aure.

Kod 60% bolesnika se danima ili satima prije napada javlja tzv. prodoromalna faza (depresija ili euforija, uznemirenost, pretjerano zijevanje, žeđ, zamor, pospanost, želja za odedenom vrstom hrane...).

Napad se najčešće javlja ujutro, ali može početi u bilo koje doba dana ili noći. Bol je u početku napada kod većine bolesnika jednostran sa maksimalnim bolom supraorbitalno, ali može od početka ili tokom napada da zahvati celu glavu (često kod djece). Vrlo rijetko bol tokom napada prelazi sa jedne na drugu stranu glave. Napad migrene obično traje

od 4 do 72 sata. Napadi koji traju duže od tri dana ili serija napada između kojih se registruje samo blago poboljšanje nazivaju se status migrenosus i zahtijevaju bolničko liječenje.

Nakon prestanka napada migrene bolesnik je obično iscrpljen i bezvoljan ("migrenski mamurluk"), a vrlo rijetko euforičan i svjež.

Napad prate foto- i fonofobija, ponekada i osmofobija. Mučnina (90% bolesnika) i povraćanje (30% bolesnika) javljaju se obično posle prvog sata napada, ali kod pojedinih bolesnika su prisutni od samog početka bola što zahtijeva parenteralnu primjenu lijekova.

Dijagnostički kriterijumi za migrenu bez aure

A. Najmanje pet ataka, koji ispunjavaju kriterijume B-D

B. napadi glavobolje trajanja 4-72 sata (neliječeni ili neuspješno liječeni)

C. Glavobolja ima bar dvije od navedene četiri karakteristike:

1. jednostrana lokalizacija
2. pulsirajući kvalitet
3. umjeren ili jak intenzitet bola
4. pogoršava se pri rutinskim fizičkim aktivnostima ili je uzrok njihovog izbjegavanja (npr. hodanje ili penjanje uz stepenice)

D. Tokom glavobolje bar jedno od navedenog:

1. mučnina i/ili povraćanje
2. fotofobija i fonofobija

E. Ne može se bolje objasniti nijednom drugom dijagnozom MKG-3.

Migrena sa aurom

Kod migrene sa aurom (20% bolesnika) glavobolja ima iste dijagnostičke karakteristike kao i migrena

bez aure, ali joj prethode ili se javljaju uporedo sa glavoboljom i simptomi aure. Kod istog bolesnika aura se ne mora javiti prije svakog napada, a obično se razvija postepeno tokom 5-20 minuta i traje < 60 minuta. Daleko najčešće sastoji se od vidnih simptoma, ali mogu da se jave i senzorni ili motorni poremećaji, otežan govor i drugi fokalni tranzitorni simptomi. Najčešće se javlja tzv. scintilirajući skotom koji otežava čitanje i druge aktivnosti. Ponekad je skotom jednostavniji i čini ga svijetla lopta u sredini vidnog polja koja bitno remeti vid. Pored toga, mogu se ispoljiti multipla svjetlucanja ili bljeskovi u vidnom polju ili izmijenjeni oblici predmeta. Senzorni simptomi su deo aure kod trećine bolesnika (utrnulost, mravinjanje ili parestezije), prvenstveno lica i ruke. Motorni simptomi aure kao što su hemipareza ili disfazija su dio hemiplegične migrene u kojoj se slabost ne povlači tokom faze glavobolje, već se održava satima ili rijetko, danima ili nedeljama. Javlja se sporadično ili kao nasljedna forma (familijarna hemiplegična migrena).

Glavobolja se najčešće javlja u roku od 60 minuta od aure, ali može da počne prije i istovremeno sa aurom. Rjeđe se javlja samo aura, dok glavobolja izostaje.

Liječenje migrene

Prvi korak je objašnjenje bolesniku o kakvom se poremećaju radi i da izbjegava provokativne faktore u koje spadaju i lijekovi koji mogu da doprinesu pojavi glavobolje (nitrati i drugi vazodilatatori, derivati teofilina, rezerpin, nifedipin, indometacin, cimetidin, oralna kontraceptivna sredstva i dr.). Zbog patofizioloških događaja tokom napada migrene, simptomatsku terapiju je potrebno početi što ranije, dok intenzitet

bola još nije visok. Ukoliko glavobolja brzo dostigne vrhunac, i ukoliko je povezana sa ranim povraćanjem, neophodno je primijeniti parenteralnu terapiju.

Liječenje akutnog napada migrene

Lijekovi prvog izbora su nestereoidni antiinflamatorni lijekovi i triptani (12). Savjetuje se premedikacija antiemetikom kao što je metoklopramid ili domperidon čime se značajno povećava efikasnost terapije jer bolesnici prilikom napada bolova imaju gastroparezu.

Za snažne atake migrene preporučuje se primjena triptana s.c. ili intranazalno, a za terapiju migrenskog statusa infuzije kortikosteroida ili dihidroergotamina tokom nekoliko uzastopnih dana.

Kod blage ili umjerene glavobolje najčešće se primjenjuju klasični neopioidni anestetici: acetil-salicilna kiselina, acetaminofen, NSAID (ibuprofen, diklofenak, naproksen, COX2 inhibitori) i kombinovani analgetici.

Profilaksa migrene

Kada su ataci česti, snažni, dugotrajni, onesposobljavajući, sa slabim terapijskim efektima ili sa neželjenim efektima akutne terapije, potrebno je uvesti profilaktičku terapiju (13). Najčešće se koriste beta blokatori (propranolol), antidepresivi (amitriptilin) i antagonisti kalcijuma tokom 6 do 12 mjeseci.

KLASTER GLAVOBOLJA

Klaster glavobolja (engl. *cluster*) je primarna glavobolja koja pripada grupi trigeminalno-autonomnih glavobolja (TAG) i može dati najteže bolove koje čovjek može da doživi zbog čega je

dobila nadimak "samoubilačka glavobolja." Najvažnije karakteristike su da je jednostrana, javlja se u serijama kratkotrajnih napada, uz često prisutne kranijalne parasimpatičke autonomne fenomene na strani glavobolje. Javlja se obično između 20. i 50. godine života, češće kod muškaraca, a simptomi se obično smanjuju sa starošću. Relativno je rijetka i ima prevalenciju od 0,03-0,3% (14). Iako je klinička slika dobro poznata, kriteriji za dijagnozu dobro definisani (MKG-3), često se dijagnoza ne postavi na vrijeme i bolest ne liječi adekvatno. U prosjeku je neophodno 5,8 godina od početka smetnji do postavljanja dijagnoze (15).

Patofiziološke promjene koje dovode do ove glavobolje nisu dobro poznate. Relapsno-remitentna, sezonska pojava bola ukazuje na uključenost biološkog sata, odnosno hipotalamusa. Nastanku bola doprinosi i patološka hipersenzitivnost prevashodno trigeminalničkih projekcionih puteva.

Osnovna karakteristika ove glavobolje je njen vremenski obrazac ispoljavanja (dnevna i godišnja periodičnost napada). Napadi su najčešći spontani, ali ih mogu provocirati alkohol i vazooaktivne supstance (nitrati, histamin). Bol se javlja u napadima koji su snažni, jednostrani, uvijek na istoj strani, orbitalno, retroorbitalno, supraorbitalno, infraorbitalno i temporalno ili u više pomenutih regija, a traju od 15-180 minuta. Javljaju se jednom do osam puta dnevno. Bol je "neizdrživ", bolesnici ga opisuju kao "oštar", "ubod nožem", "burgijanje", "vreo žarač zaboden u oko", i brzo dostiže vrhunac (5-15 minuta). Za vrijeme napada bola bolesnik se ponaša potpuno drugačije od bolesnika sa migrenom - stalno je u pokretu, drži se za glavu ili je trlja, a u težim slučajevima udara glavom o zid ili okolne predmete

(16). U toj fazi mogu da se jave i suicidalne ideje, pa i pokušaji samoubistva. Nakon napada bolesnik je potpuno iscrpljen.

Bol je udružen sa bar jednim od sljedećih simptoma: istostrana hiperemija konjunktiva i/ili lakrimacija, zapašenost nosa i/ili rinoreja, znojenje i/ili crvenilo čela i lica, osjećaj punoće u uvu, mioza, ptoza i/ili edem kapka. Napadi su često praćeni osjećajem uznemirenosti ili agitiranošću.

U *epizodičnoj* klaster glavobolji ovakvi "bolni" dani se grupišu u tzv. *klaster periode* (period tokom kojega bolesnik ima ponavljane napade) koji najčešće traju 6-12 nedelja, nakon kojih slijede periodi potpunog prestanka bola (remisija) obično od nekoliko mjeseci do nekoliko godina). Klaster periodi se obično javljaju u isto vrijeme tokom godine.

Oko 10% bolesnika ima hroničnu klaster glavobolju, kada remisije ne postoje ili su kratke (< 30 dana) u periodu od najmanje jedne godine. Ona može da se razvije iz epizodične ili od samog početka zadovoljava kriterijume hronične klaster glavobolje.

Dijagnoza klaster glavobolje je klinička, neuroški nalaz je uredan, kao i CT ili NMR mozga.

MKB-3 kriterijumi za dijagnozu klaster glavobolje

A. Najmanje 5 napada koji ispunjavaju kriterijume B–D

B. Jak ili veoma jak jednostrani orbitalni, supraorbitalni i/ili temporalni bol koji, kad nije liječen, traje 15–180 minuta

C. Prisutan jedan ili oba znaka od sledećih:

1. prisutan najmanje jedan od sledećih znakova na strani bola:

a. hiperemija konjunktive i/ili pojačano

suzenje

b. nazalna kongestija i/ili rinoreja

c. edem kapka

d. preznojavanje poglavine i lica

e. mioza i/ili ptoza

2. osjećaj motornog nemira ili agitacije

D. Učestalost napada od 1 na drugi dan do 8 dnevno

E. Tegobe nisu posljedica druge bolesti

Liječenje akutnog bola

Lijekovi u prvoj liniji liječenja su primjena sumatriptana subkutano i inhalacija kiseonika. Od ostalih lijekova primjenjuju se ergot derivati i lidokain intranazalno (17). Brzo dostizanje vrhunca bola zahtijeva i brzo davanje terapije koja će odmah djelovati.

Inhalacija 100% kiseonika preko maske 8-10 l/min. tokom 15 do 30 min. u uspravnom položaju može smanjiti bol u roku od nekoliko minuta, mada se po prestanku udisanja bol ubrzo vraća (obično je manjeg intenziteta nego prije udisanja kiseonika).

Sumatriptan 6 mg SC je lijek prvog izbora. Nazalna i oralna primjena triptana takođe se ponekad primjenjuje.

Dihidroergotamin u vidu nazalnog spreja ili aerosol ima svoje mjesto u terapiji.

Kontraindikacije za farmakoterapiju su najčešće kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti i neliječena arterijska hipertenzija.

Profilaktička terapija

Primjenjuje se kod bolesnika sa čestim i snažnim atacima bola sa ciljem da se smanji broj i težina ataka dnevno, kao i da se postigne i održi remisija. Najčešće se koriste:

Verapamil - uz kontrolu EKG-a, 240-960 mg na dan, podijeljeno u tri doze. Većina

bolesnika ga dobro toleriše i lijek je izbora za profilaksu hronične klaster glavobolje.

Kortikosteroidi (prednizolon 1 mg/kg tjelesne težine tokom 5-10 dana), uz postepeno smanjenje doze do isključenja. Mogu se kombinovati verapamil i kortikosteroidi u kom slučaju se doza verapamila može smanjiti u odnosu na uobičajenu dozu.

Osim navedenog, mogu da se koriste topiramid, valproat, litijum karbo i dr.

Nefarmakološko liječenje:

Bolesnicima se savjetuje da izbjegavaju nitrate, alkohol, visoku nadmorsku visinu, popodnevno spavanje, narkotike, udisanje rastvarača, kao i da smanje prekomjernu fizičku aktivnost, stres i napetost. U cjelini, efekat navedenih mjera nije veliki.

Trudnoća i dojenje: kisik, sumatriptan s.c. ili nazalno (što manje doze). Verapamil ili prednison za profilaksu (18).

LITERATURA:

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018, Vol. 38(1) 1–211.
2. Kundra S, Mahendru V, Gupta V, Choudhary AK. Principles of neuroanesthesia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Anaesthesiol Clin Pharmacol 2014;30:328–337.
3. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage Lancet 2007;369:306–318.
4. D'Souza S. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg Anesthesiol. 2015;27:222–240.
5. Petridis AK, Kamp MA, Cornelius JF, Beez T, Beseoglu K, Turowski B. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Diagnosis and Treatment. Dtsch Arztebl Int. 2017 Mar; 114(13): 226–236.
6. Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, Anderson CS. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. Stroke. 2005 Dec;36(12):2773–80. Epub 2005 Nov 10.
7. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2011 Jul;10(7):626–36.
8. Martin SC, Teo MK, Young AM, et al. Defending a traditional practice in the modern era: the use of lumbar puncture in the investigation of subarachnoid haemorrhage. Br J Neurosurg. 2015;29:799–803.
9. Molyneux AJ, Birks J, Clarke A, Sneade M, Kerr RS. The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Lancet. 2015;385:691–697.
10. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet (Lond, Engl) 2015;386:743–800.
11. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of migraine—a disorder of sensory processing. Physiol Rev. 2017;97(2):553–622
12. Puledda F, Messina R, Goadsby PJ. An update on migraine: current understanding and future directions. J Neurol. 2017 Sep; 264(9):2031–2039. E pub 2017 Mar 20.
13. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. Neurology. 2007;68:343–349.
14. Manzoni GC, Stovner LJ. Epidemiology of headache. Handb Clin Neurol 2010; 97: 3 – 22.
15. Sjaastad O, Bakkevig LS. Cluster

headache prevalence. Vågå study of headache epidemiology. *Cephalalgia* 2003; 23: 528 – 33.

16. May A. Trigeminal Autonomic Cephalalgias: Diagnosis and Management. *PCU* April 2012 (Volume 20, Issue 3).

17. May A, Leone M, Afra J, Linde M, Sandor

PS, Evers S, Goadsby PJ. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol* 2006;13:1066–77.

18. Jürgens TP, Schaefer C, May A. Treatment of cluster headache in pregnancy and lactation. *Cephalalgia*. 2009; 29(4):391-400

Akutni lumbalni bolni sindrom

Renata Hodžić, Nermina Pirić

Bol u leđima (lumbago, lumbalgia) je vrlo učestala bolest i praktično više od 80% ljudi tokom svog životnog vijeka barem jednom doživi epizodu križobolje. Podaci iz SAD-a pokazuju da 50% radno sposobnih ljudi doživi bol u leđima barem jednom godišnje. Prevalenca raste u ranoj odrasloj dobi i dostiže maksimum između 35 i 55 godine života, te nakon toga postepeno opada. Socio-ekonomski uticaj akutne boli u leđima je vrlo važan. Za ljude mlađe od 45 godina bol u leđima je vodeći razlog nesposobnosti tih ljudi. Oko 1% populacije SAD je hronično nesposobno za rad radi boli u leđima, a dodatnih 1% je privremeno nesposobno u bilo kojem trenutku. Bol u leđima je drugi najčešći razlog za posjet ljekaru porodične medicine i treći najčešći razlog za hirurško liječenje. Procjenjuje se da godišnji troškovi liječenja boli u leđima u SAD-u iznose 38-50 milijuna dolara.

Definicija

Lumbalni bolni sindrom označava naglu i jaku bol u području slabinskog dijela kičmenog stuba koju prati i smanjena pokretljivost. Bol može biti akutan i hroničan. Akutna bol u leđima obično nastaje poslije podizanja tereta ili nakon direktne traume lumbalnog segmenta kičmene moždine, dok hronična bol sa povremenom akutizacijom se može javiti nakon podizanja tereta, dužeg hodanja, rada u prisilnom-sagetom položaju, nezgodnog pokreta. Akutni lumbalni bolni sindrom odlikuje naglo nastala jaka bol u slabinskom dijelu leđa, lokalizirana ili sa iradijacijom prema

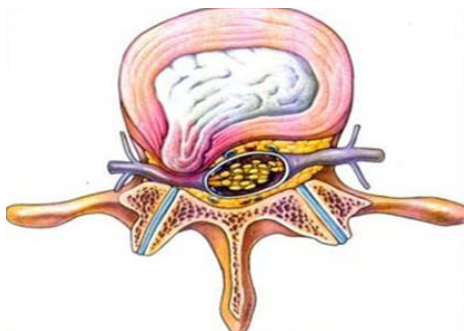
kukovima, uz otežane i bolne kretnje u krstima, te napetu i palpatorno bolnu paravertebralnu muskulaturu.

KLINIČKI ASPEKTI ANATOMIJE LUMBOSAKRALNE REGIJE

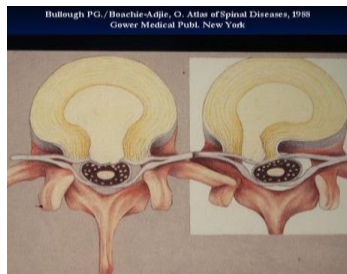
Poznavanje složenih anatomskih odnosa unutar lumbosakralnog dijela kičmenog stuba, ali i susjednih odnosa koštano-vezivno-mišićnih dijelova zdjelice i butne kosti, daje potpuniji uvid u kliničke fenomene sa kojima se susrećemo kod brojnih poremećaja donjeg dijela leđa i donjih ekstremiteta. Postoje razni uzroci lumbalnog bolnog sindroma i to degenerativne promjene na diskovima lumbalne kičme, uređene i stečene anomalije, upale, traume, tumori, osteoporoza, kao i mehanički uzroci (loše držanje tijela, skolioza, fizički napori, gojaznost, oslabljena muskulatura leđa). Najčešći uzrok je diskopatska problematika, pri kojoj dolazi do kompresije neuralnih struktura u intervertebralnom kanalu. Za razliku od cervikalnog dijela kičme, kičmena moždina je u lumbosakralnom dijelu prisutna do visine 2.slabinskog pršljena, tako da su kompresivni sindromi u nižim segmentima vezani uz kompromitaciju nervnih snopova kaude ekvine. Hernijacija diska na određenom segmentu u pravilu komprimira nervni korijen nižeg segmenta. Kompresija spinalnog korijena hernijom intervertebralnog diska uzrokuje mehaničku deformaciju korjenih vlakana sa konsekutivnom promjenom u mikrocirkulaciji nervnog korijena koja

vodi intraneuralnom edemu i demijelinizaciji. Ovi efekti povrede su odgovorni za bol, dovode do promjene

senzibiliteta i uzrokuju slabost (slika 1 i 2).



Slika 1. Kompresija spinalnog korijena hernijacijom iv diska

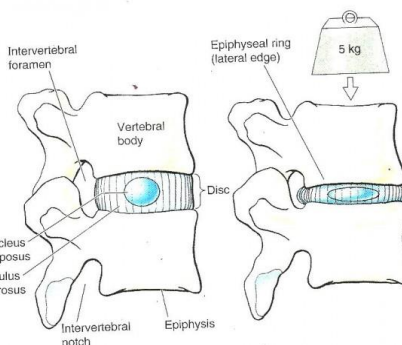


Slika 2. Lokalizirano i generalizirano oštećenje

U odrasle osobe postoje 23 intervertebralna diska koja između drugog cervikalnog i petog lumbalnog pršljena služe amortizaciji i boljoj pokretljivosti kičmenog stuba. Potreban elasticitet nastaje zahvaljujući posebnoj građi intervertebralnog diska koji se sastoji od: fibroznog prstena (Anulus fibrosus) i mekane jezgre (Nucleus pulposus). Nucleus pulposus je sastavljen od kolagenih i elastičnih vlakana uronjenih u ekstracelularni matriks, te na taj način djeluje kao mali jastučić na koji se prenose opterećenja kod pokretanje kičme.

prolapsi intervertebralnog diska. Oni nastaju djelimičnim i potpunim puknućem niti anulus fibrosusa, te se pod povećanim intradiskalnim pritiskom, mekana jezgra izbočuje na mjestu pukotine indirektno vršeci pritisak na korijenove nerava koji izlaze iz kanala kičmenog stuba. Puknuće anulusa nastaje jednim traumatskim događajem (podizanjem teškog tereta, padom ili tokom sportskih aktivnosti) kao i ponavljanim traumama uz postepeno pucanje niti anulusa (slika 4).

Tokom vremena dolazi do resorpcije vode, te uloga nucleus pulposusa kao amortizera nestaje i on postaje tvrd i neelastičan. Smanjeni volumen nukleus pulposusa dovodi do povećanog opterećenja na fasetne zglobove i tako dovodi do njihove degeneracije i hipertrofije te nastaju spondiloartrotične promjene kičmenog stuba (slika 3).



Slika 3. Nucleus pulposus usljed opterećenja

Posebnu ulogu u sindromu kompresije nervnih korijenova imaju

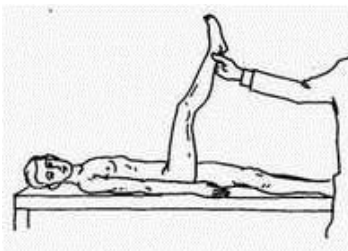


Slika 4. Značaj prednje longitudinalne sveze

Najčešće nastaje posterolateralni prolaps diska koji komprimira korijen nerva na izlasku iz kanala kičmenog stuba ili centralna hernijacija kada sve niti kaude ekvine mogu biti kompromirane. Osim anulus fibrosusa, izlazak nucleus pulposusa u spinalni kanal sprječava i prednja longitudinalna sveza koja kada pukne dovode do ekstruzije intervertebralnog diska ili slobodnog fragmenta diska unutar kanala kičme (slika 3). U lumbalnom segmentu najčešće nastaje protruzija diska u nivou između L4 i L5 lumbalnog kralješka, zatim po redu dolazi prolaps između L5 lumbalnog kralješka i S1 kralješka sakruma. Ostali nivoi lumbalne kičme su znatno rjeđe zahvaćeni, a lokalizacija prolapsa diska i kompresija pojedinih nervnih korijenova se mogu klinički prepoznati. Tako kod dorzolateralnog prolapsa diska bol se širi duž miotoma i dermatoma zahvaćenog korijena. Bol u ekstremitetu obično nadilazi bol u leđima, a ako dođe do oštećenja nerva mogu nastati neurooški simptomi motoričkog ispada ili ispada senzibiliteta. Klinički simptomi uključuju bol, ograničenu pokretljivost, antalgličnu skoliozu i deficit funkcije.

Lazarevićev znak je najstariji znak hernije diska. U anglo-američkoj literaturi taj znak ima naziv dizanje ispružene noge (straight-leg raising test), a najčešće u literaturi susrećemo izraz Lassegueov znak. Francuz Ernest Charles Lasegue opisao je 1864. godine znak koji je sličan Lazarevićevu: bolesnik leži na leđima, koljena i kukovi su savijeni do 90 stepeni, a zatim se koljena polako ispruže, što izaziva bol ako bolesnik ima ishijas, odnosno ako hernija pritišće na korijen nerva. To je pravi Lassegueov znak. No međutim, općenito se primjenjuje Lazarevićev znak (straight-leg raising test), koji je 1880. opisao srpski autor L. Lazarević, a 1881. godine Lassegueov učenik J. J. Forst. Zanimljivo je da je na tu povijesnu činjenicu prvi upozorio američki neurolog Wartenberg u svojoj knjizi.

Taj se test izvodi tako da bolesnik leži na leđima, a liječnik pokušava njegovu ispruženu nogu odignuti od podloge.



Normalno nogu dižemo bezbolno do 90 stepeni, i pri tome osjećamo samo napetost ispod koljena, dok kod postojanja ischialgije dizanje noge izaziva bol u leđima i u nozi uzduž n.ischiadicusa. Pri jednostranoj ischialgiji bol je ponajviše ograničena na pogođenu nogu. Kad je pritisak na korijen nerva velik, bol se na pogođenoj strani može još povećati odignemo li i zdravu nogu.

Mehanizam te pojave objašnjavamo time što jednostrano dizanje noge izaziva istezanje tzv. konjskog repa, a to izaziva veći pritisak izbočenog diska na korijen

nerva. Ne smiju se istodobno podići obje noge, jer se može odignuti cijela zdjelica, a to smanjuje vrijednost testa. Test je pozitivan ako je kut do kojeg se noga odigne manji od 90 stepeni, a zbog jakog pritiska na korijen ponekad kut može biti samo 10, 20 ili 30 stepeni. Pozitivan Lasseeque-Lazarevićev znak, za kut veći od 60 stepeni, znači da pritisak nije velik. Dorzifleksija stopala dodatno pojačava bol. Podizanjem zdrave noge također može dovesti do širenja boli duž aficirane noge. Test femoralnog istežanja pri ležanju na trbuhu može dovesti do pojave boli ukoliko postoji prolaps diska u segmentu iznad L4 lumbalnog kralješka.

KLINIČKI SIMPTOMI KOD LATERALNE HERNIJACIJE INTERVERTEBRALNIH LUMBALNIH DISKOVA

L4 korijen (prolaps između L3 i L4 kralješka unutar spinalnog kanala ili prolaps između L4 i L5 kralješka izvan spinalnog kanala): smanjen volumen m.quadriceps, hipoestezija u dermatomu L4 (medijalna strana koljena i potkoljenice te oslabljen patelarni refleks)

L5 korijen (prolaps između L4 i L5 kralješka unutar spinalnog kanala ili između L5 i S1 kralješka izvan spinalnog kanala što je vrlo rijetko): oslabljeni m.extensor digitorum longus et brevis te m.extensor hallucis longus, hipoestezija lateralne strane potkoljenice i dorzuma stopala te područja između palca i drugog prsta, nema poremećaja tetivnog refleksa)

S1 korijen (prolaps između L5 i S1 kralješka unutar spinalnog kanala): slabljenje plantarne ekstenzije stopala, hipoestezija lateralne strane potkoljenice i stopla, oslabljen refleks Ahilove tetive.

U gruboj orijentaciji, u slučaju afekcije korijena L5 zahvaćen je palac, dok je kod afekcije S1 korijensa zahvaćen 3,4,5 prst na stopalu zahvaćene strane kada dolazi do redukcije ili ugašenosti Ahilovog refleksa.

KLINIČKI SIMPTOMI KOD CENTRALNE HERNIJACIJE INTERVERTEBRALNIH LUMBALNIH DISKOVA

Simptomi su obično obostrani, iako često prisutna asimetrija u smislu da su jače izraženi na jednoj strani. Bol se širi duž stražnje strane obje noge i može nestati ukoliko se pojavi paraliza. Hipoestezija se širi kao i bol i zahvata perianogenitalno područje (saddle anesthesia). Mogu se javiti motorički deficiti koji se manifestuju najčešće potpunom paralizom i dorzalne fleksije i plantarne ekstenzije stopala kao i paraliza sfinktera sa djelimičnom ili potpunom retencijom urina i stolice. U tom slučaju govorimo o sindromu caude equine koja je indikacija za hitnu dijagnostičku obradu i operativni tretman u slučaju pozitivnog nalaza na dijagnostičkim pretragama (CT i MRI kičme). Sindrom caude equine može biti parcijalni i kompletni. Razlike između sindroma conusa medularisa i sindroma caude equine su prikazane u tabeli 1.

Tabela 1. Karakteristike sindroma conus medullaris i cauda equine

	Conus medullaris	Cauda equina
Početak	Nagao i obostran	Postepen i jednostran
Spontana bol	Nije česta ni teška	Može biti glavni simptom, radikalnog tipa, sakralne distribucije, jednostrana ili nesimetrična, u perineumu, butini, nozi, leđima, bešici.
Motorni deficit	Simetričan i nije težak (mogu se javiti fascikulacije)	Nesimetričan, teži, mogu postojati atrofije ali nema fascikulacija
Gubitak refleksa	Ugašen samo Ahilov refleks	Mogu biti ugašeni i Ahilov i patelarni refleks
Sfinkteri	Rano i znatno oštećenje	Kasno i manje izraženo oštećenje
Oštećenje senzibiliteta	Distribucija „sedla“, obostrana simetrična disocijacija senzibiliteta (bol i temperatura)	Distribucija „sedla“, jednostrana ili naizmjenična, za sve kvalitete, nema disocijacije (prisutni bol i temperatura)
Trofičke promjene	Česte dekubitalne rane	Manje izražene dekubitalne rane

RADIKULARNI BOLNI SINDROM (LUMBOSAKRALNA RADIKULOPATIJA)

Ovaj sindrom odlikuje radikularni bol koji se opisuje od strane pacijenta kao „kidanje, čupanje, uvrtnje“, put širenja boli je jasno određen i pacijent ga može prstima pokazati. Bol se pojačava pri dužem stajanju ili kod određenih položaja tijela kao i u određeno doba dana. Pri kašnjanju, kihanju i defekaciji dolazi do pogoršanja bolova. Bolesnik pri pregledu zauzima antalgican položaj štedeći bolesnu nogu. Nakon mirovanja i ležanja dolazi do smanjivanja boli.

DIJAGNOSTIKA

Dijagnoza se postavlja na osnovu anameze i kliničke slike (naglo nastala bol nakon dizanja teškog tereta ili traume koja je obično ograničena). Prilikom neurološkog pregleda se obično uočava ograničenje pokretljivosti uz znakove spazma paravertebralne muskulature s jedne strane, skolioza i antalgican položaj pacijenta. Bolesnika sa akutnom slikom lumbalnog bolnog sindroma koji je tipičan primjer vertebrogenog bolnog sindroma u

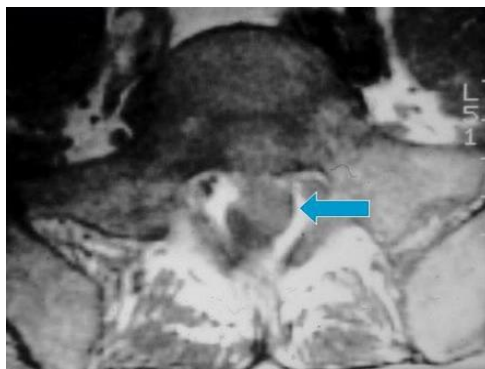
području lumbalne kičme ne treba podvrgavati nikakvim laboratorijskim ili radiološkim pretragama u prvih nekoliko dana. Vitium artis je takvog bolesnika sa akutnim bolovima, otežanim hodom i najčešće iskrivljenom posturom upućivati na različite radiološke pretrage. Važno je u prvih nekoliko dana smiriti bol najčešće primjenom optimalnih doza nesteroidnih antireumatika ili drugih analgetika, uz nekoliko dana mirovanja i tek nakon postupnog smirivanja bolova učiniti radiološke pretrage. Osim kliničkog pregleda se koristi rendgenska dijagnostika, i to nativni radiološki snimak lumbalne regije (AP i profilni snimak) uz eventualno centriranje snimka na L5/S1 segment, te snimak karlice. Na navedenim snimcima se mogu uočiti koštane promjene na kralješcima poput osteofita, hipertrofije zglobnih nastavaka ili suženja intervertebralnih otvora, znaci diskopatije, frakture kralježaka ili metastaze, kao i koštane anomalije (sakralizacija L5 i lumbalizacija S1 kralješka). Kompjuterizovana tomografija kičmenog stuba nam daje puno više podataka, dobro prikazuje promjene na kostima i zglobovima kao i hernijaciju

intervertebralnog diska, ali je ipak za većinu bolesnika danas najvažnija pretraga magnetna rezonanca lumbalnog segmenta kičmenog stuba. Magnetna rezonanca može, osim dobrog prikaza hernijacije intervertebralnog diska, pokazati i druge promjene koje mogu

davati slične simptome kao što su degenerativne promjene, stenoza spinalnog kanala, spondilolisteza, spinalni tumori i anomalije (slika 5). Akutna hernijacija intervertebralnog diska je prikazana na slici 6.



Slika 5. Protruzija iv diska L5/S1



Slika 6. Akutna hernijacija iv diska

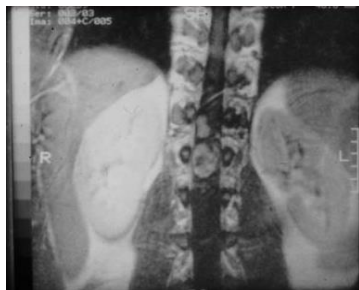
Diferencijalna dijagnoza

U diferencijalnoj dijagnozi kod bolesnika sa akutnim lumbalnim bolnim sindromom moramo provjeriti: opšte somatske promjene bolesnika, da li ima povišenu tjelesnu temperaturu, urednu pokretljivost kukova, odsustvo podataka o malignitetu. U diferencijalnoj dijagnozi moramo misliti na sljedeće: spondilodiscitis, vertebralne metastaze (dojka, prostata,

bubrezi) (slika 7), multipli mijelom, multipli Švanomi (slika 8), primarni koštani tumori (rijetko), spondilolistezu, reumatološke bolesti, herpes zoster, sinovijalne ciste (slika 9), traume kičme te neoplazme u karlici. Takođe treba misliti na bolesti bubrega (renalne kolike), genitalne organe, retroperitonealne adenopatije i vaskularne uzroke („visceralni lumbago“).



Slika 7. Metastaze melanoma



Slika 8. Multipli Švanomi



Slika 9. Sinovijalna cista

LIJEČENJE

Epizode lumbalnog sindroma u 90% slučajeva prolaze spontano, te stoga ne treba žuriti u dodatnu laboratorijsku ili radiološku obradu sem u nejasnim slučajevima praćenim opštim simptomima, slabošću ili određenim neurološkim simptomima koji upućuju na akutno zbivanje.

1. Mirovanje

Većina autora se slaže da mirovanje u akutnom lumbalnom bolnom sindromu bez neuroloških ispada ne bi trebalo da bude duže od 2-3 dana, a nikako ne bi smjelo da bude duže od 7 dana i to u slučajevima sa izraženim neurološkim deficitom. Treba uvijek promovisati što raniju mobilizaciju i kretanje bolesnika, jer svako mirovanje u krevetu duže od 7 dana značajno utiče na slabost muskulature.

2. Farmakoterapija

Farmakološko liječenje uključuje sljedeće lijekove: paracetamol, nesteroidne antireumatike, blage opijate (tramadol, kodein), mišićne relaksanse i antidepresive.

Pri prvom posjetu liječniku čak 80% Amerikanaca koristi jedan ili više lijekova (tabela 2). U 69% slučajeva Amerikanci koriste nesteroidne antireumatike, dok se paracetamol propisuje znatno rjeđe, u svega 4% bolesnika. Samo 20% Amerikanaca ne dobije lijek za akutni lumbalni bolni sindrom pri prvom posjeti ljekaru. U Europi svega 45% bolesnika dobije lijek od specijaliste porodične medicine (uglavnom nesteroidni antireumatici i manje benzodiazepini).

Tabela 2. Prvi lijek u liječenju akutnog lumbalnog bolnog sindroma u SAD-u

Propisani lijek	%
Samo NSAR	34,7
NSAR + mišićni relaksansi	24,2
NSAR + opijati	4,1
Samo mišićni relaksansi	3,7
Mišićni relaksansi + opijati	3,2
NSAR + relaksansi + opijati	2,7
Druge kombinacije	6,9
Bez lijeka	20,5

NSAR=nesteroidni antireumatici

Prema: Mens J.M.A. Best practice and research. Clin Rheumatoid 2005; 19(4): 609-621

Treba spomenuti i preporuke Svjetske zdravstvene organizacije za liječenje boli (tabela3), te se u svakodnevnom liječenju boli u leđima pridržavati tih načela. Načela ljestvice: rizik za nuspojave se pojačava sa svakom stubom te prelazak na sljedeću stubu u slučaju neučinkovitosti predhodnog liječenja.

Tabela 3. Ljestvica boli Svjetske zdravstvene organizacije

1.stuba	Neopijati- paracetamol i NSAR
2.stuba	Blagi opijati-kodein i tramadol
3.stuba	Opijati

Zbog bojazni da će primjena oralnih nesteroidnih antireumatika dovesti do „ozbiljnih“ želučanih nuspojava, bolesnici se javljaju svakodnevno u ordinaciju ljekara porodične medicine radi dobivanja nesteroidnih antireumatika ali parenteralnim putem (najčešće intramuskularno). Budući da je mehanizam djelovanja NSAR (oralnih i parenteralnih) vezan uz inhibiciju sinteze pojedinih prostaglandina, izbjegavanjem uzimanja tih lijekova oralno ne izbjegava se učinak lijekova na prostaglandine i izazivanje neželjenih nuspojava. Prema tome, bolesnik može kod kuće uzimati odgovarajuću dozu oralnih anestetika, bez potrebe svakodnevnog dolaska u ordinaciju ljekara i nepotrebnom izlaganju pogoršanja kliničke slike radi „ne-mirovanja“ u akutnoj fazi.

Mišićni relaksansi u liječenju akutnog lumbalnog bolnog sindroma

Mišićni relaksansi su vrlo popularna skupina lijekova koje čak 91% ljekara porodične medicine propisuje u akutnom lumbalnom bolnom sindromu u SAD. U slučaju akutne jake boli propisuju se najčešće tokom 10-14 dana. Podaci iz Nizozemske govore da 89% ljekara porodične medicine katkad propisuje mišićne relaksanse, ali samo 5% u novim epizodama boli. Pri tome je najčešće propisivan lijek diazepam, dok se ne-benzodiazepinski preparati ne propisuju. Sistematski pregled literature pokazuje da su mišićni relaksansi (benzodiazepini, nebenzodiazepini i antispastički lijekovi) učinkovitiji od placeba za kratkotrajno smanjenje boli u akutnoj i hroničnoj boli u lumbalnom segmentu kičmenog stuba (tabela 4).

Benzodiazepini će dovesti do mišićne relaksacije samo u višim dozama, što interferira sa pospanošću bolesnika i svakodnevnim aktivnostima. Osnovni učinak benzodiazepina je sedacija, te su stoga i učinci bolji kod anksioznih bolesnika. Većina kliničkih preporuka predlaže oprez sa primjenom mišićnih relaksanasa uz preporuku da ih se koristi tek kao drugu liniju liječenja, nakon neučinkovitosti NSAR i analgetika, a zbog nuspojava i ovisnosti. Ovo se odnosi na benzodiazepinske relaksanse.

Tabela 4. Prvi lijek u liječenju akutnog bolnog sindroma (Europa, Nizozemska)

Lijek	%
Lijekovi za suzbijanje boli	45
Benzodiazepini	5
Ne-benzodiazepini	0
Bez lijeka	50

Prema: Lisdonk E.H. Huisarts and Wetenschap 1998; 41: 75-79

Antidepresivi u liječenju akutnog lumbalnog bolnog sindroma

Antidepresivi se puno češće propisuju u Americi u akutnom lumbalnom bolnom sindromu bez jasnih dokaza o učinkovitosti. Čak 23% ljekara porodične medicine u Americi propisuje antidepresive u akutnom lumbalnom bolnom sindromu, dok se to u Evropi dešava sporadično. Većina podatak iz literature pokazuje pokazuju povoljne učinke antidepresiva u hroničnom lumbalnom bolnom sindromu, dok nema jasnih podataka i adekvatnih studija za primjenu u akutnom. Većina istraživača se slaže u korisnim učincima antidepresiva za smanjenje boli, dok nema dokaza za poboljšanje funkcije. Mehanizam djelovanja antidepresiva u lumbalnom bolnom sindromu nije jasan ali postoje tri hipoteze:

1. direktan antidepresivni učinak
2. sedativni efekat (poboljšavanje sna u bolesnika sa noćnom boli)
3. analgetski efekat

Liječenje akutne boli u leđima (do 6 sedmica)

- Prognoza dobra, čak i bez liječenja
- Svrha liječenja: ne „liječenje“ nego umanjeње simptoma boli
- Načelno – medikamenti ako je bolesnik neaktivan ili mu je san isprekidan radi boli
- Smanjenje ili prekid terapije sa smanjenjem ili nestankom boli
- Preporuke za liječenje akutne boli u leđima:

1. Analgetici i nesteroidni antireumatici samostalno
2. Mišićni relaksansi samostalno

3. Kombinacija 1. i 2. (dokazano efektivnije i mnogo popularnije u SADu nego samo analgetici)

Prvih dana je moguće povećati maksimalnu dozu za 25% za sve lijekove.

Nebenzodiazepinski relaksansi sami ili u kombinaciji za liječenje akutne lumbalne boli su:

1. Carisoprodol
2. Cyclobenzaprine
3. Orphenadrine
4. Tizanidin

Hirurško liječenje

Apsolutna indikacija za hirurški tretman je sindrom cauda equine. Relativne indikacije za hirurški tretman su bolesnici sa paralizantnim oblikom radikulopatije gdje nakon perioda jakog bola bolesnik naglo osjeti olakšanje, ali se razvija pareza peroneusa ili tibialisa te bolesnici sa hiperalgičnim formama koje ne prolaze ni nakon 4-6 sedmica pravilnog liječenja.

ZAKLJUČAK

Akutni lumbalni bolni sindrom i akutnu radikulopatiju treba shvatiti i liječiti kao neurološku hitnost. Pravilnom dijagnostikom ćemo izdvojiti one bolesnike koji su za hitan neurohirurški zahvat, kao i one kod kojih uzrok boli nije diskoradikularni konflikt. Liječenje je još uvijek simptomatsko i usmjereno je prema simptomima koji uključuju: bol u leđima, disfunkciju, mišićni spazam, slabost mišića, strah, umor, depresiju, poremećaj sna. Naravno vodeći simptom je bol, te je stoga farmakološko liječenje i usmjereno na ublažavanje boli. Pri primjeni analgetika i nesteroidnih

antireumatika treba voditi računa o početku djelovanja tih lijekova. Ne treba prebrzo promijeniti lijek jer „ne djeluje“, stoga što je odgovor na navedene lijekove individualan. Većina analgetika i nesteroidnih antireumatika djeluje unutar 1-2 dana, mišićni relaksansi i antidepresivi počinju djelovati za 3-4 dana. Stoga treba primijeniti test dozu lijeka kroz tri dana za NSAR, te za antidepresive 7 dana. Čini se da postoji podjednaka efikasnost paracetamola, NSAR i tramadola. Načelno, u akutnom lumbalnom bolnom sindromu se primjenjuju analgetici i NSAR sa ili bez ne-benzodiazepinskih mišićnih relaksanasa.

Literatura:

1. Bernstein E, Carey TS, Garret JM. The use of muscle relaxant medications in acute low back pain. *Spine* 2004; 29: 1346-1351.
2. Carragee EJ. Persistent low back pain. *N Engl J Med* 2005; 352: 1891-1898.
3. Cherkin DC, Wheeler KJ, Barlow W, Deyo RA. Medication use for low back pain in primary care. *Spine* 1998; 23: 607-617.
4. Clauw DJ, Beary JF. Low back pain. In: *Manual of rheumatology and outpatient orthopedic disorders-diagnosis and therapy (fourth edition)* (Ed: Paget SA, Gibofsky A, Beary JF III). Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2000.
5. Couzin J. Drug safety. Withdrawal of Vioxx casts a shadow over COX-2 inhibitors. *Science* 2004; 306: 384-385.
6. Di Iorio D, Henley E, Doughty A. A survey of primary care physician practice patterns and adherence to acute low back problem guidelines. *Archives of Family Medicine* 2000; 9: 1015-1021.
7. Dimitrijević J. Bolni lumbalni i cervikalni sindrom. Radikulopatije. In: Kantardžić Dđ i sar.; *Klinička neurologija, Svjetlost (Sarajevo)*, 2001: 457-463.
8. Humpries RL, O'Keefe D. Arthritis and back pain. In: Stone KS, Humpries RL (Ed.)

Current Emergency. Lange Medical Book, Mc Graw-Hill, New York, 2004: 404-420.

9. Lindsay KW, Bone I. Neurology and Neurosurgery Illustrated, fourth edition Edinburg London, New York Oxford Philadelphia St Louis Sydney Toronto: Churchill Livingstone, Elsevier Science, 2004.

10. Lisdock EH van de & Huisman IA. Lage-rugpijn en benzodiazepine: een relatie vol spanning. *Huisarts&Wetenschap* 1998; 41:75-79.

11. Lončarević N, Dimitrijević J, Hrnjica M, Hećo S. Urgentna stanja u neurologiji: iskustva neurološke klinike u Sarajevu. *Med Arh* 2004; 58(2): 83-87.

12. Mens JMA. The use of medication in low back pain. *Best practice Res Clin Rheuma* 2005; 19(4): 609-621.

13. Mullican WS, Lacy JR. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codein/acetaminophen combination capsules for the management of pain: a comparative trial. *Clinical Therapeutics* 2001; 23: 1429-1445.

14. Namaka M, Gramlich CR, Ruhlen Det al. Treatment algorithm for neuropathia pain. *Clinical Therapeutics* 2004; 26:951-979.

15. Pengel LH, Herbert RD, Maher CG, Refshauge KM. Acute low back pain: systematic review of its prognosis. *BMJ* 2003; 327: 323-327.

16. Rouanet F, Heulme O. Faiblesse musculaire generalise et tetraparesis aigue, syndrome de la queue de cheval. In: Niclot P, Amarenco P. Urgences neurologiques. DaTeBe (Puteaux), 2001: 114-123.

17. Samandouras G. The Neurosurgeon's Handbook. London: Oxford University Press, 2010.

18. Tulder MW, Koes BW, Bouter LM. Conservative treatment of acute and chronic non specific low back pain: a systematic review of randomized controlled trials of the most common interventions. *Spine* 1997; 22: 2128-2156.

19. Tulder MW, Scholten RJPM, Koes BW, Deyo RA: Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *The Cochrane Database of Systemic Reviews* 2000.

20. Tudler MW, Touray T, Furlan AD. Muscle relaxants for non-specific low back pain. *The Cochrane Database of Systemic Reviews* 2004. Issue 4.

21. Tudler MW, Hiekens EEM, Roland M, Assendelft WJJ. Antidepressants for non-specific low back pain. *The Cochrane Database of Systemic Reviews* 2004. Issue 4.

22. Wilson K, Mottram P. A comparasion of side effects of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in older depressed patients: a meta analysis. *International Journal of Geriatrics. Psychiatry* 2004; 19: 754-762.

Kompleksni regionalni bolni sindrom

Tatjana Bućma

Kompleksni regionalni bolni sindrom (CRPS) predstavlja hronično bolno stanje koje karakterište progresivno pogoršanje spontanog regionalnog bola bez dermatomske distribucije. Bolno iskustvo je neproporcionalno vremenu i ozbiljnosti inicijalnog uzročnog događaja, udruženo sa simptomima, koji variraju u ozbiljnosti uključujući promjene na koži, autonomnu disfunkciju, abnormalne motorne i senzorne promjene, kao i trofičke promjene [1]. Ovo oboljenje možemo podijeliti na tip I (CRPS-1) i tip II (CRPS-2), koje se razlikuju po odsustvu, odnosno prisustvu oštećenja perifernih nerava, što dokazuju elektrofiziološki nalazi, kao i klinički dokazi. CRPS-1 nekad je zvan refleksna simpatička distrofija, specifičan je zbog postojanja nociceptivne boli, dok je CRPS-2 nekad zvan kauzalgija, zasnovan na oštećenju perifernih nerava i karakterističan sa neuropatskom boli [2]. Postoji dodatni pod tip CRPS-NOS, koji djelimično ispunjava kriterijume, a ne može se bolje objasniti nekim drugim stanjem [3].

1994. godine Internacionalno udruženje za istraživanje bola je postavilo skup kriterijuma za postavljanje dijagnoze CRPS-a. [4]. Ovim kriterijumi uključuju: a) prisustvo inicijalnog događaja, b) postojanje neproporcionalnog bola, alodinije i hiperalgezije, c) postojanje promjena na koži, edema i abnormalnih sudomotornih aktivnosti, d) odsustvo nekog drugog stanja kojim se može objasniti bol i disfunkcija. Iz ovih

originalnih kriterijuma Harden i saradnici su razvili Budimpeštanske kriterijume [5]. Oni definišu CRPS kao bolno stanje, gdje je bol disproporcionalna inicijalnom događaju u vremenu i stepenu, sa distalnom predominantnosti i postojanjem senzornih, motornih, sudomotornih, vazomotornih i/ili trofičkih promjena i nemogućnosti da se patologija objasni nekim drugim stanjem.

Budimpeštanski kriterijumi

Kontinuirana bol neproporcionalna veličini inicijalnog događaja.

- Pacijent mora prijaviti najmanje jedan simptom u tri od četiri navedene kategorije:

- Pacijent mora imati najmanje jedan znak u vrijeme pregled u dvije ili više navedenih kategorija:

- senzorni: postojanje alodinije i/ili hiperalgezije,

- vazomotorne: postojanje temperaturne asimetrije i/ili promjene boje kože i/ili asimetrije u boji kože,

- sudomotorne/edem: prisustvo edema i/ili znojenja i/ili asimetrije u znojenju,

- motorni/trofički: postojanje smanjenje obima pokreta i/ili motorne disfunkcije (slabost, tremor, distonija) i/ili trofičke promjene (kože, nokti, kosa).

- Ne postoji druga dijagnoza koja bi objasnila simptome i znakove.

Znak se uzima u obzir samo ukoliko postoji u trenutku postavljanja dijagnoze.

Incidenca CRPS-a je 5,46 na 100000 stanovnika ili 0,55%. Žene su pogođene

četiri puta više nego muškarci, sa prosjekom godina 46, uz veću incidencu u postmenopauzalnom periodu. Gornji ekstremiteti su zahvaćeni dva puta više nego donji [1].

Ekstremne frakture su najčešće inicirajući događaji CRPS-1, sedam procenata pacijenata koji su doživjeli frakturu ručnog zgloba, skafoidne kosti, skočnog zgloba ili pete metatarzalne kosti razvijaju CRPS-1. Takođe postoji udruženost između razvoja CRPS-1 i reumatoidnog artritisa ili drugog muskuloskeletnog komorbiditeta. Preteći inicijalni događaj, CRPS-1 se obično razvija unutar osam nedelja [6]. CRPS-1 se može razviti i nakon hirurgije na ekstremitetima, 4,36 pacijenata će razviti oboljenje nakon elektivne hirurgije stopala i/ili skočnog zgloba [7]. CRPS se u 8,3% pacijenata razvija nakon operacije karpalnog kanala [8].

PATOFIZIOLOGIJA

Patofiziologija CRPS-a i dalje ostaje najasna i kotroverzna. Čini se da CRPS može biti multifaktorijalan, dokazi u literaturi ukazuju na komponente upale, automiune faktore, neuronsku plastičnost i autonomnu disregulaciju.

Inflamacija. U CRPS-u, oštećenje tkiva sa ili bez oštećenja perifernih nerava, vodi do pretjeranog neuroinflatarnog odgovora uključujući oslobađanje proinflatarnih neuropeptida. U perifernoj senzitivaciji, proinflatarni medijatori vode do nociceptivne aktivnosti i posljedične alodinije i hiperalgezijske karakterističnih za CRPS [9,10]. Međutim, druge studije nisu potvrdile viši nivo inflamatornih faktora u zahvaćenom ekstremitetu u odnosu na zdravi. Da li upala igra uzročnu ulogu i dalje ostaje nejasna [1].

Simpatička komponenta. Povećano oslobađanje neuroinflatarnih modulatora može voditi pojačanoj aktivnosti simpatičkog nervnog sistema rezultirajući kateholamin-indukovanom nociceptivnom aktivnosti. Autonomne abnormalnosti kod pacijenata sa CRPS-om postoje u vidu kožnih vazomotornih abnormalnosti uključujući promjenu boje kože, edem, abnormalno znojenje, osteopeniju, ekstremnu hladnoću koja može biti objašnjena patološkim promjenama na nemijelinizovanim perifernim nervnim vlaknima [11]. Povećana gustina noradrenergičkih receptora i senzitivnost u zahvaćenom regionu mogu biti odgovorni za simpatički izazvane simptome [12]. Takođe se javljaju hemodinamske promjene koje koreliraju sa dužinom trajanja bolesti.

Uloga centranog nervnog sistema. Postoje kumulativni dokazi o funkcionalnim i strukturnim promjenama CNS-a kod bolesnika sa hroničnim bolom i CRPS-om. Centralna senzibilizacija je jedna od posljedica ovih promjena [13]. Pronađeni su motorički simptomi kod značajnog broja pacijenata sa CRPS-om uključujući pareze, tremor, distoniju, mioklonus i pojačane tetivne reflekse. Svi ili samo neki od njih mogu biti prisutni u bilo kojem trenutku [14]. Za ove poremećaje osnova su promjene na bazalnim ganglijama. Posljedice centralne senzibilizacije su i uticaj na afektivno-motivaciona područja mozga, kao što je amigdaloidni kompleks jedara. GABA-A receptori u amigdali mogu biti važni za senzornu i afektivnu bol [15]. Kao posljedica navedenih procesa nalaze se i promjene u vidu distorzije normalno kožnog senzibiliteta u zahvaćenom dijelu tijela. Promjene u CNS-u vezane sa CRPS-om se mogu naći u nekoliko centara u mozgu uključujući talamus, te

dijelove korteksa odgovorne za senzornu obradu, cingulum i amigdaloidni kompleks vezana za emocionalne funkcije, te peririnalni korteks i hipokampus vezane za proces pamćenja [16]. MR je dokazana reorganizacija somatotopske karte primarnog somatosenzornog korteksa.

Autoimunost. CRPS je opisana kao autoimuna bolest u kojoj imunološki aspekti igraju važnu ulogu u razvoju i progresiji bolesti. Pronađeni su IgG antitijela sa direktnim agonizmom na $\beta 2$ adrenergičke receptore i muskarin-2 receptor [17]. Pacijenti sa dugotrajnim CRPS-om razvijaju serumska antitijela direktne agoniste alfa-1s receptora. Niske doze intravenskih imunoglobulina mogu poboljšati simptome kod ovih pacijenata [18].

Psihološki faktori. Velike multicentrične studije nisu uspjele dokazati značaj psiholoških faktora (depresija, somatizacija...) kao prediktore razvoja CRPS-a. Ostaje veliki spor oko uloge psiholoških komponenti na progresiju bolesti i njihove uloge na nastanak i održavanje bolesti [19].

LIJEČENJE

Internacionalni vodiči preporučuju multimodalni terapijski pristup kod pacijenata sa CRPS, uključujući farmakološke i nefarmakološke intervencije koje treba da započnu što je prije moguće nakon postavljanja dijagnoze da preveniraju komplikacije uključujući hroničnu bol, kontrakture, funkcionalnu nesposobnost, te socijalna i emocionalna pitanja [1].

Medikamentozna terapija

Uprkos lošim dokazima u korištenju *NSAIL*-a, UK smjernice preporučuju kod CRPS-a upotrebu *NSAIL* i paracetamola u cilju redukcije bola vezane za operativni zahvat i treumu i facilitaciju mobilnosti, znajući da su hirurški zahvati i traume najčešći riziko faktori vezani za CRPS-a [20].

Kortikosteroidi (Prednizolon) se može koristiti u fazama inflamacije, u ranom periodu bolesti, dok je njegova primjena nakon tri mjeseca trajanja bolesti postoje neefikasna [21].

Efikasnost i bezbjednost **opioida** u tretmanu CRPS-a su prilično upitni, dugotrajna upotreba može čak pogoršati simptome, kao što su alodinija i hiperalgezija. UK smjernice u liječenju posttraumatskog CRPS-a koji zahtijeva operativni zahvat preporučuju rano liječenje opioidnim analgeticima u cilju smanjenja bola i olakšanja mobilizacije [20].

Postoje dokazi slabe kvaliteta koji podržavaju kratkoročnu efikasnost **kalcitonina** u liječenju CRPS-a u kasnijoj fazi [22].

Terapijski mehanizmi kojima se smanjuje bol korištenjem **bifosfonata** ostaje nejasan. Teorijski je moguće analgetski efekat preko modulacije medijatora zapaljenja kod CRPS-1, inhibicijom rasta i migracije ćelija koštane srži i smanjenjem koncentracije protona u koštanom mikrookruženju [23]. Prema kvalitetu dokaza, samo neki parenteralni bifosfonati, posebno neridronat, obezbjedili su klinički značajno ublažavanje bola sa kompletnim i perzistentnim remisijama, posebno kod oblika CRPS-a sa toplom fazom [24].

Poređenjem efikasnosti **pregabalina** i **amitriptilina** u tretmanu bola kod CRPS-a uočeno je signifikatno smanjenje bola i

redukcije poremećaja spavanja bez statistički značajne razlike između ova dva lijeka i bez značajnih neželjnih događaja [25].

Interventni pristup simpatičke blokade **lokalnim anestetima** nisu podržani pozudanim dokazima u tretmanu CRPS-a [26].

Multicentričnim studijima praćen je efekat niskih doza **Ig**, u trajanju jedne do pet godina, koje nisu dokazale postojanje značajnog efekta u ublažavanju bola kod pacijenata sa CRPS-a [27].

Postoje dokazi da preventivna primjena visokih doza **vitamina C** može smanjiti učestalost CRPS-1 nakon traume ili hirurgije ekstremiteta. Pretpostavlja se da ublažavanje porogresije bolesti dolazi usljed smanjenja oksidativnog stresa preko slobodnih radikala [28].

Intratekalni baklofen korišten je uspješno kod pacijenata sa tvrdokornim CRPS-om. Moćniji je ukoliko se ubrizgava intratekalno, stimuliše GABA B receptore na primarnim aferentnim vlaknima i utiče na nociceptivne jedinice zadnjih rogova kičmene moždine inhibirajući neuronsku transmisiju. Intratekalni baklofen smanjuje bol, smanjuje simptome distonije i poboljšava kvalitet života. Međutim kod ovog načina liječenje treba voditi računa o pojavi ozbiljnih nusfekata (nauzeja, glavobolja, intoksikacija, psihotične krize i depresiju) [29].

Posljednjih godina je započeto istraživanje efikasnosti primjene **Botulinskog toksina A** u tretmanu pacijenata sa CRPS-om. Uprkos, slabom razumijevanju mehanizma kako Botulinski toksin A djeluje kod pacijenata sa ovom bolešću, studije su pokazala postojanje efikasnosti u redukciji bola kod pacijenata koji su refrakterni na druge terapijske modalitete [30].

Takođe postoje i pokušaji primjene terapije **ozonom** u tretmanu bola kod CRPS-a, gdje su do sada malobrojni prikazi slučajeva pokazali postojanje potencijala za daljnja istraživanja [31].

Fizikalna terapija

Fizikalna i okupaciona terapija mogu dovesti do redukcije bola i poboljšanja pokretljivosti kod pacijenata sa CRPS-om, naročito ako su kombinovane, pri čemu treba voditi računa da terapija ne bude agresivna jer može dovesti do pojačanja bola, povećanja inflamacije i simpatičkih simptoma [32].

Stimulacija kičmene moždine (SCS).

Kada konzervativni terapijski modaliteti ne pokažu efikasnost u tretmanu pristupa se ugradnji sistema za stimulaciju kičmene moždine (SCS). Nakon ugradnje sistema uočeno je smanjenje angiogenog faktora rasta i VEGF u zahvaćenom ekstremitetu, vodeći poboljšanje hipoksije tkiva. U studiji je pokazano da 95% pacijenata je zadovoljno sa svojim sistemom nakon 5 godina. Nakon dugotrajnog praćenja efekata sistema u trajanju od 88 mjeseci nađeno je da je sistem SCS bio efikasniji ukoliko je ugrađen u prvoj godini nastanka bolesti i kod osoba životne dobi ispod 40 godina. Mnogi pacijenti su smanjili korištenje antikonvulziva, antidepresiva i/ili NSAID za najmanje 25% i prijavljuju smanjenje bola, poboljšanje funkcionalnosti i kvaliteta života. Kvalitet dokaza za smanjenje bola je nivo 1B+, kvaliteta života 1B+ i ukupnog zadovoljstva 2C+ [1]. Početkom 2019.godine javlja se prvi izvještaj u slučaju ugradnje hirurških elektroda SCS sistema kod CRPS na nivou C1-C2 sa vrhom do C4 sa bilateralnim pokrićem gornjih dermatoma za gornje ekstremiteta koji su ukazali na signifikantno smanjenje

bola i kompletno odsustvo spinalnog mioklonusa [33].

Kod pacijenata sa CRPS treba razmišljati i mogućnosti razvitka depresije, koja se razvija kod pacijenata sa hroničnim bolom pa samim tim i CRPS-om, što su dokazale studije u poređenju sa zdravom populacijom. Kako depresije mogu doprinijeti povećanoj stopi suicidalnosti kod pacijenata sa CRPS-om, psihološka i psihijatrijska podrška se preporučuje što je prije moguće [34].

LITERATURA

1. Urits I, Shen AH., Jones MR, Viswanath O, Kaye AD. Complex Regional Pain Syndrome, Current Concepts and Treatment Options. *Current Pain and Headache Reports*. 2018; 22(2):10.
2. Iolascon G, de Sire A, Moretti A, Gimigliano F. Complex regional pain syndrome (CRPS) type I: historical perspective and critical issues. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2015;12(Suppl 1):4–10.
3. Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, Wilson PR. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med*. 2007;8(4):326–31.
4. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. IASP Pain Terminol. 1994.
5. Harden RN, Bruehl S, Perez RSGM, Birklein F, Marinus J, Maihofner C, et al. Validation of proposed diagnostic criteria (the “Budapest Criteria”) for complex regional pain syndrome. *Pain*. 2010;150(2):268–74. Revision of diagnostic criteria.
6. Beerthuisen A, Stronks DL, Van’T Spijker A, Yaksh A, Hanraets BM, Klein J, et al. Demographic and medical parameters in the development of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS1): prospective study on 596 patients with a fracture. *Pain*. 2012;153:1187–92.
7. Rewhorn MJ, Leung AH, Gillespie A, Moir JS, Miller R. Incidence of complex regional pain syndrome after foot and ankle surgery. *J Foot Ankle Surg*. 2014;53(3):256–8.
8. Da Costa VV, De Oliveira SB, Fernandes M d CB, Saraiva RÁ. Incidence of regional pain syndrome after carpal tunnel release. Is there a correlation with the anesthetic technique? *Rev Bras Anesthesiol*. 2011;61:425–33.
9. Shi X, Wang L, Li X, Sahbaie P, Kingery WS, Clark JD. Neuropeptides contribute to peripheral nociceptive sensitization by regulating interleukin-1 β production in keratinocytes. *Anesth Analg*. 2011;113(1):175–83.
10. Sahbaie P, Shi X, Guo TZ, Qiao Y, Yeomans DC, Kingery WS, et al. Role of substance P signaling in enhanced nociceptive sensitization and local cytokine production after incision. *Pain*. 2009;145(3):341–9.
11. Oaklander AL, Fields HL. Is reflex sympathetic dystrophy/complex regional pain syndrome type I a small-fiber neuropathy? *Ann Neurol*. 2009;65(6):629–38.
12. Donello JE, Guan Y, Tian M, Cheevers CV, Alcantara M, Cabrera S, et al. A peripheral adrenoceptor-mediated sympathetic mechanism can transform stress-induced analgesia into hyperalgesia. *Anesthesiology*. 2011;114(6):1403–16.
13. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci* 2009;32:1–32.
14. Ott S, Maihöfner C. Signs and symptoms in 1,043 patients with

- complex regional pain syndrome. *J Pain* 2018;19:599–611.
15. Pedersen LH, Scheel-Krüger J, Blackburn-Munro G. Amygdala GABA-A receptor involvement in mediating sensory-discriminative and affective-motivational pain responses in a rat model of peripheral nerve injury. *Pain* 2007;127:17–26.
 16. Sorel M, Zrek N, Locko B, et al. A reappraisal of the mechanisms of action of ketamine to treat complex regional pain syndrome in the light of cortical excitability changes. *Clin Neurophysiol* 2018;129:990–1000.
 17. Goebel A, Blaes F. Complex regional pain syndrome, prototype of a novel kind of autoimmune disease. *Autoimmun Rev.* 2013;12:682–6.
 18. Goebel A, Bisla J, Carganillo R, Frank B, Gupta R, Kelly J, et al. Low-dose intravenous immunoglobulin treatment for long-standing complex regional pain syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2017;167(7):476–83.
 19. Beerthuisen A, Stronks DL, Huygen FJPM, Passchierl J, Kleinl J, van't SpijkerlA. The association between psychological factors and the development of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS1)—a prospective multicenter study. *Eur J Pain.* 2011;15(9):971–5.
 20. Goebel A, Barker CH, Turner-Stokes L, et al. Complex regional pain syndrome in adults: UK guidelines for diagnosis, referral and management in primary and secondary care. London: RCP; 2018. The UK practice guideline for the management of CRPS.
 21. Kalita J, Misra U, Kumar A, et al. Long-term prednisolone in post-stroke Complex Regional Pain Syndrome. *Pain Physician.* 2016 Nov-Dec;19(8):565–574.
 22. O'Connell NE, Wand BM, McAuley J, et al. Interventions for treating pain and disability in adults with complex regional pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Apr 30;(4):CD009416.
 23. Varena M, Adami S, Sinigaglia L. Bisphosphonates in complex regional pain syndrome type I: how do they work? *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32:451–454.
 24. Chevreau M, Romand X, Gaudin P, et al. Bisphosphonates for treatment of Complex Regional Pain Syndrome type I: A systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials versus placebo. *Joint Bone Spine.* 2017 Jul;84(4):393–399.
 25. Brown S, Johnston B, Amaria K, et al. A randomized controlled trial of amitriptyline versus gabapentin for complex regional pain syndrome type I and neuropathic pain in children. *Scand J Pain.* 2016;13:156–163.
 26. O'Connell NE, Wand BM, Gibson W, et al. Local anaesthetic sympathetic blockade for complex regional pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jul 28;7:CD004598.
 27. Goebel A, Bisla J, Carganillo R, et al. Low-dose intravenous immunoglobulin treatment for long-standing Complex Regional Pain Syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2017 Oct 3;167 (7):476–483.
 28. Kim JH, Kim YC, Nahm FS, Lee PB. The therapeutic effect of vitamin C in an animal model of complex regional pain syndrome produced by prolonged hindpaw ischemia-reperfusion in rats. *Int J Med Sci.* 2017;14(1):97–101.
 29. van RijnMA, Munts AG, Marinus J, Voormolen JHC, de Boer KS, Teepe-Twiss IM, et al. Intrathecal baclofen for dystonia of complex regional pain syndrome. *Pain.* 2009;143:41–7.

30. Lessard L, Bartow MJ, Lee J, Diaz-Abel J, Tessler OES. Botulinum Toxin A: A Novel Therapeutic Modality for Upper Extremity Chronic Regional Pain Syndrome. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2018 Oct 16;6(10).
31. Rowen RJ, Robins H. Ozone Therapy for Complex Regional Pain Syndrome: Review and Case Report. *Curr Pain Headache Rep*. 2019 May 6; 23(6): 41.
32. Harden RN, Oaklander AL, Burton AW, Richardson K, Swan M, Otr L, et al. Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines, 4th edition. *Pain Med*. 2013;14(2):180–229.
33. Bosea R, Banerjee AD. Spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome type I with spinal myoclonus – a case report and review of literature. *Br J Neurosurg*. 2019 Jan 12:1-3.
34. Brinkers M, Rumpelt P, Lux A, Kretschmar M, Pfau G. Psychiatric Disorders in Complex Regional Pain Syndrome (CRPS): The Role of the Consultation-Liaison Psychiatrist. *Pain Res Manag*. 2018 Oct 17; 2018.

Hronifikacija bola (prelazak akutne u hroničnu bol)

Samir Husić

Istraživanja neurofiziologije i biohemizma boli pouzdano su dokazala da bolni osjet nastaje putem nocicepcijskog sustava, koji aktiviran stvarnim ili prijetecim oštećenjem tkiva, aferentnim putem provodi bolne podražaje do moždane kore¹. Nociceptori (lat. noceo, nocere = škoditi, oštećivati) su receptori koji reaguju na štetne - bolne podražaje i to većinom samo kad je podražaj tako jak da dovede do oštećenja tkiva. Većina istraživača se slaže da su to ili slobodni mijelinizirani nervni završeci razgranati poput grana drveta ili nemijelinizirana vlakna koja oblikuju neučahurene klupčaste tvorbe. Raspoređeni su posvuda u tijelu izuzev u parenhimu većine utrobnih organa. U koži čovjeka opisane su dvije glavne vrste nociceptora: a) mehanički nociceptori (mehanoreceptori) koji su slobodni nervi završeci aferentnih A δ vlakana, kojima se brzinom od 4 - 40 m/s prenosi tzv. epikritička bol, kao oštra ubodno - sjekuća bol jasne lokalizacije i b) polimodalni nociceptori (reaguju na mehaničke, hemijske i termičke podražaje) koji su slobodni završeci C - vlakana, brzine provođenja 0,3 - 1 m/s, za prenos spore tzv. protopatske boli, koja je mukla, žareća bol, neodređene lokalizacije (tabela 1). Oko 16 % polimodalnih nociceptora reaguje samo na mehaničke draži, 7 % samo na termičke, oko 50 % i na termičke i na mehaničke, a 27 % su tzv. tihi ili uspavani nociceptori koje aktiviraju inflamatorni procesi. Duboka, probadajuća, tupa i difuzna bol, nejasne

lokalizacije iz utrobnih organa (visceralna bol) prenosi se simpatetičkim živčanim vlaknima, te se u sinapsama sive mase kičmene moždine „raspe“, aktivira veliki broj neurona i ta se bol manifestira na udaljenim kožnim zonama.

Nociceptor reaguje jednako na mehaničke, hemijske ili termičke (primarne) podražaje, uključujući energiju podražaja u svoj generatorski potencijal. Izmjenjena jonska propustljivost ćelijske membrane nociceptora stvara akcijski potencijal, čime energiju primarnog podražaja pretvori u živčani impuls – transdukcija².

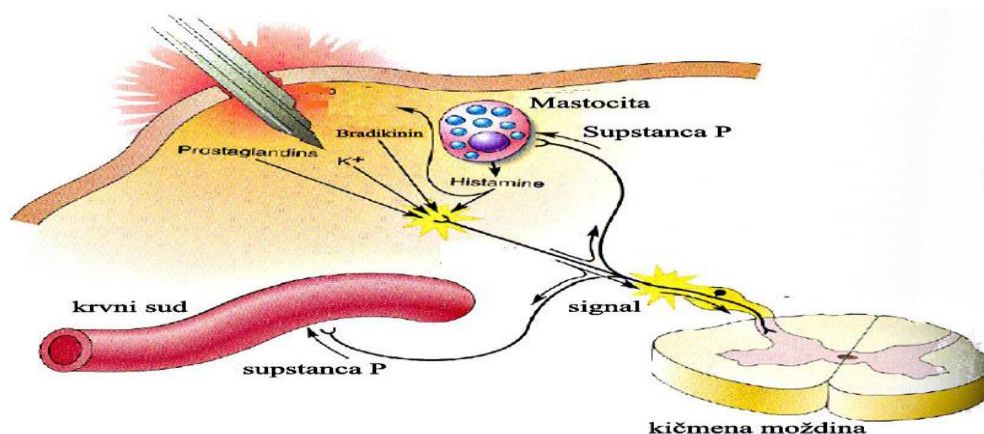
Tabela 1. Vrste i svojstva termoreceptora i nociocptora

Osjetni receptor	Brzina vođenja	Adaptacija	Svjesni osjet
Hladno (A δ) vlakno	5 - 15 m / s	10 s	hladnoća
Toplo (C) vlakno	< 2 m / s	spora	toplina
Mehanički nociocceptor (A δ - vlakno)	4 - 40 m / s	brza	oštra, brza bol
Polimodalni nociocceptor (C - vlakno)	0,3 - 1,0 m / s	spora	tupa, spora bol
Nociocceptor dubokih tkiva (C - vlakno)	< 2 m / s	spora	duboka, visceralna bol

Na mjestu oštećenja tkiva ili lokalne upale, zbog sniženja praga aktivacije C i A δ -vlakana (povećanja senzitivnosti nociocptora), nastaje primarna hiperalgezija (preosjetljivost), koja se širi

na okolno neoštećeno tkivo (sekundarna hiperalgezija). Polimodalni nociceptori sudjeluju u pojavi tzv. aksonskog refleksa- vazodilatacijski na mjestu povrede ili upale tkiva. Tokom oštećenja tkiva dolazi do oslobađanja algogenih tvari iz oštećenih mastocita, makrofaga i limfocita.

Oslobodeni bradikinin, prostaglandini, adenzin trifosfat, H^+ , K^+ i serotonin aktiviraju nociceptore koji proizvode primarne neuropeptide – supstancu P (sP), somatostatin te kalcitonin genu srodan peptid (CGRP) (slika 1).



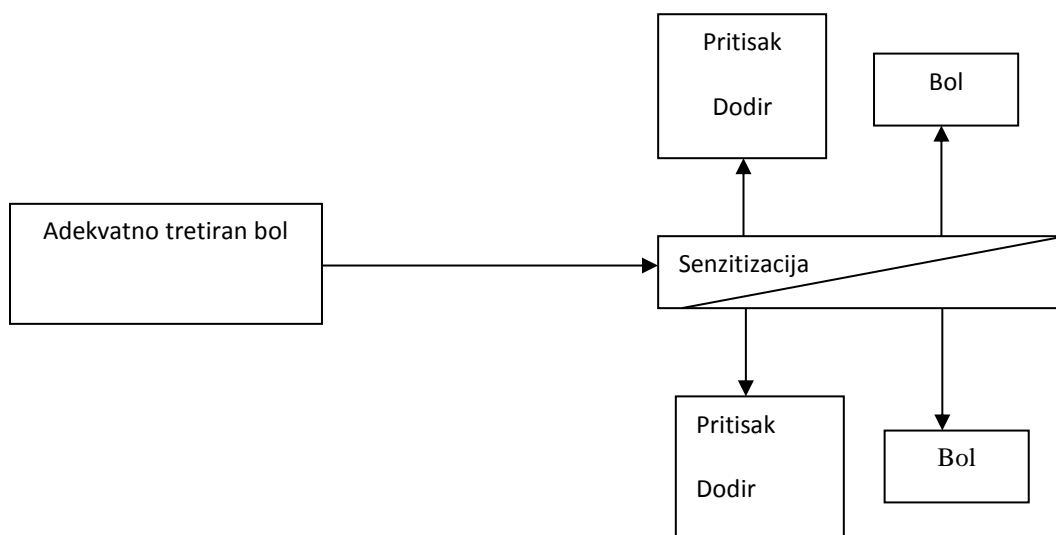
Slika 1. Nocicepcija, stvaranje i prenos bolnog podražaja

Neuropeptidi direktno uzrokuju vazodilataciju ali i stimulišu mastocite na lučenje histamina koji izravno aktivira nociceptore. Ove interakcije dovode do oslobađanja mase algogenih medijatora kao što su histamin, serotonin, K^+ , H^+ , Cl^- , kinini, leukotrijeni, prostaglandini (iz nezasićenih masnih kiselina), nervni faktor rasta te primarne neuropeptide - sP i CGRP³. Procesom transmisije, nastali živčani impuls se tankim nocicepcijskim vlaknima (C i A δ vlakna), putem spinalnih ganglija i stražnjih živčanih korijena (primarni aferentni neuron), provodi do živčanih stanica u substantia gelatinosa (SG) kičmene moždine. Produženo okidanje u neuronima sa C-receptorima uzrokuje oslobađanje glutamata, glavnog ekscitatornog

neurotransmitera kičmene moždine i mozga, što dovodi do direktnog otvaranja jonskih kanala za monovalentne jone i kalcijum te blokadom magnezijumskih kanala⁴. Masivna i prolongirana (hronična, ponavljana) stimulacija C nociceptora dovodi do progresivnog pojačanja reakcije neurona zadnjih rogova kičmene moždine sa pojačanjem intenziteta percepcije bola a što se naziva vremenskom sumacijom bola ili fenomenom uznemirenosti (vihora - „Wind up“)⁵. Aktivirani N-metil-D-aspartat (NMDA) receptori uzrokuju da neuroni dorzalnog roga leđne moždine postanu mnogo osjetljiviji na sve ulazne podražaje, sa astrocitnom hipertrofijom i oslobađanjem dinorfina u dubokim laminama kičmene moždine, rezultirajući

centralnom senzitivacijom (centralnom aktivacijom glija ćelija; centralna hiperekscitacija; spinalna plastičnost)⁶. Centralna senzitivacija ima dvije faze: akutnu u kojoj se dešavaju promjene u sinaptičkim vezama unutar leđne moždine sa promijenjenom propustljivošću jonskih kanala što dovodi do druge faze sa povećanom podražljivošću neurona kada se bezbolni podražaji (dodir, svjetlo, odjeća) pretvaraju u bolne stimulacije (alodinija). U tim uslovima nastaje anatomski i funkcionalna reorganizacija do tada nenocioceptivnih A – β vlakana, koja stvaraju sinapse sa sekundarnim nocioceptivnim neuronima, počinju sa produkcijom supstance P (sP) te postaju nocioceptivna vlakna. Novija istraživanja smatraju da se procesi slični centralnoj senzitivaciji dešavaju i na nivou supraspinalnih centara – talamusa. Sve se te promjene definišu pojmom neuronske plastičnosti tj. kapacitetom neurona da promjene njihovu strukturu, funkciju ili hemijski profil⁷. Obje vrste vlakana prikapčavaju se na postsinapsijski transmisivni neuron (T neuron ili sekundarni aferentni neuron) koji spinotalamičkim funikulom završi u talamusu. Uklopljene stanice substance gelatinose (SG neuroni) oslobađaju enkefalin koji je inhibitor prijenosa impulsa, obrađujući i transformirajući informaciju o boli. To je faza modulacije boli, pri čemu deblja dovodna A δ vlakna djeluju ekscitatorno na SG neurone i sprečavaju prenos impulsa na T neuron. A β vlakna su mijelinizirana i prenose impulse za dodir, pritisak i pokrete mišića. Impulsi od A β vlakana aktiviraju inhibitorne interneurone u nivou kičmene moždine koji inhibiraju prenos bolnih impulsa. A β vlakna su odgovorna za fenomen oslobađanja od bola trljanjem kože oko povrede. Ovaj fenomen je iskorišten za, na primjer praktičnu

terapeutsku aplikaciju TENS-a /transkutana električna nervna stimulacija je stimulatorna procedura koja aktivira endogene bolne inhibitorne sisteme na spinalnom i supraspinalnom nivou. Elektrode se postavljaju na kožu u regiji bola u direktnoj blizini ili također preko trigger ili akupunkturnih tačaka; postavi se specijalna frekvencija, obično ovisno od prirode bola. A β vlakna su odgovorna za alodiniju (percepciju neškodljivih- bezbolnih stimulusa kao što su pritisak, dodir ili pokret kao bola) posmatrano u hroničnim bolnim stanjima – centralna senzitivacija (u patofiziologiji imunog odgovora senzitivacija je primarna reakcija nakon prvog kontakta antigena sa odgovarajućim B limfocitima. Dotični (odgovarajući) B limfociti proliferiraju i transformiraju se u plazma ćelije, a mali broj ostaje kao „memorijske ćelije“. U patofiziologiji bola pojam senzitivacije znači razvijanje većeg odgovora na stimulaciju u ponovljenom kontaktu. Postoji razlika između periferne i centralne senzitivacije. Periferna senzitivacija se opisuje kao pojačavanje reakcije na stimulaciju u zoni odakle bol počinje, a centralna uključuje spinalne i supraspinalne mehanizme u intenziviranju stimulusa. Aferentna C vlakna reaguju na povećanje ulaza nocioceptivnih draži sa perifernim oslobađanjem supstance P i drugih neuropeptida. Supstanca P i kalcitonin genu srodan peptid /CGRP/ snažni su vazodilatatori. Supstanca P također povećava kapiranu propustljivost, stimulira imuno- kompetentne ćelije i utiče na degranulaciju mast ćelija. Medijatori oslobođeni iz mast ćelija/posebno histamin/ također izazivaju vazodilataciju i plazma extravazaciju. Svi ti procesi su zbirno nazvani – NEUROGENA INFLAMACIJA.



Slika 2. Prevencija senzitizacije

LITERATURA

1. Božičević D. Bol. U: Grbavac Ž. Neurologija, izd. Zagreb: AG Matoš. 1997.116 - 38.
2. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. **Cellular and molecular mechanisms of pain**. Cell.2009;139(2):267-84.
3. LeBarns D, Adam F. Nociceptors and mediators in acute inflammatory pain. Ann Fr Anesth Reanim.2002;21(4):315-35.
4. Petrenko A, Yamakura T, Baba H, and Shimoji K. The Role of N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) Receptors in Pain: A Review. Anesthesia and Analgesia .2003;97(4):1108-16.
5. Ikeda H, Kiritoshi T, Murase K. Synaptic plasticity in the spinal dorsal horn. Neuroscience Research. 2009;64(2):133-6.
6. Watkins LR, Maier SF. Beyond neurons: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states. Physiol Rev.2002;82(4):981–1011.
7. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. Science.2000;288 (5472):1765-9.

Opijati u terapiji akutne boli

Darko Golić

Opioidi se klasifikuju kao prirodni, polusintetski i sintetski. *Prirodni* opioidi (morfin, kodein), su polusintetski derivati morfina kod kojih je napravljena jedna ili nekoliko izmjena. *Sintetski* se klasifikuju u 4 grupe; morfinski derivati (levorfanol), metadonski derivati (metadon, d-propoksifen), benzomorfani (fenazocin, pentazocin) i fenilpiperidinski derivati (fentanyl, afentanil, sufentanil i remifentanil).

Na osnovu interakcije sa opioidnim receptorima mogu se klasifikovati kao agonisti koji stimulišu receptore do maksimuma (morfin, kodein), parcijalni agonisti stimulišu receptore ali ne do maksimuma (buprenorfin hidrohlorid) i antagonisti, vežu se za receptore, ali ih blokiraju (nalokson, naltrekson), agonist-antagonist istovremeno djeluju na različite subtipove receptora i na nekim ostvaruju dejstvo agoniste a na nekim antagonist.

Organizam raspolože sposobnošću da kao reakciju na bol oslobodi endogene opioide. Opioidi selektivno inhibišu oslobađanje neurotransmitera koji koji učestvuju u bolu (Ach, noradrenalin, dopamine, serotonin, Sp).

Dejstvo opioida se objašnjava njihovim vezivanjem za opioidne receptore i podražavanjem aktivnosti endogenih opioida. Opioidni receptori se dijele na OP1 (δ) OP2(κ) OP3 (μ), NOP. Sva 4 receptora imaju istu 7 tranmembransku etiologiju. Efekat ostvaruju vezivanjem za inhibitorni G – protein.

Mi receptori se dijele na μ_1 i μ_2 . Mi 1 lokalizovani izvan kičmene moždine, visokog afiniteta za morfin. Mi 2 lokalizovani unutra CNS, odgovorni za spinalnu analgeziju, respiratornu depresiju, konstipaciju, toleranciju i psihičku zavisnost.

Enkefalin, β endorfin i dinorfin indetinfikovani su kao endogeni agonisti za opioidne receptore i prouzrokuju analgetičko djelovanje. Dejstvo opiooidnih agonista objašnjava se vezivanjem za opioidne receptore i podražavanjem aktivnosti endogenih opioida, Aktivirani presinaptički receptori zatvaraju voltažne Ca kanale i smanjuju oslobađanje NT. Opioidni receptori aktivirani na postsinaptičkoj membrani stimulišu efluks i otvaranjem K kanala direktnim dejstvom na kompleks G-protein-jonski kanal i stimulišu inhibitorni postsinaptički potencijal i tako inhibišu postsinaptičke neurone.

Opioidni receptori nalaze se na periferiji i u CNS a nedavno su pronađeni i u inflamatornim i imunološkim ćelijama. Stimulacijom navedenih receptora ostvaruje se sledeće:

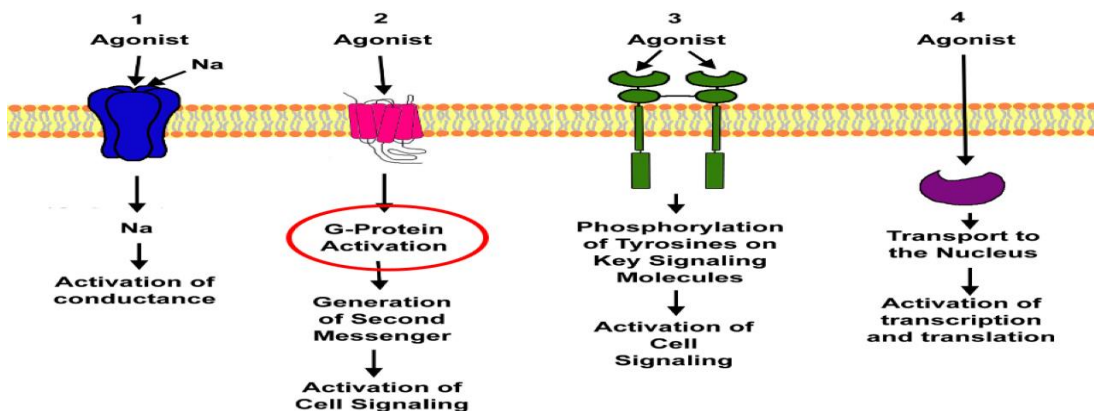
1. OP1(δ) nalaze se se u CNS posebno u bulbus olfactoriusu i nucleus accumbensu. Endogeni agonisti endorfin i enkefalin, imaju ulogu

Tabela 1. Podjela opioida

Prirodni	Polusintetski	Sintetski
Morfin	Heroin	Butorfanol
Codein	Hidromorfin	Tramadol
Papaverine	Hidrokodein	Metadon
	Buprenorfin	Pentazocin
		Meperidin
		Fentanyl
		Sufentanil
		Alfentanil

- analgezije , motiliteta GIT , raspoloženja , ponašanja i regulacije KVS.
2. OP2(κ) nalaze se u velikome mozgu, endogeni agonista dinorfin i imaju ulogu regulacije nociocepcije, diureze, ishrane i neuroendokrine sekrecije.

3. OP3 (μ) morfini opioidni receptori čiji je ligand morfin, a endogeni agonist endorfin. Nalaze se duž moždanog stabla, imaju ulogu u regulaciji bola, disanja, kvs, peristaltike, raspoloženja, lučenja hormona i imunih funkcija.



Slika 1. Mehanizam djelovanja opioida

Zbog svoje potentnosti opioidna analgezija je zlatni standard za kontrolu jakog bola . Opioidi mogu prolaziti hematoencefalnu barijeru i imaju različit koeficijent rasvorljivosti u lipidima. Oni koji su više rastvorljivi u mastima imaju i brži početak djelovanja i prolaze hematoencefalnu barijeru. Morfin je opioidni analgetik sa kojim se porede svi ostali. Opijati su prirodni alkaloidi opijuma – kodein , morfin dok su opiodi

polusintetski i sintetski sa dejstvom sličnim opijatima.

Slabi i vrlo slabi opioidi nazvani tako jer imaju gornju granicu efikasnosti. Koriste se za bolove od 4-6 na numeričkoj skali. Najčešće se kombinuju sa neopiodnim analgeticima (acetilsalicilna kiselina, paracetamol, NSAIL).

Tabela 2. Opioidi prema jačini

Analgetska snaga različitih opioida (morfin=1)	
Opioid	Jačina
Vrlo jaki	
Sufentanil	1,000
Fentanil	100-300
Remifentanil	200
Alfentanil	40-50
Buprenorfin	10-40
Oksimorfon	12-15
Jaki	
Butorfanol	8-11
Hidromorfon	7-10
Levometaodon	2
Metadon	1,5
Morfin	1
Slabi	
Pentazocin	0,3
Kodein	0,2
Pepditin	0,1
Vrlo slabi	
Levalorfan	0,07-0,1
Tramadol	0,05-0,09

MEHANIZAM DEJSTVA

Kod ljudi, lijekovi slični morfinu uzrokuju analgeziju, pospanost, promjene u ponašanju i mentalnu konfuziju. Značajna karakteristika opioidne analgezije je ta da nije povezana sa gubitkom svijesti. Kada se morfin da u istim dozama osobi bez bola, iskustvo može biti neprijatno. Smanjenje bola lijekovima sličnim morfinu je relativno selektivno, dok na druge modalitete sensorija ne utiče. Pacijenti često saopštavaju da je bol još prisutna, ali da se osjećaju ugodnije. Takođe, bitno je razlikovati bol koji je uzrokovan stimulacijom nociceptivnih receptora i koji se prenosi preko intaktnih neuroloških puteva (nociceptivni bol) i bol koji je uzrokovan oštećenjem neuronskih struktura, koji često uključuju neuralnu supersenzitivnost (neuropatski bol).

Iako nociceptivni bol obično odgovora na opioidne analgetike,

neuropatski bol tipično slabo reaguje na opioidne analgetike i može zahtijevati više doze. Nije samo senzacija bola izmjenjena opioidnim analgeticima, već je afektivni odgovor izmjenjen. Jasno je, međutim, da izmjena emocionalne reakcije na bolnu stimulaciju nije jedini mehanizam analgezije. Intratekalna ili epiduralna administracija opioida može uzrokovati duboku segmentalnu analgeziju bez značajnih promjena u motornoj ili senzornoj funkciji ili subjektivnim efektima.

Opioidi sem analgetskog djelovanja ispoljavaju i druga dejstva na organizam pacijenta. Dejstvo na CNS ispoljava se i pospanosti, mentalne pomućenosti, promjene u ponašanju, depresiju disanja, kašalj, konvulzije, miozu, hipotermiju. Mučnina i povraćanje su sporedna dejstva, nastaju direktnom stimulacijom hemioreceptora u području medule oblongate.

Najopasnije dejstvo je depresija disanja, a stariji bolesnici naročito ako koriste i benzodijazepine su osjetljivi na ovu nus pojavu. Ovo djelovanje opioida je zavisno od doze. Depresija disanja je direktno proporcionalna analgetičkoj potenciji opioida, tako da će pri davanju slabih (tramadol) ne treba očekivati znatnu depresiju disanja. Direktno depresivno dejstvo na respiratorni centar u meduli usled smanjenja osjetljivosti na CO₂ dovodi do smanjenja broja respiracija, smanjenje respiratornog i minutnog volumena a nekada i do nastanka periodičnog disanja. Budući da je bol fiziološki anagonista depresije disanja, pri postojanju bolova ne treba očekivati depresiju disanja. Opioidi su, smanjujući bol i centralni ventilatorni odgovor, efikasni agensi u prevenciji hiperventilacije koja je uzrokovana bolom ili uznemirenošću.

Tramadol

Tramadol je sintetski analgetik sa centralnim analgetičkim dejstvom. Mehanizam dejstva svrstava ga u atipične opioide, jer ispoljava dvostruko analgetsko djelovanje –sa jedne strane opioidno agonist μ receptora a sa druge strane ne opioidno (stimulacija antinociocepcije)-inhibitor

noradrenaliniskih i serotoninskih receptora što dovodi do sinergičkog analgetskog djelovanja i benefita u terapiji bola. Brzo se reapsorbuje, djeluje već nakon 30 min, max dejstva posle 1-2 h, dejstvo traje 5-6 h. Spektar djelovanja obuhvata nociceptivni i neuropatski bol. Za postoperativnu bol pokazuje dozu zavisnosti u odnosu na analgeziju. Koristan je kod pacijenata sa slabom kardiopulmunalnom

funkcijom, uključujući stare, gojazne i pušače, te kod pacijenata koji ne smiju da koriste NSAIL. Efikasno smanjuje bol kod traume, spazma glatke muskulature, AIM. Kod kancerskog bola najbolji je kod pacijenata sa koštanim metastazama. Ima veliki afinitet za tkiva s volumenom distribucije 200ml -300 ml , a vezivanje za proteine iznosi 20%. Izlučuje se preko bubrega , te se doze smanjuju u bubrežnoj i jetrenoj isuficijenciji. Eliminacijsko $t_{1/2}$ iznosi 5h. Max dnevna doza 400mg. Dozira se 50-100mg na 4-6 h, a može se kombinovati sa Paracetamolom, NSAIL, Metamizol

Kontraindikacije: preosjetljivost, ovisnost o opijatima, akutna intoksikacija alkoholom, hipnotici, za vrijeme ili nakon MAOI terapije, karbamazepin smanjuje serumsku koncentraciju tramadola. NDL: mučnina, povraćanje, glavobolja, pospanost, umor, znojenje, opstipacija, nadutos, kožne alergijske reakcije, smetlje u apetitu, stimulacija CNS(promjene raspoloženja, smetnje percepcije, halucinacije), serotoninski sindrom.

Serotoninski sindrom : je potencijalno smrtonosna reakcija . Simptomi nastupaju od nekoliko minuta do nekoliko sati. Serotoninski sindrom obuhvata: promjene u mentalnom statusu, pojačana neuromuskularna kativnost, nestabilnost autoimunog sistema. Promjene mentalnog statusa uključuju : konfuziju, agitaciju, halucinacije, delirijum, pospanost, komu. Polovina bolesnika ima znakove pojačane neuromišićne aktivnosti što uključuje : groznicu, tremor, škripanje zubima, okularni klonus, mioklonus, spaontani klonus, hiperefleksiju. Tramadol u odnosu na morfi ima bolju bioraspoložljivost poslije oralne primjene, duže traje analgezija 8-12h, efikasan kod rotacije opioida. Ali ima dugo vrijeme polueliminacije, metaboliše se preko citohroma te postoji mogućnost induvidualnih reakcija, opasnost od akumulacije lijeka .

Metadon

Metadon ima ekvivaletnu potenciju, ali duže trajanje dejstva od morfina. Njegove glavne kliničke indikacije su sprečavanje opioidnog apstinencijalnog sindroma i terapija hroničnog bola. poluživot metadona u plazmi je veoma dug i varijabilan (13 do 100 sati). Usprkos ovoj osobini, mnogi pacijenti zahtijevaju doziranje svakih 4 do 8 sati da bi se održao analgetski efekt.

Morfin

Morfin je prototip opioidnih agonista. Zlatni je standard kod liječenja jakog bola(kancerskog, postoperativnog), plućnog zastoja zbog akutne isuficijencije lijevog srca i lijek sa kojim se upoređuje dejstvo ostalih opioida. Izolovan je 1806. godine kao najvažniji sastojak opijuma. Ograničavajući faktor za njegovu primjenu je alergija, akutna porfirija, trudnoća , dojenje, te bilijarne kolike. Samo mala koncentracija morfija dopijeva u mozak zbog male topljivosti u lipidima, visokog

stepena jonizacije 90%, vezivanju za proteine 35%, brzog metabolizma. Dobro se reapsorbuje iz GIT-a. Plućna ventilacija takođe ima učinak na dejstvo morfija. Hiperventilacija povećava udio nejonizovane frakcije, olakšava prolaz u cns, a respiratorna acidoza smanjenjem nejonizovane frakcije dovodi do viših koncentracija u plazmi. Razgrađuje se konjugacijom sa glukuronskom kiselinom u jetri . Preko jetre u žuč izlučuje se 7-10%. Kod isuficijencije jetre smanjiti dozu za 1,5-2 puta. Eliminise se preko bubrega, oprez kod klirensa kreatinina <30ml. Metaboliti morfin 3 glukoronid i aktivni morfin 6 glukoronid su jedinjenja sa dužim poluživotom od morfija. U starijih bolesnika koncentracije u plazmi su veće nego kod mlađih. Volumen raspodjele znatno je veći nego kod mlađih bolesnika, a vrijeme polueliminacije dvostruko duže. Bolesnici sa bubrežnim bolestima imaju veće koncentracije lijeka u plazmi. Može se primjenjivati sc, p.o, rekt, i.v, im, epid. Doziranje zavisi o jačini bola , uobičajno je kod parenteralne primjene na 4h. Odnos oralne : parenteralne doze 3:1. Pojedinačne doze sc 10-30 mg3-4h , 2,5-10 mg iv svakih 2-6h razredjeno NaCl 5-10 ml , perfuzor ;100 mg na 50ml NaCl 1-4 mg/h. Epiduralno 2-5 mg u 5ml NaCl u razmacima od 8-12 h. Dve osnovne formulacije p.o primjene : kratkodjelujući Q4h, potrebna je titracija doze i postoji mogućnost proboja bola i dugodjelujući Q12,Q24 koriste se za liječenje hroničnog bola. Prva doza morfina je ona koja otklanja bol bez NPL . Ne postoji max doza , postoji optimalna. Kontraindikacije : povišen IKP koji nastaje uslet neurotraume ili posle kraniotomije. Morfinska depresija disanja prouzrokuje zadržavanja CO a on uzrokuje vazodilataciju intrakranijalnih krvnih sudova i dalje povišenje IKP. Bronhijalna astma, hronično plućno srce, emfizem, hipotireoidizam i adisonizam,

oštećena funkcija bubrega i jetre. Kombinacija čistih agonista (morfin) i agonist/antagonist (pentazocin) je kontraindikovana jer može smanjiti analgeziju i izazvati apstinencijalni sindrom.

Tabela 3. Doziranje morfina

Formulacija	Redovna doza	Stariji/loš funkcionalni status	Proboj bola
IR-brzo-oslobadajući	10 mg/4h	5mg/4h	10 mg pp
SR-kontrolisano oslobađanje	30mg /12h	20mg/12h	

Hidromorfin je čisti agonist NOP receptora, sa slabim afinitetom prema NOP receptorima. Metabolise se u jetri glukoronizacijom i eliminiše urinom. Nema 6 glukoronid metabolita . Oralna terapija je put izbora , Primarno se otpušta u debelom crijevu.

Fentanil

Fentanil sintetski opioidni analgetik koji spada u grupu kompletnih agonista u receptora. Analgetsko dejstvo se ostvaruje stimulacijom supraspinalnih opioidnih receptora . Pored analgetskog ima i sedativno i antitusičko djelovanje. Oko 80% fentanila se vezuje za proteine plazme i značajna količina (40%) se preuzima od strane eritrocita. Fentanil ima relativno dug poluživot, većinom zbog široke distribucije (velikog volumena distribucije) u tkiva. Fentanil se primarno metabolizuje u jetri N-dealkilacijom i hidroksilacijom. Metaboliti počinju da se pojavljuju u plazmi već 1,5 minuta nakon davanja. Kod ljudi, norfentanil, primarni metabolit fentanila, se detektuje u urinu do 48 sati nakon intravenskog davanja fentanila. Za liječenje hroničnog bola jakog inteziteta

koriste se i Fentanil transdermalni flasteri . Prednost u odnosu na morfi je : 100 x jači. Duže traje analgezija 48-72h, bolja podnošljivost, nema aktivnih metabolita, nije potrebna korekcija doze u bolesnika sa poremećenom jetrenom i bubrežnom funkcijom.

Fentanil flasteri (Durogesic) koriste se za terapiju bola jakog intenziteta u dozi 25,50,75 i 100µg/h.U slučaju proboja bola, pri primjeni flastera, koristi se brzodjelujući rastvor za peroralnu primjenu - kod nas Oramorf.

Tabela 4. Doziranje fentanila i morfina

Transdermalni fentanil mcg/h	25	50	75	100	125	150	175	200	225	250	275
dnevna doza											
Morfin mg /24h oralno (ekvivanalgetska dnevna doza)	60	120	180	240	300	360	420	480	540	600	660
Morfin kratkodjelujući mg- jednokratna doza	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110

ROTACIJA OPIOIDA

Ukoliko željeni analgetik i pored velikih doza ne smanjuje bol i ako se jave neželjene reakcije , opioid zamjenjujemo drugim jakim opioidom da bi poboljšali analgetski učinak. Prilikom rotacije ekvivalentsku dozu treba smanjiti za 25-50% (izuzetak metadon , fentanil) a potom titrirati. Prilikom rotacije na metadon dozu smanjiti za 75-90%. Prilikom rotacije na transdermalni fentanil analgetsku dozu ne treba smanjivati.Doza za proboj bola treba da iznosi 10-15% dnevne doze. Fentanil flasteri su indikovani kod pacijenata koji su već na opioidima i čija je dnevna doza opioida ekvivalentna fentanil flasteru od 25mcg/h.

Oralna primjena

Mofrin: tramadol 1:5
Morfin : Kodein 1:8
Morfin: hidromorfon 5:1

Parenteralna primjena

Morfin: fentanil 80-100:1
Morfin :Tramadol 1:10

Morfin:Oskidon 1,5:1

Odnos Morfin : Morfin

Oralno : parenteralno 3:1
Parenteralno : epiduralno 10:1
Parenteralno :intratekalno 100:1

LITERATURA:

1. Morgan & Mikhails- 5th edition, Clinical Anesthesiology, Jon F. Butterworth, David C. Mackey, John D. Wasnick, Analgesio Agents
2. Klinička anesteziologija, Zagreb-2005, Marko Jukić, Višnja Majerić Kolger, Ino Husedžinović, Ante Sekulić, Josip Žunić
3. Overview of opioids with extended literature on some drugs. Dostupno: <http://www.anaesthesist.com/anaes/drugs/opioids.htm>.
4. Freye E.Opioide und NSAIDs in der Schmerztherapie. Refreher Course 1996; 22: 9-18.
5. Snyder SH. Drugs and the Brain. New York: Scientific American Library, 1996.
6. Frey E. Opioide in der Medizin.3. Aufl. Berlin; Heidelberg; New York; Tokyo: Springer, 1994.

7. Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN. Preemptive analgesia: clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. *Anesthesiology* 1992; 77: 439-46

7. Miller's Anesthesia- sixth edition,
Analgesio Agents

Centralni nervni blokovi u terapiji akutnog postoperativnog bola

Nebojša Lađević, Vesna Antonijević, Nebojša Knežević, Filip Jovanović

Epiduralna analgezija (EA) korištena je kao bezbjedna i efektivna metoda za terapiju akutnog postoperativnog bola, i decenijama se čak smatrala za "zlatni standard" kod terapije bola posle ekstenzivnih hirurških operacija.¹ Kada se EA planira, u obzir se uzimaju odabir i doziranje analgetika, mjesto postavljanja katetera, početak kao i dužina trajanja primjene analgetika. Lokalni anestetici, opiodi ili njihova kombinacija sa (ili bez) adjuvantnih lekova mogu se koristiti u jednoj dozi ili u kontinuiranoj infuziji sa kateterom za epiduralnu primjenu. Međutim, neke manje invazivne tehnike regionalne anestezije pokazale su se bezbjednijim i efikasnijim.¹

U 2005. godini, Australian and New Zealand College of Anesthetists publikovao je smjernice za terapiju akutnog bola korištenjem naučnog pristupa zasnovanog na dokazima;² dok je Radna grupa PROSPEKT (PROSCPECT Working Group - Grupa za proceduralno specifičnu postoperativnu terapiju bola) publikovala proceduralno specifične preporuke za perioperativnu analgeziju.³ PROSCPECT preporuke gradiraju se na sledeći način:

- Nivo A (sistematski pregled literature sa homogenim rezultatima, ili minimum dvije validne randomizovane kontrolisane studije (RKS));
- Nivo B (RKS);

- Nivo C (kohortne ili studije slučaja);
- Nivo D (informacije iz kliničke prakse i stručna mišljenja).

Analgetska korist u mnogim studijama i preporukama prikazana je poređenjem vizualne analogne skale (VAS) između terapijskih grupa. Nekoliko studija je pokazalo da bi statistički značajna razlika korištenjem VAS morala biti veća od 20mm, ili veća od 30% između grupa, da bi se interpretacija rezultata smatrala klinički prikladnom.^{2-3,4}

MASTER studija, najveće prospektivno istraživanje, poredilo je epiduralnu infuziju i postoperativnu analgeziju kontrolisanu od strane pacijenta (PKA).⁵ Ova randomizovana studija istraživala je mortalitet i morbiditet kod visoko-rizičkih pacijenata koji su imali obimnu abdominalnu ili torakalnu operaciju. Pacijenti su bili nasumično dodjeljeni u grupu opšte anestezije sa postoperativnim sistemskim opioidima (n = 447) ili u grupu opšte anestezije sa intraoperativnim i postoperativnim epiduralnim blokom (n = 441). Značajna intraabdominalna operacija obuhvatala je približno polovinu svih hirurških procedura (30% kolorektalna, 15% abdominalna aneurizma). Rezultati su pokazali da su 57% pacijenata u grupi sa epiduralnim blokom, i 61% pacijenata u grupi sa postoperativnim sistemskim opioidima, imali barem jednu značajnu komplikaciju u roku od 30 dana, dok je mortalitet bio

nizak i nije se razlikovao među grupama (5.1% prema 4.3%). U okviru 7 prethodno definisanih ispitanih značajnih komplikacija morbiditeta, jedino je respiratorna insuficijencija imala nižu incidencu u grupi sa epiduralnom infuzijom (23% prema 30%).

Epiduralne tehnike su se decenijama smatrale za "zlatni standard" u terapiji bola nakon značajnije hirurške operacije. Međutim, novije meta-analize pokazuju manje optimistične rezultate, prvenstveno među pacijentima predviđenim za operaciju aorte, kolona ili želudca, gdje perioperativna epiduralna analgezija, u poređenju sa opštom anestezijom i sistemskim opioidima, nije uspjela da pokaže smanjenje mortaliteta.⁶ Autori meta-analize 28 RKS sa više od 2700 kardiološki operisanih pacijenata ne preporučuju epiduralnu analgeziju zbog njenog niskog odnosa rizika i koristi.⁷ Nekoliko meta-analiza su pokazale da je mnogo manje invazivna intravenska infuzija lidokaina u abdominalnoj hirurgiji povezana sa smanjenom dužinom ileusa, smanjenim nivoom bola, nižim rizikom za postoperativnu mučninu i povraćanje (PMP) kao i kraćim boravkom u bolnici.⁸

Grupa za proceduralno specifičnu postoperativnu terapiju bola (PROSPECT) ne preporučuje epiduralnu analgeziju kod sve prisutnije laparoskopske hirurgije kolona, niti kod većine drugih abdominalnih procedura, uključujući laparoskopsku holecistektomiju, histerektomiju, prostatektomiju i carski rez.³

Nekoliko studija (većinom retrospektivnih) i editorijali pokazali su da su rizici teških neuroloških komplikacija usled korištenja epiduralne

analgezije viši nego što se prije smatralo.^{6,9,10}

Stopa neuspjeha epiduralne analgezije može da varira od 32% do 50%.^{6,11} Da bi se smatrali uspješnim, neophodno je da epidural olakša ranu postoperativnu mobilizaciju ("hodajući epidural"), kao dio protokola poboljšanog oporavka nakon operacije (PONO) (enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols) i da funkcioniše efikasno tokom cijele terapije (48 do 72č).¹²

Trenutno, glavne indikacije za epiduralnu analgeziju mogle bi biti visoko-rizični pacijenti zakazani za opsežnu hiruršku operaciju, prevencija hroničnog postoperativnog bola, nove indikacije sa anti-kancerskim prednostima, i korištenje u centrima gdje periferne regionalne tehnike nisu još uvek predstavljene.

Najčešće korišteni lekovi za epiduralnu analgeziju su opioidi i lokalni anestetici. Ova kombinacija uspješno dovodi do smanjenja hirurškog stresa i endokrinog odgovora kod pacijenta i do dobre kontrole bola. Metaanaliza je pokazala da epiduralno primjenjeni opioidi obezbjeđuju mnogo bolju analgeziju nego parenteralno primjenjeni. O primjeni epiduralne analgezije treba razmišljati kada očekujemo da će intenzivan postoperativni bol trajti više od 48 sati. Treba uzeti u obzir i mogućnost razvoja neželjenih efekata primjene opioida kao što su motorni blok, mučnina, povraćanje, svrab, urinarna retencija, sedacija i respiratorna depresija ali i pojavi hematoma na mjestu insercije epiduralnog katetera.

Pored opioida i lokalnih anestetika postoje i drugi lijekovi koji se primjenjuju u epiduralni prostor kako bi se efikasnije

uticalo na jačinu postoperativnog akutnog bola i to su antiholinergici, NMDA receptor antagonisti i alfa2 adrenergički agonisti. Pored ovih lijekova analgetsku efikasnost primjenjeni u epiduralni prostor ispoljavaju i epinefrin, klonidin i deksmedetomidin.

PRIMJER PRIMJENE LIJEKOVA I DOZIRANJA ZA KONTINUIRANU EPIDURALNU ANALGEZIJU

1. Lokalni anestetici
 - Bupivakain - Bupivacaine 0,1-0,2% (1-2 mg/ml)
 - Levobupivakain - Levobupivacaine 0,1-0,2% (1-2 mg/ml)
 - Ropivakain - Ropivacaine 0,2% (2 mg/ml)
2. Opioidi
 - Morfin - Morphine
 - EREM - EREM (extended release epidural morphine)
 - Hidromorfon - Hydromorfon 5-10 µg/ml
 - Fentanil - Fentanyl 2-4 µg/ml
 - Sufentanil -Sufentanyl 0,5-1 µg/ml
3. NMDA antagonisti - NMDA antagonists
 - Ketamin - Ketamine
4. Alfa2 adrenergički agonisti - Alfa-2 adrenergic agonists
 - Klonidin - Clonidine
 - Deksmetomidin - Dexmedetomidin
5. Neostigmin - Neostigmine

Cilj primjene ove vrste analgezije je efikasno smanjenje intenziteta akutnog postoperativnog bola ali i rana mobilizacija pacijenta, zadovoljstvo pacijenta, smanjenje komplikacija vezanih za jak bol.¹³ Najnoviji podaci kažu da je najbolja kombinacija koja uključuje prevenciju nastanka hroničnog

bola i intenzivna kontrola akutnog postoperativnog bola multimodalnim pristupom.

Literatura

1. The Lancet Commission on Global Surgery. Global surgery 2030: evidence and solutions for achieving health, welfare, and economic development. Available from: http://media.wix.com/ugd/346076_713dd3f8bb594739810d84c1928ef61a.pdf Accessed on December 27, 2017.
2. Medicine AaNZCoAaFoP. Acute Pain Management: Scientific Evidence: Melbourne, 2007.
3. PROSPECT Working Group. <http://www.postoppain.org> Accessed on December 27, 2017.
4. DeLoach LJ, Higgins MS, Caplan AB, Stiff JL. The visual analog scale in the immediate postoperative period: intrasubject variability and correlation with a numeric scale. *Anesth Analg* 1998;86:102-6.
5. Rigg JR, Jamrozik K, Myles PS et al. Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:1276-82.
6. Rawal N. Epidural technique for postoperative pain: gold standard no more? *Reg Anesth Pain Med* 2012;37:310-7.
7. Svircevic V, van Dijk D, Nierich AP et al. Meta-analysis of thoracic epidural anesthesia versus general anesthesia for cardiac surgery. *Anesthesiology* 2011;114:271-82.
8. Vigneault L, Turgeon AF, Cote D et al. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth* 2011;58:22-37.
9. Volk T, Wolf A, Van Aken H et al. Incidence of spinal haematoma after epidural puncture: analysis from the German network for safety in regional

- anaesthesia. Eur J Anaesthesiol 2012;29:170-6.
10. Horlocker T, Kopp S. Epidural hematoma after epidural blockade in the United States: it's not just low molecular heparin following orthopedic surgery anymore. Anesth Analg 2013;116:1195-7.
 11. Kooij FO, Schlack WS, Preckel B, Hollmann MW. Does regional analgesia for major surgery improve outcome? Focus on epidural analgesia. Anesth Analg 2014;119:740-4.
 12. Rawal N. Current issues in postoperative pain management. Eur J Anaesthesiol 2016;33:160-71.
 13. White P. The role of Non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain. www.nysora.com/pain_management/3105-the-role-of-non-opioid-analgesic-techniques-in-the-management-of-postoperative-pain.html

Multimodalna analgezija

Nenad Zornić

Sa fiziološke tačke gledišta, bol je normalan biološki odgovor i predstavlja znak da je tjelesni, anatomski i funkcionalni integritet narušen [1]. Prenos informacija o bolu, od periferije do kore mozga, zavisi od integrativnih procesa u kičmenoj moždini, moždanom stablu i strukturama somatosenzorne kore, prefrontalnog i limbičkog afektivnog regiona. Njihovom aktivacijom se generiše osjećaj bola. Bol uvijek ima i subjektivnu dimenziju, zavisi od individualnog praga i tolerancije na bol, pola i kulturnog konteksta u kome bolesnik živi. Mijenja se kod iste osobe u funkciji vremena, u zavisnosti od raspoloženja, aktivnosti, psihofizičkog stresa i opšteg zdravstvenog stanja [1,2].

Klasifikacija bola

Prema patofiziološkoj klasifikaciji bol se svrstava u tri grupe, nociceptivni, neuropatski i kombinovani bol. Nocioceptivni bol je uzrokovan aktivacijom nociceptivnih receptora mehaničkim, termičkim ili hemijskim dražima i može biti somatski i visceralni. Somatski bol nastaje djelovanjem draži na nociceptore kože, mišića i zglobova. Lako se lokalizuje i opisuje se kao kontinuirani ili intermitentni, ubodni, "kljucajući" bol. Visceralni bol je porijeklom iz visceralnih struktura, teško se lokalizuje i ima osobinu da se projektuje na drugi, zdravi region tijela [2]

Određivanje karakteristika bola

Pomoćna sredstva za procjenu karakteristika bola su skale i upitnici. Postoji veliki broj skala i upitnika. Unidimenzionalne skale se baziraju na samoprocjeni bola, veoma su jednostavne, efikasne i minimalno opterećuju ispitanika, a ograničenje im je nejasna gornja granica. Najčešće se koriste sledeće skale [1]:

- Skale verbalne procjene (verbal rating scale – VRS) omogućavaju pacijentu da odredi jačinu bola na osnovu vizuelnih i verbalnih deskriptora, a često se koriste sljedeće kategorije: - nema bola - blag bol - umjereno jak bol - jak bol
- Numerička analogna skala (numeric rating scale) se sastoji od deset podeoka, označenih arapskim brojevima od 0-10 (slika 1). - 0 znači da nema bola, - 1-3 znači blag bol (malo utiče na svakodnevne aktivnosti), - 4-6 je umjeren bol (značajno utiče na svakodnevne aktivnosti) - 7-10 znači jak bol (onemogućava svakodnevne aktivnosti).

Terapijski cilj su vrednosti od 0-4.

Vizuelno analogna skala (VAS) je pogodna sa praćenje i terapijsku kontrolu bola, pokazuje prednosti jednog kontinuuma i ima mogućnost finog graduisanja. Sastoji se od jedne linije dužine 10 cm, kod koje na početku ima obilježje "0" i označava odsustvo bola, dok na kraju ima obilježje "10" koje označava maksimalni bol. Pacijent treba

na osnovu subjektivnog osjećaja da odredi jačinu njegovog bola pozicioniranjem pokazivača između 0 i 10. Rastojanje se mjeri u milimetrima od nule do označene tačke. Skala se čita u pravcu pisanja. Danas je u upotrebi šiber mjerač [2]. Melzack i Torgersen su koristili skalu sa pet deskriptora: blag, nelagodan, uznemiravajući, strašan i užasavajući bol [12]. Kod djece i osoba sa ograničenim verbalnim mogućnostima koristi se vizuelna skala lica (Wong-Baker Faces Pain Rating Scale), gde su nacrtani razni facijalni izrazi, poređani po određenom gradu, tako da se svako lice može prevesti u numeričku vrednost [3].

Multimodalna analgezija

Analgezija predstavlja postizanje neosjetljivosti na bol. Vještina liječenja bola podrazumijeva izbor jednog ili više lijekova i/ili nefarmakoloških sredstava, koja će obezbijediti maksimalnu efikasnost uz minimalne neželjene efekte za svakog pacijenta ponaosob [3]. Među pacijentima postoje razlike kako u percepciji bola tako i u odgovoru na terapiju. Pri izboru analgetika potrebno je dati najbezbjedniji efikasan lijek, dati najmanju efikasnu dozu i izbjeći klinički značajne interakcije sa drugim lijekovima [4].

Adekvatna postoperativna kontrola bola omogućava da se pacijent što prije otpusti sa bolničkog liječenja i da se vrati svojim redovnim životnim aktivnostima i poslu, što može da smanji troškove liječenja i ekonomski gubitak zbog odsustva sa posla, kako poslodavca, tako i zaposlenog []. Akutni postoperativni bol velike jačine i neadekvatno kupiranje može da izazove afektivne i stresom izazvane refleksne reakcije, manifestovane fiziološkim i metaboličkim odgovorom, što utiče na funkcionisanje gotovo svih

organskih sistema i povećava postoperativni morbiditet i mortalitet. Multimodalna analgezija liječi sve aspekte bolne osovine, uključujući stimulaciju, modulaciju, inflamaciju i psihološku komponentu, a kombinacija lijekova i terapijskih postupaka ima za cilj da se stvori režim sinergističke kontrole bola, što doprinosi uspešnom postoperativnom oporavku i krajnjem ishodu liječenja bolesnika. Multimodalna analgezija suštinski podrazumijeva upotrebu manjih doza opioidnih analgetika u kombinaciji sa nekim neopoidnim analgetikom. Ovakav pristup u kupiranju bola treba da postane standard u svim zdravstvenim ustanovama i da se primenjuje rutinski. Na taj način se može poboljšati kvalitet liječenja pacijenata i smanjiti upotreba dodatnih analgetika, što u krajnjoj instanci smanjuje ukupne troškove liječenja i predstavlja ekonomski benefit za širu društvenu zajednicu.

Detaljno poznavanje mehanizma dejstva svih navedenih grupa lijekova, kao i njihovih neželjenih dejstava, interakcija i kontraindikacija je neophodno radi planiranja optimalne multimodalne analgezije.

Opioidni analgetici

Kada se pravilno koriste u medicinske svrhe, opioidi su korisni, efikasni i bezbjedni lijekovi. Koriste se za liječenje akutnih jakih bolova, umerenih do jakih bolova malignog porijekla, umjeerenih do jakih, hroničnih bolova nemaligne prirode organskog porijekla, postoperativnih i neuropatskih bola.

Generalno, opioidi imaju velik broj neželjenih dejstava- mučnina, povraćanje, opstipacija, suhoća usta, spazam žučnih puteva i Odijevog sfinktera, rigiditet mišića, hipotenziju i depresiju disanja,

bradikardija, tahikardija, palpitacije, posturalna hipotenzija, halucinacije, vertigo, euforija, disforija, promjena raspoloženja, stvaranje zavisnosti, konfuzija, pospanost, poremećaj spavanja, glavobolja, seksualna disfunkcija, otežano mokrenje, retencija urina, spazam uretera, mioza, poremećaj vida, znojenje, crvenilo kože, ospa, urtikarija i svrab

Morfin

Morfin je najviše korišćeni analgetik i koristi se kao standard, prema kome se određuje efikasnost drugih analgetika. Efikasniji je ako se koristi prije pojave bolova, nego kada se umanjuje već postojeći.

Tramadol

Ovaj medikament ima opioidno i neopiodno dejstvo. Djeluje kao agonistantagonist, ali blokira i preuzimanje serotonina i noradrenalina u presinaptičke nervne završetke. Ima slabije analgetsko dejstvo od morfina, oko 10-20% njegove aktivnosti. Slabije izaziva depresiju disanja, a minimalno izaziva zavisnost. Izuzetno je dobar analgetik i koristi se u terapiji umerenog do jakog, akutnog i hroničnog bola, kod maligniteta, kod infarkta miokarda i kod bolova u dijagnostičkim i terapijskim zahvatima. Može izazvati neuropsihijatrijska neželjena dejstva. Za razliku od NSAIL, ne izaziva oštećenje gastrointestinalnog trakta, ne oštećuje bubrege i ne provocira napad bronhijalne astme, pa može biti dopuna ili alternativa ovim lekovima [5]

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi

Veoma su raznorodna grupa analgetika, imaju različitu strukturu, ali su

svi derivati dvije kiseline, karboksilne i enolinske. Mehanizam dejstva im je preko inhibicije sinteze prostaglandina inhibicijom ciklooksigenaze (COX) [6].

NSAIL se prema djelovanju na COX dijele u dvije grupe: COX2 selektivni inhibitori → COX neselektivni inhibitori → Selektivni inhibitori ne inhibiraju COX1 izoenzim, koji se nalazi u gastrointestinalnom traktu, bubrežima i trombocitima, što znači da imaju manje neželjenih efekata, a prevashodno djeluju na inflamatorni proces [38,39,40]. Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi primijenjeni u terapijskim dozama mogu izazvati ozbiljna neželjena dejstva. Kod akutne primjene najveća opasnost je od poremećaja funkcije bubrega i koagulabilnosti krvi.

Lokalni anestetici

Lokalni anestetici su lijekovi koji izazivaju neosjetljivost određenog dijela tijela pri potpuno očuvanoj svijesti. Sprečavaju stvaranje i sprovođenje nervnih impulsa i njihovo dejstvo je reverzibilno. Blokiraju senzorna, motorna i autonomna nervna vlakna. Dije se po strukturi na:

- estarske – kokain, prokain, tetrakain i benzokain
- amidske – lidokain, ropivakain, mepivakain, bupivakain, levobupivakain, prilokain i etidokain. Estarska veza se brže raspada, te je i njihovo dejstvo kratko, dok je amidna veza postojanija i dejstvo im je prolongirano.

Mehanizam djelovanja lokalnih anestetika je putem vezivanja u blizini intraćelijskog kraja natrijumskog kanala, kada se stvara vremenski i voltažno zavisna blokada kanala čime se

onemogućava ulazak natrijuma u ćeliju. Tako se onemogućava depolarizacija, a ako je zahvaćen i dovoljan segment aksona onemogućena je i propagacija impulsa.

Lokalni anestetici mogu djelovati na centralni nervni sistem izazivajući ekscitaciju i tremor, a nakon toga nastaje opšta depresija.

Najopasnija je pojava konvulzija, koje se mogu izbjeći primjenom najmanjih efikasnih doza. Ukoliko se ipak jave konvulzije, njihov efekat treba antagonizovati diazepamom. Visoke doze hlorprokaina direktno oštećuju nervno tkivo i smatra se da je to osobina samo ovog lijeka. Lokalni anestetici imaju uticaj i na kardiovaskularni sistem.

Neopiodni analgetici koji su u upotrebi u okviru multimodalne analgezije

Paracetamol

Paracetamol (acetaminofen) je najbezbedniji analgetik i antipiretik [7,8]. Nema antiinflamatorno i urikozurično djelovanje, a djeluje blago nadražajno na digestivni trakt. Nema neželjenih dejstava na kardiovaskularni sistem i ne inhibiše agregaciju trombocita. Jedine opravdane indikacije su mu blag bol i hipertermija.

Klonidin je parcijalni agonista α_2 adrenergičkih receptora. Prevažadno se koristi kao centralni antihipertenzivni lijek, a takođe je vrlo efikasan u smanjivanju 34 apstinecijalne krize kod opioida. Prouzrokuje sedaciju, analgeziju i deprsiju disanja kao i opiodi, ali se njegovo dejstvo ne može antagonizovati naloksonom.

Za prevenciju i redukciju bola u upotrebi su i nefarmakološke metode,

koje su se pokazale efikasne u zbrinjavanju postoperativnog bola. To su transkutana, električna stimulacija nerava, transkutana, akupunkturna električna stimulacija i akupunkturi slična, transkutana, električna stimulacija nerava [6]. Prema načinu aplikacije razlikuju se: površinska anestezija – kada se rastvor lokalnog anestetika aplikuje na određenu površinu. Za to se najčešće koriste lidokain, tetrakain, benzokain. 30 infiltraciona anestezija – kada se rastvor lokalnog anestetika direktno ubrizgava u tkiva i za to se koristi većina lokalnih anestetika. Obično se dodaje vazokonstriktor. intravenska regionalna anestezija – lokalni anestetik se ubrizgava intravenski, distalno od postavljene manžetne i koristi se tokom hirurških zahvata na ekstremitetima, a koriste se, najčešće, lidokain i prilokain. [11]. Ovaj način aplikacije treba izbjegavati kad god je to moguće. blokovi nerava – se postižu ubrizgavanjem lokalnog anestetika u blizini nervnih stabala, da bi se blokiralo inervaciono područje istog nerva. U te svrhe se koristi većina lokalnih anestetika i obično se dodaje vazokonstriktor. – spinalna anestezija – lokalni anestetik se aplicira u subarahnoidalni prostor, ispod završetka kičmene moždine. Koristi se za operacije na abdomenu, karlici i nozi, kada se ne može primijeniti opšta anestezija. Za to se koristi lidokalin, tetrakain i prokain. – epiduralna anestezija – rastvor lokalnog anestetika se ubrizgava u epiduralni prostor i za to se najčešće koristi bupivakain [8,9,10]. Lokalni anestetici mogu djelovati na centralni nervni sistem izazivajući ekscitaciju i tremor, a nakon toga nastaje opšta depresija

Literatura

1. White PF. The Role of Non-Opioid Analgesic Techniques in the Management of Postoperative Pain. NYSORA [Internet] 2009 Mar 16. [cited 2012 Apr 27] Available from: http://www.nysora.com/pain_management/3105-the-role-of-non-opioidanalgesic-techniques-in-the-management-of-postoperative-pain.html
2. Serralta AS, Lledó JB, Santafé AS, Espinosa RG, Bertomeu CA, Casañ MM et al. Course of postoperative pain in laparoscopic cholecystectomy under multimodal anesthesia-analgesia in ambulatory care. *Revista Espanola De Anestesiologia Y Reanimacion*. 2002;49(9):461-7. 100
3. Gvozdencovic Lj.Šok. I izdanje. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2013.
4. Bogdanović D. Anatomija grudnog koša (Thorax). VIII izdanje. Beograd: Savremena administracija; 2001.
5. Schumann R, Jones SB, Ortiz VE, Connor K, Pulai I, Ozawa ET, et al. Best practice recommendations for anesthetic perioperative care and pain management in weight loss surgery. *Obesity research* 2005; 13(2): 254-66.
6. Kopf A, Banzhaf A, Stein C. Perioperative management of the chronic pain patient. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2005;19(1): 59-76.
7. Ben-David B, Swanson J, Nelson JB, Chelly JE. Multimodal analgesia for radical prostatectomy provides better analgesia and shortens hospital stay. *Journal of clinical anesthesia* 2007; 19(4): 264-68.
21. Voepel-Lewis T, Merkel S, Tait AR, Trzcinka A, Malviya S. The reliability and validity of the Face, Legs, Activity, Cry, Consolability observational tool as a measure of pain in children with cognitive impairment. *Anesthesia & Analgesia* 2002; 95(5), 1224-9.
8. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier N, et al. Development and validation of the neuropathic pain symptom inventory. *Pain* 2004; 108(3); 248-57.
23. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. *Pain* 1975; 3 (1):277-99.
9. Martelli MF, Liljedahl EL, Nicholson K, Zasler ND. A brief introductory guide to chronic pain resources on the Internet. *Neuro Rehabilitation* 2000; 14(2): 105-121.
10. Roland M, Fairbank J. The Roland-Morris disability questionnaire and the Oswestry disability questionnaire. *Spine* 2000; 25(24): 3115-24.
11. Garratt A, Schmidt L, Mackintosh A, Fitzpatrick R. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *British Medical Journal* 2002; 324(7351): 1417.
12. Marić SS. Perioperativna kontrola bola - koncept multimodalne analgezije. *Anestezija i intenzivna terapija* 2011;33(1-2):97-101.

