MEDICINA BOLA

Predrag Stevanović
Dejan Nešić Nebojša Lađević

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

HEPMP
HIGHER EDUCATION PAIN MEDICINE PROJECT

HEPMP

HIGHER EDUCATION PAIN MEDICINE PROJECT

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

MEDICINA BOLA

Urednici:
Predrag Stevanović,
Dejan Nešić,
Nebojša Lađević

Autori:
Atanasijević Igor, Bjegović - Mikanović Vesna, Basta Ivana, Biljana Miličić, Budić Ivana, Čejović Sonja, Čovičković - Šternić Nadežda, Damjanov Nemanja, De Luka Silvio, Dokmanovic Lidija, Đorđević Olivera, Đukić Nenad, Ilić - Mostić Tatjana, Isaković Aleksandra, Jovanović Dragana, Jović Miomir, Kačar Aleksandra, Konstantinović Ljubica, Kostić Milutin, Lađević Nebojša, Latas Milan, Lačković Maja, Lavrnić Dragana, Lečić Toševski Dušica, Likić Lađević Ivana, Maksimović Jadranka, Mališ Miloš, Mandraš Ana, Marković Dejan, Mazić Sanja, Milinić Maja, Milović Kovačević Marijana, Milošević Maja, Mladenović Irena, Nešić Dejan, Nešković Mihailo, Nešović Ostojić Jelena, Nikolić Aleksandra Otašević Petar, Palibrk Ivan, Pantić Igor, Petrović Branka, Plešinac Karapandžić Vesna, Popević Marin, Prostran Milica, Radak Đorđe, Radenković Miroslav, Radenković Sandra, Radojičić Aleksandra, Savić Vujović Katarina, Srebro Dragana, Stanojević Željka, Stevanović Predrag, Stevanović Vladan, Stević Marija, Stević Zorica, Stojanović Zvezdana, Stojanović Rundić Suzana, Simić Dušica, Suzić Lazić Jelena, Šantrić Jelena, Šipetić Grujičić Sandra, Šumarac Dumanović Mirjana, Šupić Gordana, Vidaković Aleksandra, Vladislav Vukomanović, Vučković Sonja Vujčić Isidora, Vuković Dejana, Vuković Olivera, Zeković Ana, Zidverc Trajković Jasna, Živanović Vladimir

Recenzenti:
Prof. dr sc. Vladimir S. Kostić, akademik SANU
Prof. dr sc. Nebojša Lalić, akademik SANU
Prof. dr sc. Dragan Micić, akademik SANU

Izdavači: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
Za izdavača: Branko Šantrić, upravnik CIBID-a

Tehnički urednik: Aleksandar Mandić

Štampa: Planeta print, Beograd

Tiraž: 1500 primeraka

Veće za specijalističku nastavu Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu donelo je odluku broj 39-119/40-8 na sednici održanoj 20.11.1019. godine da se prihvata pozitivna recenzija udžbenika „*Medicina bola*“ i da je udžbenik namenjena poslediplomskom usavršavanju lekara.

© Copyright Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2019

ISBN 978-86-7117-598-2

HEPMP
HIGHER EDUCATION PAIN MEDICINE PROJECT

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

“Jačanje kapaciteta visoko školskog obrazovanja u oblasti medicine bola u zemljama zapadnog Balkana – HEPMP”
(Projekat broj: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

„Strengthening Capacities for Higher Education of Pain Medicine in Western Balkan countries - HEPMP“
(Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109/001 – 001)

MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Urednici:
Prof. dr Predrag Stevanović,
Prof. dr Dejan Nešić, Prof. dr Nebojša Lađević

MEDICINA BOLA

UNIVERZITET U BEOGRADU MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITY OF BELGRADE FACULTY OF MEDICINE

Beograd, 2019

AUTORI

DR ATANASIJEVIĆ IGOR, doktor medicine,
Institut za kardiovaskulane bolesti „Dedinje“

DR BASTA IVANA, dr sc. med, docent,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za neurologiju, Klinički centar Srbije, specijalista neurologije

DR BILJANA MILIČIĆ, dr sc med., vanredni profesor,
Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu, specijalista anesteziologije, reanimatologije i intenzivne terapije

DR BJEGOVIĆ - MIKANOVIĆ VESNA, dr sc med., redovni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za socijalnu medicinu, specijalista socijalne medicne, subspecijalista zdravstvenog vaspitanja

DR BUDIĆ IVANA, dr sc med., vanredni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Univerzitetska dečija klinika Tiršova, specijalista anesteziologije, reanimatologije i intenzivne terapije

DR ČEJOVIĆ SONJA, mr sc med.,
Institut za ortopedsko-hirurške bolesti „Banjica“, specijalista anesteziologije, reanimatologije i intenzivne terapije

DR ČOVIČKOVIĆ - ŠTERNIĆ NADEŽDA, dr sci med., redovni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za neurologiju, Klinički Centar Srbije, specijalista neuropsihijatar-neurolog, subspecijalista kliničke farmakologije - farmakoterapije

DR DAMJANOV NEMANJA, dr sc med., redovni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za reumatologiju, specijalista interne medicine, subspecijalista reumatologije,

DR DE LUKA SILVIO, dr sc med., vanredni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za patološku fiziologiju

DR DOKMANOVIC LIDIJA, dr sc med., vanredni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Univerzitetska dečija klinika Tiršova, specijalista pedijatrije, subspecijalista hematologije

DR ĐORĐEVIĆ OLIVERA, dr sc med., klinički asistent,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za Rehabilitaciju „Dr. Miroslav Zotović“, specijalista fizikalne medicine i rehabilitacije

DR ĐUKIĆ NENAD, doktor medicine,
Institut za kardiovaskulane bolesti „Dedinje“

DR ILIĆ - MOSTIĆ TATJANA, dr sc med., viši naučni saradnik, profesor po pozivu,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za ginekologiju i akušerstvo Višegradska, Klinički centar Srbije, specijalista anesteziologije, reanimatologije i intenzivne terapije, subspecijalista medicine bola, subspecijalista farmakologije-farmakoterapije

DR ISAKOVIĆ ALEKSANDRA, dr sci med., master sportske i terapijske fizičke aktivnosti, redovni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za medicinsku i kliničku biohemiju, specijalista kliničke biohemije, specijalista laboratorijske medicine

DR JOVANOVIĆ DRAGANA, dr sci med., redovni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za pulmologiju, Klinički centar Srbije, specijalista interne medicne, subspecijalista pulmologije

DR JOVIĆ MIOMIR, dr sc med., redovni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za anesteziju i intenzivno lečenje, Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“, specijalista anesteziologije, reanimatologije i intenzivne terapije

DR KAČAR ALEKSANDRA, dr sci med., docent,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za neurologiju, Klinički Centar Srbije, specijalista neurologije

DR KONSTANTINOVIĆ LJUBICA, dr sc med., redovni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za Rehabilitaciju „Dr. Miroslav Zotović“, specijalista fizikalne medicine i rehabilitacije, subspecijalista gerijatrije

DR KOSTIĆ MILUTIN, dr sc med., klinički asistent,

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za mentalno zdravlje, specijalista psihijatrije

DR LAĐEVIĆ NEBOJŠA, dr sc med., vanredni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Klinički Centar Srbije, specijalista anesteziologije, reanimatologije i intenzivne terapije, subspecijalista medicine bola

DR LATAS MILAN, dr sc med., vanredni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za psihijatriju, Klinički centar Srbije. specijalista psihijatrije

DR LAČKOVIĆ MAJA, dr sc med., docent,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za psihijatriju, Klinički centar Srbije. specijalista psihijatrije

DR LAVRNIĆ DRAGANA, dr sci med., redovni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za neurologiju, Klinički Centar Srbije, specijalista neuropsihijatar-neurolog

DR LEČIĆ - TOŠEVSKI DUŠICA, dr sc med., akademik,
redovni član, Srpska Akademija Nauka i Umetnosti, specijalista psihijatrije, subspecijalista psihoterapije

DR LIKIĆ - LAĐEVIĆ IVANA, dr sc med., docent,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za ginekologiju i akušerstvo Višegradska, Klinički centar Srbije, specijalista ginekologije i akušerstva

DR MAKSIMOVIĆ JADRANKA, dr sc med., vanredni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za epidemiologiju, specijalista epidemiologije, subspecijalista epidemiologije zaraznih bolesti

DR MALIŠ MILOŠ, dr sc med., vanredni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za Anatomiju

DR MANDRAŠ ANA, doktor medicine,
Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije "Dr Vukan Čupić", specijalista anesteziologije, reanimatologije i intenzivne terapije

DR MARKOVIĆ DEJAN, dr sc med., docent,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Klinički Centar Srbije, specijalista anesteziologije, reanimatologije i intenzivne terapije

DR MAZIĆ SANJA, dr sc. med., master sportske i terapijske fizičke aktivnosti, vanredni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za medicinsku fiziologiju, specijalista medicine sporta

DR MILINIĆ MAJA, doktor medicine,
Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Klinički Centar Srbije

DR MILOVIĆ-KOVAČEVIĆ MARIJANA, dr sci med.,
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, specijalista interne medicne, subspecijalista onkologije

DR MILOŠEVIĆ MAJA, doktor medicine,
Institut za kardiovaskulane bolesti „Dedinje“

DR MLADENOVIĆ IRENA, dr sc med.,
Institut za medicinska istraživanja, Vojno Medicinska Akademija Beograd, doktor stomatologije, specijalista stomatološke protetike

DR NEŠIĆ DEJAN, dr sc. med., master sportske i terapijske fizičke aktivnosti, master menadžer u sistemu zdravstvene zaštite, vanredni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za medicinsku fiziologiju, specijalista fizikalne medicine i rehabilitacije, subspecijalista medicine bola, subspecijalista ishrane zdravih i bolesnih ljudi

DR NEŠKOVIĆ MIHAILO, doktor medicine,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za kardiovaskulane bolesti „Dedinje“

DR NEŠOVIĆ OSTOJIĆ JELENA, dr sc med., vanredni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za patološku fiziologiju

DR NIKOLIĆ ALEKSANDRA, doktor medicine, asistent,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za epidemiologiju

DR OTAŠEVIĆ PETAR, dr sc med., vanredni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za kardiovaskulane bolesti „Dedinje“, specijalista interne medicine, subspecijalista kardiologije

DR PALIBRK IVAN, dr sc med., vanredni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Klinički Centar Srbije, specijalista anesteziologije, reanimatologije i intenzivne terapije

DR PANTIĆ IGOR, dr sc. med., docent,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za medicinsku fiziologiju, specijalista psihijatrije

DR PETROVIĆ BRANKA, doktor medicine,
Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije "Dr Vukan Čupić", specijalista anesteziologije, reanimatologije i intenzivne terapije

DR PLEŠINAC KARAPANDŽIĆ VESNA, dr sc med., vanredni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, specijalista radiologije

DR POPEVIĆ MARIN, dr sc med., docent,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za Medicinu rada, specijalista medicine rada

DR PROSTRAN MILICA, dr sc med., redovni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, specijalsta kliničke faramkologije, subspecijalista kliničke farmakologije - faramkoterapije

DR RADAK ĐORĐE, dr sc med., akademik, redovni član,
Srpska Akademija Nauka i Umetnosti, specijalista opšte hirurgije, subspecijalista vaskularne hirurgije

DR RADENKOVIĆ MIROSLAV, dr sc med., redovni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, specijalsta kliničke faramkologije, subspecijalista kliničke farmakologije - faramkoterapije

DR RADENKOVIĆ SANDRA, dr sc med., naučni saradnik,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, specijalista radiologije

DR RADOJIČIĆ ALEKSANDRA, dr sc med., klinički asistent,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za neurologiju, Klinički Centar Srbije, specijalista neurologije

DR SAVIĆ VUJOVIĆ KATARINA, dr sc med., docent,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, specijalsta kliničke faramkologije, subspecijalista medicine bola

DR SREBRO DRAGANA, dr sci med., asistent,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za farmakologiju, klinički farmakologiju i toksikologiju, specijalsta kliničke faramkologije

DR STANOJEVIĆ ŽELJKA, dr sci med., docent,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za medicinsku i kliničku biohemiju, specijalista kliničke biohemije

DR STEVANOVIĆ PREDRAG, dr sc. med., redovni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, KBC „Dr Dragiša Mišović“ - Dedinje, specijalista anesteziologije, reanimatologije i intenzivne terapije, subspecijalista medicine bola

DR STEVANOVIĆ VLADAN, dr sc med., klinički asistent,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za ortopedsko-hirurške bolesti „Banjica“, specijalista ortopedije sa traumatologijom

DR STEVIĆ MARIJA, dr sc med.,
Univerzitetska dečija klinika Tiršova, specijalista anesteziologije, reanimatologije i intenzivne terapije

DR STEVIĆ ZORICA, dr sci med., redovni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za neurologiju, Klinički Centar Srbije, specijalista neuropsihijatar-neurolog

DR STOJANOVIĆ ZVEZDANA, dr sc med., docent,
Medicinski fakultet, Univerzitet odbrane, Institut za medicinska istraživanja, Vojno Medicinska Akademija, specijalista psihijatrije

DR STOJANOVIĆ RUNDIĆ SUZANA, dr sc med., docent,
Medicinski fakultet, Univerziteta u Beogradu, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, specijalista radiologije, uži specijalista kliničke onkologije

DR SIMIĆ DUŠICA, dr sc med., redovni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Univerzitetska dečija klinika Tiršova, specijalista anesteziologije, reanimatologije i intenzivne terapije, subspecijalista medicine bola

DR SUZIĆ LAZIĆ JELENA, doktor medicine, akademski specijalista kardiologije, klinički asistent,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, KBC „Dr Dragiša Mišović"- Dedinje, specijalista interne medicine, subspecijalista kardilogije

DR ŠANTRIĆ JELENA, doktor pravnih nauka, naučni saradnik,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu,

DR ŠIPETIĆ GRUJIČIĆ SANDRA, dr sc med., master menadžer u sistemu zdravstvene zaštite, redovni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za epidemiologiju, specijalista epidemiologije, subspecijalista epidemiologije zaraznih bolesti, subspecijalista zdravstvenog vaspitanja

DR ŠUMARAC DUMANOVIĆ MIRJANA, dr sc. med., redovni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički Centar Srbije, specijalista interne medicne, subspecijalista endokrinologije

DR ŠUPIĆ GORDANA, dr sc biol., vanredni profesor,
Medicinski fakultet, Univerzitet odbrane, Institut za medicinska istraživanja, Vojno Medicinska Akademija

DR VIDAKOVIĆ ALEKSANDRA, dr sc med., docent,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za Rehabilitaciju „Dr. Miroslav Zotović", specijalista fizikalne medicine i rehabilitacije

DR VLADISLAV VUKOMANOVIĆ, dr sc med., vanredni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije "Dr Vukan Čupić", speciajlista pediajtrije, subspecijalista kardiologije

DR VUČKOVIĆ SONJA, dr sc med., redovni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, specijalsta kliničke faramkologije, subspecijalista medicine bola, subspecijalista kliničke farmakologije - faramkoterapije

DR VUJČIĆ ISIDORA, dr sc med., docent,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za epidemiologiju, specijalista epidemiologije, subspecijalista epidemiologije zaraznih bolesti

DR VUKOVIĆ DEJANA, dr sc med., redovni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za socijalnu medicinu, specijalista socijalne medicne, subspecijalista zdravstvenog vaspitanja

DR VUKOVIĆ OLIVERA, dr sc med., docent,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za mentalno zdravlje, speciajlista psihijatrije

DR ZEKOVIĆ ANA, dr sc med.,
Institut za reumatologiju

DR ZIDVERC - TRAJKOVIĆ JASNA, dr sci med., vanredni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za neurologiju, Klinički Centar Srbije, specijalista neurologije, subspecijalista medicine bola, subspecijalista kliničke farmakologije-farmakoterapije

DR ŽIVANOVIĆ VLADIMIR, dr sc med., klinički asistent,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, KBC „Dr Dragiša Mišović"- Dedinje, specijalista opšte hirurgije

PREDGOVOR

Razmišljanja o bolu me uvek vrate na apsurdnost činjenice da iako je to jedan od najstarijih poznatih stresora, fenomen star koliko i sam život, ipak za razliku od drugih medicinskih problema, na margini je interesovanja zdravstvenih radnika i društva uopšte. Lekari koji se pak upuste u borbu sa bolom brzo postaju svesni česte bespomoćnosti i značajnog uticaja koje bol ima na svakodnevni život.

I danas, kada je medicinsko znanje veliko, nismo u stanju da u potpunosti jednostavno, sveobuhvatno, jeftino i bezbedno kontrolišemo bol. Prvi korak ka rešenju je svakako promena stava zdravstvenih radnika uključujući proširenu edukaciju o bolu, kao i potrebu da se u toj borbi angažuju i oni kojima to nije profesionalni zadatak, ali koji svakako u nekom momentu života postaju svesni koliko je život bez bola lep.

U tako frustrirajućoj situaciji došao sam na ideju da okupim kolege sličnog interesovanja da napišemo knjigu o bolu. Ono što ovakvim pokušajma daje snagu da se istraje je činjenica da sam naišao na podršku istomišljenika. Knjiga „Medicina bola“ ima 73 autora i veliki broj poglavlja koja su svrstana u šest celina sa 278 ilustracija i 174 tabele. Zahvalan sam kolegama koji su imali strpljenja da sačekaju da se ceo poduhvat završi.

Različitost tema kojima se ovaj udžbenik bavi odslikava potrebu da se ono najznačajnije iz sveukupnog znanja o bolu nadje na jednom mestu. U svetlu važećeg naučnog koncepta promovisana je mulitidisciplinarnost u povezivanju bazičnih i kliničkih znanja sa podacima iz brojnih disciplina, kao osnov kliničkom, dijagnostičkom i terapijskom pristupu u lečenju različitih fenomena bola. Autori pojedinih poglavlja su izabrani na osnovu prepoznate ekspertske pozicije u svojim oblastima bavljenja, sa namerom da se njihovo iskustvo prenese svima koji žele da unaprede svoju kliničku praksu.

Sada, kada knjiga izlazi iz štampe, mogu da kažem da sam srećan. Srećan sam jer će svetlost dana ugledati materijal koji su pripremali lekari kojima je bol posebno interesovanje. Srećan sam jer će ova knjiga skrenuti dodatnu pažnju na problem sa kojim se svi u praksi suočavamo i koji još nije sveobuhvatno rešen. Zadovoljan sam jer će kolege koje se upuste u zahtevnu borbu protiv bola imati odakle da saznaju osnovne činjenice, ali i da prošire svoje znanje, koje je danas utaboreno u okvire pojedinih specijalizacija i miljea u kome rade. Čitanjem ovog teksta shvatiće širinu problema sa kojim se suočavaju, ali će i saznati o mnogim mogućnostima lečenja o kojima uobičajeno ne misle.

Ubeđen sam da će tako obogaćeni opštim znanjem o bolu redefinisati značaj adekvatne procene, praćenja i lečenja bola, kao i nivo prioriteta koji se ovom problemu dodeljuje u svakodnevnom životu i radu.

Ubeđen sam da ova knjiga daje pouzdan temelj za osnovni korak ka uspešnijem suočavanju sa bolom kao sveprisutnim fenomenom, a taj korak je edukacija. Edukacija lekara pre svih, kao potreba stvaranja jezgra onih koji će sutra edukovati pacijente, njihove najbliže i društvo u celini o potrebi da se podigne svest o značaju bola i time olakša i poboljša rad profesionalaca i obezbede bolje mogućnosti lečenja pacijenata.

Posebno se zahvaljujem svim kolegama i saradnicima na trudu koji su uložili učestvujući u pripremi i objavljivanju ovog udžbenika.

Prof. dr Predrag D. Stevanović

SADRŽAJ

TAKSONOMIJA – JEZIK BOLA 1

ANATOMSKE, FIZIOLOŠKE I BIOHEMIJSKE OSNOVE BOLA

1. **NEUROANATOMSKI SUPSTRATI NOCICEPCIJE - ANATOMIJA TRANSMISIJE BOLA** 7
   Miloš Mališ
2. **NEUROFIZIOLOGIJA AKUTNOG I HRONIČNOG BOLA** 17
   Dejan Nešić, Nebojša Lađević, Silvio De Luka, Martin Popević, Ljubica Konstantinović, Sanja Mazić, Jelena Suzić Lazić, Igor Pantić, Predrag Stevanović
3. **ULOGA KONTROLE LOKALNE SINTEZE PROTEINA U PERCEPCIJI BOLA** 39
   Aleksandra Isaković, Željka Stanojević
4. **PLASTICITET POSLE POVREDE PERIFERNOG NERVA, REGENERACIJA I BOL** 49
   Silvio R. De Luka, Dejan Nešić
5. **ANIMALNI MODELI ZA ISPITIVANJE BOLA** 59
   Silvio R. De Luka, Dejan Nešić

BIOLOŠKE OSNOVE BOLA

6. **NEUROBIOLOGIJA FETALNOG BOLA I BOLA KOD DECE** 69
   Lidija Dokmanović
7. **GENETIKA I EPIGENETIKA U MEDICINI BOLA** 75
   Gordana Šupić, Irena Mladenović

EPIDEMIOLOGIJA BOLA

8. **POKAZATELJI UČESTALOSTI POREMEĆAJA ZDRAVLJA** 91
   Isidora Vujčić
9. **INSTRUMENTI MERENJA** 93
   Isidora Vujčić
10. **PRIMENA DESKRIPTIVNE STUDIJE U MEDICINI BOLA** 97
    Sandra Šipetić Grujičić, Jadranka Maksimović, Aleksandra Nikolić
11. **PRIMENA STUDIJE SLUČAJEVA I KONTROLA I HIBRIDNIH STUDIJA U MEDICINI BOLA** 103
    Sandra Šipetić Grujičić, Aleksandra Nikolić, Maja Milinić
12. **PRIMENA STUDIJE PRESEKA U MEDICINI BOLA** 111
    Sandra Šipetić Grujičić, Aleksandra Nikolić
13. **PRIMENA KOHORTNE STUDIJE U MEDICINI BOLA** 117
    Isidora Vujčić, Aleksandra Nikolić
14. **PRIMENA RANDOMIZOVANIH EKSPERIMENTALNIH STUDIJA U MEDICINI BOLA** 123
    Sandra Šipetić Grujičić, Aleksandra Nikolić, Igor Pantić
15. **SISTEMATSKI PREGLED I META-ANALIZA** 133
    Sandra Šipetić Grujičić, Aleksandra Nikolić
16. **PROCENA KVALITETA INFORMACIJA IZ KLINIČKIH STUDIJA I PREPORUČENIH PROTOKOLA** 139
    Biljana Miličić

FARMAKOLOGIJA BOLA

17. FARMAKOLOGIJA BOLA: NOCICEPTORI I ZADNJI ROGOVI KIČMENE MOŽDINE 147
Sonja Vučković, Milica Prostran

18. FARMAKOLOGIJA BOLA: PODELA I MEHANIZMI DEJSTVA ANALGETIKA 165
Sonja Vučković, Katarina Savić Vujović, Dragana Srebro, Milica Prostran

19. NESTEROIDNI ANTIINFLAMATORNI LEKOVI..... 185
Nebojša Lađević, Dejan Nešić

20. OPIOIDI 197
Dušica Simić, Ivana Budić, Ana Mandraš, Marija Stević

21. ANTIDEPRESIVI KAO KOANALGETICI..... 209
Lidija Dokmanović

22. ANTIKONVULZIVI KAO KOANALGETICI 217
Miroslav Radenković

23. TOPIKALNI LEKOVI U TERAPIJI BOLA..... 227
Sonja Vučković, Dragana Srebro, Katarina Savić Vujović, Milica Prostran

24. INTERAKCIJE ANALGETIKA SA DRUGIM LEKOVIMA 235
Dragana Srebro, Sonja Vučković

NEFARMAKOLOŠKI NAČINI LEČENJA BOLA

25. NEFARMAKOLOŠKE METODE U LEČENJU BOLA..... 245
Ljubica Konstantinović

26. FIZIKALNA TERAPIJA I REHABILITACIJA U LEČENJU BOLA 249
Ljubica Konstantinović, Dejan Nešić, Aleksandra Vidaković

27. PALIJATIVNA RADIOTERAPIJA U LEČENJU KANCERSKOG BOLA..... 257
Sandra Radenković, Vesna Plešinac Karapandžić, Suzana Stojanović Rundić

28. PLACEBO I BOL 263
Ivan Palibrk

29. VIŠE OD ANALGEZIJE - METODE ALTERNATIVNE I KOMPLEMENTARNE MEDICINE..... 269
Branka Petrović

KLINIKA BOLA

30. EVOLUCIJA POIMANJA BOLA 277
Predrag Stevanović

31. PROCENA BOLA, KLINIČKA EVALUACIJA BOLA, UPITNICI I SKALE BOLA 285
Lidija Dokmanović

32. AKUTNI POSTOPERATIVNI BOL 295
Miomir Jović

33. BOL U PORODILJSTVU 307
Tatjana Ilić-Mostić

34. REGIONALNA ANESTEZIJA I TERAPIJA BOLA KOD DECE 317
Ivana Budić, Ana Mandraš, Dušica Simić

35. TERAPIJA AKUTNOG, HRONIČNOG I POSTOPERATIVNOG BOLA KOD DECE 325
Ana Mandraš, Dušica Simić

36. BOL U GRUDIMA KOD DECE 335
Vladislav Vukomanović

37. SRČANI BOL 343
Maja Milošević, Petar Otašević

38. ISHEMIJSKI BOL 353
Đorđe Radak, Nenad Đukić, Mihailo Nešković, Igor Atanasijević

39. VENSKI BOL 359
Đorđe Radak, Nenad Đukić, Mihailo Nešković, Igor Atanasijević

40. BOL U ANEURIZMATSKIM I DISEKANTNIM BOLESTIMA AORTE 363
Đorđe Radak, Nenad Đukić, Mihailo Nešković, Igor Atanasijević

41. HRONIČNI PELVIČNI BOL 367
Ivana Likić Lađević

42. ABDOMINALNI BOL 375
Vladimir Živanović

43. EPIDEMIOLOGIJA I KLASIFIKACIJA GLAVOBOLJA 385
Jasna Zidverc-Trajković

44. PATOFIZIOLOGIJA GLAVOBOLJA 391
Jasna Zidverc-Trajković391

45. AKUTNE GLAVOBOLJE 397
Aleksandra Radojičić, Jasna Zidverc Trajković

46. HRONIČNA GLAVOBOLJA 405
Aleksandra Radojičić

47. TERAPIJA PRIMARNIH GLAVOBOLJA 413
Nadežda Čovičković - Šternić, Jasna Zidverc-Trajković

48. TRIGEMINALNA NEURALGIJA 419
Jasna Zidverc-Trajković

49. CERVIKALNI BOL 425
Ljubica Konstantinović, Predrag Stevanović

50. BOL U RAMENU 435
Sonja Čejović, Vladan Stevanović

51. BOLNA STANJA ZGLOBA KUKA, NATKOLENICE I KARLIČNOG PRSTENA 443
Vladan Stevanović

52. SPORTSKE POVREDE I BOLNA STANJA KOLENA 451
Vladan Stevanović

53. PATOFOZIOLOGIJA BOLA U REUMATSKIM BOLESTIMA 459
Nemanja Damjanov, Ana Zeković

54. BOL U LOKALNIM UPALAMA MEKIH TKIVA SISTEMA ZA KRETANJE 461
Nemanja Damjanov, Ana Zeković

55. OSTEOARTRITIS 465
Nemanja Damjanov, Ana Zeković

56. REUMATOIDNI ARTRITIS 469
Nemanja Damjanov, Ana Zeković

57. EPIDEMIOLOGIJA NEKANCERSKOG BOLA: BOL U DONJEM DELU LEĐA 475
Sandra Šipetić Grujičić, Aleksandra Nikolić

58. LUMBALNI BOL 481
Ljubica Konstantinović, Predrag Stevanović, Olivera Đorđević

59. INTERVENTNE PROCEDURE U TERAPIJI LUMBALNOG BOLNOG SINDROMA 497
Predrag Stevanović

60. NEUROPATSKI BOL 519
Dragana Lavrnić, Ivana Basta, Aleksandra Radojičić

61. NEUROPATSKA KOMPONENTA BOLA U HRONIČNOM LUMBALNOM BOLNOM SINDROMU 531
Dragana Lavrnić, Ivana Basta

62. BOLNE NEUROPATIJE - PODELA I ELEKTROFIZIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA 539
Aleksandra Kačar, Zorica Stević

63. DIJABETESNA NEUROPATIJA: MEHANIZAM NASTANKA 547
Mirjana Šumarac-Dumanović

64. HERPETIČNA I POSTHERPETIČNA NEURALGIJA 561
Jasna Zidverc-Trajković, Dragana Lavrnić

65. KOMPLEKSNI REGIONALNI BOLNI SINDROM 567
Ljubica Konstantinović, Dejan Nešić

66. CENTRALNI BOL, FANTOMSKI BOL I DRUGI FENOMENI NAKON AMPUTACIJE 573
Dejan Marković, Jelena Nešović Ostojić, Maja Lačković

67. KANCERSKI BOL 577
Nebojša Lađević, Dejan Nešić

68. BOL U KARCINOMU PLUĆA 587
Jovanović Dragana

69. OSNOVI ONKOLOŠKE TERAPIJE 599
Sandra Radenković, Marijana Milović-Kovačević

70. SPECIFIČNE SITUACIJE U TERAPIJI BOLA 617
Ivan Palibrk

71. BOL U STARIJEM ŽIVOTNOM DOBU 625
Jelena Nešović Ostojić, Dejan Nešić

72. BOL I PSIHIJATRIJSKI KOMORBIDITET 637
Milan Latas

73. PSIHOLOŠKO-PSIHIJATRIJSKI ASPEKTI BOLA 643
Olivera Vuković, Milutin Kostić

74. KLINIČKE IMPLIKACIJE PSIHOLOŠKIH VARIJABLI KOD BOLESNIKA SA HRONIČNIM BOLOM 651
Zvezdana Stojanović

75. EGZISTENCIJALNI SMISAO PATNJE 659
Olivera Vuković, Dušica Lečić-Toševski

76. OPIOFOBIJA 663
Katarina Savić Vujović, Sonja Vučković

77. BOL SA ASPEKTA MEDICINE RADA 669
Martin Popević, Dejan Nešić

78. JAVNO ZDRAVSTBENI ASPEKTI MEDICINE BOLA 675
Vesna Bjegović – Mikanović, Dejana Vuković

79. ZAKONSKI OKVIR MEDICINE BOLA 683
Jelena Šantrić

TAKSONOMIJA – JEZIK BOLA

International Association for the Study of Pain®
IASP Pain Terminology
Internacionalno Udruženje za Izučavanje Bola
IASP terminologija bola

Uz dopuštenje preuzeto iz: Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy, edited by H. Merskey and N. Bogduk, IASP Press, Seattle, © 1994, pp. 209-214. Poslednja revizija 14 decembar 2017.
(https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698&navItemNumber=576)

Jezik bola, odnosno termini koji se upotrebljavaju u radu sa pacijentima koji imaju bol bilo kog porekla, kao i u konunikaciji među lekarima ili istraživačima je specifičan. Međunarodno udruženje za proučavanje bola (**International Association for the Study of Pain – IASP)** je još davne 1986 godine predložilo rečnik bola, koji je kasnije menjan i dopunjavan, a u nameri da se olakša komunikacija i razumevanje pojedinih pojmova, čime se unosi jednoobraznost u izražavanju u oblasti bola. U daljem tekstu su navedeni osnovni pojmovi koji se tiču problema bol, kao njihova objašnjenja.

Bol

Neprijatno senzorno i emocionalno iskustvo udruženo sa aktuelnim ili potencijalnim tkivnim oštećenjem, ili opisano terminima takvog oštećenja. *Napomena*: Nemogućnost komunikacije ni na koji način ne negira mogućnost da pojedinac doživljava bol i da mu je potreban odgovarajući tretman za ublaženje bola.

Bol je subjektivan doživljaj. Svaka osoba uči značenje i primenu reči bol kroz iskustva povezana sa povredom u ranom životu. Prepoznato je da nadražaji koji uzrokuju bol mogu oštetiti tkivo. Prema tome, bol je iskustvo koje povezujemo sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva. To je nesumnjivo senzacija u delu ili delovima tela, ali je i uvek neprijatna i stoga i emocionalno iskustvo. Iskustva koja liče na bol, ali nisu neprijatna, npr. bockanje, ne bi trebalo nazivati bolom. Neugodna abnormalna iskustva (disestezije) takođe mogu biti bol, ali nisu nužno, zato što, subjektivno, ona možda nemaju uobičajene senzorne osobine bola.

Mnogi ljudi prijavljuju bol u odsustvu oštećenja tkiva ili bilo kog mogućeg patofiziološkog uzroka; obično se to dešava iz psiholoških razloga. Obično ne postoji način da se takav doživljaj razlikuje od njihovog iskustva zbog oštećenja tkiva ako uzmemo subjektivni izvještaj. Ako svoje iskustvo doživljavaju kao bol i ako ga prijavljuju na isti način kao i bol uzrokovan oštećenjem tkiva, treba ga prihvatiti kao bol. Ova definicija izbegava vezivanje bola za stimulans. Aktivnost izazvana u nociceptorima i nociceptivnim putevima od strane štetnog stimulusa nije bol, koji je uvek psihološko stanje, iako uobičajeno smatramo da bol najčešće ima neposredan fizički uzrok.

Allodynia (Alodinija)

Bol usled stimulusa koji normalno ne prvocira bol.
Napomena: Termin alodinija je prvobitno uveden kako bi se odvojio od hiperalgezije i hiperestezije, stanja koja se vide kod pacijenata sa lezijama nervnog sistema gde dodir, lagani pritisak ili umerena hladnoća ili toplota izazivaju bol kada se primenjuju na naizgled normalnu kožu. Allo na grčkom znači "drugo" i predstavlja zajednički prefiks za medicinska stanja koja odstupaju od očekivanog. Odinia je izvedena iz grčke riječi "odune" ili "odine", koja se koristi u "pleurodinia" i "coccidinia" i slična je po značenju korenu iz kojeg izviru reči sa -algijom ili algezijom u njima. Alodinija je predložena nakon razgovora sa profesorom Paulom Potterom iz Odeljenja za istoriju medicine i nauke na Univerzitetu Zapadni Ontario.

Reči "za normalnu kožu" su korišćene u originalnoj definiciji, ali kasnije su izostavljene kako bi se uklonila bilo kakva sugestija da se alodinija primenjuje samo na preneseni bol. Prvobitno, takođe, stimulirajući bol je opisan kao "ne-štetan". Međutim, stimulans može biti štetan u nekim trenucima, dok u drugim ne, na primer, intaktna koža i koža koja je izgorela od sunca, a takođe, granice štetne stimulacije može biti teško odvojiti. Pošto je Odbor imao za cilj da obezbedi uslove za kliničku upotrebu, nije želeo da ih definiše u odnosu na specifične fizičke karakteristike stimulacije, npr. pritisak u kilopaskalima po kvadratnom centimetru. Štaviše, čak i u netaknutoj koži postoji malo dokaza na jedan ili drugi način da bolno štipanje normalnoj osobi oštećuje ili ne oštećuje tkivo. Shodno tome, smatralo se da je

bolje da se definiše alodinija u smislu odgovora na kliničke nadražaje i da se ukaže da bi normalni odgovor na stimulus mogao biti gotovo uvek testiran negde drugde u telu, obično u odgovarajućem delu. Dalje, uzima se da se alodinija primenjuje na stanja koja mogu dovesti do senzibilizacije kože, npr. opekotine od sunca, upale, traume.

Važno je prepoznati da alodinija uključuje promenu u kvalitetu senzacije, bilo da je riječ o taktilnoj, termalnoj ili bilo kojoj drugoj vrsti. Originalni modalitet obično nije bolan, ali je odgovor bolan. Stoga postoji gubitak specifičnosti senzornog modaliteta. Suprotno tome, hiperalgezija predstavlja uvećani odgovor u specifičnom modalitetu, na primer, bol. Kod drugih kožnih modaliteta, hiperestezija je termin koji odgovara hiperalgeziji, i kao kod hiperalgezije, kvalitet se ne menja. U alodiniji modus stimulusa i način odgovora se razlikuju, za razliku od situacije sa hiperalgezijom. Ovo razlikovanje ne bi trebalo da bude zbunjeno činjenicom da se alodinija i hiperalgezija mogu delom preklapati duž istog kontinuuma fizičkog intenziteta u određenim okolnostima, na primer, sa pritiskom ili temperaturom.

Analgesia (Analgezija)

Odsustvo bolnog odgovora na stimulaciju koja je uobičajeno bolna.

Anesthesia dolorosa (Anestezija doloroza)

Bol u predelu koji je anesteziran.

Causalgia (Kauzalgija)

Sindrom neprekidnog palećeg bola, alodinije i hiperpatije nakon traumatske nervne lezije, često kombinovan sa vazomotornom i sudomotornom disfunkcijom i kasnijim trofičkim promenama.

Centralni bol

Bol iniciran ili uzrokovan primarnom lezijom ili disfunkcijom u centralnom nervnom sistemu.

Dysesthesia (Disestezija)

Neugodna nenormalna senzacija, spontana ili evocirana.

Napomena: Uporediti sa bolom i sa parestezijom. Posebni slučajevi disestezije uključuju hiperalgeziju i alodiniju. Disestezija bi uvijek trebala biti neugodna, a parestezija ne bi trebala biti neugodna, iako je prepoznato da granica može predstavljati poteškoće kada je riječ o tome da li je osjećaj ugodan ili neugodan. Uvek treba odrediti da li su senzacije spontane ili evocirane.

Hyperalgesia (Hiperalgezija)

Povećani odgovor na stimulus koji je normalno bolan.

Napomena: Hiperalgezija odražava povećan bolni odgovor na supranormalnu stimulaciju. Za bol izazvan stimulusima koji obično nisu bolni, poželjan je termin alodinija, dok se hiperalgezija prikladnije koristi za slučajeve sa povećanim odgovorom pri normalnom pragu nadražaja, ili sa povećanim pragom nadražaja, npr. kod pacijenata sa neuropatijom. Takođe treba priznati da su alodinija, stimulus i odgovor u različitim režimima, dok su sa hiperalgezijom u istom režimu. Postojeći dokazi sugerišu da je hiperalgezija posledica perturbacije nociceptivnog sistema sa perifernom ili centralnom senzibilizacijom, ili oboje, ali je važno razlikovati kliničke fenomene koje ova definicija naglašava, i tumačenje, koje se može promeniti kako napreduje znanje.

Hyperesthesia (Hiperestezija)

Povećana osetljivost na stimulaciju, isključujući posebna čula.

Napomena: Potrebno je specificirati stimulus i lokus. Hiperestezija se može odnositi na različite vrste kožnog senzibiliteta, uključujući dodir i toplotni osećaj bez bola, kao i na bol. Reč se koristi za ukazivanje i na smanjeni prag na bilo koji stimulans i na povećani odgovor na stimulanse koji se normalno prepoznaju.

Alodinija se predlaže za bol nakon stimulacije koji obično nije bolan. Hiperestezija uključuje i alodiniju i hiperalgeziju, ali specifičniji termini treba da se koriste gde god se oni primenjuju.

Hyperpathia (Hiperpatija)

Bolni sindrom koji karakteriše abnormalno bolna reakcija na stimulus, naročito ponavljajući stimulus, kao i povećani prag za bol.

Napomena: Može se javiti kod alodinije, hiperestezije, hiperalgezije ili disestezije. Moguće je da postoji neispravna identifikacija i lokalizacija stimulusa, kašnjenja, senzacije zračenja i naknadnog osećaja, a bol je često eksplozivan. Promene u ovom poremećaju su specifične za alodiniju uz eksplicitno uključivanje hiperalgezije. Prethodno se podrazumevala hiperalgezija, pošto je hiperestezija pomenuta u prethodnom poremećaju, a hiperalgezija je poseban slučaj hiperestezije.

Hypoalgesia (Hipoalgezija)

Smanjen osećaj bola u odgovoru na normalno bolan stimulus.

Napomena: Hipoalgezija je ranije bila definisana kao smanjena osetljivost na štetnu stimulaciju, što

ga čini posebnim slučajem hipoestezije. Međutim, ona se sada odnosi samo na pojavu relativno manjeg bola kao odgovor na stimulaciju koja proizvodi bol. Hipoestezija pokriva slučaj smanjene osetljivosti na stimulaciju koja je normalno bolna.

Implikacije nekih od gore navedenih definicija mogu se sažeti zarad lakše upotrebe:

Alodinija: sniženi prag: vrsta stimulusa i odgovora se razlikuju.

Hiperalgezija: povećan odgovor: stimulus i reakcija su isti.

Hiperpatija: povišen prag za bol: modalitet stimulusa i odgovora može biti može biti povećan odgovor: isti ili različit.

Hipoalgezija: povišen prag: modalitet stimulusa i odgovora su isti smanjeni odgovor:

Navedene osnove definicija ne moraju biti i nisu simetrične i nisu. Smanjeni prag može se javiti kod alodinije, ali nije obavezno. Takođe, ne postoji kategorija za niži prag i smanjen odgovor.

Hypoesthesia (Hipoestezija)

Smanjena osetljivost na stimulaciju, isključujući posebna čula.
Napomena: Potrebno je specificirati stimulaciju i lokus.

Neuralgia (Neuralgija)

Bol u distribuciji nerva ili nerava.
Napomena: Uobičajena upotreba često podrazumeva paroksizmalni kvalitet, ali neuralgija ne bi trebalo da bude rezervisana samo za paroksizmalne bolove.

Neuritis

Upala nerva ili živaca.
Napomena: Ne koristi se osim ako se smatra da je prisutna upala.

Neurogeni bol

Bol je iniciran ili uzrokovan primarnom lezijom, disfunkcijom ili prolaznom perturbacijom u perifernom ili centralnom nervnom sistemu.

Neuropatski bol

Bol je iniciran ili uzrokovan primarnom lezijom ili disfunkcijom u nervnom sistemu.
Napomena: Periferni neuropatski bol se javlja kada lezija ili disfunkcija pogađa periferni nervni sistem. Centralni bol se može zadržati kao termin kada se lezija ili disfunkcija odnose na centralni nervni sistem.

Neuropatija

Poremećaj funkcije ili patološke promene u nervu: u jednom nervu, mononeuropatija; u nekoliko nerava, mononeuropatija multipleks; ako je difuzna i bilateralna, polineuropatija. Napomena: Neuritis je poseban slučaj neuropatije i sada je rezervisan za inflamatorne procese koji utiču na živce. Neuropatija nije namenjena da pokriva slučajeve kao što su neurapraksija, neurotmesis, deo nerva ili prolazni uticaj kao što je udarac, istezanje ili epileptički iscjedak. Termin neurogeni odnosi se na bol zbog takvih privremenih poremećaja.

Nociceptor

Periferni receptor cijalno osjetljiv na štetan stimulus ili stimulans koji bi postao štetan ako bi se produžio.
Napomena: Izbegavati upotrebu termina kao što su receptori za bol, put boli itd.

Štetan stimulus

Štetan stimulus je onaj koji šteti normalnim tkivima.
Napomena: Iako je definicija štetnog stimulusa zadržana, termin se ne koristi u ovoj listi za definisanje drugih termina.

Prag bola

Najmanje (najslabije) iskustvo bola koje subjekt može prepoznati.
Napomena: Tradicionalno, prag je često definisan, kao što smo to ranije definisali, kao intenzitet najmanjeg stimulusa kod kojeg subjekt percipira bol. Pravilno definisan, prag je stvarno iskustvo pacijenta, dok je izmereni intenzitet spoljašnji događaj. Uobičajeno je da većina istraživača bola definiše prag u smislu stimulusa, a to treba izbegavati. Međutim, stimulativni prag može se prepoznati kao takav i meriti. U psihofizici, pragovi su definisani kao nivo na kojem se prepoznaje 50% nadražaja. U tom slučaju, prag bola bi bio nivo na kome bi 50% stimulusa bilo prepoznato kao bolno. Nadražaj nije bol i ne može biti mera bola.

Nivo tolerancije bola

Najveći nivo bola koji je subjekt spreman da toleriše.
Napomena: Kao i kod praga bola, nivo tolerancije bola je subjektivno iskustvo pojedinca. Nadražaji koji se normalno mere u odnosu na taj nivo su stimulansi nivoa tolerancije na bol, a ne sam nivo. Prema tome, isti argument se primenjuje na nivo tolerancije bola kao na prag bola i on nije definisan u smislu eksterne stimulacije kao takve.

Paresthesia (Parestezija)

Nenormalan osećaj, spontan ili izazvan.
Napomena: Uporediti sa disestezijom. Parestezija se koristi za opisivanje abnormalnog osećaja koji nije neprijatan, dok se disestezija koristi preferencijalno za abnormalni osećaj koji se smatra neprijatnim. Nije favorizovana upotreba jednog termina (parestezija) da bi se ukazalo na spontane senzacije, a drugi na evocirane senzacije. Postoji smisao u kojem, pošto se parestezija odnosi na abnormalne senzacije uopšte, to može uključivati disesteziju, ali ne i obrnuto. Disestezija ne uključuje sve abnormalne senzacije, već samo one koje su neugodne.

Periferni neurogenic bol

Bol koji je iniciran ili uzrokovan primarnom lezijom ili disfunkcijom ili prolaznim poremećajem u perifernom nervnom sistemu.

Periferni neuropatski bol

Bol izazvan primarnom lezijom ili disfunkcijom u perifernom nervnom sistemu.

Za sve dodatne informacije obratiti se:
IASP Secretariat
909 NE 43rd St., Suite 306
Seattle, WA 98105-6020, USA
Tel: 206-547-6409
Fax: 206-547-1703
Email: IASP@locke.hs.washington.edu
WWW: http://www.iasp-pain.org/ and http://www.painbooks.org/

ANATOMSKE, FIZIOLOŠKE I BIOHEMIJSKE OSNOVE BOLA

1. POGLAVLJE

NEUROANATOMSKI SUPSTRATI NOCICEPCIJE ANATOMIJA TRANSMISIJE BOLA

Miloš Mališ

Bol je jedan od prvih i najčešćih simptoma bolesti. To je lična (intimna) senzacija i subjektivni osećaj individue, koji se javlja kao posledica povrede, odnosno predstavlja neprijatno senzitivno i emocionalno iskustvo povezano sa stvarnim ili pretećim oštećenjem tkiva. Fiziološki bol se može podeliti u 2 grupe: brzi i spori bol. Brzi bol se oseti za oko 0,1 sekundu posle bolnog nadražaja. Spori bol počinje posle jedne ili više sekundi, a zatim se polako pojačava tokom više sekundi ili, čak, minuta. Neurološki bol se, takođe, može podeliti u 2 grupe: nociceprivni i neurogeni bol. Nociceptivni bol je posledica aktivacije normalnih mehanizama bola kao odgovor na povredu i zapaljenje tkiva. Neuropatski bol je posledica lezije perifernog (PNS) ili centralnog nervnog sistema (CNS) koja pogađa obradu informacija u putevima prenosa bola. Receptori za bol u klasičnom histološko-anatomskom smislu ne postoje. Njih, zapravo, predstavljaju slobodni amijelinski nervni završeci naurona. Bol iz periferije do centralnog nervnog sistema prenose direktni senzitivni projekcioni putevi: tractus spinothalamicus (Edinger) i tractus trigeminothalamicus, koji se, posle ukrštanja, priključuje medijalnom lemniskusu. Tela neurona I ovih puteva nalaze se u odgovarajućim senzitivnim ganglionima kičmenih, odnosno kranijalnih živaca. Tela neurona II ovih puteva nalaze se u odgovarajućim senzitivnim jedrima spinalnih, odnosno kranijalnih živaca. Ukrštanje puteva za prenos bola dešava se na nivou aksona neurona II. Tela neurona III ovih puteva nalaze se u talamusu, a njihovi aksoni se završavaju u odgovarajućim delovima senzitivnog čovečuljka (homunkulusa).

Definicija bola

Bol je jedan od prvih i najčešćih simptoma bolesti. Ima podjednako i fizičke i psihičke karakteristike. To je lična (intimna) senzacija i subjektivni osećaj individue, koji se javlja kao posledica povrede, odnosno predstavlja neprijatno senzitivno i emocionalno iskustvo povezano sa stvarnim ili pretećim oštećenjem tkiva. Bol je draž koja najavljuje da je oštećenje tkiva u toku i način reagovanja koji štiti organizam od bolesti ili oštećenja. Ima ulogu zaštite organizma od preteće bolesti ili oštećenja i na taj način omogućava organizmu da preživi. Bol je signal opomene.

Fiziološki bol se može podeliti u 2 grupe:

1. Brzi i
2. Spori bol.

1. Brzi bol se oseti za oko 0,1 sekundu posle bolnog nadražaja. Za opis ovog bola koriste se razni srodni termini: oštar bol, bockajući bol, akutni bol ili bol u vidu strujanja. Ova vrsta bola oseća se kada se koža ubode iglom, poseče nožem, opeče ili nadraži električnom strujom. Brzi bol se ne oseća u većini dubokih tkiva u telu.

2. Spori bol počinje posle jedne ili više sekundi, a zatim se polako pojačava tokom više sekundi ili, čak, minuta. I za ovu vrstu bola postoji više naziva: spori žareći bol, mukli bol, pulsirajući bol, potmuli bol ili dugotrajni bol (koji se u klinici često označava i izrazom hronični bol). Ova vrsta bola može se javiti u koži, ali i u u svakom dubokom tkivu ili unutrašnjem organu.

Prema patogenezi nastanka bol se može podeliti u 2 grupe:

1. Nociceprivni i
2. Neuropatski bol.

1. Nociceptivni bol je posledica aktivacije normalnih mehanizama bola kao odgovor na povredu i zapaljenje tkiva. *Ovaj bol skreće pažnju na patološki proces. Akutni nociceptivni bol* počinje draženjem nociceptivnih vlakana od strane nekoliko hemijskih medijatora zapaljenja (npr. joni kalijuma, histamin, bradikinin.). Uz njih, prostaglandini i supstanca P *pojačavaju osetljivost završetaka za bol, ali ih direktno ne nadražuju*.

2. Neurogeni bol je posledica lezije perifernog (PNS) ili centralnog nervnog sistema (CNS) koja pogađa *obradu informacija* u *putevima prenosa bola*.

Receptori za bol

Receptori za bol predstavljaju slobodni amijelinski nervni završeci naurona. Oni su široko rasprostranjeni u koži, ali i u unutrašnjim tkivima (i to naročito u: periostu, zidovima arterija, zglobnim površinama i

tvorevinama tvrde moždane opne, kao što su falx cerebri i tentorium cerebelli). Mnoga druga tkiva samo su oskudno snabdevena nervnim završecima za bol. Ipak, svako rasprostranjeno oštećenje tkiva može i u većini takvih područja sumacijom izazvati spori, dugotrajni mukli bol.

Stimulusi koji izazivaju bol mogu se podeliti u 3 grupe:

1. mehanički,
2. toplotni i
3. hemijski (npr. joni kalijuma, histamin, bradikinin, serotonin, acetilholin, proteolitički enzimi).

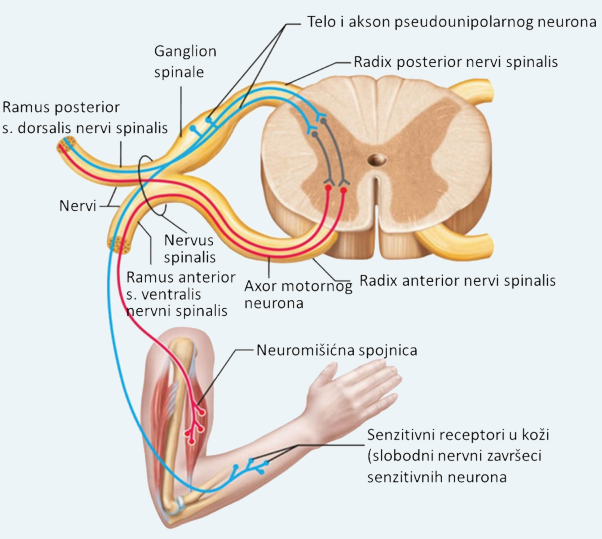
Uopšteno, brzi bol se izaziva mehaničkim i toplotnim vrstama stimulusa, dok se spori bol može izazvati svakim od ove 3 vrste stimulusa. Hemijske supstance su naročito važne za izazivanje sporog, muklog tipa bola, koji nastaje posle oštećenja tkiva.

Neadaptivna priroda receptora za bol

Receptori za bol se veoma malo adaptiraju, a ponekad se uopšte ne adaptiraju. U stvari, pod određenim uslovima, nadraživanje vlakana za bol postaje progresivno veće kako se nastavlja trajanje bolnog stimulusa. Ovaj porast osetljivosti receptora za bol naziva se hiperalgezija. Značaj povećane osetljivosti na bol je u tome što čovek biva obaveštavan da na njega deluje stimulus koji oštećuje tkivo, dokle god taj stimulus traje.

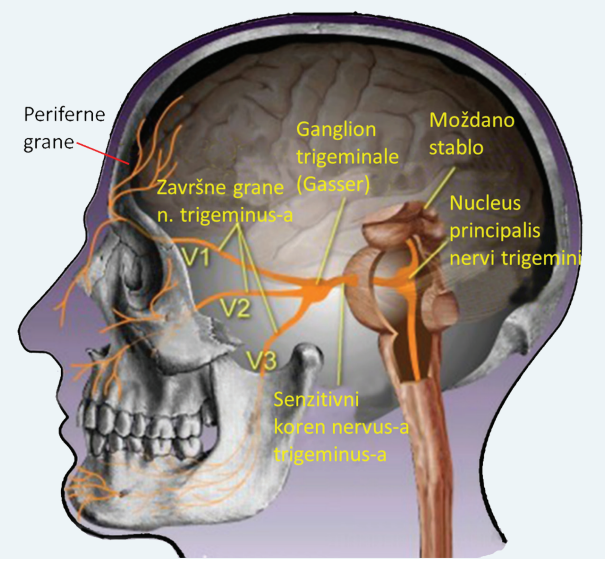
Senzitivni ganglioni

Po definiciji, ganglioni predstavljaju skupove tela nervnih ćelija koji se nalaze izvan centralnog nervnog sistema (CNS), odnosno to su sive mase izvan CNS-a. Postoji nekoliko vrsta gangliona: senzitivni, senzorni (čulni) i autonomni, tj. vegetativni (dele se na simpatičke i parasimpatičke). Od ovih gangliona u mehanizmu prenošenja bilo koje vrste bola uključeni su samo senzitivni ganglioni.



Slika 1.1. Kičmeni živac

Senzitivni ganglioni su pridodati senzitivnim korenovima svih kičmenih (*ganglion spinale*), odnosno pojedinih kranijalnih živaca (*radix sensoria n. cranialis - npr. radix sensoria n. trigemini*). Svaki kičmeni živac ima senzitivni ganglion (*ganglion spinale*), koji je pridodat njegovom zadnjem korenu (*radix posterior s. dorsalis n. spinalis*). Kranijalni živci koji imaju senzitivne ganglione su: V (*ganglion trigeminale*), VII (*ganglion geniculi*), IX (*ganglion superius n. IX*) i X (*ganglion superius n. X*). Za sve senzitivne ganglione često se koristi i termin "kraniospinalni" ganglioni. Oni sadrže tela neurona I (*eng. the first order neuron*) svih senzitivnih puteva (slike 1.1-1.2). Ovi neuroni su tzv. pseudounipolarni neuroni. Sam termin pseudounipolaran (lažno unipolaran) neuron podrazumeva da taj neuron ima samo 1 produžetak, ali se on vrlo brzo (u blizini tela neurona i u samom senzitivnim korenu živca) deli na dovodni, tj. aferentni deo (dendrit) i odvodni, tj. eferentni deo (akson).

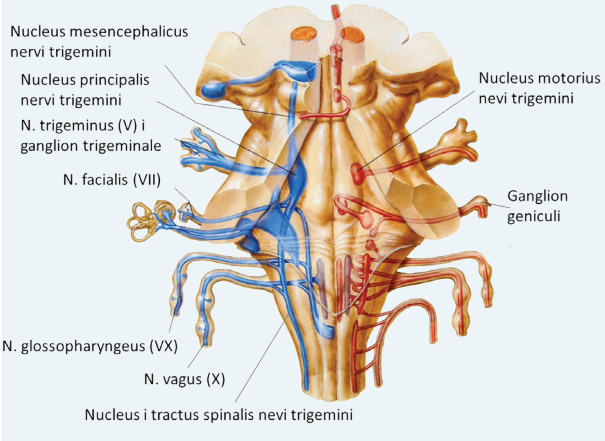


Slika 1.2. Ganglion trigeminale (Gasser)

Senzitivna jedra

Senzitivna jedra predstavljaju sive mase u centralnom nervnom sistemu (CNS) u kojima se nalaze tela neurona II (*eng. the second order neuron*) svih senzitivnih puteva. Pošto imamo 2 vrste živaca (moždani ili lobanjski /kranijalni/ i kičmeni ili spinalni), tako se i senzitivna jedra dele na:

1. Senzitivna jedra moždanih ili lobanjskih /kranijalnih/ živaca i
2. Senzitivna jedra kičmenih ili spinalnih živaca.



Slika 1.3. Jedra trigeminalnog živca

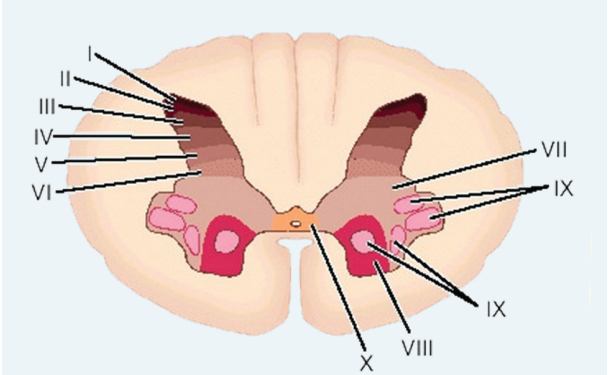
1. Senzitivna jedra moždanih ili lobanjskih /kranijalnih/ živaca (slika 1.3)

Nemaju svi kranijalni živci senzitivna jedra, a samim tim ni senzitivna vlakna. Senzitivna jedra imaju sledeći kranijalni živci:

- *V - n. trigeminus* (3 senzitivna jedra: nc. mesencephalicus n. trigemini, nc. principalis n. trigemini i nc. spinalis n. trigemini);
  - *nc. mesencephalicus n. trigemini* je, zapravo, senzitivni ganglion koji je u toku embrionalnog razvoja duboko usađen (inkorporisan) u belu masu moždanog stable (*truncus cerebri s. encephali*) i to, pre svega, srednjeg mozga (mesencephalon); sadrži tela pseudounipolarnih neurona (neurona I) čiji dendriti (preko motornog korena trigeminalnog živca /*radix motoria n. trigemini*/) dolaze iz proprioceptivnih receptora zuba, periodoncijuma, tvrdog nepca, zglobne čaure donjoviličnog zgloba (*art. temporomandibularis*) i mišića žvakača; aksoni ovih pseudounipolarnih neurona (neurona I) grade relativno kratak *tractus mesencephalicus n. trigemini*, koji ide do motornog jedra trigeminalnog živca (*nc. motorius n. trigemini*), što je veoma važno za refleks žvakanja hrane;
  - *nc. principalis n. trigemini* je glavno opšte somatosenzitivno jedro (*OSS - eng. general visceral afferent /GSA*) *n. trigeminus-a*; leži u *tegmentumu ponsa* lateralno od motornog jedra *n. trigeminus-a* (*nc. motorius n. trigemini*); ovo jedro sadrži neurone II senzitivnog puta (*tractus trigeminothalamicus*) koji prenosi epikritički (tj. duboki) senzibilitet (svesne osećaje finog, tj. nežnog dodira, taktilne diskriminacije /mogućnost tačne lokalizacije i diskriminacije 2 tačke na koži/ i blagog pritiska i vibracija) iz glave;
    Protopatički (tj. površni) senzibilitet (za razliku od epikritičkog) prenosi svesne osećaje bola, grubog dodira, svraba, golicanja, seksualnih senzacija i temperature.
  - *nc. spinalis n. trigemini* ima 3 dela: gornji ili rostralni - *pars oralis*, srednji - *pars interpolaris* i donji ili kaudalni - *pars caudalis* (najduži od sva 3 dela); neuroni koji učestvuju u izgradnji *pars oralis* i *pars interpolaris* podsećaju na neurone *lamine II (po Rexed-u)*, tj. gelatinozne supstance /*substantia gelatinosa*/ sive mase kičmene moždine, dok neuroni koji grade *pars caudalis* liče na neurone ostalih lamina zadnjih stubova, tj. rogova /*columna posterior s. dorsalis*, tj. *cornu posterius s. dorsale*/ sive mase kičmene moždine; *pars oralis* i *pars interpolaris* ovog jedra pripadaju isključivo *n. trigeminus*-u, dok je *pars caudalis* ovog jedra zajednički za *n. trigeminus, n. facialis, n. glossopharyngeus i n. vagus*; vlakna koja se završavaju u *pars oralis* ovog jedra prenose senzitivne osećaje iz sluzokože usne duplje, a u *pars interpolaris* osećaje bola iz gornje i donje vilice (pre svega iz zuba); u *pars caudalis* stižu nadražaji bola i temperature iz kože glave /*n. V*/, kao i dodira, bola i temperature koji se prenosi preko VII, IX i X kranijalnog živca;
- *VII - n. facialis (nc. spinalis n. trigemini - pars caudalis)*;
- *IX - n. glossopharyngeus (nc. spinalis n. trigemini - pars caudalis)*;
- *X - n. vagus (nc. spinalis n. trigemini - pars caudalis)*

2. Senzitivna jedra kičmene moždine, tj. kičmenih ili spinalnih živaca (slika 1. 4)

Senzitivna jedra kičmenih ili spinalnih živaca grade *lamine I-V/VI (po Rexed-u)*, odnosno zadnji stubovi, tj. rogovi *(columna posterior s. dorsalis, tj. cornu posterius s. dorsale)* sive mase kičmene moždine (slika 1. 4); *lamina I (po Rexed-u)* sive mase kičmene moždine nazvana je Waldeyer-ova marginalna zona ili *nc. marginalis*, a *lamina II* Roland-ova gela-



Slika 1.4. Lamine sive mase kičmene moždine (I-X)

tinozna supstanca (*substantia gelatinosa*). *Lamina I* (Waldeyer-ova marginalna zona ili *nc. marginalis*) i *lamina II* (*substantia gelatinosa*) učestvuju u prenošenju i modulaciji nociceptivnih senzacija, ali se u lamini I završavaju i termalne kontralateralne senzacije (preko *tr. spinothalamicus*-a). *Lamine III* i *IV* obrazuju veliko jedro koje je nazvano *nc. proprius* i u kome se vrši integracija velikog broja senzitivnih nadražaja sa informacijama koje dolaze iz viših senzitivnih centara. *Lamine V* i *VI* sadrže heterogene grupe neurona, koje imaju ulogu u integraciji odgovora na različite senzitivne nadražaje sa informacijama koje stižu iz viših centara. U *laminama I-V/VI (po Rexed-u)*, odnosno zadnjim stubovima, tj. rogovima *(columna posterior s. dorsalis*, tj. *cornu posterius s. dorsale)* sive mase kičmene moždine nalaze se tela neurona *II tr. spinothalamicus*-a (Edinger-ovog puta).

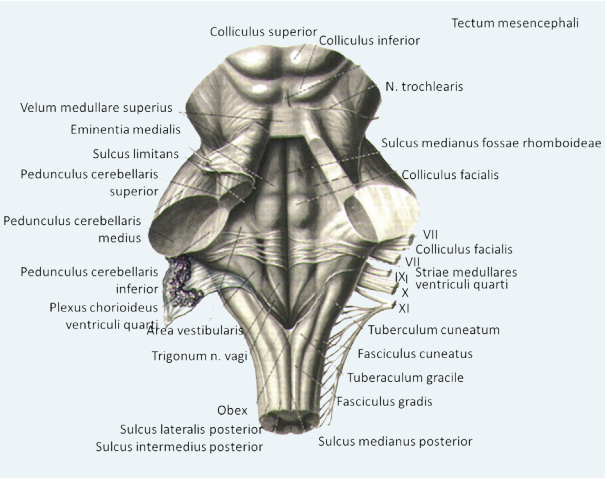
Iako *lamina VII* - središnja zona (*zona intermedia*) i *lamina VIII*, koja se nalazi u prednjim stubovima, tj. rogovima (*columna anterior s. ventralis*, tj. *cornu anterius s. ventrale*) sive mase kičmene moždine, pripadaju drugim funcionalnim sistemima CNS-a, ipak su njihovi pojedini delovi uključeni u transmisiju bola. *Lamina VII* sadrži i *nc. thoracicus posterior s. dorsalis* (Clarke-ovo jedro), koje se u vidu stuba pruža od C8 do L3 segmenta kičmene moždine i u kome se nalaze tela neurona *II tr. spinocerebellaris posterior-a s. dorsalis-a* (Flechsig-ovog puta), dok se u *laminama V-VII* i delimično u *lamini VIII* nalaze tela neurona *II tr. spinocerebellaris anterior-a s. ventralis-a* (Gowers-ovog puta).

Kada se uzme u obzir sva siva masa kičmene moždine, tj. sve Rexed-ove lamine, u transmisiju impulsa bola su uključene *lamine I, II i III*, ali delimično i *lamine VII i VIII*. *Lamina I* uključena je u prenošenje impulsa brzog bola (neospinotalamički put), a *lamine II i III* impulsa sporog bola (paleo/retikulo/spinotalamički put). Neurološki udžbenici navode podatak da i *lamine VII i VIII* sive mase kičmene moždine primaju impulse bola, ali se ne navodi da li je u pitanju brzi ili spori bol, već samo da se ti impulsi prenose preko *tr. spinothalamicus-a* (što znači da se jedan deo tela neurona II ovog puta nalazi i u laminama VII i VIII).

RELEJNA JEDRA MOŽDANOG STABLA

Relejna jedra ili nove sive mase moždanog stable (slika 1.5-1.7) su dobro ograničene grupe tela neurona, koje pripadaju jednom od neuronskih sistema (motornom, senzitivnom ili čulnom).

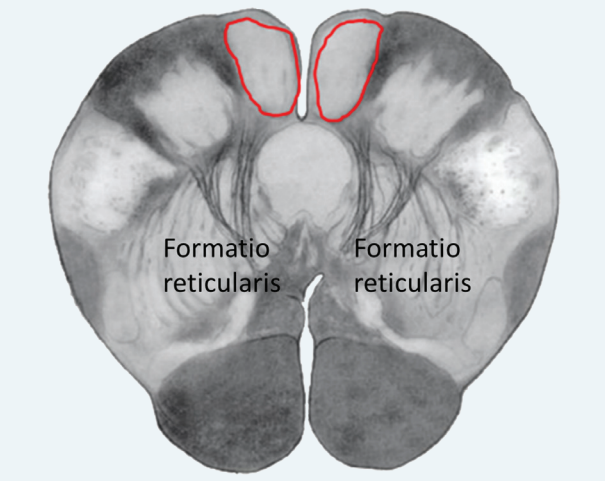
Najvažnija relejna jedra ili nove sive mase moždanog stable koja su uključena u prenošenje impulsa dubokog senzibiliteta (sistem dorzalne kolumne i medijalnog lemniskusa) nalaze se u dorzalnom



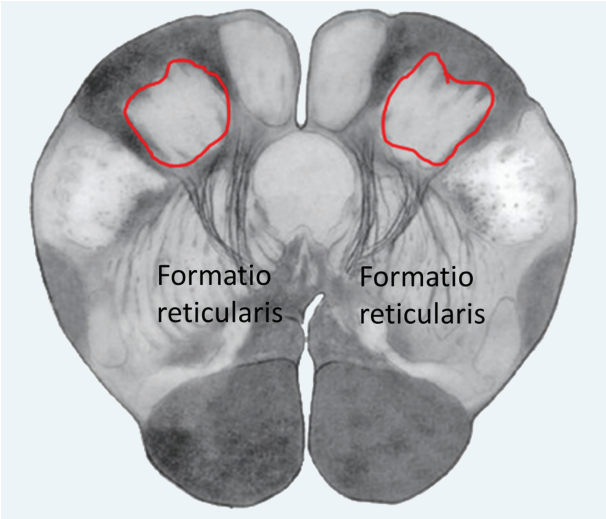
Slika 1.5. Dorzalna strana moždanog stabla

(zadnjem) delu tegmentuma produžene moždine (*medulla oblongata*). To su: *nc. gracilis i nc. cuneatus*.

Nc. gracilis je veliko relejno jedro, koje se nalazi na donjem delu zadnje strane produžene moždine, ispod istoimenog uzvišenja, tj. kvržice (*tuberculum gracile*). *Nc. cuneatus* je, takođe, veliko relejno jedro, koje se nalazi na donjem delu zadnje strane produžene moždine, ispod istoimenog uzvišenja, tj. kvržice (*tuberculum cuneatum*). U ovim jedrima se završavaju aksoni neurona I dubokog senzibiliteta, odnosno sistema dorzalne kolumne i medijalnog lemniscus-a (ovi aksoni grade istoimene fascikuluse - *fasciculus gracilis* /pruža se više medijalno/ i *fasciculus cuneatus* /pruža se više lateralno/; ova 2 fascikulusa formiraju tzv. dorzalnu kolumnu). U *nc. gracilis-u* i *nc. cuneatus-u* nalaze se tela neurona II dubokog senzibiliteta. Aksoni (ovih) neurona II u dorzalnom delu produžene moždine formiraju snopove vlakana (nazvan *fibrae arcuatae internae*), koji se ukrštaju, takođe u dorzalnom delu produžene moždine (*decussatio lemnisci medialis*) i grade medijalni lemniskus (*lemniscus medialis*).



Slika 1.6. Nucleus gracilis (zaokružen crvenom bojom)

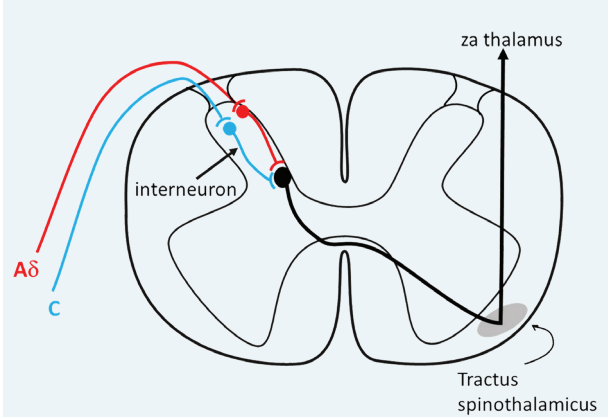


Slika 1.7. Nucleus cuneatus (zaokružen crvenom bojom)

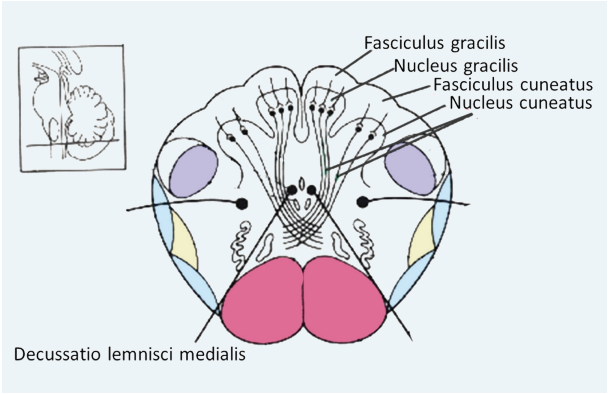
UKRŠTANJE DIREKTNIH SENZITIVNIH PUTEVA

Svi direktni senzitivni putevi ukrštaju se na nivou aksona neurona II (slike 1.8 i 1.9). *Tr. spinothalamicus* (Edinger) ukršta se u prednjoj beloj spojnici (*commissura alba anterior*) kičmene moždine, a sistem dorzalne kolumne i medijalnog lemniskusa u tegmentumu produžene moždine (*decussatio lemnisci medialis*).

Brown-Sequard-ov sindrom je sindrom koji se sreće ukoliko se povredi ili preseče samo jedna polovina kičmene moždine. Ako je kičmena moždina u potpunosti presečena gube se sve telesne senzacije i motorne funkcije ispod nivoa preseka. Međutim, kod hemisekcije kičmene moždine oštećene su sve motorne funkcije i oseti dubokog senzibiliteta u nivou i ispod nivoa preseka ipsilateralno (na strani presecanja ili povrede), jer se glavni motorni put (*tr. corticospinalis s. pyramidalis*) i sistem dorzalne kolumne i medijalnog lemniskusa ukrštaju na višim nivoima. Istovremeno, očuvan je površni senzibilitet (prenosi ga *tr. spinothalamicus*) sa te strane, ali



Slika 1.8. Tractus spinothalamicus (ukrštanje)



Slika 1.9. Sistem dorzalne kolumne i medijalnog lemniskusa (ukrštanje)

se isti gubi na suprotnoj strani tela (kontralateralno) 2-6 segmenata ispod nivoa hemisekcije. Poenta je, naravno, u ukrštanju ovog puta u prednjoj beloj spojnici (commissural alba anterior) kičmene moždine.

USPUTNE PROJEKCIJE VLAKANA ZA BOL

Veliki broj vlakna koji prenose bol (pre svega vlakna *tr. spinothalamicus-a* - i to, naročito, vlakna koja prenose spori, dugotrajni bol), na putu do kore velikog mozga, difuzno se završavaju u mnogim područjima moždanog stabla (*truncus encephali s. cerebri*) i to, posebno, u:

1. formaciji svih delova moždanog stabla;
2. tektalnoj oblasti srednjeg mozga (*tectum mesencephali/cum/*), duboko ispod gornjih (*collicili superiores*) i donjih brežuljaka (collicili inferiores) istog i
3. periakveduktalnoj sivoj masi srednjeg mozga (*substantia grisea centralis*).

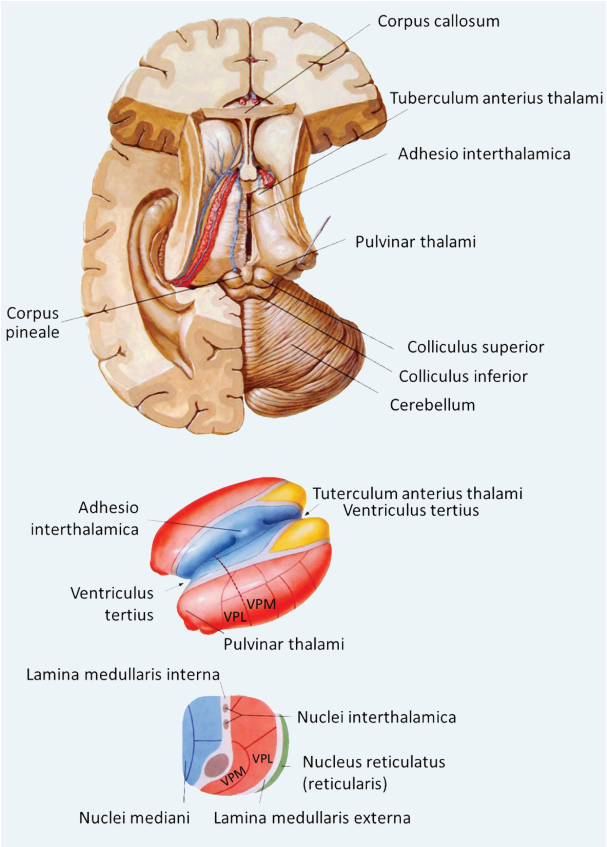
Ove niže oblasti mozga izgleda da su veoma važne za osećaj tupog bola. Samo 10-25% vlakana koja prenose bol bez prekidanja idu direktno do talamusa (*thalamus*).

SUBKORTIKALNI SENZITIVNI (RELEJNI) CENTRI

Glavni subkortikalni senzitivni (relejni) centar važan za transmisiju bola je talamus (*thalamus*). Impulsi iz svih senzitivnih puteva, na putu do kore velikog mozga (*cortex cerebri*), prekidaju se u talamusu.

Talamus je najveći deo međumozga (*diencephalon*) i čini njegove četiri petine. On je, dominantno, konglomerat sivih masa koje zovemo klasično - jedra talamusa. Pošto ovih jedara ima mnogo, ona se dalje klasifikuju na manje podgrupe i to na osnovu:

1. morfologije (slika 1.10) i
2. funkcije.



Slika 1.10. Jedra talamusa

1. Morfološka podelajedara talamusa

Morfološki, jedra talamusa se dele u 4 grupe: prednju, spoljašnju (koja je najveća i koja se deli na 2 podgrupe - *dorzalnu* i *ventralnu ili ventrobazalnu*), unutrašnju i zadnju. Razdvajaju ih tanke trake bele mase koje se zovu *laminae medullares internae*. Pored ove 4 velike grupe jedara, unutar *laminae medullares internae*, postoje manja jedra poznata pod imenom intralaminarna jedra (*ncc. intralaminares*). Postoji više intralaminarnih jedara: *nc. centromedianus* (dobro je razvijen kod čoveka i šimpanze), *nc. parafascicularis*, *nc. paracentralis*, *nc. centralis lateralis*, *nc. centralis medialis* i *ncc. reticulares intralaminares*.

Takođe, upolje od spoljašnje površine talamusa, nalazi se *nc. reticularis thalami*, kojeg od talamusa odvaja sloj bele mase nazvan *lamina medullaris externa*.

2. Funkcionalna podela jedara talamusa

Funkcionalno, jedra talamusa se podeljena na 2 grupe: specifična i nespecifična. Aksoni neurona čija se tela nalaze u specifičnim jedrima talamusa završavaju se u tačno određenim (specifičnim) delovima kore velikog mozga, dok aksoni neurona čija se tela nalaze u nespecifičnim jedrima talamusa odlaze difuzno u sve delove kore velikog mozga (što je veoma važno za buđenje i održavanje budnosti). Važno je napomenuti i to da specifična jedra talamusa mogu biti aktivna samo u toku budnosti.

Specifična jedra talamusa se dele na: specifična relejna i specifična asocijativna jedra. Specifična relejna jedra se dalje dele na: limbička, motorna (ekstrapiramidna), senzorna (tj. čulna - za čulo ravnoteže i čulo ukusa) i senzitivna. U specifičnim relejnim senzitivnim jedrima završavaju se svi senzitivni impulsi iz periferije. U njima se takođe nalaze tela poslednjeg niza neurona (neurona III ili kortikalnih neurona) svih senzitivnih puteva, čiji aksoni, preko gornje nožice talamusa (*pedunculus thalami superior*), odlaze u primarni kortikalni senzitivni centar (najveći deo kore *gyrus-a postcentralis-a* i zadnja trećina kore *lobulus-a paracentralis-a*, tj. area 3, 1, 2 po Brodmann-u).

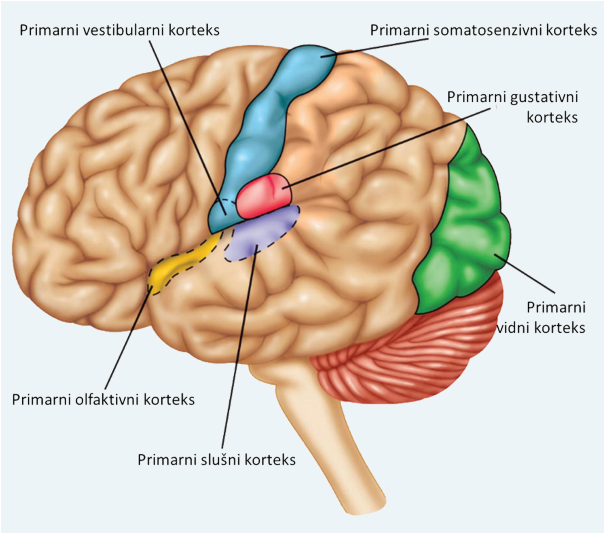
Specifična senzitivna relejna jedra talamusa uključena u transmisiju bola nalaze se u ventralnoj (ventrobazalnoj) podgrupi spoljašnje grupe jedara, kao i u zadnjoj grupi jedara (ncc. posteriores thalami). U ventrolateralnoj (ventrobazalnoj) podgrupi spoljašnje grupe jedara talamusa u pitanju su 2 velika jedra: *nc. ventralis posterolateralis (VPL)* i *nc. ventralis posteromedialis (VPM)*. U *nc. ventralis posterolateralis-u (VPL)* završavaju se vlakna *tr. spinothalamicus-a* i *lemniscus medialis-a,* a u *nc. ventralis posteromedialis-u (VPM)* vlakna *tr. trigeminothalamicus-a*, čiji se ukršteni aksoni neurona II pridružuju *lemniscus medialis-u*.

Nespecifična jedra talamusa u kojima se završavaju impulsi bola su ncc. interlaminares.

Interesantno je napomenuti da je kod životinja eksperimentalno dokazano da se uklanjanjem somatosenzorne oblasti moždane kore ne uništava sposobnost životinje da oseti bol. Ako se to ima u vidu, verovatno je da impulsi bola koji ulaze u retikularnu formaciju, talamus i neke niže moždane centre mogu da dovedu do svesne percepcije bola. Međutim, to ne znači da kora velikog mozga nema nikakve veze sa normalnim doživljajem bola. Naime, električna stimulacija kortikalnih somatosenzitivnih oblasti dovodi do toga da čovek oseti blag bol u približno 3% stimulisanih tačaka. Ipak, smatra se da je glavna uloga somatosenzitivne kore velikog mozga u tumačenju kvaliteta bola, dok su za samu percepcija bola zaduženi niži moždani centri.

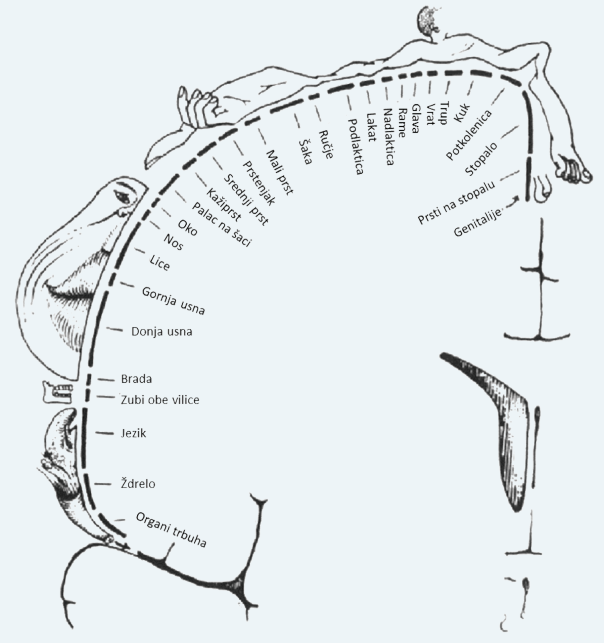
PRIMARNI KORTIKALNI SENZITIVNI CENTAR (PRIMARNO SOMATOSENZITIVNO POLJE)

Primarni kortikalni senzitivni centar ili primarno somatosenzitivno polje (area 3, 1, 2 po Brodmann-u) obuhvata koru najvećeg dela *gyrus-a postcentralis-a* i koru zadnje trećine *lobulus-a paracentralis-a* (slika 1.11). U njemu se završavaju aksoni neurona III (kortikalni neuroni) *tr. spinothalamicus-a*, *lemniscus medialis-a* i *tr. trigeminothalamicus-a*. Raspored zastupljenosti, odnosno prezentacije, pojedinih delova



Slika 1.11. Senzorni kortikalni centri

tela u ovom centru je takav da su, na superolateralnoj strani hemisfere velikog mozga (*facies superolateralis cerebri*) posmatrano odozgo naniže (od ivice hemisfere) oblasti za natkolenicu, pa karlicu, trbuh, grudni koš, poglavinu, rame. nadlakticu, podlakticu i šaku (sa palcem). Zatim slede lice, obe vilice sa zubima, jezik, ždrelo i grkljan. Na medijalnoj strani hemisfere (*facies medialis cerebri*) [kora zadnje trećine *lobulus-a paracentralis-a*] prezentovani su potkolenica, stopalo i spoljašnji polni organi. Međutim, interesantno je da ova kortikalna prezentacija ne zavisi od stvarne veličine i srazmera pojedinih delova tela, već od gustine njihove senzitivne inervacije, pa se ovaj vizuelni prikaz označava kao senzitivni čovečuljak (*lat. homunculus*) (slika 1.12). Nešto slično nalazimo i kod motornog sistema (motorni čovečuljak).



Slika 1.12. Senzitivni čovečuljak (homunkulus)

SEKUNDARNI KORTIKALNI SENZITIVNI CENTAR (SEKUNDARNO SOMATOSENZITIVNO POLJE)

Sekundarni kortikalni senzitivni centar ili sekundarno somatosenzitivno polje (area 40a po Brodmann-u) obuhvata koru iznad Silvijevog žleba (*sulcus lateralis*), u poklopcu temenog režnja velikog mozga (*operculum parietale*). Smatra se da se tu završava veliki broj vlakana nociceptivnog senzibiliteta (tj. vlakana koja prenose osećaj bola).

SENZITIVNI PUTEVI

Belu masu velikog mozga (telencephalon) i kičmene moždine (medulla spinalis) grade grupisani produžeci neurona (pre svega mijelinizovani aksoni) i spojevi između njih (sinapse) koje označavamo terminom putevi centralnog nervnog sistema (*lat. tractus, fasciculus*). Oni povezuju sive mase CNS-a u funkcionalne celine.

Senzitivni putevi spadaju u najduže (tzv. projekcione) puteve CNS-a. Dele se u 2 osnovne grupe: 1. direktne i 2. indirektne.

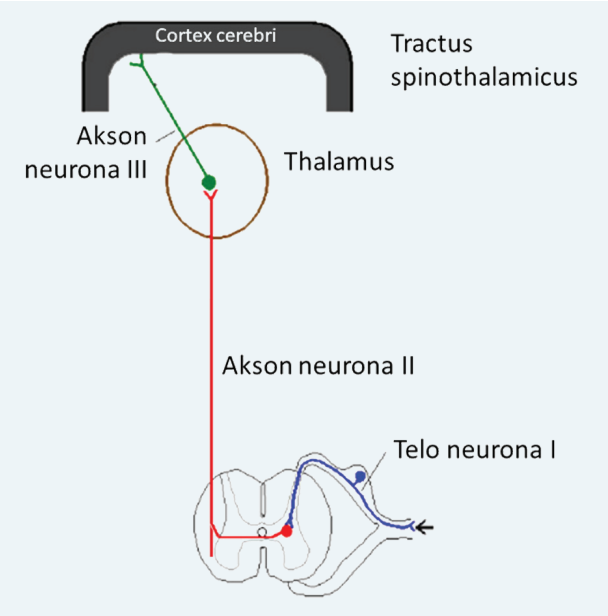
1. Direktni senzitivni putevi idu direktno ka kori velikog mozga (*cortex cerebri*) i pri tome ne "svraćaju" do malog mozga (*cerebellum*) i njegove kore (*cortex cerebelli*), da ga obaveste o odgovarajućim impulsima iz periferije (npr. iz kože i unutrašnjih organa). U ove puteve spadaju: *tractus spinothalamicus (Edinger)* i sistem dorzalne kolumne i medijalnog lemniskusa *(lemniscus medialis)*.

2. Indirektni senzitivni putevi na putu do kore velikog mozga (*cortex cerebri*), preko umetnutih neurona, "svraćaju" do malog mozga (*cerebellum*) i njegove kore (*cortex cerebelli*), da ga obaveste o odgovarajućim impulsima iz periferije (npr. iz mišića i njihovih tetiva), pa se tek onda pružaju ka kori velikog mozga (*cortex cerebri)*. U ove puteve spadaju: *tractus spinocerebellaris anterior (Gowers)*, *tractus spinocerebellaris posterior (Flechsig)* i *tractus cuneocerebellaris*.

Bol iz periferije do centralnog nervnog sistema prenose direktni senzitivni projekcioni putevi: *tractus spinothalamicus* (Edinger) i *tractus trigeminothalamicus*, koji se, posle ukrštanja u moždanom stablu, priključuje sistemu dorzalne kolumne i medijalnog lemniskusa.

TRACTUS SPINOTHALAMICUS (EDINGER)

Tractus (skraćeno tr.) *spinothalamicus* (Edinger) je direktni senzitivni put koji prenosi koji prenosi svesni, površni, protopatički senzibilitet (osećaji bola, grubog dodira, svraba, golicanja, seksual*ne senzacije i temperatura)* trupa i udova (slike 1.13-1.15).

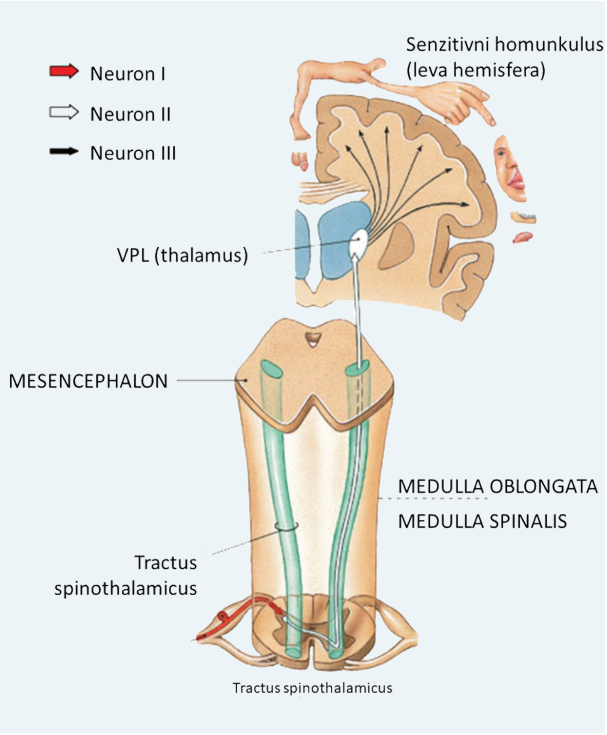


Slika 1.13. Tractus spinothalamicus

Tela neurona I nalaze se u (odgovarajućim) senzitivnim ganglionima kičmenih živaca (jedn. - ganglion spinale). Ovi neuroni su pseudounpolarni. Njihovi dendriti dolaze iz kože trupa i udova, a njihovi aksoni se završavaju u senzitivnim jedrima kičmene moždine, gde se nalaze *tela neurona II* ovog puta.

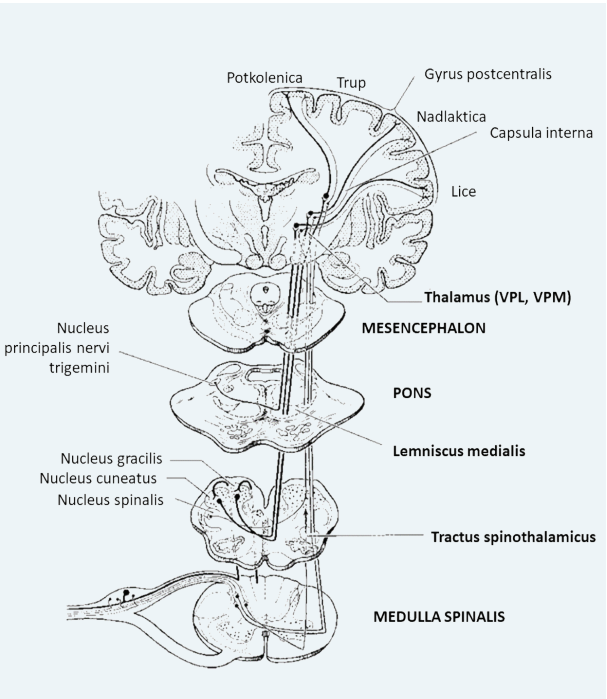
Senzitivna jedra kičmenih ili spinalnih živaca grade *lamine I-V/VI (po Rexed-u)*, odnosno zadnji stubovi, tj. rogovi *(columna posterior s. dorsalis*, tj. *cornu posterius s. dorsale)* sive mase kičmene moždine; *lamina I (po Rexed-u)* sive mase kičmene moždine nazvana je Waldeyer-ova marginalna zona ili *nc. marginalis*, a *lamina II* Roland-ova gelatinozna supstanca (*substantia gelatinosa*). *Lamina I* (Waldeyer-ova marginalna zona ili *nc. marginalis*) i *lamina II* (*substantia gelatinosa*) učestvuju u prenošenju i modulaciji *nociceptivnih senzacija*, ali se u *lamini I* završavaju i termalne kontralateralne senzacije (preko *tr. spinothalamicus-a*). *Lamine III* i *IV* obrazuju veliko jedro koje je nazvano *nc. proprius* i u kome se vrši integracija velikog broja senzitivnih nadražaja sa informacijama koje dolaze iz viših senzitivnih centara. *Lamine V* i *VI* sadrže heterogene grupe neurona, koje imaju ulogu u integraciji odgovora na različite senzitivne nadražaje sa informacijama koje stižu iz viših centara. U *laminama I-V/VI (po Rexed-u)*, odnosno zadnjim stubovima, tj. rogovima *(columna posterior s. dorsalis*, tj. *cornu posterius s. dorsale)* sive mase kičmene moždine nalaze se tela neurona *II tr. spinothalamicus-a* (Edinger-ovog puta).

Tela neurona III ovog puta nalaze se u *nc. ventralis posterolateralis (VPL)*. Tela neurona III ovih puteva nalaze se u talamusu, a njihovi aksoni se završavaju u odgovarajućim delovima senzitivnog čovečuljka (*homunkulusa*).

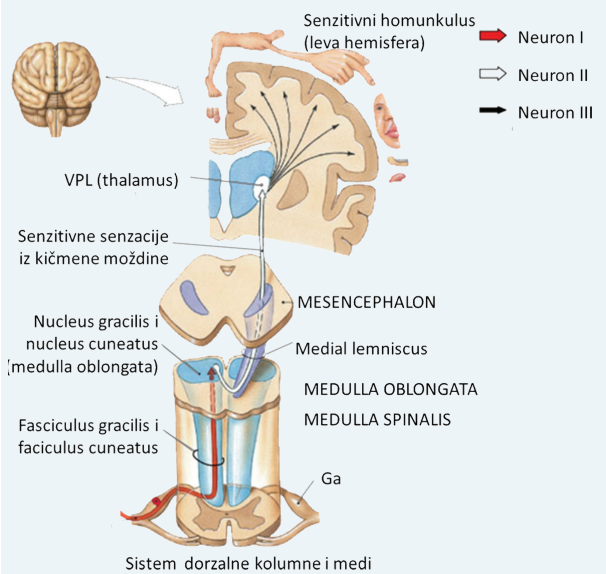


Slika 1.14. Tractus spinothalamicus

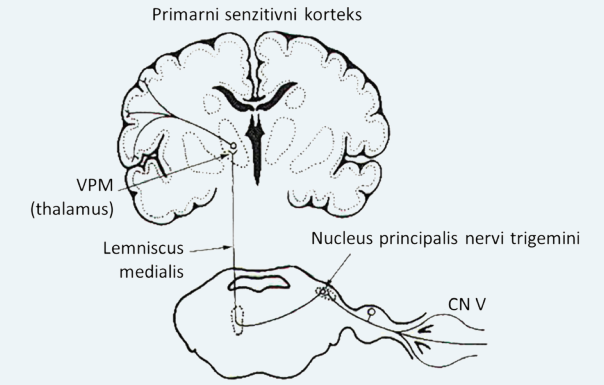
Interesantno je da fiziolozi i neurolozi ovaj put dele na neospino-talamusni put, koji prenosi brzi bol i paleospino-talamusni (spinoretikulo-talamusni) put, koji prenosi spori, dugotrajni bol. Vlakna "oba" ova puta idu zajedno naviše sve do retikularne formacije moždanog stabla, a zatim se razdvajaju. Neospinotalamički put, dalje ide ka specifičnim jedrima talamusa (*VPL, VPM* i *ncc. posteriores tha-*



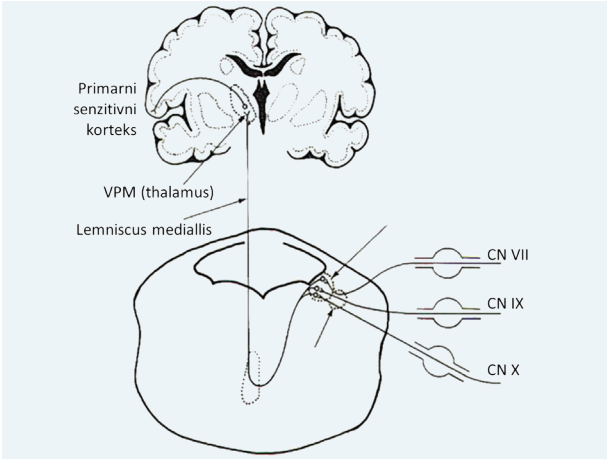
Slika 1.15. Sistem dorzalne kolumne i medijalnog lemniskusa (levo) i tractus spinothalamicus (desno)



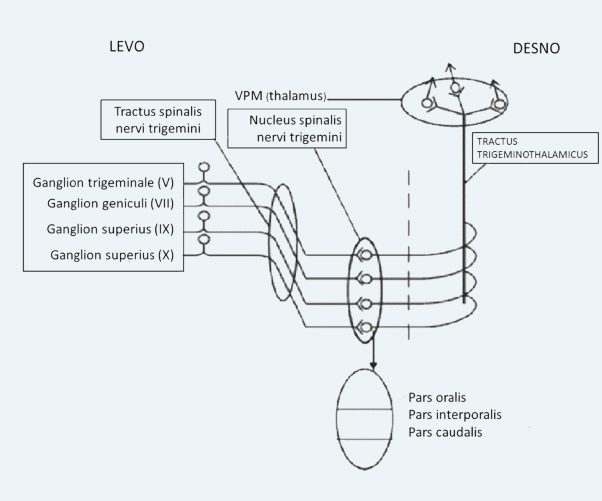
Slika 1.16. Sistem dorzalne kolumne i medijalnog lemniskusa



Slika 1.17. Tractus trigeminothalamicus



Slika 1.18. Tractus trigeminothalamicus



Slika 1.19. Tractus trigeminothalamicus

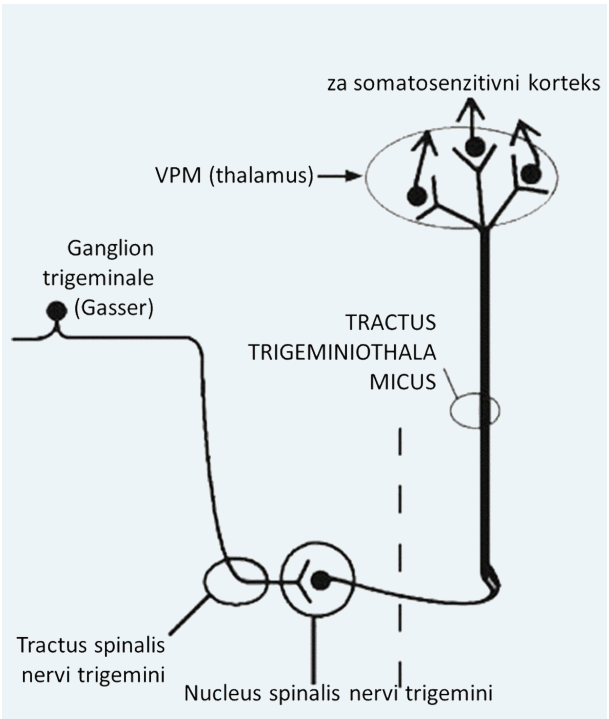
lami), dok paleospinotala-mički (*spinoretikulotalamički*) put odlazi u nespecifična *intralaminarna* jedra talamusa (*ncc. intralaminares*).

TRACTUS TRIGEMINOTHALAMICUS

Tractus trigeminothalamicus je direktni senzitivni put koji prenosi koji prenosi svesni, površni, protopatički senzibilitet glave (slike 1.16-1.20).

Tela neurona I nalaze se u (odgovarajućim) senzitivnim ganglionima kranijalnih živaca. Ovi neuroni su pseudounpolarni. Njihovi dendriti dolaze iz kože i dubokih tkiva glave, a njihovi aksoni se završavaju u senzitivnim jedrima kranijalnih živaca, gde se nalaze *tela neurona II* ovog puta. Aksoni neurona II ovog puta ukrštaju se u odgovarajućem delu moždanog stabla (i to iznad mesta gde su lokalizovana odgovarajuća senzitivna jedra kranijalnih živaca), a zatim se priključuju medijalnom lemniskusu.

Tela neurona III ovog puta nalaze se u *nc. ventralis posterolateralis (VPL) nc. ventralis posteromedialis (VPM)* i *ncc. posteriores* talamusa. Tela neurona III



Slika 1.20. Tractus trigeminothalamicus

ovih puteva nalaze se u talamusu, a njihovi aksoni se završavaju u odgovarajućim delovima senzitivnog čovečuljka (*homunkulusa*).

Literatura

1. Marinković S, Milisavljević M. Neuroanatomija. Nauka, Beograd, 2000.
2. Hall JE, Guyton AC. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 12th edition. Sounders Elsevier, Philadelphia, 2011.
3. Radojičić BM. Klinička neurologija. XVII prerađeno i prošireno izdanje za lekare i studente. Elit medica, Beograd, 2011.
4. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP. Adams and Victor's principles of neurology. 10th edition. McGraw-Hill, New York, 2014.
5. Ilić A et al. Anatomija čoveka. 2. Anatomija centralnog nervnog sistema. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, 2015.
6. Marinković S, Filipović B, Puškaš L. Anatomija čoveka. Moza Publishing, Beograd, 2016.

2. POGLAVLJE

NEUROFIZIOLOGIJA AKUTNOG I HRONIČNOG BOLA

Dejan Nešić, Nebojša Lađević, Silvio De Luka,
Martin Popević, Ljubica Konstantinović, Sanja Mazić,
Jelena Suzić Lazić, Igor Pantić, Predrag Stevanović

Međunarodna asocijacija za proučavanje bola (*International Association for the Study of Pain*) definiše bol kao "neprijatno senzorno i emocionalno iskustvo povezano sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva ili iskustvo opisano u kontekstu takvog oštećenja". U velikom broju istraživanja sprovedenim u razvijenim i zemljama u razvoju, pokazana je značajna prevalenca hroničnog bola u opštoj populaciji (31-41%). Osnovna klasifikacija bolnih poremećaja je u odnosu na tip, trajanje bola, lokaciju, etiologiju i patofiziološki mehanizam, kao i na osnovu samog toka poremećaja. Multidimenzionalni koncept bola razlikuje četiri dimenzije bola: nociceptvnu - nervnu detekciju, senzitivnu - iskustvo bola (intenzitet), emotivnu - emocionalni odgovor (anksioznost) i ponašanje - reakcija odbrane. Nociceptori (receptori za bol) su slobodni nervni završeci završeci (A-δ (debela mijelinizovana) i C (tanka nemijelinizovana) nervna vlakna). Nervna vlakna aktiviraju se različitim dražima: mehaničkim, termičkim i hemijskim. Mehanizam formiranja osećaja bola nastaje integracijom četiri fiziološka procesa: transdukcije, transmisije, percepcije i modulacije. Projektovani bol je osećaj bola na mestu koje nije stimulisano. Bol nije lokalizovan na mestu svog nastanka (visceralni organ), već je lokalizovan na nekom udaljenom mestu. Viseralni bol nastaje kao posledica difuznog oštećenja kod: ishemije, hemijske iritacije, spazma ili prekomernog distenzije (istezanja) šupljih organa ili produžene kontrakcije glatkih mišića zida organa. Fantomski bol je čest problem nakon amputacije ekstremiteta. Iako nijedan senzorni signal ne ulazi u kičmenu moždinu, pacijent često oseća ekstremne bolove u denervisanim delovima tela. Psihogeni bol pacijenti doživljavaju kao neugodan osećaj, koji nije posledica vidljivog tkivnog oštećenja, odnosno manifesnog spoljašnjeg nadražaja koji ga izaziva. Wall i Melzack su 1965. godine osmislili tzv. "teoriju kontrole bola na ulazu". Suština ove teorije sastoji se u modulaciji impulsa za bol na novou kičmene moždine, što podrazumeva ekscitaciju i inhibiciju bola.

"***Mi više težimo ka tome da izbegnemo bol, nego da sretnemo radost"***

Sigmund Frojd (Sigmund Freud)

Međunarodna asocijacija za proučavanje bola (*International Association for the Study of Pain*) definiše bol kao "neprijatno senzorno i emocionalno iskustvo povezano sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva ili iskustvo opisano u kontekstu takvog oštećenja" (1). Manifestacija bola zavisi od individualnog iskustva svakog pojedinca ali zavisi i od uticaja kompleksne serije interakcija koje uključuju senzorne, patofiziološke, afektivne, socio-kulturne, bihejvioralalne i kognitivne elemenate (2).

Smatra se da je bol najčešći razlog javljanja lekaru, kao i vodeći uzrok nesposobnosti u populaciji odraslih. Prema statističkim podacima Američkog nacionalnog instituta za zdravlje (engl. *National Institute of Health - NIH*) direktno i indirektno ekonomsko opterećenje usled hroničnog bola je oko 635 milijardi dolara godišnje, što daleko premašuje medicinske troškove od strane drugih oboljenja (najmanje dvostruko više u odnosu na kardiovaskularne bolesti (309 milijardi dolara), trostruko više u odnosu na maligne bolesti (243 milijardi dolara), dijabetes melitus (188 milijardi dolara) i skoro 30% više od ukupnih troškova u lečenju malignih bolesti i dijabetes melitusa, do čak šest puta više u odnosu na plućne bolesti) (3, 4, 5).

Značajan medicinski problem predstavlja hronični bol, od koga pati oko 20% svetskog stanovništva. Najnoviji podaci ukazuju da boluje od neuropatskog bola oko 10% stanovništva na planeti, među kojima je najveća učestalost kod pacijenata sa bolnom dijabetesnom polineuropatijom (16-26%) i postherpetičkom neuralgijom (8-19%). Prema populacionoj studiji iz 2011. godine, bol je prisutan kod čak 60% pacijenata sa dijabetesnom neuropatijom. Hronični bol obično traje duže od 6 meseci i ima negativan efekat na psihičko i somatsko zdravlje bolesnika (3, 5, 6).

Važno mesto u epidemiologiji bola zauzimaju akutni i hronični postoperativni bol, s obzirom na veliku učestalost operativnih zahvata na svetskom nivou (oko 300 miliona godišnje prema podacima iz 2018. godine). Akutni postoperativni bol umerenog do ja-

kog intenziteta je prisutan kod oko 50%, do čak 75% pacijenata tokom prvog dana nakon hirurške intervencije. Posebno se ističe značaj adekvatnog tretmana akutnog postoperativnog bola kako bi se smanjio morbiditet, povećala funkcionalnost, ali i prevenirao nastanak hroničnog bola. Hronični postoperativni bol je prisutan kod 10-60% pacijenata, najmanje dva meseca nakon intervencije, sa najvišom prevalencom nakon torakotomije (38%) i artroskopije kolena (4, 7, 8).

Međutim, bol se može osećati i u odsustvu vidljivog patofiziološkog supstrata, tj. iz psiholoških razloga. Novija istraživanja ukazuju da je bol izrazito kompleksan fenomen koji uključuje više elemenata, od primarne senzacije, transdukcije, translacije, osećanja i obrazaca ponašanja (4). Primarno oštećenje tkiva izaziva direktnu stimulaciju receptora za bol, ali i reakciju imunog, endokrinog i autonomnog sistema, koji preko medijatora bola mogu sekundarno uticati na ceo proces percepcije bola. Sam tok impulsa od receptora na periferiji do Centralnog Nervnog Sisitema (CNS) je moguće modulisati na više nivoa pod uticajem lokalnih i viših struktura CNS-a.

Centralna regulacija bola, neuroanatomski korelira sa regulacijom emocija. Placebo studije kao i efekati kognitivno bihejvioralne terapije potvrdile su interakcije složenih mentalnih aktivnosti (očekivanja, verovanja, ponašanja) i modulaciju percepcije bola (analgezija, hiperalgezija). Zbog svega navedenog, kako smo naveli bol se definiše kao iskustvo povezano sa postojećim ili potencijalnim oštećenjem tkiva koje obuhvata senzornu, emocionalnu, kognitivnu i socijalnu komponentu (2, 4).

BIOPSIHOSCIJALNI MODEL BOLA

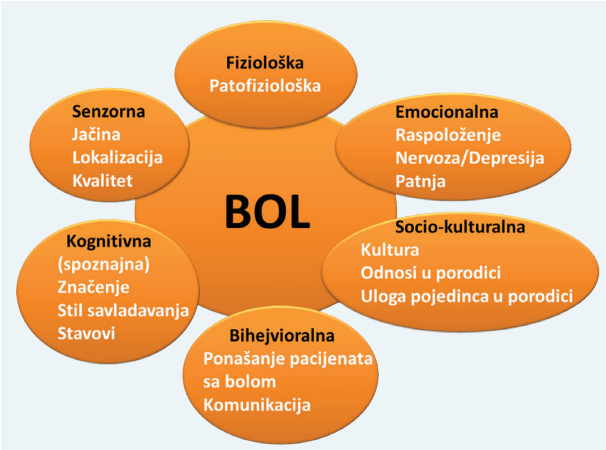
Osnovni biofizički model bola posmatra bol kao čisto somatosenzorni događaj uzrokovan oštećenjem tkiva. Ovaj model se pokazao adekvatnim za razumevanje nekih vrsta poremećaja jasne etiologije bola (poput osteoartritisa kuka usled dizanja teškog tereta ili degenerativnih povreda mensikusa kolena usled dugotrajnog klečanja ili čučanja), ali u većini poremećaja etiologija i patofiziologija bola su kompleksne i multifaktorijalne a intenzitet bola ne prati stepen objektivnog oštećenja tkiva. Percepcija bola zavisi od: očekivanja, prijema signala preko više čula istovremeno, ponašanja, okoline, emocija, motivacije, mogućnosti kontrole i sl. Značajan broj istraživanja ukazao je na značaj psihosocijalnih faktora u nastanku i karakteristikama samog bola (4, 5). Prisustvo simptoma depresije kod osoba sa koštano-mišićnim bolovima povezano je sa većim intenzitetom bola, izraženijim fukcionalnim ograničenjima, nesposobnošću za rad i lošijom prognozom, kao i nastankom hronične forme bolesti. Postoji korelacija prisustva hroničnog bola sa: dijagnostikovanom depresijom, anksiozno depresivnim poremećajima, posttraumatskim stresnim poremećajem, poremećajem spavanja i bolestima zavisnosti. Novi rezultati longitudinalnih studija ukazuju da osobe sa lošim psihičkim statusom imaju veće šanse da dožive bol i imaju ograničenjo funkcionisanje u odnosu na osobe koje su dobro raspoložene. Indukcija negativnih misaonih obrazaca čak može redukovati toleranciju bola i voditi težoj percepciji bola kod inače zdravih ispitanika. Jedno od objašnjenja može biti da osobe sa negativnim mentalnim stavovima pokazuju veću zabrinutost za sopstveno zdravlje, pridaju veći značaj bolu, izbegavaju aktivnosti koje (po njihovom mišljenju) mogu pogoršati simptome i samim tim, usporavaju oporavak (6, 7).

Gledano u celini, karakteristike biopsihosocijalnog modela bola su:

- *Sklonost ka somatizaciji* predstavlja predispoziciju ka preuveličavanju značaja uobičajenih telesnih simptoma i manifestacija. Njene karakteristike bile bi stalno praćenje promena - potencijalnih pretnji po zdravlje u neposrednoj okolini (hipervigilnost), fokusiranje na određene relativno slabe i retke telesne senzacije i predispozicija ka intenziviranju navedenih senzacija do nivoa uznemirujućih i opasnih po zdravlje. Osobe sklone somatizaciji češće prijavljuju probleme u svakodnevnom životu i radu, češće se javljaju lekaru i češće su nezadovoljne medicinskom uslugom i negom. Studije sprovedene u opštoj i radno aktivnoj populaciji ukazuju na prisustvo somatizacije kod 10-20% ispitanika koji imaju problema sa bolom (7, 8).
- *Verovanja vezana za zdravlje* su ideje, stavovi i očekivanja koja utiču na doživljaj zdravlja, bolesti i ponašanja koje prate zdravlje i bolest. Razvijaju se tokom celog života kroz iskustva i proces učenja, a obuhvataju indivudualne percepcije o ličnoj osetljivosti na bol, zdravstvenim i socijalnim posledicama bolesti, uspešnosti određenih postupaka u cilju smanjenja rizika od bolesti kao i o primeni već pomenutih postupka. Verovanja vezana za zdravlje se formiraju kroz reakcije okoline (članova porodice, prijatelja, leakra) i njihovog odnosa prema adaptivnim/maladaptivnim obrascima ponašanja osobe u odnosu na bol (9).
- *Teoretski model izbegavanja usled straha* daje veliki značaj verovanjima vezanim za zdravlje u nastanku preterane percepcije bola. Prema ovom modelu, shvatanje bola i mehanizam suočavanja sa bolom zavise od kulturološki i individualno formiranih verovanja o zdravlju i bolesti. Pre svega, fokus modela su verovanja o izbegavanju bola

usled straha, kao što na primer prisutno je verovanje da je produženo mirovanje najbolje za smanjenje bola i neadekvatno funkcionisanje organizma u celini, zato što moramo dati telu "vremena za zarastanje rana" i oporavak organizma. Kada se to primeni na primer na bolove u ramenima pri radu na računaru, pacijent doživljava te bolove kao izuzetno loš prognostički znak i zahteva dugotrajni odmor do kompletnog oporavka (8, 9).

- *Katastrofizacija i kineziofobija*. Katastrofizacija predstavlja sklonost preuveličavanju opasnosti od bolnih stimulusa, osećaj bespomoćnosti i nesposobnosti "inhibicije misli" vezanih za bol u iščekivanju, tokom ili nakon bolnih intervencija. Kineziofobija je preterani, iracionalni parališući strah od fizičkog pokreta tj. aktivnosti koji nastaje zbog osećaja ranjivosti (stalnog bola) usled aktuelne ili prethodne povrede koja je bolna (7).
- *Distrakcija* je mehanizam suočavanja sa bolom koji bi trebalo da bude sušta suprotnost prethodnim modelima, sa idejom odvlačenja pažnje tj. nerazmišljanjem o bolu pacijent treba da preusmeri svoju pažnju na druge elemente u svojoj životnoj ili radnoj sredini. Iako posmatran kao pozitivni stil od strane pacijenata sa bolom, navedeni mehanizam, kao i nestručni pokušaji ignorisanja tj. stalnog trpljenja bola može voditi u pogoršanje osećaja bola posebno kroz fizičko preopterećenje, sa sekundarnim posledicama u nastanku hroničnog bola (8).
- *Procena brzine i stepena oporavka* predstavlja jedan od najznačajnih prediktora radne sposobnosti pacijenata sa bolom. Realnost ove procene ukazuje na verovatnoću povratka na posao, i uključuje stavove o mogućnosti pogoršanja ili povratka osećaja bola, očekivanoj podršci na poslu, samopouzdanju, socijalnoj, finansijskoj i zdravstvenoj podršci (slika 2.1) (10).



Slika 2.1. Multidimenzionalni koncept bola

Poseban varijetet biopsihosocijalnog modela percepcije bola podrazumeva svesnu simulaciju ili preuveličavanje bola, uzrokovanu željom osobe da ostvari određenu vrstu dobiti na račun postojećeg bola (nadoknada nematerijalne/materijalne štete, promena radnog mesta, invalidska penzija i sl) (8, 10).

Posmatrajući sve navedeno, multidimenzionalni koncept bola razlikuje četiri dimenzije bola: nociceptivnu - nervnu detekciju, senzitivnu - iskustvo bola (intenzitet), emotivnu - emocionalni odgovor (anksioznost) i ponašanje - reakcija odbrane.

UTICAJ UZRASTA I POLA NA POJAVU BOLA

Bol je uvek subjektivni fenomen i svaka osoba definiše pojam bola već u ranom detinjstvu. Postoji izražena varijabilnost između pacijenata u: percepciji, pragu i toleranciji bola, nastanku i progresiji kliničkih bolnih stanja, kao i na dejstvo analgetskih lekova. Pretpostavlja se da je ova varijabilnost manjim delom genetski uslovljena, a većim delom pod uticajem faktora sredine (11).

Neki pacijenti su rođeni "bez osećaja za bol", dok drugi pacijenti mogu imati osećaj za bol ali nemaju odgovarajući odgovor koji prati "osećaj" bola, što sve može voditi nastanku trauma, povreda pa čak i do rane smrti (12).

Kliničke i epidemiološke studije su ukazale na veću učestalost bolnih poremećaja kod osoba ženskog pola, pre svega kod bolova u predelu glave i vrata, bolova koštano-mišićnog, visceralnog i autoimunog porekla. U eksperimentalnim istraživanjima, osobe ženskog pola su pokazale niži prag i slabiju toleranciju na bol u odnosu na osobe muškog pola, a pre svega u odnosu na fizičke (toplota, električna struja, promena pritiska) i hemijske bolne stimuluse. Postojanje bioloških razlika između polova u percepciji bola do danas nije nedvosmisleno potvrđeno, za razliku od uticaja društveno nametnutih polnih uloga (muškarac mora da prećuti ili da što manje pokazuje da trpi bol, žena je osetljivija, lakše verbalizuje postojanje i gradira bol, češće trpi hronične bolove) i psiholoških faktora (anksioznost, depresija) (13, 14).

Incidenca i prevalenca bola raste sa godinama života, dostiže maksimum u srednjim ili starijim godinama, sa postepenim opadanjem nakon toga. Prema nekim podacima skoro 40% starih osoba koji žive samostalno i čak 80% osoba u ustanovama za zbrinjavanje starih lica navodi visok prag za bol. Postoje razlike u kvalitetu i intenzitetu bola u odnosu na mlade osobe. Hirurške intervencije se češće izvode kod starijih, ali postoperativni bol je jače izraženi kod mlađih dok je perzistiranje bola i oporavak znatno duže traju kod starijih nego kod mlađih osoba. Maligna oboljenja su značajno češća u

uznapredovalom životnom dobu, samim tim i bolovi koji prate ove bolesti, usled same bolesti, komplikacija, ograničene pokretljivosti, neadekvatne terapije i doziranja analgetika i komorbiditeta (12, 13).

Epidemiologija bola

Bol i posledice koje zbog bola nastaju predstavljaju ogroman teret kako za pacijente koji se leče od bola tako i za zdravstvenu zaštitu svake države ponaosob. Ukupni godišnji troškovi zdravstvene zaštite koji se odnose na lečenje bola u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD)-u se kreću od 261 do 300 milijardi dolara (3). U velikom broju istraživanja sprovedenim u razvijenim i zemljama u razvoju, pokazana je značajna prevalenca hroničnog bola u opštoj populaciji (31-41%). Međutim, uočavaju se i bitne razlike u zavisnosti od ispitivane populacije (radno aktivna, oboleli od određenih bolesti), reprezentativnosti uzorka, dizajna i cilja istraživanja (studije preseka, longituidinalne studije, klinička ispitivanja i sl). Ograničavajući faktor je i činjenica da se ispitivanje prisustva i karakteristika bola zasniva na subjektivnim podacima dobijenim od ispitanika pomoću različitih standardizovanih i generičkih upitnika, uz neujednačenost definicije bola, posebno u aspektu hroničnog bola (trajanje, učestalost, intenzitet, perzistiranje tegoba, reakcija na terapiju i sl). Mora se uvek uzeti u obzir i psihički profil ispitanika, njihova motivacija za učešće u studiji, stavovi, verovanja i način kognitivne obrade bola, kao i sklonost agraviranju ili atenuiranju tegoba usled potencijalnih sekundarnih benefita (15, 16).

Pristup pacijentu sa bolnim poremećajem

Bol predstavlja osnovni ili prateći simptom u velikom broju akutnih i hroničnih, somatskih i psihičkih zdravstvenih poremećaja i zbog toga je neophodno svakog pacijenta tokom anamneze i pregleda pitati u vezi postojanja bola. Ukoliko je bol prisutan, potrebno je proceniti karakteristike bola i uticaj na zdravlje pacijenta (11, 17).

U prvom koraku, veoma je važno da pacijent shvati da zdravstveni radnik ozbiljno shvata postojanje bola i ne potcenjuje/precenjuje dejstvo bola na organizam pacijenta. U više istraživanja dokazano je da zdravstveni radnici često imaju drugačije prioritete u analizi tegoba u odnosu na pacijente (8, 10, 13). U slučaju reumatoidnog artritisa, bolesnicima je bitnije prisustvo bola, a lekarima broj otečenih zglobova. Često izostaje saradnja pacijenata i lekara u terapiji bola, čak i kada se bol sigurno očekuje, na primer nakon hirurških intervencija. U velikoj evropskoj studiji PATHOS *(Postoperative Analgesic Therapy Observational Survey),* trećina ispitanika je navela da im uopšte nije procenjeno prisustvo bola, a 60% nije dobilo informaciju pri kojoj jačini bola je potrebno da primene analgetsku terapiju. Pokazano je da lekari u preko 75% slučajeva potcenjuju jačinu bola kod pacijenata (16, 18).

U sledećem koraku, zdravstveni radnik mora uzeti u obzir da bol i procena bola zahteva multidimenzionalni pristup. Bol se može posmatrati, kako smo naglasili prethodno u tekstu, kroz tri osnovne dimenzije: senzornu-diskriminativnu, motivaciono-afektivnu i kognitivnu-evaluativnu (slika 2.1). Svaka od ovih dimenzija uključuje aktivaciju i interakciju različitih centara i puteva u CNS-u i drugim sistemima organa u cilju utvrđivanja lokacije, intenziteta i karakteristika bola, kao i načina odgovora organizma na bol (8, 11).

Tradicionalne metode merenja bola definišu bol kao jedinstveni kvalitet koji samo varira u intenzitetu. Tu spadaju različite verbalne (odsustvo bola, blag, umeren, jak, veoma jak) ili numeričke skale (0-10, 0-100), kao i vizuelno analogne skale za ocenu intenziteta bola. Sve navedene skale su pokazale adekvatna psihometrijska svojstva, ali glavna mana je nemogućnost sagledavanja svih dimenzija bola.

Pored samoprocene bola, moguće je i merenje različitih fizioloških varijabli u cilju objektivizacije podataka dobijenih upitnicima ili procene bola kod pacijenata sa otežanom verbalizacijom (kognitivni poremećaji, afazija, disfazija, povrede aparata za govor). Najčešće se prate: srčana frekvenca, krvni pritisak, protok krvi kroz periferne krvne sudove, elektrodermalna aktivnost, elektromiografska aktivnost, kortikalni evocirani potencijali kao i različite vrste neuroimidžing tehnika. Ograničenje navedenih metoda je mala specifičnost reakcija, tj. mogu nastati i u drugim stresogenim stanjima, kao i sklonost adaptaciji tokom bola koji dugo traje (6, 7).

Neophodno je uzeti detaljnu anamnezu i izvršiti adekvatan klinički pregled pacijenta sa bolnim poremećajem. Anamneza bola bi trebalo da obezbedi informaciju o: lokaciji, kvalitetu, intenzitetu, vremenskim razmacima, agravirajućim i alevirajućim faktorima, kao i o uticaju bola na svakodnevne radne i životne aktivnosti i kvalitet života. Ukoliko je u pitanju bol koji se ponovo javio (rekurentni) ili perzistentni, potrebno je uzeti podatke o prethodnom lečenju (vrsta terapije, doziranje, željeni i neželjeni efekti) kao i o stavovima, očekivanjima i ciljevima pacijenta. Faktori koji povećavaju rizik od progresije akutnog u hronični bol su: inicijalno visok intenzitet bola, zahvaćenost više anatomskih regija, bol kod pacijenata sa sklonošću somatizaciji, kineziofobija, depresivni pacijenti, poremećaji spavanja i slično (tabela 2.1) (19, 20).

Tabela 2.1. Kvalitativni aspekti percepcije bola

KVALITATIVNI ASPEKTI PERCEPCIJE BOLA
1. Vremenski: početak (kada je prvi put bol primećen) i trajanje (akutni, subakutni, hronični)
2. Varijabilnost: konstantna, zavisna od napora (incidentni bol), opadanje, epizodični "bljesak"
3. Intenzitet: prosečan bol, najgori mogući bol, najmanje bolan, bol koji se podnosi aktivnošću življenja
4. Topografija: fokalna, dermatološka, difuzna, površna, duboka
5. Karakter: oštar, bolan, grčevit, ubadanje, paljenje, pucanje
6. Pogoršanje/poboljšanje: gori bol je u miru, sa kretanjem se bol pojačava ili smanjuje; incidentni bol se pojačava sa kretanjem (istezanjem i kidanjem povređenog tkiva); promene u intenzitetu bola sa dodirom, pritiskom, temperaturom
7. Kvalitet života: ometa kretanje, kašljanje, dnevne životne zadatke, rad itd.

Klinički pregled pacijenta sa bolom

Pregled pacijenta sa bolnim stanjem (bolom) započinje posmatranjem pacijenta, pre svega njegovog neverbalnog i verbalnog ponašanja, zatim položaja koji pacijent zauzima dok stoji/sedi/leži. Potrebno je obratiti pažnju i na mogućnost održavanja ravnoteže, promene položaja tela ili delova tela, kao i na upotrebu pomagala (ortoze, štap, štaka). Osim klasičnog internističkog pregleda, neophodno je uključiti elemente pregleda koštano-mišićnog sistema (trofika, obim pokreta, snaga, refleksi) kako u bolnom predelu tako i u povezanim strukturama (na primer bolno koleno zahteva i proveru/pregled kuka, donjeg dela leđa, skočnog zgloba i stopala). Ispitivanja senzibiliteta, kao što su testovi za osećaj lakog dodira, pritiska, vibracije, pokreta, visokih i niskih temperatura, potrebni su za osnovnu proveru funkcionalnog i strukturnog integriteta velikih i malih nervnih vlakana i spinotalamičkog trakta (13, 15).

U evaluaciji pacijenata sa hroničnim bolom podjednako je važno izbeći prekomernu primenu dijagnostičkih testova koji mogu dovesti do porasta morbiditeta (tzv jatrogeni poremećaj) usled direktnih negativnih efekata testova ili mnogo češće, ubeđivanjem pacijenta da je za izlečenje bola potrebno samo naći mesto fizičkog oštećenja tkiva (21, 22).

U kliničkom pregledu pacijenata sa bolom potrebno je obratiti pažnju i na znakove koji se ne uklapaju sa simptomima pacijenta, kao što su bolna osetljivost na najmanji površni dodir, na blage pokrete koji ne opterećuju bolne delove tela i slično.

Objektivni testovi u slučaju hroničnih bolnih stanja su usmereni na procenu funkcionalnih kapaciteta individue, kao što su mogućnost hoda po ravnom, test peta-koleno, hod uz i niz stepenice, snaga stiska, a manje na procenu intenziteta bola. Rezultati mogu biti korisni i za procenu uspešnosti mera lečenja i rehabilitacije. U slučaju akutnog bola kratkotrajno mirovanje najčešće smanjuje tegobe i olakšava oporavak, dok u hroničnim bolnim stanjima neaktivnost usporava proces lečenja i može pojačati ili produžiti trajanje bola.

Pasivne vežbe, masaža, primena različitih vrsta udlaga ne bi trebalo koristiti osim u egzacerbacijama. Psihološki aspekti bola i ličnosti doprinose a nekad i preuzimaju dominantnu ulogu u kliničkoj slici hroničnih bolnih poremećaja (na pr. strah od pokreta koji dovode do bola kod lumbalnog sindroma sa posledičnom fizičkom nekativnošću i pogoršanjem stanja), pa bi tretman morao da uključi i edukaciju kao i psihološku podršku pacijentu (13, 15, 17).

Postoji relativno limitirani vremenski okvir za adekvatno lečenje akutnog bola, pre nego što nastane hroničnu bol. Prekomerni fokus na traženje tačne anatomske lokacije oštećenja, pokušaji kompletne eliminacije bola stvaraju znatno više problema lekaru i pacijentu nego što mogu da im donesu koristi. Cilj prethodnih predloga bi trebalo da bude očuvanje i poboljšanje funkcije, kako u svakodnevnim životnim, tako i u radnim aktivnostima pacijenta, uz podnošljiv nivo bola. U slučaju postojanja blažih simptoma, ne bi trebalo prekidati radno angažovanje/posao koji pacijent svakodnevno obavlja. Ukoliko su simptomi umerenog intenziteta, sposobnost za rad zavisi od zahteva samog radnog mesta i mogućnosti prilagođavanja obaveza novonastalom stanju (16, 18).

Neophodna je kontinuirana adekvatna terapija (3-5 puta nedeljno, uz dodatak programa aktivnosti u kućnim uslovima). Pacijenta sa hroničnim bolom bi trebao ohrabriti da se što pre vrati na svoje radno mesto, uz adekvatnu modifikaciju radnih opterećenja, ali i redovnu lekarsku kontrolu. Smatra se da i u ovom procesu fokus ne sme biti na pojačanju ili smanjenju intenziteta i učestalosti bola, već na edukaciji pacijenata na ograničenju njegovih aktivnosti kako na radnom mestu tako i kod kuće (19, 20).

Klasifikacija bola

Osnovna klasifikacija bolnih poremećaja je u odnosu na: tip, trajanje bola, lokaciju, etiologiju i patofiziološki mehanizam, kao i na osnovu prirodnog toka poremećaja (21).

Tabela 2.2. Klasifikacija bola prema patogenezi nastanka

Vrsta	Uzrok nastanka	Simptom	Primer
Fiziološki (Nociceptivni) Inflamatorni	– Kratka izloženost štetnom stimulusu – Poreklom nociceptora – Iz kože, mišića, zglobova, veziv-nog tkiva ili visceralnih struktura sa medijatorima zapaljenja koji aktiviraju nervna vlakna	– Brza i kratka percepcija bola – Umerena do jaka bol, opisana kao drobljenje ili ubadanje, lako se lokalizuje	– Dodirivanje vrućeg (vrelog) predmeta – Hirurška bol, traumatska bol posle povrede
Neuropatski	– Oštećenje ili disfunkcija periferni-h nerava ili CNS, može biti periferni ili centralni	– Jak razdirući bol, bol se opisuje kao žareći, paleći, probadajući, smrzavajući	– Neuropatije, kompleksni bolni sindrom (CRPS), postherpetična neuralgija, povrede kičmene moždine
Mešoviti	– Reziltat kombinovanog dejstva inflamtornih i neuropatskih mehanizama	– Kombinacija simptoma; mekog tkivnog ili neuropatksog bola	– Bol u leđima

Bol može biti klasifikovan prema nekoliko varijabli:

- prema trajanju: akutni i hronični,
- prema kvalitetu (karakteru): brz, oštar, akutni bol (dobro lokalizovan i sa istovremenom stimulacijom receptora za dodir) i spor, žareći, hroničan bol (obično povezan sa masivnim oštećenjem tkiva i slabo (nejasno) lokalizovan).
- prema patogenezi nastanka: nociceptivni (fiziološki), neuropatski i mešoviti,
- prema lokalizaciji: površinski (bol iz kože i sluzokože) i duboki (iz ligamenata, mišića, zglobnih kapsula, tetiva, periosta)
- prema mehanizmu nastanka: psihogeni i organski (somatski, viscelarni, neuropatski, kombinovani bol) i
- prema etiologiji: maligni i nemaligni (21, 23).

Nociceptivni (fiziološki) bol je adekvatan fiziološki odgovor koji se pokreće kada specifični receptori (nociceptori) reaguju na štetan stimulus mehaničke, termalne ili hemijske prirode. Nociceptivni bol ima protektivnu ulogu, izazivajući fiziološki odgovor koji ima za cilj da oštećenje tkiva svede na minimum. Nocioceptivni bol predstavlja fiziološku reakciju na oštećenje tkiva (kože, mišića, visceralnih organa, zglobova, tetiva, kostiju) pa se naziva i inflamatorni bol zbog perifernog zapaljenja i medijatora zapaljenja koji imaju glavne uloge u nastanku ove vrste bola. Generalno, intenzitet nociceptivnog bola je proporcionalan veličini oštećenja tkiva i oslobađanju medijatora zapaljenja, koji čine tzv. "inflamatornu supu" (13, 24).

Međunarodna asocijacija za proučavanje bola *(International Association for the Study of Pain)* IASP definiše neuropatski bol kao "bol izazvan primarnom lezijom ili disfunkcijom nervnog sistema". Neuropatski bol se razvija kao posledica primarnog oštećenja somatosenzornog nevnog sistema. Zavisno od mesta lezije ili disfunkcije koja se ispoljava u nervnom sistemu, neuropatski bol može biti centralnog ili perifernog porekla, iz čega i proizilazi dalja podela na periferni i centralni neuropatski bol, što ima veoma veliku važnost u proceni karaktera bolnog stanja i njegovog daljeg lečenja. Neuropatski bol mogu uzrokovati brojni faktori: mehanička povreda, virusne infekcije, citostatici a može nastati i tokom metaboličkih i autoimunih bolesti. Ova vrsta boli se javlja kod postherpetičke neuralgije, dijabetesne periferne neuropatije i postoperativne neuropatije. Neuropatski bol se opisuje ako žareći, paleći, puzeći, probadajući, smrzavajući bol (tabela 2.2) (13, 21).

Akutni bol

Akutni bol je simptom akutne bolesti (nastaje aktivacijom nociceptora u oštećenom tkivu) i ima adaptivno zaštitnu ulogu i traje manje od 3 meseca. Akutni bol se najčešće posmatra kao normalan, predvidljiv, fiziološki odgovor organizma na neželjeno dejstvo mehaničkih, termičkih, hemijskih i dugih stimulusa koje je povezano sa traumom, akutnim oboljenjem ili hirurškom intervencijom. Akutni bol ima biološku funkciju, smanjuje se sa oporavkom tkiva i pod uticajem analgetske terapije. Postoji značajan uticaj psihosocijalnih faktora na tok akutnog bola. Akutni bol predstavlja najčešći razlog posete lekaru opšte medicine (oko 80%). Većina pacijenata

koji su podvrgnuti hirurškoj intervenciji navodi postojanje akutnog bola umerenog do teškog stepena, a približno dve trećine pacijenata navodi ovu vrstu bola dve nedelje nakon otpusta iz bolnice (25, 26).

Hronični bol

Danas, hronični bol predstavlja specifičan (jedinstven) zdravstveni problem i bolest *per se* sa pravom na lečenje. Takođe, hronični bol predstavlja bol koji traje duže nego što je očekivano vreme isceljenja (izlečenja) oštećenog tkiva. Međutim, ova definicija se pokazala kao neprimenljiva u praksi, s obzirom na široko tumačenje pojma očekivano vreme isceljenja (izlečenja) ali i zbog varijacija vezanih za pol, uzrast i prisustva komorbiditeta kod pacijenata sa bolom. Osim toga, ova vrsta bola se često sreće kod poremećaja gde se retko očekuje kompletan oporavak oštećenog tkiva (na primer reumatoidni artritis) ili gde je razlog nastanka poremećaja nejasan/nepoznat (fibromijalgija, sindrom hroničnog zamora) (23, 26).

Za hronični bol je karakteristično da počinje sekundu ili kasnije nakon bolnog nadražaja. Tokom vremena njegov se intenzitet pojačava a broj nadraženih receptora se tokom vremena povećava. Hroničan bol se javlja mnogo lakše, jer se prag za aktivaciju receptora smanjuje (13).

Znači, možemo reći da se osećaj bola sastoji iz dve kategorije - početne brze, oštrog (”epikritskog”) bola i kasnije sporog, tupog, dugotrajnog (”protopatskog”) bola. Ovaj obrazac se objašnjava razlikom u brzini širenja nervnih impulsa u dva tipa nervnih vlakana koji su ovde već opisani. Nervni impulsi u Aδ-vlakana proizvode osećaj trenutnog, oštrog bola, dok sporiji nociceptori C-vlakana proizvode osećaj odloženog, tupog bola (23, 25).

Ekspertska grupa IASP je predložila da se hronični bol definiše kao perzistentan ili ponavljajući bol koji traje duže od 3 meseca. U nekim uslovima hroničan bol postoji i nezavisno od uzroka nastanka hroničnog bola. Umereni i jak hronični bol značajno narušava kvalitet života, utiče na radnu sposobnost, fizičko i emocionalno fukcionisanje, odnose u porodici, ali i kako je već rečeno značajno povećava troškove lečenja (24).

Osim toga, na osnovu etiologije, patofiziološkog mehanizma i dela tela, predložena je klasifikacija hroničnih bolnih stanja u sedam podgrupa u novoj 11 reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti. U okviru svake podgrupe moguće je uključiti i dodatne karakteristike poput psihosocijalnih faktora i težine bola (intenzitet, distres i funkcionalni poremećaji). 11 revizija Međunarodne kalsifikacije bolesti će olakšati multimodalno lečenje hroničnog bola a posebno će doprineti povećanju efikasne nege i istraživanja o novim metodama lečenja pacijenta sa hroničnim bolom (1, 15, 22).

Procenjuje se da je hronični bol u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) u svakom trenutku prisutan je kod više od 100 miliona ljudi. Hronični bol se češće javlja kod osoba ženskog pola, a učestalost raste sa godinama života. Zabrinjava podatak da čak 38% dece i adolescenata ukazuje na postojanje perzistentnog ili rekurentnog bola (16, 23).

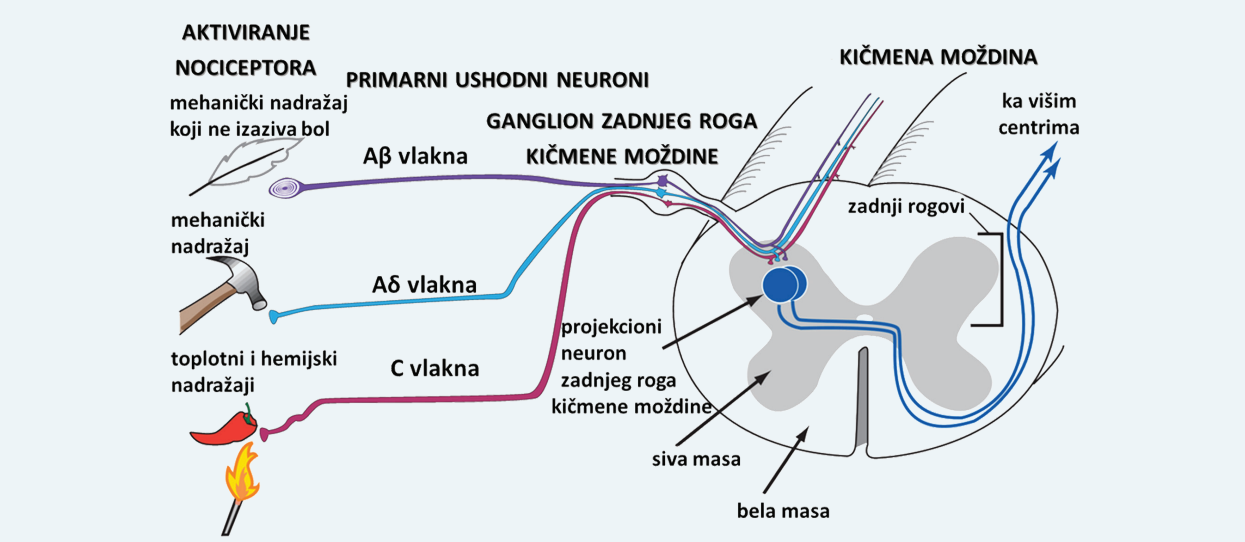
Klinička diferencijacija između akutnog i hroničnog bola je prikazana je u tabeli 2.3.

Receptori za bol

Nociceptori ((od latinske reči nocer - ozlediti ili povrediti), receptori za bol)) su slobodni nervni završeci završeci (A-δ (debela mijelinizovana) i C (tanka nemijelinizovana) vlakna). Klasifikacija nociceptora zasniva se na klasifikaciji nervnih vlakana kod kojih je to završni terminal. Ova nervna vlakna aktiviraju se različitim dražima: mehaničkim, ter-

Tabela 2.3. Kliničke razlike između akutnog i hroničnog bola

Akutni bol	Hronični bol
1. Postoji oštećenje tkiva	1. Različiti uzroci nastanka (benigni, maligni)
2. Naglo nastaje	2. Postepeno nastaje
3. Kratko traje	3. Nastaje 3-6 meseci nakon izlečenja
4. Dobro odgvoara na terapiju	4. Može biti deo nekog šireg simptoma ili bolesti
5. Ima zaštitnu funkciju	5. Ne adaptira se
6. Adekvatna terapija je dostupna	6. Teže se leči i može biti rezistentan na lečenje



Slika 2.2. Aktiviranje nociceptora i provođenje impulsa

mičkim i hemijskim. Nociceptori se nalaze u koži, mišićima, periostu, omotačima unutrašnjih organa, zidovima krvnih suda i unutrašnjih organa (želudac, crevo, srce, mokraćna bešika) (slika 2.2) (tabela 2.4) (13, 27).

Postoje dve vrste nociceptora:

- mehanoreceptori visokog praga (HTM), koji odgovaraju na mehaničke deformacije
- polimodalni nociceptori (PMN), koji odgovaraju na različite supstance koje oštećuju tkivo koji se nazivaju medijatori zapaljenja (28).

Nedavno je ustanovljeno da nervni završeci sadrže jonske kanale koji su veoma važni za sam osećaj bols i transdukciju bola: TRPV (engl. *transient receptor potential channels, of the vanilloid subtype)*, TRPM (engl. *transient receptor potential channels, of the melastatin subtype*), kod čoveka je identifikovano oko 28 različitih TRP katjonskih kanala koji imaju 6 transmembranskih područja sa porama između područja 5 i 6; ASIC (engl. *acid sensing ion channels*), DRASIC (engl. *dorsal root ASIC*), TREK-1 (engl. *potassium channel subfamily K member 2 - KCNK$_2$*) i MDEG (engl. *mamarian degenerin*). Na primer, termički bolni nadražaji najčešće akticiraju TRPV 1 - 3 jonske kanale, kao i TREK - 1, koji predstavlja K^+ jonski kanal osetljiv na termičke, mehaničke i hemijske nadražaje. Mehaničko oštećenje tkiva aktivira pomenuti TREK-1 kanal, uz MDEG i DRASIC. ASIC i DRASIC jonske kanale aktivira sniženi pH i dovodi do pojave bola, a poznato je da se tkivna acidoza javlja kod ishemije, inflamacije ili oštećenja tkiva (tabela 2.5) (slika 2.3) (22, 29, 30).

Mehanizam formiranja osećaja bola nastaje integracijom četiri fiziološka procesa: **transdukcije, transmisije, percepcije i modulacije** (slika 2.4). **Transdukcija** je proces konverzije mehaničkih, termičkih ili hemijskih nadražaja u električni stimulus. Odnosno, algogene supstance menjaju propustljivost membrane nociceptivnih završetaka za jone, dolazi do depolarizacije membrane i nastanka receptorskog, a kasnije i akcionog potencijala.

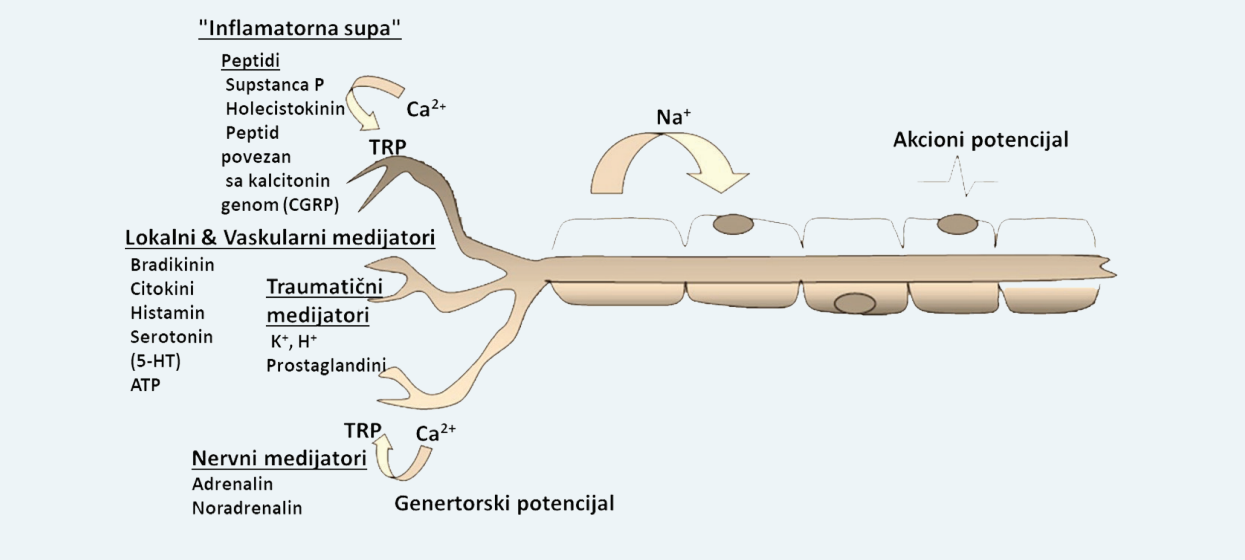
Transmisija bola je proces prenosa bolnih impulsa tj. generisanih akcionih potencijala iz noci-

Tabela 2.4. Karakteristike primarnih aferentnih nervnih vlakana

Karaktristike	Aβ	Aδ	C vlakna
Dijametar	> 5 µm	2-5 µm	< 2 µm
Stepen mijenizacije	Mijelinizovana	Tanko mijelinizovana	Nemijelinizovana
Brzina prenosa impulsa	Veoma brza (30-50 m/s)	Brza (5-25 m/s)	Spora < 2 m/s
Prag okidanja	Nizak	Visok	Visok
Aktivacija	Lagan dodir i vibracije	Kratko delovanje stimulusa, takođe intenzivno i produženo delovanje stimulusa	Intenzivno i produženo delovanje stimulusa
Lokalizacija	Koža, zglobovi, mišići	Koža i površna tkiva; duboke tkivne i visceralne strukture	Koža i površna tkiva; duboke tkivne i visceralne strukture

Tabela 2.5. Receptori koji su povezani sa transmisijom nociceptivnih signala do zadnjih rogova kičmene

Receptor	Tip	Ligand	Voltažno - kontrolisani kanali	Aktivnost	Funkcija	Početak
AMPA	Jonotropni	Glu	Ne	Ekscitacijski	Na^+ fluks	Brz
NIMDA	Jonotropni	Glu	Da	Ekscitacijski	Ca^{2+} fluks	Odložen
KAR	Jonotropni	Glu	Ne	Ekscitacijski	Na^+, K^+ fluks	Brz
NK-1	Metabotropni	SP	Ne	Ekscitacijski	Aktiviranje sekundarnog glasnika	Odložen
Glicin	Jonotrtopni	Gly	Ne	Inhibicijski	Cl^- fluks	Brz
GABA	Jonotropni	GABA	Ne	Inhibicijski	Inhibira K^+ fluks	Brz
ENK	Metabotropni	ENK	Ne	Inhibicijski	Inhibira K^+ fluks i sekundarni glasnik	Brz

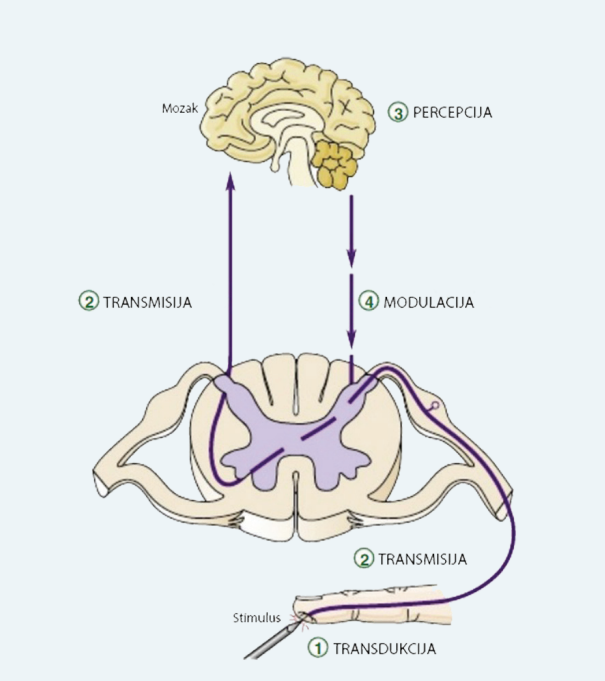


Slika 2.3. Završetak nociceptivnog (ushodnog) nervnog vlakna

ceptora u kičmenu moždinu i mozak. Transmisija se odnosi na prenos bola od nadraženih nociceptora do primarnog i sekundarnog somatosenzornog polja u kori velikog mozga i limbičkog sistema.

Percepcija bola je subjemtivni doživljaj bola. Primarni i sekundarni somatosenzorni korteks su odgovorni za svesnu percepciju i karakteristike bola u vidu njegove lokalizacije, inteziteta i dužine trajanja bola. Limbički sistem uključen je u emocionalno-afektivnu komponentu percepcije bola.

Percepcija bola zapravo predstavlja rezultat dejstva neuronske aktivnosti različitih centara u mozgu koji učestvuju u lokalizaciji, procesiranju i interpretaciji bolnih senzacija. Percepcijom bol postaje svesno iskustvo i dobija afektivno-motivacionu, emocionalnu i bihejvioralnu komponentu. U ovom procesu značajnu ulogu imaju stepen pažnje, anksioznost, strah, prethodno iskustvo pojedinca i očekivanja. Za percepciju bola važni su prag nadražaja receptora za



Slika 2.4. Mehanizam formiranja osećaja bola

bol i tolerancija bola. Prag nadražaja nociceptora je sličan kod većine ljudi i predstavlja minimalni intezitet bolne draži koja će dovesti do percepcije bola. Tolerancija na bol je više individualna i predstavlja onaj stepen bola koji kod osobe izaziva patnju. Tolerancija bola se razlikuje među polovima, starosnim grupama, kao i u različitim kulturama, pa čak i kod iste osobe u različitim uslovima i pod uticajem faktora sredine (buka, svetlost itd) može postojati različita tolerancija na bol.

Modulacija bola je aktivnost koja kontroliše proces transmisije bolnih signala**.** Modulacija bola se odnosi na na inhibitorno dejstvo nishodnih puteva kontrole bola na neurone zadnjih rogova kičmene moždine. Endogeni analgezijski sistem vrši modulaciju bola, što posledično utiče na percepciju bola.

Vrste stimulusa koji aktiviraju receptore za bol:

- **Mehanički nociceptori** su visokog praga i određeni su za mehaničke, mehano termičke bolne stimuluse i oni prenose nociceptivne informacije A-δ vlaknima. Oni ne odgovaraju na lagani dodir a aktiviraju se (pobuđuju se) jakim pritiskom, štipanjem ili stiskanjem. Prenose bol iz skeletnih mišića ili bol iz unutrašnjih organa koji je nastao usled prevelikog istezanja samih unutrašnjih organa. Većina ovih nociceptora reaguje na termičke nadražaje (povišenu temperaturu preko 45 °C) (21, 29).
- **Hemijski nociceptori** se aktiviraju različitim hemijskim supstancama kako u koži tako i u visceralnim organima
- **Termički nociceptori** se pobuđuju termalnim stimulusom kako u koži tako i u visceralnim organima
- **Polimodalni nociceptivni neuroni** su višestrukog ili širokog dinamičkog opsega nociceptivnih neurona. Ovi neuroni se aktiviraju kožnim i/ili visceralnim stimulusima (polimodalni nociceptivni neuroni). Ovi neuroni se aktiviraju različitim stimulsima (mehaničkim, toplotnim, hemijskim) i reaguju postepeno na povećanje intenziteta stimulusa. Polimodalni neuroni prenose nociceptivne informacije C nemijelinskim nervnim vlakna.

Tokom inflamacije prag ekscitacije polimodalnih nociceptora se snižava tako da ih čak i bezbolni (nenociceptivni) stimulusi aktiviraju. Povreda ili oštećenje tkiva oslobađaju različite medijatore zapaljenja, koji aktiviraju i senzibilišu nociceptore.

Kako smo ranije naglasili, nociceptori su nespecijalizovani, slobodni, nemijelinisani nervni završetci koji pretvaraju (**vrše transdukciju)** različite stimuluse u nervne impulse, koje mozak interpretira da bi nastao osećaj bola. Tela nervnih ćelija se nalaze u ganglijima dorzalnog korena, ili za trigeminalni nerv u trigeminalnim ganglijima, i šalju jednu granu nervnog vlakna na periferiju, a drugu u kičmenu moždinu ili moždano stablo (23, 30).

Klasifikacija receptora prema lokalizaciji:

- eksteroreceptori (stimulus sa kože i sluzokože)
- proprioreceptori (iz ligamenata i mišića, npr. mišićno vreteno, Goldžijev tetivni organ)
- viscereroreceptori (iz unutrašnjih organa).

Eksteroreceptori su nociceptori koji mogu biti podeljeni u četiri kategorije na osnovu funkcije. Prvi tip su mehanonoceptori visokog praga ili specifični nociceptori. Ovi nociceptori reaguju samo na intenzivnu mehaničku stimulaciju kao što je štipanje, sečenje ili istezanje. Drugi tip predstavljaju termički nociceptori, koji reaguju na sve prethodne nadražaje kao i na termičke stimuluse. Treći tip su hemijski nociceptori, koji reaguju samo na hemijske supstance. Četvrti tip ovih nociceptora poznat je kao polimodalni nociceptori koji reaguju na nadražaje visokog intenziteta kao što su mehanički, termički i hemijski. Karakteristična osobina nociceptora je njihova sklonost da se senzibilišu produženom stimulacijom, što im omogućava da reaguju i na druge senzacije (29, 31). U koži i dubokim tkivima postoje i nociceptori koji se nazivaju "tihi" ili "uspavani" nociceptori. Ovi receptori obično ne reaguju na štetnu mehaničku stimulaciju, ali postaju "probuđeni" (reaguju) na mehaničku stimulaciju tokom inflamacije ili nakon povrede tkiva. Jedno od mogućih objašnjenja fenomena "buđenja" jeste pojava kontinuirane stimulacije iz oštećenog tkiva koja smanjuje prag ovih nociceptora i uzrokuje početak njihovog aktiviranja (32).

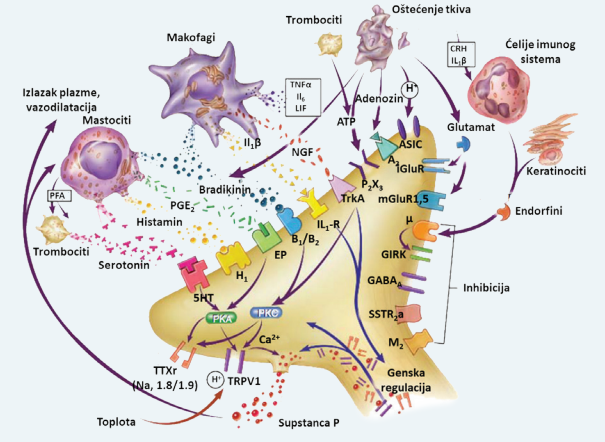
U zglobovima i ligamentima nalaze se **proprioceptori** koji informišu CNS o zategnutosti ligamenata i položaju zglobova. U zglobovima i zglobnim kapsulama nalaze se: Rufinijeva telašca, Pačinijevi korpuskuli i slobodni nervni završeci dok se u ligamentima nalaze Goldžijevi tetivni organi. Kapsule zglobova i ligamenta sadrže pomenute mehanoreceptore visokog praga kao i polimodalne nociceptore. Mnoga nervna vlakna koja inervišu ove završetke u kapsuli zgloba sadrže neuropeptide, kao što je supstanca P (SP) i peptid povezan sa kalcitonin genom (CGRP). Oslobađanje ovih peptida igra ulogu u razvoju inflamatornog artritisa (33, 34).

Visceralni nocioceptori su lokalizovani u organima i unutrašnjim šupljinama. Unutrašnji organi nemaju senzorne receptore za druge senzorne modaliteta osim za bol. Većina visceralnih receptora za bol spada u grupu "tihih" nociceptora. Bol se prenosi aferentnim nervnim vlaknima, koja se uglavnom

nalaze u simpatičkim nervima (tanka nemijelinizovana vlakna C). TRPA1, TRPV1, TRPV4 kanali učestvuju i u nastanku visceralnog inflamatornog bola tokom eksperimentalnog cistitisa i kolitisa (24, 29, 31). Visceralni nociceptori su difuzno raspoređeni na različitim rastojanjima, u nekm organima njihovo rastojanje je svega nekoliko milimetara, dok je u drugim organima njihovo rastojanje i po nekoliko centimetara između visceralnih nociceptora (23, 31).

Prilikom povrede tkiva dolazi do oslobađanja različitih hemijskih supstanci iz citoplazme oštećenih ćelija, kao i do sinteze novih hemijskih molekula u sklopu inflamatornog odgovora na mestu oštećenja (tabela 2.6, slike 2.5 i 2.6). Oštećenje tkiva dovodi do oslobađanja štetnih supstanci iz liziranih (oštećenih) ćelija. Oslobođene supstance zovu se mediajtori zapaljenja (inflamcije). Eksperimentalno je dokazano da kada se ekstrakt iz oštećenog tkiva primeni u vidu subkutane injekcije na zdravim delovima kože dovodi do pojave jakog bola (33, 34).

Tokom upale ili oštećenja tkiva oslobađaju se različiti molekuli koji aktiviraju receptore za bol.



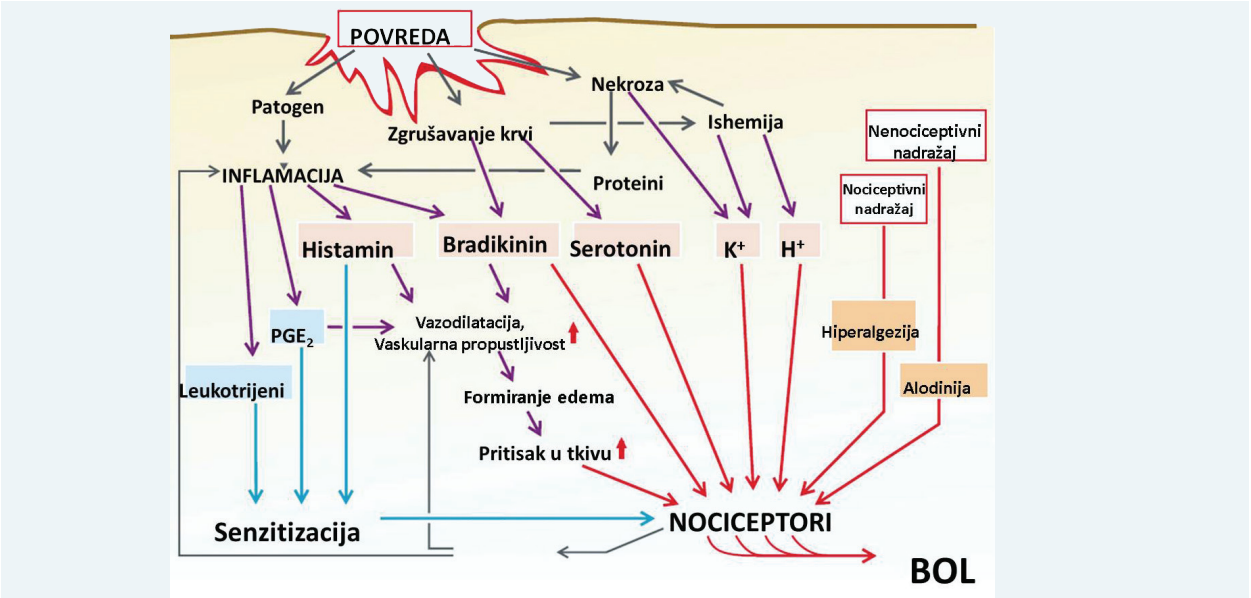
Slika 2.5. Inflamacija i medijatori zapaljenja nastali iz oštećenog tkiva

Ove supstance su:

- *Globulin i protein kinaze.* Oštećeno tkivo oslobađa globulin i protein kinaze, za koje se veruje da su među najaktivnijim supstancama koje uzrokuju bol. Minimalne subkutane injekcije globulina izazivaju jak bol.

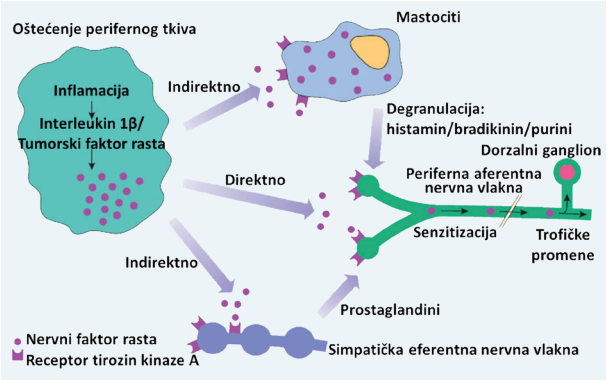
Tabela 2.6. Medijatori zapaljenja uključeni u prenos bola

MEDIJATOR	POREKLO	EFEKAT
Bradikinin	Makrofagi i plazma kininogen	Aktivira nociceptore
Serotonin	Trombociti	Aktivira nociceptore
Histamin	Trombociti i mastociti	Nastaje povećana vaskularna propustljivost, otok i svrab, pojačava odgovor nociceptora na bradikinin
Ahidonska kiselina, Prostaglandini	Oštećenje (povreda) tkiva i ciklooksigenzni put	Senzitizira nociceptore (najčešće dovode do smanjenja praga nadražaja nociceptora i povećanja njihove osetljivosti na bradikinin i druge medijatore)
Leukotrijeni	Oštećenje (povreda) tkiva i lipooksigenazni put	Senzitizira nociceptore
H^+ joni K^+ joni	Ošećenje (povreda) tkiva i ishemija	Oštećenjem ćelija, H^+ i K^+ joni izlaze u ekstracelularni prostor i izazivaju bol
Citokini (interleukini (IL), tumorski faktor nekroze (TNF))	Makrofagi	Pobuđuje i senzitizira nociceptore
Adenozin	Oštećenje/povreda tkiva	Bol i hiperalgezija
Neurotransmiteri (glutamat, supstanca P (SP))	Oslobađaju se iz aksonskih terminala perifernih nervnih vlakana nakon povrede tkiva	Supstanca P aktivira makofage i mastocite i oslobađa histamin Glutamat aktivira nociceptore
Nervni faktor rasta (NGF)	Makofagi	Stimuliše mastocite da oslobađaju histamin i serotonin, povećava stvaranje toplote, senzitizira nociceptore
Peptid povezan sa kalcitonin genom (CGRP)	Oslobađaju se iz aksonskih terminala perifernih nervnih vlakana nakon povrede tkiva	Dovodi do vazodilatacije i nastanka otoka na mestu oštećenja

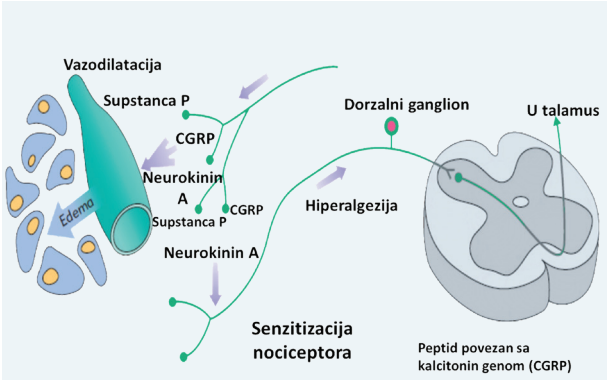


Slika 2.6. Mehanizam nastanka inflamatornog bola

- *Arahidonska kiselina* se oslobađa tokom oštećenja tkiva, zatim se metaboliše ciklooksigenazmim putem kada nastaju prostaglandini i lipooksigenaznim putem kada nastaju leukotrijeni. Delovanje prostaglandina je posredovano kaskadom G proteina i protein kinaze A. Oba dovode dovode do povećane vaskularne propustljivosti, neki mogu direktno izazvati bol, ali najčešće dovode do smanjenja praga nadražaja nociceptora i povećanja njihove osetljivosti na bradikinin i druge medijatore (4, 13).
- *Histamin.* Inflamacija stimuliše oslobađanje histamina iz mastocita u susedna područja. Histamin uzrokuje aktivaciju nociceptora.
- *Nervni factor rasta (Faktor rasta nerva, eng. Nerve growth factor, NGF).* Inflamacija izaziva oslobađanje NGF. NGF se zatim vezuje za TrkA receptore koji se nalaze na površini nociceptora što dovodi do njihove aktivacije (slika 2.7) (23).
- *Supstanca P (SP) i peptid povezan sa kalcitonin genom (CGRP)* oslobađaju se prilikom povrede. Inflamacija, takođe, dovodi do oslobađanja SP i CGRP, a zatim i do aktivacije nociceptora. Oba peptida dovode do vazodilatacije i nastanka edema oko inflamiranog tkiva (slika 2.8) (35).
- *Kalijum (K^+).* Iz inflamiranih ćelija Joni K^+ izlaze u ekstracelularni prostor izazivajući bol. Između lokalne koncentracije jona K^+ i intenziteta bolapokazana je jasna povezanost.
- *Serotonin (5-HT).* Oslobađa se iz trombocita i endotelnih ćelija, vezuje se za svoje receptore na C nemijelinskim nervnim vlaknima, i zajedno sa drugim medijatorima zapaljenja dovodi do periferne senzitizacije nociceptora (36).
- *Spazam mišića i mlečna kiselina.* Spazam mišića nadražuje mehanoreceptore, a nakupljanje mlečne kiseline nastaje usled povećane aktivnosti mišića ili smanjenog dotoka krvi kada su mišići u spazmu. Sve prethodno dovodi do aktiviranja nociceptora. Kada je protok krvi u mišićima smanjen, koncentracija mlečne kiseline se povećava što opet aktivira nociceptore i izaziva bol (33, 37).
- *Kalikrein-bradikinin.* Povećana kiselost tkiva kod ćelija dovodi do povećanja koncentracije kalikreina



Slika 2.7. Uloga nervnog faktora rasta u inflamaciji



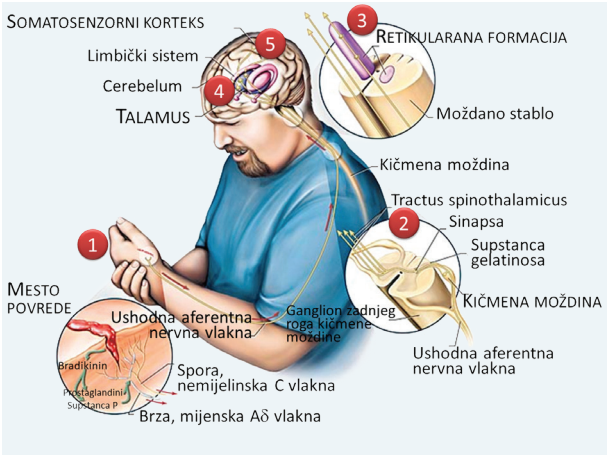
Slika 2.8. Neurogena inflamacija

i bradikinina i povećane vaskularne propustljivosti sa aktivacijom nociceptora. Istovremeno se povećava sinteza i oslobađanje prostaglandina (38).

Primarna aferentna nervna vlakna za bol prenose informaciju sa više nociceptora usled grananja aferentnog nervnog vlakna. Jednan akson senzornog neurona ima više perifernih grana, a svaka grana inerviše po jedan receptor. Senzorna jedinica je skup svih receptora koji su inervisani od strane jednog senzornog neurona. Receptivno polje je površina koja je inervisana jednom senzornom jedinicom. Receptivno polje predstavlja meru taktilne oštrine, preciznosti i to je minimalno rastojanje između dve tačke (receptora) koje se osećaju pojedinačno. Ako je rastojanje između dve tačke manje od tog minimalnog rastojanja, oseća se samo jedna tačka. Veličina receptivnog polja je obrnuto proporcionalna inervacionoj gustini (broj receptora po jedinici površine). Prema tome, što je receptivno polje veće je i preklapanje između susednih polja, to je teže tačno lokalizovati mesto nastanka bola (39, 40, 41).

Većina pomenutih supstanci (tabela 2.6, slika 2.5) mogu dovesti do nastanka inflamatornog bola, odnosno sporog, podmuklog bola koji prati oštećenje tkiva. Prostangladini i supstanca P povećavaju osetljivost nervnih završetaka za bol, ali ih direktno ne nadražuju. Nakon oštećenja tkiva dolazi do akumulacije prostaglandina, serotonina, bradikinina i faktora rasta nervnih ćelija (slika 2.7), što dovodi do neurogene inflamacije i oslobađanja supstance P i CGRP-a sa slobodnih nervnih završetaka (slika 2.8) (35). Medijatori zapaljenja dovode do vazodilatacije i stvaranja otoka, a supstanca P dovodi i do oslobađanja histamina iz mastocita. Navedene neurohemijske promene u oštećenom tkivu dovode do direktnog ili indirektnog nadraža slobodnih nervnih završetaka Aδ i C vlakana. Međutim, nije poznato da li nociceptori direktno reaguju na štetni stimulus ili indirektno pomoću jednog ili više medijatora zapaljenja oslobođenih iz oštećenog tkiva (slika 2.6) (38, 42).

Signal bola prenosi se od perifernih receptora do somatosenzorne kore neuronima I, II i III reda. Nadražaj slobodnih nervnih završetaka (nociceptora) prenosi se sa periferije tela senzitivnim nervinim vlaknima do zadnjih spinalnih gangliona u kojima se nalazi neuron I reda, a zatim dorzalnim korenovima do zadnjih rogova sive mase kičmene moždine gde su smeštena tela neurona II reda (slika 2.9). Neposredno po ulasku u kičmenu moždinu vlakna se povezuju sa neuronima u zadnjim rogovima sive mase. Zadnji rogovi kičmene moždine su podeljenji citoarhitektonski u VI slojeva ili lamina (engl. *Rexed layers*). Postoje brojne veze između lamina. Upravo na nivou kičmene moždine dolazi do razdvajanja neospino-

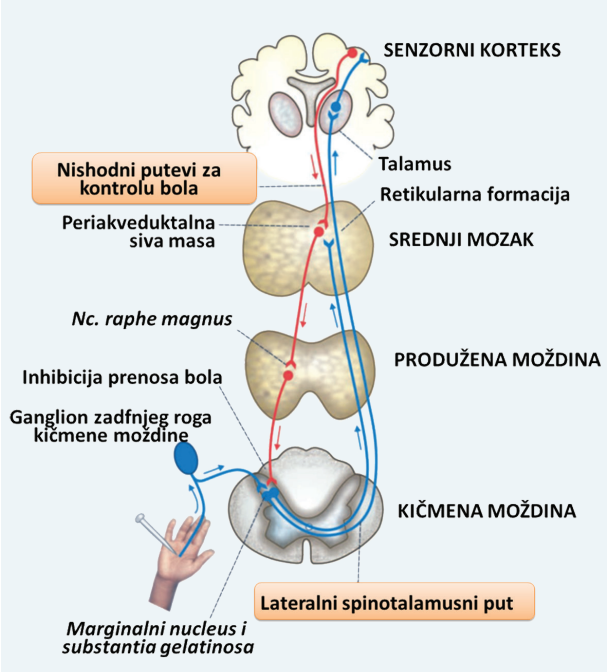


Slika 2.9. Nivoi transmisije bola

talamusnog puta za prenos brzog bola (Aδ vlakna) i paleospinotalamusnog puta za prenos sporog bola (C vlakna) jer se njihovi neuroni II reda nalaze u različitim laminama zadnjih rogova kičmene moždine. Aδ vlakna se završavaju u lamini I i V zadnjih rogova kičmene moždine, dok se C vlakna završavaju u lamini II zadnjih rogova kičmene moždine. Ćelije lamine II zadnjih rogova kičmene moždine čine substantia gelatinosa (SG) i prostire se od spinalnog *nucleusa nervusa trigeminusa* u meduli, do filum terminalae na kaudalnom kraju kičmene moždine. Lamine II i V su veoma važna područja za modulaciju i lokalizaciju prenosa bola (slika 2.10) (23, 43, 44).

Postoje tri tipa neurona II reda u zadnjim rogovima kičmene moždine:

- nociceptivno specifični (NS)
  - selektivno reaguju na nadražaje visokog praga
  - pronađeni su u laminama II i III



Slika 2.10. Ushodni i nishodni putevi za prenos bola

- "neuroni širokog dinamičkog opsega" (*wide dynamic range neurons* (WDR))
  - reaguju na veliki broj senzornih stimulusa
  - nalaze se u laminatima V i VI
- neuroni niskog praga (LR)
  - reaguju isključivo na nenociptivne stimulus (23, 40, 45).

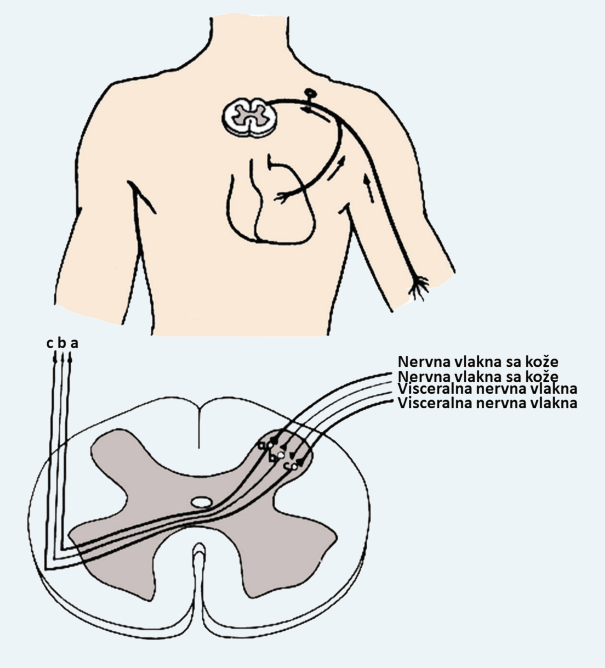
Neuron II reda neospinotalamusnog puta, koji je filogenetski mlađi i koji prenosi akutni bol, nalazi se u lamini I (*lamine marginalis*), odakle polaze duga vlakna koja odmah prelaze na suprotnu stranu (kontralateralno) i dolaze do mozga kroz anterolateralni deo bele mase kičmene moždine (kolumne). Manji deo vlakana se prekida u retikularnoj formaciji moždanog stabla, a veći deo se završava u talamusu (ventrobazalna i posteriorna jedra) zajedno sa vlaknima drugog puta koji prenosi nadražaj receptora za dodir (*lemniscus medialis*). Vlakna paleospinotalamusnog puta, koji je filogentski stariji i koji prenosi hronični bol, manjim delom se završavaju u talamusu a većim delom se završavaju u retikularnoj formaciji moždanog stabla, krovu srednjeg mozga i periakveduktalnoj sivoj masi. Oba puta (trakta) čine deo anteriornog i lateralnog spinotalamičkog puta (13, 46, 47).

U talamusu se nalaze neuroni III reda čiji se aksoni projektuju putem talamokortikalnog snopa (radijacije) u senzitivnu koru velikog mozga, odnosno primarno somatosenzorno polje (*girus postcentralis* parijetalnog režnja i zadnja trećina paracentralnog režnja) a deo vlakana se završava u sekundarnom somatosenzornom polju (operkularni deo parijetalnog režnja) (48).

Talamus je ključna oblast za obradu somatosenzornih informacija. Do percepcije, svesne spoznaje bola, dolazi samo ako bolni impulsi stignu do nivoa talamusa i korteksa. Lateralni i medijalni spinotalamički trakt završavaju se u medijalnom i lateralnom jedru odakle polaze neuroni koji se projektuju do: primarnog i sekundarnog somatosenzornog polja, insule, prednjeg cingulatnog korteksa i prefrontalnog korteksa. Sva prethodna područja čine specifičan "pain matrix" ("matriks za bol") (40, 49).

Projektovani (odraženi) bol

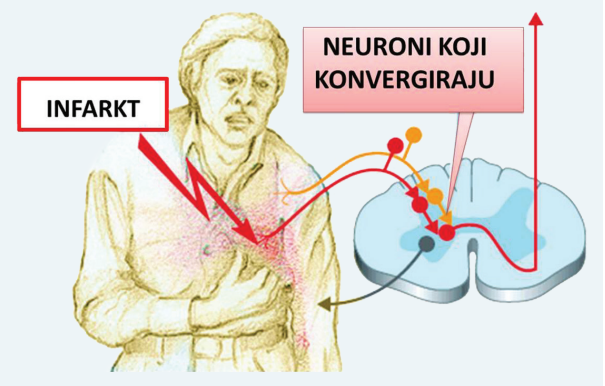
Projektovani bol je osećaj bola na mestu koje nije stimulisano. Bol nije lokalizovan na mestu svog uzroka (visceralni organ), već je lokalizovan na nekom udaljenom mestu. Najverovatniji mehanizam nastanka projektovanog bola je taj što aksoni koji prenose informacije o bolu iz unutrašnjih organa ulaze u kičmenu moždinu istim putem i konvergijraju (grade sinapsu) sa onim istim zajedničkim senzornim neuronima drugog reda u zadnjim rogovima kičmene moždine koji primaju i prenose signale iz vlakana za bol sa površine kože (slika 2.11).



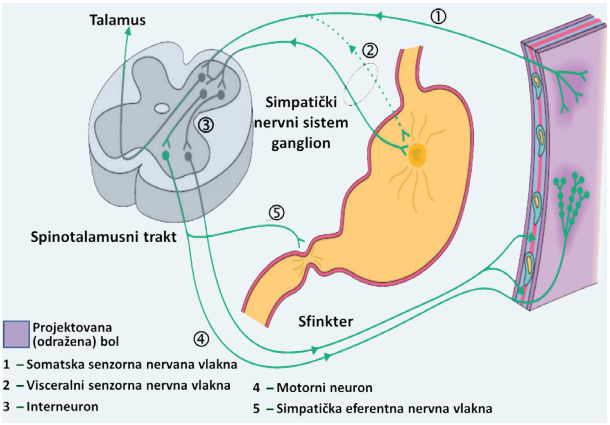
Slika 2.11. Sinapsa između nervnih vlakana sa kože i visceralnih nervnih vlakana

Na primer, bol koji se dovodi u vezu sa anginom pektoris ili infarktom miokarda širi se u levi deo grudnog koša, levo rame i gornji deo leve ruke (slika 2.12). Važno je istaći da se tokom embrionalnog razvoja srce i leva ruka razvijaju iz istog miotoma. Bol nastao usled rastezanja debelog creva prenosi se na periumbilikalnu oblast (44, 50).

Visceralni bol. Ovaj bol je hroničnog tipa i nejasno je lokalizovan a nastaje uglavnom iz unutrašnjih organa. Viseralni bol nastaje kao posledica difuznog oštećenja kod: ishemije, hemijske iritacije, spazma ili prekomerne distenzije (istezanja) šupljih organa ili produžene kontrakcije glatkih mišića zida organa. Informacije iz nociceptora prenose visceralna aferentna vlakna od visceralnih organa do kičmene moždine, a zatim spinotalamičkim traktovima do mozga. (slika 2.13) (4, 23).



Slika 2.12. Projektovani (odraženi) bol



Slika 2.13. Mehanizam nastanka visceralnog bola

Za razliku od površnog bola (bola iz kože), koji je često oštar i dobro lokalizovan u oblasti stimulacije, visceralni bol je difuzan, tup i slabo lokalizovan. Često je povezan sa naglašenim visceralnim autonomnim refleksimom, koji se manifestuje kao mučnina i znojenje. Loša lokalizacija visceralnog bola najverovatnije je posledica malog broja aferentnih vlakana u poređenju sa veličinom površine koja je inervisana. Ova aferentna vlakna konvergiraju (grade sinapse) sa neuronima dorzalnog gangliona preko velikog broja segmenata. Visceralna aferentna vlakna grade sinapse sa ćelijama dorzalnog gangliona drugog reda koja, primaju informacije od vlakana koja senzitivno inervišu kožu. Ovo može dovesti do prenesenog bola u segmentima kože koji odgovaraju njihovoj inervaciji (36, 47).

Neuropatski bol

Međunarodna asocijacija za proučavanje bola (*International Association for the Study of Pain*) definiše neuropatski bol kao "bol izazvan primarnom lezijom ili disfunkcijom nervnog sistema". Zavisno od mesta lezije ili disfunkcije koja se ispoljava u nervnom sistemu, neuropatski bol može biti centralnog ili perifernog porekla, iz čega i proizilazi dalja podela na periferni i centralni neuropatski bol, što ima veliku važnost u proceni karaktera bolnog stanja i njegovog daljeg lečenja. Neuropatski bol mogu uzrokovati brojni faktori: mehanička povreda, virusne infekcije, citostatici, a može nastati i tokom metaboličkih i autoimunih bolesti. Ova vrsta bola javlja se kod postherpetičke neuralgije, dijabetesne periferne neuropatije i postoperativne neuropatije. Neuropatska bol se opisuje kao žareći, puzeći, probadajući, smrzavajući bol ili ima kvalitet strujnog udara. Neuropatski bol može biti izazvan nenociceptivnim stimulusima (lagani dodir, dašak vetra.) (40, 51).

Pacijent sa neuropatskiiim bolom ima simptome u vidu sniženja pojedinih ili svih modaliteta senzibiliteta, ali uz istovremeno postojanje pozitivnih senzitivnih simptoma znakova u istim delovima tela. Hronični neuropatski bol najčešće se ispoljava u nekoliko dobro poznatih entiteta perifernog i centralnog neuropatskog bola. Simptomi u vezi sa perifernim lezijama nazivaju se neuropatskim, dok se simptomi u vezi sa povredama kičmene moždine nazivaju mijelopatskim (13, 46).

Dve posebne forme neuropatskog bola su: **kauzalgija (hronični regionalni bolni sinromi) i fantomski bol**.

Hiperalgezija je pojačan doživljaj stumulusa koji inače nije bolan. Definiše je stanje povećane osetljivosti na bol i pojačane percepcije bola nakon povrede. Region hiperalgezije se može proširiti na dermatome iznad i ispod samog mesta povrede (stumulacije) a povezan je sa ipsilateralnim (a povremeno i kontralateralnim) mišićnim spazmom (tabela 2.7) (52).

Periferni mehanizmi neuropatskog bola

Senzitacija nociceptora, podrazumeva sniženje praga nadražaja odnosno povećani intenzitet odgovora na dejstvo bolne draži koja nastaje kao posledica povrede tkiva ili inflamacije. Odnosno, periferna senzitizacija predstavlja promenu u funkciji perifernih receptora pod uticajem supstanci oslobođenih zbog povrede (medijatora zapaljenja). Tada stimulisana C-vlakna generirišu akcione potencijale koji se šire do perifernih nervnih završetaka gde dovode do otpuštanja neuropeptida, što ima za posedicu tzv. neurogenu upalu i senzitizaciju nociceptora. Senzitizacija nociceptora izaziva primarnu hiperalgeziju na mestu povrede, generisanje bola u miru i pojačan bol tokom i posle operacije, povrede, porođaja i akutne bolesti (31, 42).

Periferna senzitizacija predstalja pojačan odgovor, snižen prag nociceptivnih neurona na periferiji na stimulaciju u njihovom receptivnom polju.

Centralna senzitizacija (hiperekscitabilnost u kičmenoj moždini)

Nociceptivni stimulusi tokom i posle operacije, povrede, porođaja i akutne bolesti mogu pojačavati odgovor neurona, koji prenose bol u CNS, pojačavajući sam intenzitet bola. Centralna senzitizacija je povećani odgovor nociceptivnih neurona u CNS na pragovni ili subpragovni aferenti stimulus. Centralna senzitizacija predstavlja pojačanje efikasnosti sinapse u somatosenzornim neuronima u zadnjim rogovima kičmene moždine nakon intenzivnog perifernog stimulusa, ozlede tkiva i oštećenja nerva. Pojačana sinaptička transmisija dovodi do sniženja praga za bol, pojačanja odgovora na bol i širenja bola na nepovređena (susedna) tkiva. Od vrste tkiva i veličine povrede zavisi centralna senzitizacija. Centralna senzitizacija pojačava transmisiju nadražaja iz perifernih tkiva a takođe utiče i na nastanak sekundarne hiperalgezije (52, 53).

Tabela 2.7. Simptomi neuropatskog bola

SIMPTOMI NEUROPATSKOG BOLA
Hiperalgezija - pojačan doživljaj stimulusa, koji je inače normalno bolan. Može biti primarna i sekundarna.
Dizestezija - spontana ili izazvana neprijatna abnormalna senzacija.
Parestezija - spontana ili izazvana abnormalna taktilna senzacija (mravinjanje, trnjenje, bockanje, svrab).
Hiperestezija - pojačani doživljaj taktilnih draži.
Hiperpatija - kombinacija hiperestezije i hiperalgezije.
Alodinija - doživljaj bola na dejstvo stimulusa koji normalno ne izaziva bol (mehanička alodinija kod dejstva mehaničkih draži i termička alodinija kod dejstva termičkih draži).

Tokom centralne senzitizacije dešavaju se sledeće promene na pojedinačnim neuronima:

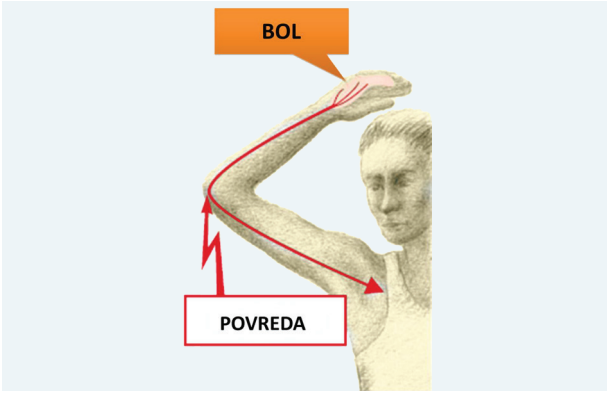
- pojačan odgovor na nociceptivne stimuluse inflamiranog tkiva
- pojačan odgovor na nociceptivnu stimulaciju ne inflamiranog tkiva, koje okružuje infalmirano tkivo
- proširenje receptivnog polja koje pokriva jedna senzorna jedinica
- sniženje praga za okidanje nociceptivnih specifičnih neurona kičmene moždine (ovi neuroni se menjaju u "neurone širokog dinamičkog opsega" (wide dynamic range neurons (WDR)) koji primaju i nociceptivne i nenociceptivne informacije (23, 40, 54).

Prenos nociceptivnih signala prema višim centrima i percepcija bola zavisi od ravnoteže u aktiviranju nociceptivnih i nenociceptivnih vlakana koja konvergiraju na WDR neurone.

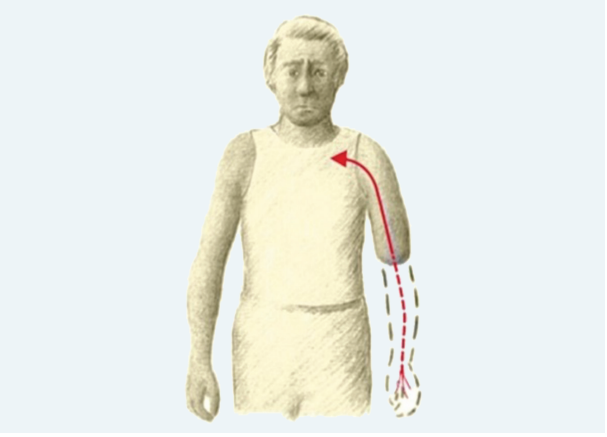
Centralna i periferna senzitizacija su glavni uzroci preosetljivosti na bol posle povrede nerva ili inflamacije. Centralna senzitizacija pojačava i olakšava sinaptički prenos sa centralnog aksonskog terminala nociceptora na neurone zadnjeg roga kičmene moždine. U zavisnosti od aktivnosti nociceptivnih neurona prvo se aktiviraju neuroni u kičmenoj moždini. Kasnije centralna senzitizacija se održava nezavisno od početnog stimulusa jer nastaju postranslacione promene (postranslaciona modifikacija proteina) u sinapsama u kičmenoj moždini (42, 55).

Kauzalgija ili hronični regionalni bolni sindrom opisuje se kao bol nakon povrede senzornih nerva (najčešće duž nervusa medijanusa, ulnarisa i tibialisa), dok se nelagodnost povezana sa povredom ili abnormalnom aktivnošću simpatičkih vlakana naziva refleksna simpatička distrofija hroničnog regionalnog bolnog sindroma. Kauzalgiju karakterišu intenzivan, kontinuiran, žareći bol koji se javlja kod delimičnog oštećenja perifernog nerva uz trofične promene na koži i leči se simpatektomijom (slika 2.14) (4, 56).

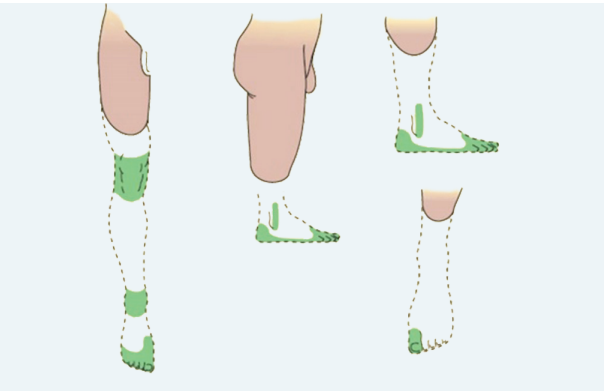
Fantomski bol (bol iz fantomskog uda) je čest problem nakon amputacije ekstremiteta. Iako nijedan senzorni signal ne može ući u kičmenu moždinu, pacijent često oseća ekstremne bolove u denervisanim delovima tela. Na primer, pacijent kome je urađena amputacija će često, osećati bol u delu tela koji je uklonjen. Fantomski bol ima karakteristike neuropatskog bola (a pacijenti ga opisuju kao probadanje, stezanje, kidanje, uvrtanje, pečenje, bockanje, žarenje) (slika 2.15, 2.16) (33, 57).



Slika 2.14. Kauzalgija (hronični bolni sindrom)



Slika 2.15. Fantomski bol - ruka



Slika 2.16. Fantomski bol - noga

Najstarija teorija fantomskog bola povezuje se sa prisustvom neurinoma u bolnoj regiji. Druga teorija pretpostvlja da se iz određenih mesta (projekciona mesta odstranjenog ekstremiteta) u kičmenoj moždini može spontano izazvati radraženje. Danas se smatra da fantomski bol nastaje kao direktna posledica lezije somatosenzornog sistema, usled promena u perifernom (povećana ekscitabilnost perifernih aksona) i centralnom nervnom sistemu (spinalna i supraspinalna reorganizacija). Mnogi faktori mogu povećati rizik za nastanak fantomskog bola i to: bol pre operacije, dob i pol pacijenta, vreme proteklo od hirurške intervencije kada je amputiran ekstremitet, bol u patljku, neadekvatna proteza (49 57).

Psihogeni (psihosomatski) bol je vezan za više delove Centralnog Nervnog Sistema. Njega bolesnici doživljavaju kao neugodan osećaj, koji nije posledica vidljivog tkivnog oštećenja, odnosno manifestnog spoljašnjeg nadražaja koji ga izaziva. Psihička reakcija na bol uključuje reakcije na bol kao što su: agonija, plakanje, mučnina, pojačana mišićna razdražljivost u čitavom telu. Na osećaj bola mogu uticati emocije, ranija iskustva i sugestije. Isti stimulus može izazvati različite odgovore kod različitih subjekata pod istim uslovima. Psihogeni bol se najčešće susreće kod bolesnika sa psihološkim i psihijatrijskim poremećajima, kao što su depresija, anksioznost histerija i drugi. Psihogeni bol je u većini slučajeva otporan na konvencionalnu analgetsku terapiju, pa je zato za njegovo lečenje potrebno uključiti i psihijatrijsku terapiju (37, 58).

Talamički ili centralni bol je redak hronični neuropatski bol, koji nastaje kao posledica oštećenja talamusa (najčešće usled smanjenog dotoka krvi). Lezije talamusa su uglavnom vaskularne prirode, usled okluzije grana arterije cerebri posterior. Talamički bol je jak, sevajući, praćen je trnjenjem, mravinjanjem, bockanjem i slabo je lokalizovan; najčešće je posledica vaskularnih lezija talamusa i kapsule interne, praćenih hemiplegijom, parestezijama. Talamički bol se dovodi u vezu sa nepodnošljivim intrakranijalnim bolom u kontralateralnoj strani talamičke lezije i gubitkom senzorike. Najbolji primer talamičkog bola posle cerebrovaskularnog insulta je talamična hiperpatija. Kod bolesnika s infarktom talamusa ostaje oštećenje senzibiliteta na kontralateralnoj strani tela, uz istovremeno trajni bol u istim ekstremitetima, što predstavlja tešku komplikaciju ishemijske bolesti mozga. U komplikovanijim slučajevima talamičkog bola dolazi do teškog facijalnog bola bez ikakvog senzornog gubitka. Pošto je talamus svojevrsna raskrsnica senzitivnih i puteva za bol, oštećenja u ovoj regiji mozga izaziva preosetljivost na bol (bol se doživljava mnogo intenzivnije nego što odgovara stimulusu koji ga izaziva). Ovakvo stanje naziva se "talamusna hiperpatija" (45, 58).

Endogeni opiodi

Opiod je supstanca (endogena/sintetska) koja ispoljavaju analgetičko dejstvo slično morfinu, vezujući se za svoje opioidne receptore. Oni se nalaze u mozgu i kičmenoj moždini. Endogeni opioidi oslobađaju se kada bolni signali stignu do moždanog stabla i talamusa.

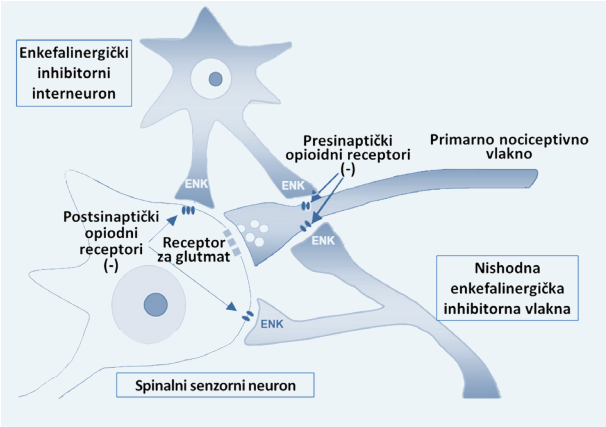
Peptidi iz hipofize, kao neuroaktivni peptidi mogu se podeliti u dve grupe:

- vazopresin i oksitocin kao i
- peptidi koji su poreklom iz proopiomelanokortina (POMC), zajedničkog preprohormona za adrenokortikotropni hormon (ACTH), lipotropine (β-LPH), melanostimulišući hormon (MSH) i endorfine (β-endorfin).

Prema zajedničkom genomu postoje tri grupe, inače veoma potentnih neuroaktivnih peptida:

- endorfini, od kojih je jedino β-endorfin biološki aktivna forma;
- enkefalini, dva vrlo slična pentapeptida, met- i leu-enkefalin i
- dinorfini, koji se nalaze na C-terminalnom kraju ekstendirane forme leu-enkefalina (4, 23, 59).

Tako, prema sličnosti hemijske građe, ali ne i prema poreklu, postoje dve osnovne grupe endogenih, morfinu sličnih peptida: endorfini i enkefalini. Poznate su tri klase opioidnih receptora, μ (mi), δ (delta) i κ (kapa) koji su široko raspostranjeni u CNS i bitni za dejstvo opioidnih analgetika. Egzogeno primenjen morfin dovodi do jake analgezije, prevashodno delujući na μ receptore, a u manjoj meri na δ i κ. Međutim, postoje i endogeni opioidni peptidi kao što su: enkefalini koji su ligandi za δ receptore, β-endorfini, ligandi za μ receptore i dinorfini, ligandi za κ receptore. Više od 70% endorfinskih i enkefalinskih receptora nalazi se u presinaptičkoj membrani završetaka nociceptivnih vlakana u zadnjim rogovima kičmene moždine (24, 39).

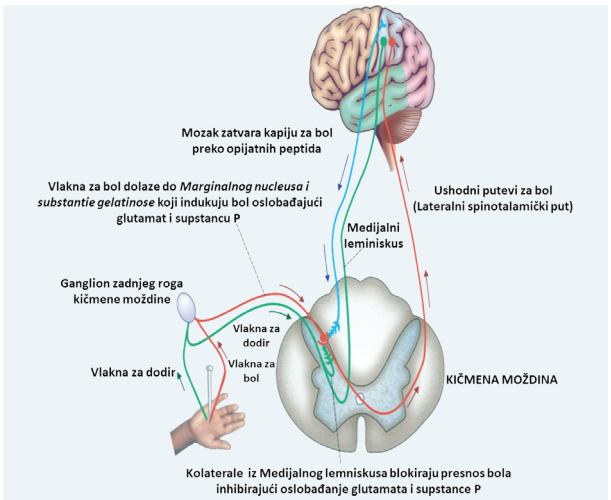


Slika 2.17. Mesto vezivanja enkefalina u kičmenoj moždini

Opioidni peptidi modulišu nociceptivne signale blokiranjem oslobađanja neurotransmitera (aktivacijom μ- i δ-receptora) inhibicijom influksa Ca^{2+} na presinaptičkom završetku, kao i otvaranjem K^+ kanala koji dovode do hiperpolarizacije neurona i inhibicije akcionog potencijala. Pomeniti opiodi oslobađaju se kada je bolni signal u moždanom stablu i talamusu i to: endorfin se oslobađa u periakveduktalnoj sivoj masi (PAG), enkefalin u *nuclei raphe* a dinorfin u spinalnim interneuronima (slika 2.17) (17, 60).

Nishodni putevi za kontrolu bola

Ovi putevi (slika 2.10 i 2.18) imaju veoma veliku ulogu u modulaciji bola. Pored opioidnih peptida u sistemu analgezije učestvuju i drugi neurotransmiteri, kao što su: serotonin (*nc. raphe magnus*), noradrenalin (*nc. locus ceruleus*) i γ-aminobuterna kiselina-GABA (talamusni inhibicijski interneuroni i ona inhibira oslobađanje transmitera od strane primarnih aferentnih terminala u zadnjem rogu kičmene moždine). Pod uticajem endogenih opioida *nc. raphe magnus* oslobađa se serotonin, čime se može objasniti analgetski efekat lekova koji povećavaju koncentraciju serotonina, kao što su triciklični antidepresivi. Neuroni koji se projektuju iz rostralnog ponsa (*nc. locus ceruleus*) ka *nc. raphe magnus-u* sekretuju neurotransmiter, noradrenalin. Analgetsko dejstvo opioida u zadnjim rogovima kičmene moždine ne može se ostvariti bez serotonina i noradrenalina (50, 61).



Slika 2.18. Mehanizam modulacije bola na ulazu (Gate control theory of pain)

Periakveduktalna siva masa (PAG)

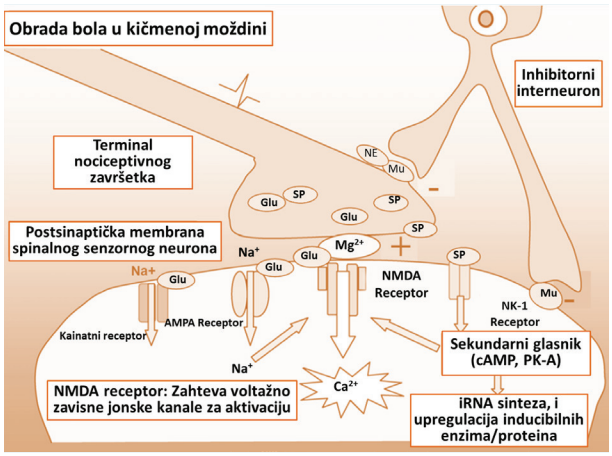
Ovaj region okružuje cerebralni akveduktus u srednjem mozgu i veoma je važan u kontroli bola. Električna stimulacija PAG dovodi do duboke analgezije a injekcija morfijuma u PAG ima daleko veći analgetski efekat od injekcija bilo gde u CNS-u. PAG prima signale iz: talamusa, hipotalamusa, cerebralnog korteksa, kao i kolaterale iz spinotalamčkog puta. Iz supraspinalnih centara polaze descendentni modulatorni putevi koji kontrolišu transmisiju bolnih impulsa na nivou kičmene moždine. Strukture moždanog stabla uključene u endogenu modulaciju bola su: periakveduktalna siva masa i jedra rostroventralne medule (RVM): *nucleus raphe magnus* (NRM), *nucleus reticularis para gigantocellularis pars alpha i nucleus reticularis paragigantocellularis lateralis* (45, 62).

Neuroni moždanog stabla mogu da modulišu puteve za prenos bola tako što:

- direktno deluju na ćelije dorzalnog roga kičmene moždine
- inhibiraju ekscitatorne neurone dorzalnog roga kičmene moždine
- ekscitiraju inhibitorne neurone dorzalnog roga kičmene moždine (32, 46).

Na spinalnom nivou odvija se jedan od najznačajnijih i najkompleksnijih modulatornih uticaja na transmisiju bolnih impulsa. Lokalni interneuroni dorzalnih rogova kičmene moždine mogu biti ekscitatorni i inhibitorni. Većina inhibitornih interneurona ima GABA-ergičku i/ili glicinergičku aktivnost. Uloga inhibitornih interneurona je da spreči nekontrolisano širenje ekscitacije.

Descendentni putevi iz PAG se uglavnom projektuju do jedara RVM, a manjim delom direktno do spinalnih neurona. Jedra RVM daju projekcije do kičmene moždine, gde ostvaruju sinapsu sa inhibitornim interneuronima u *substantia gelatinosa* ili sekundarnim neuronima spinotalamičkog puta. Glavni neurotransmiteri na ovim sinapsama su serotonin, enkefalin i noradrenalin, a njihov uticaj na transmisiju bola je inhibitoran. Još jedan važan descendentni inhibitorni put polazi iz *locus coeruleus*-a (LC), koji posredstvom noradrenalina dovodi do inhibicije transmisije na nivou kičmene moždine. Opisani inhibitorni putevi koji iz PAG, RVM i LC učestvuju u descendentnoj inhibitornoj kontroli bola (slika 2.19) (59, 63).



Slika 2.19. Obrada bola u kičmenoj moždini

Smatra se da ponavljana stimulacija C-vlakana pospešuje transmisiju kroz zadnje rogove kičmene moždine (tzv. "*wind-up*" fenomen) mehanizmima koji uključuju produženo oslobađanje glutamata i posledičnu aktivaciju N-metil-D-aspartata (NMDA) receptora. Time se povećava osetljivost nociceptora i smanjuje prag okidanja sekundarnih neurona spinotalamičkog puta, što može rezultirati razvojem hiperalgezije i alodinije. Ovaj fenomen je obično tranzitoran, ali takođe može doprineti nastanku hroničnog bola (24, 48).

Glutamat je ekscitatorna aminokiselina koja se oslobađa iz primarnih aferentnih neurona i deluje na α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionske kiseline (AMPA) receptore koji su odgovorni za brzu sinaptičku transmisiju na prvoj sinapsi zadnjeg roga kičmene moždine. Kako smo naveli, sporija sinaptička transmisija ide preko NMDA receptora (51).

"Gate control" teorija bola (Kontrola bola na ulazu)

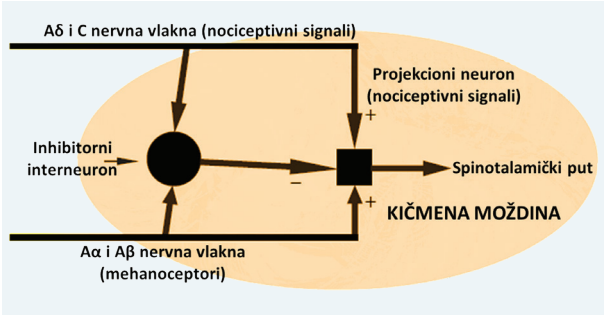
Wall i Melzack su 1965. godine osmislili tzv. "teoriju kontrole bola na ulazu". Suština ove teorije sastoji se u modulaciji impulsa za bol na novu kičmene moždine, što podrazumeva ekscitaciju i inhibiciju bola. Ulaz impulsa za bol nalazi se u zadnjim rogovima kičmene moždine (sinapse senzornog neurona I i II reda). Transmisija kroz sinapse zavisi od odnosa u kompeticiji (nadmetanju) između tankih mijelinskih Aδ i nemijelinskih C-vlakana kao i debelih mijelinskih Aβ vlakana (slika 2.20) (40, 48).

Na nivou kičmene moždine postoje brojni mehanizmi koji modulišu bolne signale, i to:

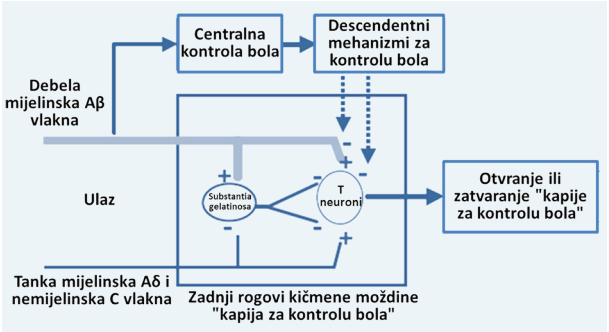
- inhibitorna kontrola viših centara CNS
- aktivnost u kolateralima Aβ vlakana
- segmentalna (spinalna) modulacija različitim mehanizmima uključujući: endogene opioidne i kanabinoidne sisteme, GABA, galanin, holecistokinin i azotni oksid (32, 64).

Silazni put modulacije bola završava se na zadnjim rogovima kičmene moždine (*substantia gelatinosa* - lamina II). Ako se posmatra prenos sporog bola, lamina II je mesto sinapsi sa neuronima II reda paleospinotalamičkog puta. Na tom mestu vrši se oslobađanje neurotransmitera, odnosno supstance P sa presinaptičkog nervnog završetka, čime se transmisija dalje nastavlja. Na krajevima nervnih završetaka descendentnog puta oslabađa se serotonin i noradrenalin u regiji lamine II zadnjih rogova kičmene moždine, što dovodi do blokade oslovađanja supstance P sa presinaptičkog nervnog završetka (slika 2.22) (57, 65).

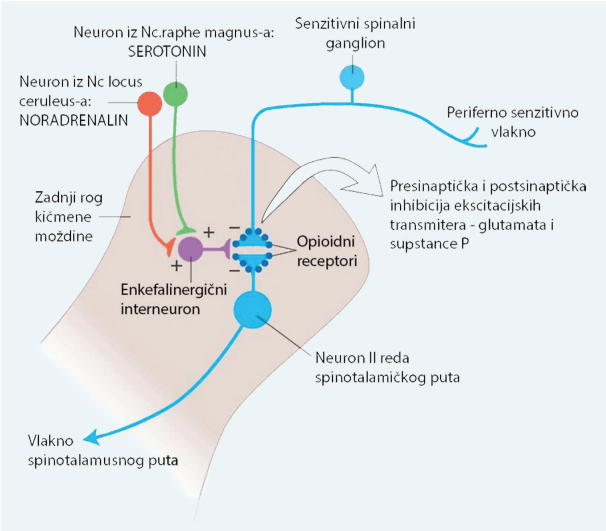
Dodatno, serotonin i noradrenalin aktiviraju interneurone koji su enkefalinergički neuroni, odnosno oslobađaju endogene opioidne peptide - enkefaline. Enkefalini uzrokuju direktnu presinaptičku i postsinaptičku inhibiciju ekscitacijskih transmitera iz C vlakana, ali i Aδ vlakana na mestu njihovih sinapsi u zadnjim rogovima kičmene moždine. Pored serotonina i noradrenalina, enkefalinergički neuroni mogu biti aktivirani i stimulacijom mehanoreceptora sa kože (putem debelih mijelinskih Aβ vlakana). Iako se silazni putevi iz *nucleus raphe magnus-a* završavaju i u laminama I i IV zadnjih rogova kičmene moždine. Lamina II (*substantia gelatinosa*) zadnjih rogova kičmene moždine sadrži najveću koncentraciju supstance P i najveći broj opioidnih receptora. Zbog svoje važne uloge u modulaciji bola, smatra se da upravo lamina II ima važnu ulogu u određivanju koja vrsta nadražaja će biti preneta dalje i interpretirana kao bolni nadražaj (slika 2.22) (33, 47, 63).



Slika 2.20. Kapija za kontrolu bola na ulazu (Gate control theory of pain) - shema



Slika 2.21. Kapija za kontolu bola na ulazu (*Gate control theory of pain*) - shema



Slika 2.22. Kapija za kontolu bola na ulazu (*Gate control theory of pain*)

Postoje tri endogena tahikinina (koja se nalaze u perifernom i centralnom nervnom sistemu) i to: supstanca P, neurokinin A (NKA) i neurokinin B (NKB). Za svakog od tri pomenuta tahikina postoji poseban (specifičan) tahikininski receptor: NK1, NK2 i NK3. Supstanca P je prvi otkriven neuropeptid (von Euler i Gaddum otkrili su supstancu 1931. godine, dok je 1970. godine supstanca P izolovana iz hipotalamusa) (49, 59).

Nociceptivni senzorni neuroni kad se aktiviraju eksprimiraju supstancu P, NKA i oslobađaju ih na perifernim završecima i zadnjim rogovima kičmene moždine. Kako smo ranije naveli, supstanca P je medijator zapaljenja koji se oslobađa iz perifernih nervnih završetaka pri neurogenoj inflamaciji (60).

Transmiterski T neuroni nalaze se u lamini V zadnjih rogova kičmene moždine i na njih deluju direktno i indirektno, tanka mijelinskia Aδ vlakna, nemijelinska C-vlakana kao i debela mijelinska Aβ vlakana. Kada se nadraže debela mijelinska Aβ vlakna kolateralnim putem se ekscitiraju inhibitorni interneuroni i signal za bol se ne prenosi na transmiterske T neurone - **ulaz se zatvara, i nestaje osećaj bola.** Kada se nadraže tanka mijelinska Aδ i C nemijelinska nervna vlakna, inhibitorni interneuroni se inhibiraju, signal za bol se prenosi na transmiterske T neurone, talamus i koru velikog mozga, **ulaz se otvara i nastaje osećaj bola** (slika 2.20 i 2.21) (23, 62).

"Gate control" teorija bola se zasniva na nekoliko principa:

- prenos nervnih impulsa aferentnim vlaknima u T neurone kičmene moždine moduliran je spinalnim mehanizmom u zadnjim rogovima kičmene moždine.
- "vrata kapije za bol" su pod uticajem debelih mijelinskih vlakana (inhibicija - zatvaranje vrata) i tankih mijelinskih i nemijelinskih vlakana (facilitacija - otvaranje vrata).
- spinalni mehanizam "vrata kapije za bol" su pod uticajem descendentnih vlakana iz mozga.
- poseban sistem koji je pod uticajem debelih mijelinskih vlakana (*central control trigerer*) aktivira selektivne kognitivne procese koji zatim descedentnim sistemom utiču na modulirajuće odlike spinalnih mehanizma "vrata kapije za bol".
- kada impulsi u T neuronima kičmene moždine dostignu kritični nivo aktivira se akcioni sistem (*action system*) - aktiviraju se regioni mozga koji za posledicu imaju bol (23, 33, 40, 51).

Nadražaj mehanoreceptora sa kože koji se prenosi debelim mijelinskim vlaknima Aβ, zatvara neuronski krug i sprečava prenos bolnih signala sa nemijelinskih C vlakana. Kao što je već rečeno, nadražaj mehanoreceptora takođe aktivira enkefalinergičke interneurone u zadnjim rogovima kičmene moždine. Ovaj modulatorni mehanizam objašnjava olakšanje bola prilikom masaže (trljanja) kože bolne regije. Određene terapijske procedure kao što su transkutana električna nervna stimulacija (TENS) i akupunktura ostvaruju svoje efekte preko "*gate control*" mehanizma, a verovatno i psihogenom ekscitacijom centralnog analgezijskog sistema (57, 64).

Kontrola bola na ulazu II stepena nalazi se u talamusu gde se vrši modulacija bola. Ekscitatorni posrednici u transmisiji bola u zadnjim rogovima kičmene moždine su glutamat i supstanca P. Glavni posrednici u inhibiciji prenosa bola su GABA i glicin (44, 60).

Na kontrolu transmisije (prenosa) za bol utiču i: pažnja, emocije, memorija, iskustvo, raspoloženje, sugestija, hipnoza, kulturološki faktori, etnička pripadnost.

LITERATURA

1. Treede R. D., Rief W., Barke A., Aziz Q., Bennett M. I., Benoliel R., Cohen M., Evers S., Finnerup N. B., First M. B., Giamberardino M. A., Kaasa S., Kosek E., Lavand'homme P., Nicholas M., Perrot S., Scholz J., Schug S., Smith B. H., Svensson P., Vlaeyen J. W., Wang S. J. A classification of chronic pain for ICD-11. Pain 2015; 156 (6): 1003-1007.
2. Dalal S., Bruera E. Assessing cancer pain. Curr Pain Headache Rep 2012; 16: 314-324.
3. Salt E., Gokun Y., Rankin Kerr A., Talbert J. A description and comparison of treatments for low back pain in the United States. Orthop Nurs. 2016;35(4):214-221.
4. Coffa D., Mehling W. Management of Chronic Pain. In: LaDou J., Harrison R. J., eds. Current occupational and environmental medicine, 5th edition, Mc Grow Hill, USA, 2014: 526-636.
5. Vargas-Prada S., Coggon D. Psychological and psychosocial determinants of musculoskeletal pain and associated disability. Best practice

& research clinical rheumatology 2015; 29 (3): 374-390.

6. Smith V. M., Gseir M., Speer E. M., Delgado R. M. Toward a cumulative science of functional integration: a meta-analysis of psychophysiological Interactions. Hum Brain Mapp. 2016; 37(8): 2904-2917.
7. Smith V. D., Delgado R. M. Meta-Analysis of psychophysiological interactions: revisiting cluster-level thresholding and sample sizes. Hum Brain Mapp. 2017; 38(1): 5588-5591.
8. Simons L., Elman I., Borsook D. Psychological processing in chronic pain: a neural systems approach. Neurosci Biobehav Rev. 2014; 0: 61-78.
9. Woodhams G. S., Chapman V., Finn P. D., Hohmann G. A., Neugebauer V. The cannabinoid system and pain. Neuropharmacology. 2017; 124: 105-120.
10. Miller H. A., Ancoli-Israel S., Bower E. J., Capuron L, Irwin R. M. Neuroendocrine-immune mechanisms of behavioral comorbidities in patients with cancer. J Clin Oncol. 2008; 26(6): 971-982.
11. Clauw D. J., Essex M. N., Pitman V., Jones K. D. Reframing chronic pain as a disease, not a symptom: rationale and implications for pain management. Postgrad Med. 2019; 31:1-14.
12. Lađević N., Marković D., Milinić M., Jovičić J., Nešić D. Hronični postoperativni bol U: Postopertativni bol, Urednici: Stamenković D., Lađević N. Mediciski fakultet VMA, Univerzitet odbrane u Beogradu, Beograd, 2019: 371-397.
13. Gagliese L., Melzack R. Chapter 22. Pain in Older Persons. In: McMahon S. B., Koltzenburg M., Tracey I., Turks D. C., editors. Wall and Melzack's textbook of pain. 6th ed., Philadelphia: Elsevier Saunders; 15 2013: 315-319.
14. Ahmed Y., Popovic M., Wan B. A., Lam M., Lam H., Ganesh V., Milakovic M., DeAngelis C., Malek L., Chow E. Does gender affect self-perceived pain in cancer patients ? - A meta-analysis. Ann Palliat Med. 2017; 6 (Suppl 2): S177-S184.
15. Colloca L., Ludman T., Bouhassira D., Baron R., Dickenson A. H., Yarnitsky D., Freeman R., Truini A., Attal N., Finnerup N. B., Eccleston C., Kalso E., Bennett D. L., Dworkin R. H., Raja S. N. Neuropathic pain. Nat Rev Dis Primers. 2017; 3: 1700
16. Cohen S. P., Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. BMJ. 2014; 348: f7656.
17. Lađević N., Stamenković D., Nešić D., Mimić A., Marković B., Lađević - Likić I. Neuropathic pain in patients with malignancy. Proceedings Abstract book, XII Serbian Congress of Anesthesiologists & Intesivists with international expert participation 2014, 23. - 26. October, Belgrade: 266-271.
18. Benhamou D., Berti M., Brodner G., De Andres J., Draisci G., Moreno-Azcoita M. et al. Postoperative Analgesic Therapy Observational Survey (PATHOS): a practice pattern study in 7 central/southern European countries. Pain. 2008; 136 (1-2): 134-141.
19. Timbol C. R., Baraniuk J. N. Chronic fatigue syndrome in the emergency department. Open Access Emerg Med. 2019; 11: 15-28.
20. Jovičić J., Petrović P., Gvozdić B., Radulović J., Lađević N., Knežević I., Nešić D. Effect of intravenous continual vs. bolus doses of tramadol and metamizol sodium combination in acute pain management - (continual vs. bolus doses of tramadol and metamizol combination) - pilot study. Serbian Journal of Anesthesia and Intensive Therapy 2016; 38 (5-6): 171-176.
21. Turk D. C. The Biopsychosocial approach to the assessment and intervention for people with musculoskeletal disorders. In: Gatchel R. J., Schultz I. Z. (Eds.). Handbook of musculoskeletal pain and disability disorders in the workplace. New York: Springer 2014; 341-365.
22. Hållstam A. Patients with chronic pain: quantitative and qualitative studies of treatment or rehabilitation at a pain clinic. 2016.
23. Kendall M. C., Pisano D. V., Cohen A. D., Gorgone M., McCormick Z. L., Malgieri C. J. Selected highlights from clinical anesthesia and pain management. J Clin Anesth. 2018; 51: 108-117.
24. White K., Targett M., Harris J. Gainfully employing descending controls in acute and chronic pain management. Vet J. 2018; 237: 16-25.
25. Jensen T. S., Baron R., Haanpää M., Kalso E., Loeser J. D., Rice A. S., Treede R. D. A new definition of neuropathic pain. Pain 2011; 152: 2204-2205.
26. Niv D., Devor M. Position paper of the European Federation of IASP Chapters (EFIC) on the subject of pain management. Eur J Pain. 2007; 11 (5): 487-489.
27. Lottrup C., Olesen S. S., Drewes A. M. The pain system in oesophageal disorders: mechanisms, clinical characteristics, and treatment. Gastroenterol Res Pract. 2011; 2011: 910420.
28. Yan Y. Y., Li C. Y., Zhou L., Ao L. Y., Fang W. R., Li Y. M. Research progress of mechanisms and drug therapy for neuropathic pain. Life Sci. 2017; 190: 68-77.
29. Patel A. P. Anatomy and physiology of chronic scrotal pain. Transl Androl Urol. 2017; 6 (Suppl 1): S51-S56.
30. Babes A., Sauer S. K., Moparthi L., Kichko T. I., Neacsu C., Namer B., Filipovic M., Zygmunt P. M., Reeh P. W., Fischer M. J. Photosensitization in porphyrias and photodynamic therapy involves TRPA1 and TRPV1. J Neurosci. 2016; 36 (19): 5264-5267.
31. Das V. An introduction to pain pathways and pain "targets". Prog Mol Biol Transl Sci. 2015; 131: 1-30
32. Bourne S., Machado A. G., Nagel S. J. Basic anatomy and physiology of pain pathways. Neurosurg Clin N Am. 2014; 25 (4): 629-638.
33. Khalid S., Tubbs R. S. Neuroanatomy and neuropsychology of pain. Cureus 2017; 9 (10): e1754.
34. Forgeron P. A., Stinson J. Fundamentals of chronic pain in children and young people. part 2. Nurs Child Young People. 2014; 26 (9): 31-36.
35. Merlos M., Burgueño J., Portillo-Salido E., Plata-Salamán C. R., Vela J. M. Pharmacological modulation of the sigma 1 receptor and the treatment of pain. Adv Exp Med Biol 2017; 964: 85-107.
36. Kirkpatrick R. D., McEntire D. M., Smith A. T., Dueck P. N., Kerfeld M. J., Hambsch J. Z., Nelson T. J., Reisbig M. D., Agrawal D. K. Transmission pathways and mediators as the basis for clinical pharmacology of pain. Expert Rev Clin Pharmacol. 2016; 9 (10): 1363-1387.
37. Magni G., Ceruti S. The purinergic system and glial cells: emerging costars in nociception. Biomed Res Int. 2014: 495789.
38. Ji R. R., Nackley A., Huh Y., Terrando N., Maixner W. Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain. Anesthesiology. 2018; 129 (2): 343-366.
39. Smart K. M., Blake C., Staines A., Doody C. The Discriminative validity of "nociceptive," "peripheral neuropathic," and "central sensitization" as mechanisms - based classifications of musculoskeletal pain. Clin J Pain. 201; 27 (8): 655-663.
40. Wall & Melzack's Textbook of pain, 6 edition, Philadelphia: Elsevier Saunders, USA, 2013.
41. Nešić D., Pantić I., Mazić S. The aging theories: yesterday, today, tomorrow. X Interantional International Gerontological Congress "Ageing and human rights" International congress proceedings 2018, 18. - 19. May, Belgrade: 82-89.
42. Nešić D., Lađević N., Stevanović P., Pantić I., Micić D. Acute pain sensations and nociceptor activity - old answers, new dilemmas U: "Pain - terrifying lord of life", Editors: Micić D., Stevanović P., Serbian Academy of Science and Art, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, 2018: 45-64.
43. Šternić N., Palibrk I., Ladjević N., Lavrnić D., Basta I., Patarica Huber E., Bošnjak S., Jovanović L., Branković B, Tomanović Vujadinović S., Nedeljković U., Petrović Ž., Šipetić Grujičić S., Dragutinović G. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostifikovanje i lečenje hroničnog bola maligne etiologije. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Beograd, 2013.
44. Kulshrestha A., Bajwa S. J. Anaesth Pain & Intensive Care 2014; 18(1): 101-105.
45. Barash D. P., Cullen F. B., Stoelting K. R., Cahalan K, M., Stock C., Clinical Anesthesia, 8th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
46. Stoelting R. K., Miller R. D. Basics of Anesthesia, 5th edition, New York, Churchill Livingston, USA, 2006.
47. Miller R. D. Miller's Anesthesia, 7th edition. New York, Churchill Livingston, USA, 2009.
48. Melzack R., Wall D. P. Handbook of pain management: a clinical companion to Wall and Melzack's textbook of pain. Edinburgh, Churchill Livingstone, United Kingdom, 2003.

49. Berry H. P., Covington C. E., Dahl J. L., Katz A. J., Miaskowski C. The Pain: current understanding of assessment, management and treatments. National Pharmaceutical Council, USA, 2001.
50. Butterworth F. J., Mackey C. D., Wasnick D. J. Morgan & Mikhails Clinical Anesthesiology, 5th edition, McGraw-Hill, USA, 2013.
51. Nešić D., Pantić I., Lađević N., Stevanović P. Patofiziologija akutnog postoperativnog bola. U: Postopertativni bol, Urednici: Stamenković D., Lađević N. Mediciski fakultet VMA, Univerzitet odbrane u Beogradu, Beograd, 2019: 17-31.
52. Chou R., Gordon D., Rosenberg J. Guidelines of management of postoperative pain. J Pain 2016; 17:131-57
53. Reddi D., Curran N. Chronic pain after surgery: pathophysiology, risk factors and prevention. Postgrad Med J. 2014; 90 (1062): 222-7
54. Gerbershagen H. J. Transition from acute to chronic postsurgical pain. Physiology, risk factors and prevention. Schmerz 2013; 27 (1): 81-93.
55. Costantini R., Affaitati G., Massimini F., Tana C., Innocenti P., Giamberardino M. A. Laparoscopic cholecystectomy for gallbladder calculosis in fibromyalgia patients: impact on musculoskeletal pain, somatic hyperalgesia and central sensitization. PLoS One. 2016; 11 (4): e0153408.
56. Shen S., Cao S., Huang S., Chen J. Effect of adenosine triphosphate-sensitive potassium activation on peripheral and central pain sensitization. J Surg Res 2015; 195 (2): 481-7.
57. Miura M., Sasaki M., Mizukoshi K., Shibasaki M., Izumi Y., Shimosato G., Amaya F. Peripheral sensitization caused by insulin-like growth factor 1 contributes to pain hypersensitivity after tissue injury. Pain. 2011; 152 (4): 888-95.
58. Bannister K., Dickenson A. H. What the brain tells the spinal cord. Pain. 2016; 157 (10): 2148-51.
59. Moayedi M., Davis K. D. Theories of pain: from specificity to gate control. J Neurophysiol. 2013;109 (1): 5-12.
60. Katz J., Rosenbloom B. N. The golden anniversary of Melzack and Wall's gate control theory of pain: Celebrating 50 years of pain research and management. Pain Res Manag. 2015; 20 (6): 285-6.
61. Mendell L. M. Constructing and deconstructing the gate theory of pain. Pain 2014; 155 (2): 210-6.
62. Pereira P. J. S., Lerner E. A. Gate control theory springs a leak. Neuron. 2017; 93 (4): 723-724.
63. Duan B., Cheng L., Ma Q. Spinal Circuits Transmitting Mechanical Pain and Itch. Neurosci Bull. 2018; 34 (1): 186-193.
64. Sdrulla A. D., Guan Y., Raja S. N. Spinal Cord Stimulation: Clinical Efficacy and Potential Mechanisms. Pain Pract 2018; 18 (8): 1048-1067.
65. Guo D., Hu J. Spinal presynaptic inhibition in pain control. Neuroscience. 2014; 283: 95-106.

3. POGLAVLJE

ULOGA KONTROLE LOKALNE SINTEZE PROTEINA U PERCEPCIJI BOLA

Aleksandra Isaković, Željka Stanojević

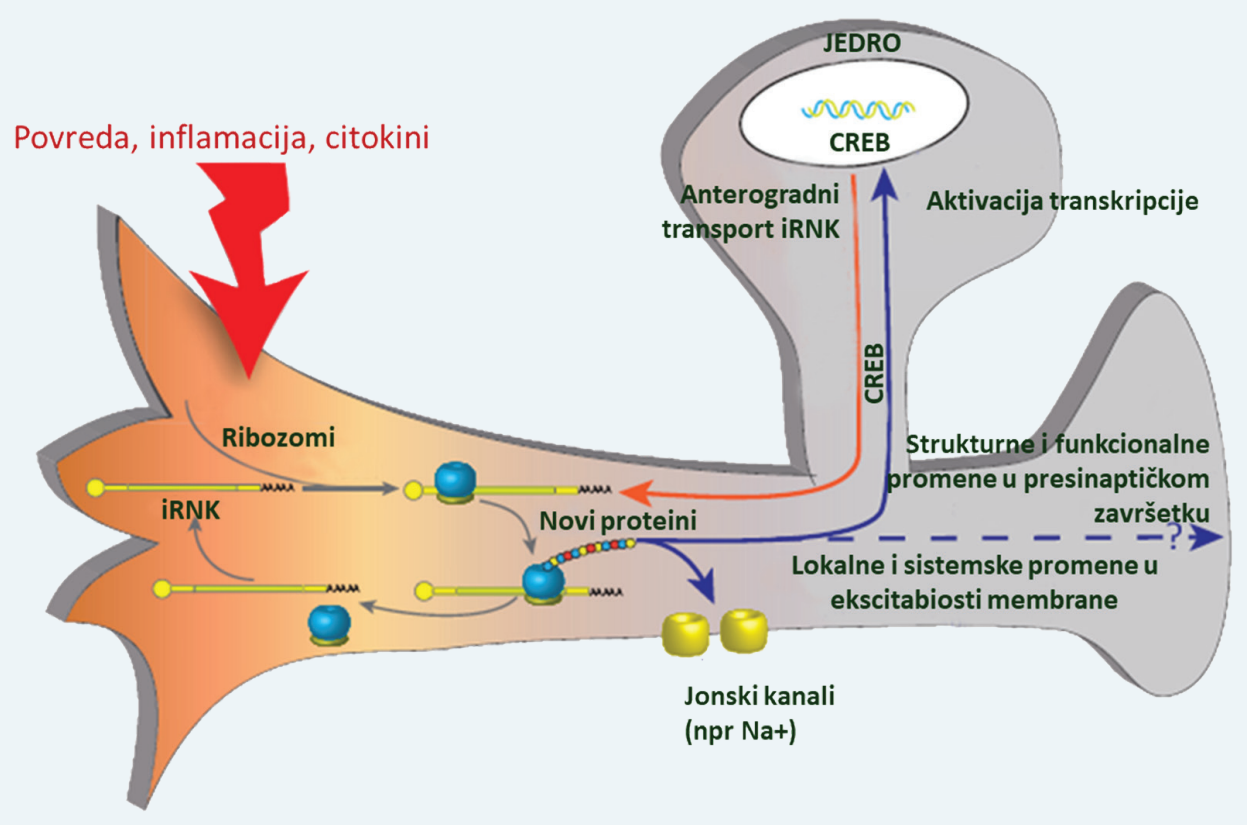
Bol predstavlja najčešći razlog zbog koga se pacijenti obraćaju lekaru. Akutni bol ima svojevrsnu funkciju zaštite organizma i jedinke ali, pod određenim uslovima, bol može da prevaziđe svoju zaštitnu ulogu i da postane hroničan bol. Nasuprot činjenici da za akutne oblike bola postoje mnogi lekovi koji ga uspešno kupiraju, za hronične oblike bola, koji mogu da traju mesecima i godinama, postoji svega nekoliko efikasnih terapijskih pristupa. Takođe, ovi terapijski pristupi koji pokazuju ograničenu efikasnost, deluju primarno i ciljano na mehanizme koji palijativno smanjuju patološku ekcitabilnost perifernog ili centralnog nervnog sistema ali ne utiču na osnovne procese koji ove sisteme čine hiperekcitabilnim. Zbog toga postoje brojni izazovi u iznalaženju novih i efikasnijih terapijskih pristupa za efikasniju terapiju hroničnog bola.
Upravo u tom smislu je neophodno poznavanje molekularnih mehanizama koji se nalaze u osnovi nastanka i razvoja hroničnog bola. Danas je poznato da je za prenos signala sa nociceptora kao i nastanak hiperekcitabilnosti senzornog neurona značajna lokalna sinteza proteina u aksonu senzitivnih neurona koja je regulisana delovanjem mTOR i ERK kinaza. Istraživanja koja su ispitivala efekte inhibitora mTOR i ERK signalnog puta su ukazala da ovi signalni putevi mogu delovati nezavisno. Pored toga u kontroli lokalne sinteze proteina u senzornim neuronima, značajna je i uloga AMP-om aktivirane protein kinaze (AMPK), koja se, takođe, u poslednje vreme ispituje kao jedna od potencijalnih meta na koju bi se terapijski moglo delovati.

Akutan i hroničan bol

Bol, u osnovi, ima značajnu ulogu u zaštiti organizma i zbog toga je, najčešće, prolazan. Ukoliko traje tokom delovanja stimulusa koji ga je izazvao ili do izlečenja nastalog oštećenja koje je pokrenulo bol, naziva se akutan bol. U nekim slučajevima, može doći do promena koje vode u hiperekscitabilnost zbog čega se bol održava i po uklanjanju inicijalnog stimulusa i izlečenja nastalog oštećenja tkiva. U ovakvim uslovima, bol postaje hroničan i onesposobljavajući i, kao takav, više nema zaštitnu ulogu (1). Hroničan bol može da traje mesecima i godinama po izlečenju inicijalnog oštećenja tkiva. Osnovna razlika između akutnog i hroničnog bola nije samo trajanje senzacije bola već nesposobnost organizma da povrati svoje fiziološke funkcije i uspostavi homeostazu (2).

Hroničan bol i sinteza proteina

I ako tačni molekularni mehanizmi hroničnog bola nisu u potpunosti poznati, istraživanja na eksperimentalnim modelima bola su pokazala da lokalna sinteza proteina u senzornom aksonu doprinosi pokretanju i održavanju hiperekscitabilnosti. (3). Naime, neuroni su najveće ćelije u organizmu čoveka sa aksonima koji mogu da se protežu na distance do jednoga metra. Među svim neuronima u organizmu čoveka periferni neuroni, uključujući i senzorne neurone, su među najdužima. Njihovo telo se nalazi ili u ganglionu zadnjih rogova kičmene moždine (engl, *dorsal root ganglion*, DRG) ili u trigeminalnom ganglionu (TG) a njihovi aksoni se protežu do ciljnih tkiva uključujući i kožu, visceralne organe, kosti i ligamente gde se nalaze nociceptori (receptori za bol). Smatralo se da se sinteza novih proteina u perifernom nervnom sistemu (PNS) isključivo dešava u telu DRG ili TG neurona i ovakvo mišljenje se baziralo na činjenici da se u aksonima zrelih DRG neurona nalazi ograničen broj ribozoma. Međutim, danas je opšte prihvaćeno da je lokalna sinteza proteina u aksonima DRG neurona značajna komponenta razvoja posebno u rastućem nastavku aksona tokom njegovog usmeravanja i izrastanja ka ciljnom tkivu. Po završetku razvoja, postoje dokazi da dolazi do smanjenja lokalne sinteze proteina u aksonima i ako ovi aksoni i njihovi periferni završeci i dalje sadrže iRNK, i signalne molekule koji su uključeni u kontrolu sinteze proteina (4). Naime, ključna karakteristika nervnog sistema jeste njegova plastičnost i postoje brojni dokazi koji ukazuju na to da je lokalna sinteza proteina (translacija) u distalnim dendritima ili aksonima neurona događaj koji na molekularnom nivou pokreće i održava plastičnost neurona. Ova lokalna sinteza proteina je neophodna obzirom da bi proteinima sintetisanim u telu neurona procesom brzog aksoplazmatskog transporta (50-200



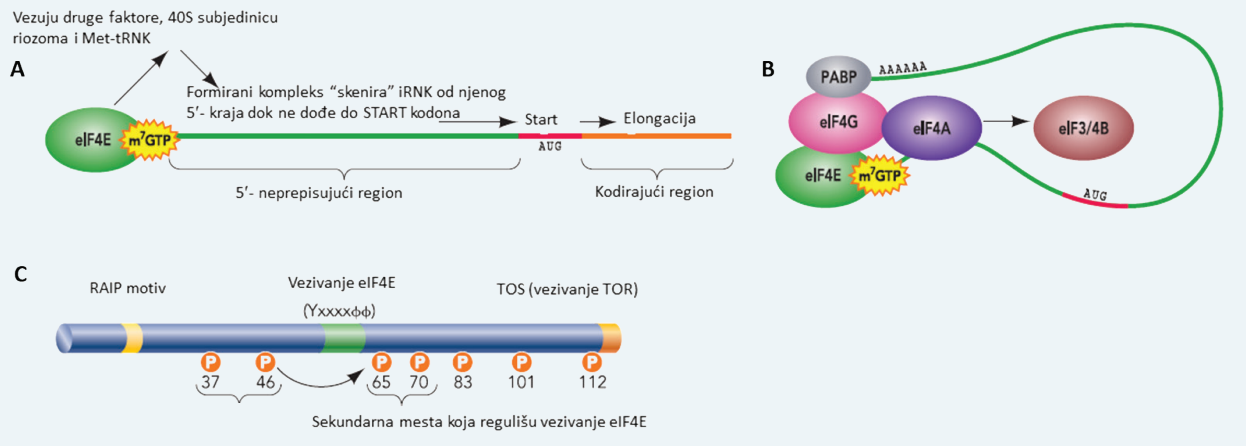
Slika 3.1. Lokalna sinteza proteina u nociceptoru promoviše nastanak hiperekscitabilnosti i hroničnog bola

CGRP- calcitonin gene-related peptide; TrpV1- transient receptor potential cation channel subfamily V member 1; CREB- cAMP response element-binding protein; Nav1.8- Na^+ voltažno zavisni kanali
Khoutorsky A and Price T. Trends in Neurosciences, 2018

mm/dan) bilo potrebno nekoliko sati ili dana da se transportuju u akson čime bi se kompromitovala mogućnost brzog neuralnog odgovora na stimulus (5,6). Tako različiti faktori spoljašnje sredine, oštećenje i/ili inflamacija aktiviraju nociceptore i stimulišu *de novo* ekspresiju gena, odnosno njihovo prevođenje u odgovarajuće proteine sintezom odgovarajućih iRNK. (slika 3.1) Naime, proteini sintetisani lokalno u aksonu/dendritima se transportuju do tela neurona (plava linija) gde, aktivacijom određenih fakora transkripcije (npr. CREB), utiču na transkripciju iRNK za sintezu novih proteina (narandžasta linija) koji utiču na lokalnu translaciju u aksonima/dendritima kao i na ekspresiju brojnih membranskh transportera i jonskih kanala. Time se podržavaju strukturne i biohemijske promene koje doprinose održavanju i pojačavanju bolnog signala. Zbog toga se smatra da lokalna sinteza proteina u aksonima ili dendritima senzornih neurona predstavlja ključni faktor u kontroli ćelijskog proteoma i nastanku i održavanju hroničnog bola (7).

Za odvijanje lokalne sinteze proteina u dendritima ili aksonima neophodno je 1) prisustvo ribozoma, 2) transport iRNK do ove lokalizacije i 3) prisustvo signalnog puta koji povezuje vanćelijske događaje sa unutarćelijskom sintezom proteina. Pored navedenog, za kompletnu sintezu proteina potrebno je prusustvo eukariotskih faktora inicijacije (engl, *eukaryotic initiation factors*, eIF), tRNK, eukariotskih faktora elongacije (engl, *eukaryotic elongation factors*, eEF), energije u vidu ATP i GTP (u ćelijama eukariota) i eukariotskog faktora terminacije/oslobađanja (engl, *eukaryotic releasing factors*, eRF).

Uopšteno, sinteza proteina odnosno translacija se odigrava kroz tri faze: inicijacija, elongacija i terminacija pri čemu inicijacija predstavlja ključni regulatorni korak u sintezi proteina. U inicijaciju su uključeni specifični proteini, eukariotski faktori inicijacije (engl, *eukaryotic initiation factors*, eIF). Ovi specifični proteini omogućavaju prepoznavanje male subjedinice ribozoma (40S), inicijatorne metionin-tRNK, strukturu "kape" odnosno 7-metil guanozin trifosfata (m7GTP) na 5' kraju iRNK (engl, *5' cap structure of mRNA*) od koga započinje "skeniranje" iRNK u 5'-3 smeru dok se ne prepozna START kodon koji odgovara amino kiselini metioninu. Strukturu kape na 5' kraju iRNK prepoznaje faktor inicijacije eIF4E što je neophodan preduslov za prepoznavanje iRNK od strane ostalih elemenata u inicijaciji translacije. (slika 3.2A) Pošto se prepozna START kodon dolazi do povezivanja 40S subjedinice sa 60S odnosno do sklapanja funkcionalnog ribozoma. Od ovog trenutka, inicijacija sinteze proteina je završena i započinje elongacija.



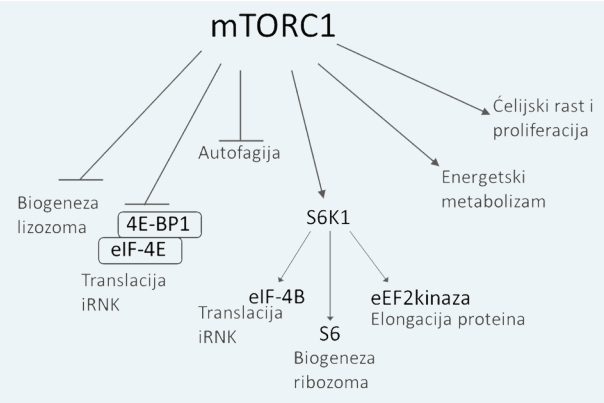
Slika 3.2. Struktura iRNK i stvaranje kompleksa eukariotskih faktora inicijacije

eIF eukariotski faktori inicijacije (engl, *eucaryotic initiation factor*); m^{7}GTP- 7 metil guanozi trifosfat; PABP- poli (A) vezujući protein (engl, *poly adenilate binding protein*); RAIP i TOS- regulatorni motivi

mTOR i ERK signalni putevi - uloga u kontroli sinteze proteina

Sinteza proteina (translacija) je regulisana ushodnim kinazama, koje su ključne za plastičnost neurona (4). U pitanju su mTORC1 (engl, *mammalian target of rapamycin complex 1*) i kinaza regulisana vanćelijskim signalima (engl, *extracellular regulated protein kinase*, ERK). Pored ovih kinaza, u kontrolu inicijacije translacije proteina su uključeni i eukariotski faktori inicijacije kao što su eIF4E i eIF4G i vezujući protein za eIF4E (engl, *4E-binding protein*, 4EBP) (8,9,10). (slika 3.2B).

mTOR je serin/treonin kinaza koja pripada familiji fosfatidilinozitol 3-kinaza i ulazi u sastav dva proteinska kompleksa, mTOR kompleks 1 (mTORC1) i kompleks 2 (mTORC2) (11). U sastav mTORC1 kompleksa, pored mTOR, ulazi raptor (engl, *regulatory associated protein of mTOR*), PRAS40 (engl, *proline-rich AKT substrate 40 kDa*) i mLST8 (engl, *mammalian lethal with sec-13*). mTORC1 je uključen u kontrolu mnogih ćelijskih funkcija kao što su ćelijski rast i proliferacija, kretanje ćelije, preživljavanje ćelije, autofagija ali i transkripcija i sinteza proteina (12). (slika 3.3). Raptor, kao komponenta mTORC1, intereaguje sa proteinima koji se nalaze pod kontrolom aktivnosti mTOR kinaze. Ovi mTOR ciljni proteini sadrže kratku aminokiselinsku sekvencu koja je poznata kao TOS motiv (*mTOR –signaling*). Najbolje okarakterisani proteini koji sadrže TOS motiv su upravo proteini koji su uključeni u kontrolu translacije proteina, kao što je faktor inicijacije translacije eIF4E (slika 3.2C).



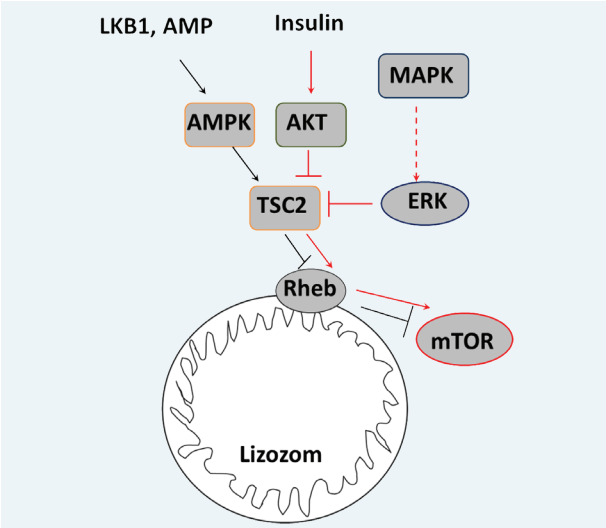
Slika 3.3. Biološke funkcije mTOR kompleksa 1

S6K1- ribozomalna S6 kinaza; 4E-BP1- vezujući protein za eIF4E (engl, *eIF4 binding protein*); eIF- eukariotski faktori inicijacije (eng, *eucaryotic initiation factor*); eEF- eukariotski faktor elongacije (engl, *eucaryotic elongation factor*)

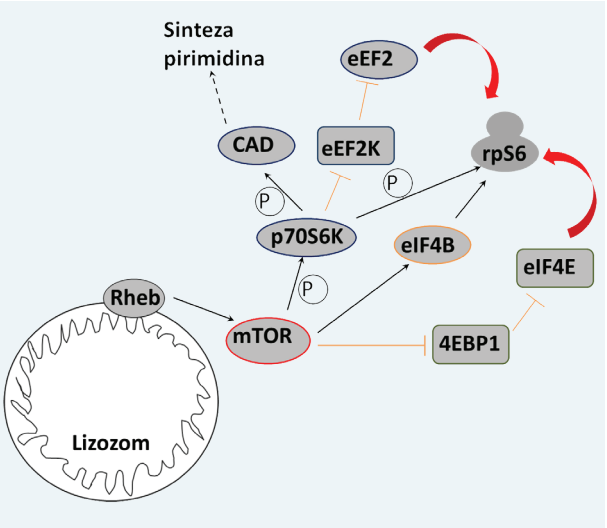
Lisi L, Aceto P, Navarra P, Dello Russo C. mTOR kinase: a possible pharmacological target in the management of chronic pain. Biomed Res Int. 2015;2015:394257

mTOR signalni put može biti kotrolisan hormonima (insulin), faktorima rasta (MAP kinazni put, MAPK), kao i energetskim statusom ćelije (AMP aktivirana protein kinaza, AMPK) (13). (slika 3.4A) Aktivnost mTOR se nalazi pod kontrolom monomernog G proteina Rheb proteina (engl, *Ras-homolog enriched in brain*) koji je kontrolisan aktivnošću TSC2 (engl, *tuberous sclerosis complex 2*). Rheb pripada familiji Ras proteina i kada se Rheb nalazi u GTP vezanoj formi, on dovodi do fosforilacije i aktivacije mTOR. Da li će se Rheb naći u GTP aktivnoj ili GDP neaktivnoj formi zavisi od aktivnosti TSC2 koji, zajedno sa svojim partnerom TSC1, deluje kao aktivator GTPaze (engl, *GTPase activator protein,* GAP) prema monomernom G proteinu Rheb. Tako u uslovima aktivacije TSC2 dolazi do prevođenja Rheb-GTP u Rheb-GDP i inaktivacije mTOR (signalni put AMPK) i obrnuto (signalni put insulina i MAPK)

Insulin i MAP kinaze dovode do aktivacije mTOR. (slika 3.4A) U slučaju insulina, smatra se da je aktivacija mTOR kinaze posredovana aktivacijom signalnog puta fosfatidilinozitol kinaze-3 (engl, *phosphatidil inositol kinase-3 pathway*) koji dovodi



Slika 3.4A. Kontrola aktivnosti mTOR



Slika 3.4B. Uloga mTOR u aktivaciji translacije

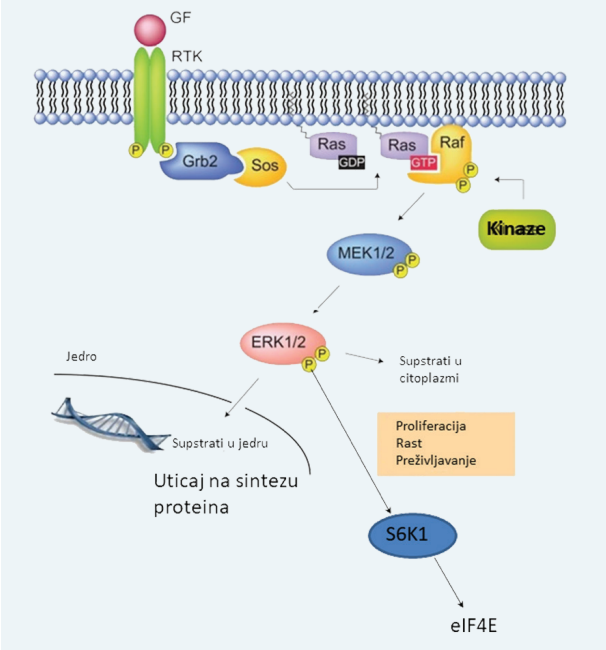
MAPK- MAP kinazni signalni put (engl, *mitogen activated protein kinase*); ERK- ekstracelularna regulatorna kinaza (engl, *extracellular sygnal- regulated kinase*); AKT- protein kinaza B (engl, *protein kinase B*); TSC2- tuberous sclerosis complex; LKB1- tumor suprimirajuća kinaza (engl, *tumor suppressor kinase, ili liver kinase B1*) , AMPK- AMP zavisna protein kinaza (engl, *AMP dependent protein kinase*): Rheb (engl, *Ras homologue enriched in brain*)

do aktivacije protein kinaze B tj Akt proteina (PKB/Akt). Akt dalje fosforiliše protein TSC2 čime inhibira njegovu GAP aktivnost (inhibicija TSC). Time se omogućava akumulacija Rheb proteina u aktivnoj GTP-vezanoj formi. Rheb intereaguje sa mTOR kompleksima i fosforilacijom mTOR-a stimuliše se njegova kinazna aktivnost. mTOR signalni put takođe može da bude aktiviran od strane MAP kinaznog puta (Ras/Raf/MEK) pri čemu u fosforilaciji TSC2 učestvuje direktno ERK i/ili ERK-om aktivirana p70S6 kinaza S6 proteina ribozoma (engl, *ribosomal protein S6 kinase*, S6K). Aktivnost mTOR kinaze može biti kontrolisana i delovanjem AMPK pri čemu tada dolazi do inhibicije mTOR kinaze.

U uslovima aktivacije mTOR kinaze dolazi do aktivacije p70S6K (S6K) (slika 3.4B). Ova kinaza aktivira ključni enzim sinteze pirimidinskih nukleotida (karbamoilfosfat sintaza II, CAD) a odgovorna je i za fosforilaciju jednog proteina male subjedinice ribozoma (ribozomalni protein S6, rpS6) koji se nalazi na dodirnoj površini male i velike subjedinice ribozoma i koji je istovremeno u kontaktu i sa iRNK, i tRNK i drugim faktorima uključenim u proces translacije. U sisara postoje dva gena koja kodiraju S6 kinaze (S6K1,S6K2) i kontrola ovih kinaza je međusobno veoma slična. Ove dve kinaze (S6K1,S6K2) imaju različite supstrate i smatra se da je glavna kinaza koja fosforiliše rpS6 upravo S6K2. S6 kinaza proteina ribozoma (p70S6kinaze 1/2 (S6K1/2)) fosforiliše i ostale komponente mašinerije za sintezu proteina kao što je eIF4B što je preduslov za njegovu aktivaciju u inicijaciji procesa translacije (15) (slika 3.4B). p70S6kinaza fosforiliše i time inhibira kinazu eukariotskog elongacionog faktora eEF2K koja inače inhibira eEF2 čime se eEF2 aktivira i uključuje u proces translacije. p70S6kinaza fosforilacijom inhibira 4EBP1 (engl, *4E-binding protein*, 4E-BPs), koji, dok je vezan za eIF4E inhibira njegovu aktivnost. Vezivanje 4EBP1 sa eIF4E je kontrolisano fosforilacijom 4EBP1 na različitim kontrolnim mestima što je kontrolisano delovanjem mTOR signalnog puta kao i drugim mTOR nezavisnim kinazama. Tako fosforilacija 4EBP1 dovodi do oslobađanja eIF4E, čime ovaj postaje aktivan i uključuje se u proces translacije. Fosforilacija, a time i aktivacija, SK6K se povećava u uslovima ćelijskog rasta i ćelijske proliferacije (*in vitro* stimulacija mitogenima, insulinom; *in vivo* unos nutritijenata). (16). Na ovaj način, mTOR aktivacija povećava ćelijski kapacitet za sintezu proteina. p70S6 kinaza može povratno da fosforiliše supstrat insulinskog receptora (engl, *insulin receptor substrate*, IRS 1) čime umanjuje aktivaciju fosfatidilinozitol 3-kinaznog i PKB/Akt signalnog puta što definitivno umanjuje efekte insulina u aktivaciji mTOR signalnog puta (17).

Pokazano je da su nefosforilisane (neaktivne) forme mTOR, 4E-BP1/2 i S6K eksprimirane u delovima CNS koji su odgovorni za percepciju bola pri čemu nisu detektovani njihovi fosforilisani, aktivirani, oblici (18). To objašnjava zašto intratekalna administracija Rapamicina, kao inhibitora mTOR, ne dovodi do smanjenja bazalne percepcije bola sugerišući da mTOR i njegove nishodne kinaze nemaju ključnu ulogu u akutnom bolu (17).

Drugi signalni put koji povezuje vanćelijske signale sa sintezom proteina u neuronima je MAPK



Slika 3.5. Uloga MAPK signalnog puta u kontroli translacije proteina

GF- faktor rasta (engl, *growth factor*); RTK- tirozin kinazni receptor (engl, *receptor tyrosine kinase*); SOS- GTP izmenjujući protein (engl, *GTP exchange factor*, GEF); Ras- monomerna GTP-aza; Raf- MAP3 kinaza; MEK- MAP2 kinaza; ERK- MAP kinaza; MAPK- mitogenom aktivirana kinaza; S6K1- ribozomalna S6 kinaza; eIG4E- eukatiortski faktor inicijacije (engl, *eucaryotic initiation factor*)

put odnosno MAP kinaza ERK (slika 3.5). MAP kinazni put se pokreće aktivacijom membranskog tirozin kinaznog receptora (npr insulinski receptor, receptor za citokine, faktore rasta...). Po autofosforilaciji a time i aktivaciji unutarćelijskog domena receptora dolazi do fosforilacije proteina Grb2 koji aktivira protein SOS (ima aktivnost *GTP exchange factor*, GEF) a koji dalje fosforiliše i aktivira monomerni G protein Ras. U daljoj kaskadi fosforilacije dolazi do aktivacije Raf proteina, MEK i transkripcionog faktora ERK, proteina koji kontroliše inicijaciju translacije regulacijom aktivnosti eIF4E posredstvom aktivacije S6 kinaze (S6K1). Direktan dokaz o ulozi ERK u ekcitabilnosti nociceptora i sinaptičkoj plastičnosti CNS pokazana je u različitim animalnim modelima hroničnog bola ranom i produženom ushodnom regulacijom transkripcionog faktora ERK u primarnom aferentnom neuronu i superficijalnim laminama zadnjih rogova kičmene moždine. Posredstvom mitogenom aktiviranih intereagujućih kinaza (engl, *MAPK-interacting kinase,* MNK), ERK kontroliše inicijaciju translacije regulacijom aktivnosti eukariotskog faktora inicijacije eIF4E. Opisane su dve izoforme MNK (MNK1 i MNK2) i obe su eksprimirane u CNS. Još uvek nije poznato da li i koja izoforma ima značajniju ulogu u kontroli sinteze proteina u neuronima ali je jasno da fosforilacija eIF4E reguliše translaciju različitih podtipova iRNK. Ove iRNK se nazivaju "eIF4E jake" i uglavnom kodiraju citokine, hemokine i druge proteine koji su uključeni u plastičnost nervnog sistema. Signalni put koji uključuje ERK je takođe angažovan u promociji bola i to endogenim faktorima koji indukuju hipersenzitivnost kontrolom genske ekspresije i/ili promenom aktivnosti membranskih receptora i jonskih kanala. Tako je zapaženo da se u DRG neuronima koji su izloženi delovanju IL-6 povećava fosforilacija ERK i eIF4E čime se povećava hiperekscitabilnot zavisna od sinteze proteina (translaciono zavisna). Smatra se da ova hiperekscitabilnost nastaje kao rezultat fosforilacije Na^+ zavisnih voltažnih kanala (Nav1.7 ili Nav1.8) posredstvom ERK signalnog puta. Nije jasno da li i sinteza proteina posredovana ERK takođe doprinosi ekspresji ovih jonskih kanala, njihovoj lokalizaciji ili fosforilaciji ali postoje dokazi da ERK i p38 MAP kinaza direktno fosforilišu Nav1.7 i Nav1.8 što dovodi do povećane aktivnosti ovih ključnih voltažnih Na^+ zavisnih kanala koja posreduje u povećanju senzitivnosti nociceptora (19).

MODULACIJA HRONIČNOG BOLA PRIMENOM MTOR I ERK INHIBITORA

Iz prethodnog se može zaključiti da kontrola lokalne sinteze proteina koja zavisi od aktivacije neurona, bilo da je posredovana mTORC1 ili ERK/MNK/eIF4E sistemom, igra značajnu ulogu u hipersenzitivnosti i da je ključna za plastičnost neurona posle stimulusa. Farmakološka ciljana terapija usmerena na ove signalne puteve mora biti strogo kontrolisana zbog snažnih povratnih signala koji se aktiviraju pojedinačnim ciljanim kinazama. Naime, dok lokalna, kratkotrajna, inhibicija mTORC1 dovodi do zaustavljanja hipersenzitivnosti bola, pokazano je da dugotrajna inhibicija mTORC1 dovodi do povratne aktivacije ERK što rezultuje nociceptivnom hipersenzitivnošću. Smatra se da su upravo ovi povratni mehanizmi u mTORC1 signalnom putu odgovorni za izostanak pozitivnog terapijskog odgovora na primenu mTORC1 inhibitora, što je pokazano u nekoliko kliničkih studija sa onkološkim pacijentima (20).

Tako su brojne studije ukazale na pozitivne efekte akutne primene rapamicina, mTORC1 inhibitora, dok duža terapijska primena rapamicina dovodi do pokretanja povratnog signalnog puta posredstvom p70S6 kinaze (p70S6K) u DRG neuronima koja dovodi do stimulacije ERK i hiperekcitabilnosti senzornog neurona. Nekoliko kliničkih studija je pokazalo da primena rapamicina može dovesti do smanjenja hipersenzitivnosti ali da može dovesti i do razarajućih poremećaja bola kao što je kompleksni regionalni bolni sindrom. Usaglašeni zaključci ba-

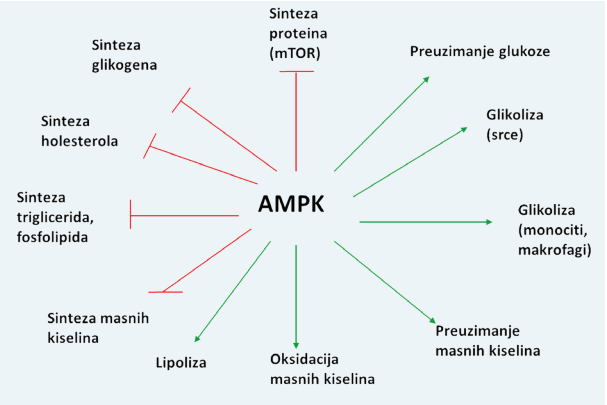
zičnih i kliničkih ispitivanja su time isključila dalju primenu rapamicina u terapiji bola. Sa druge strane, dosta su ispitivani MAPK inhibitori ali ni njihova primena nije dala zadovoljavajuće rezultate. Mnoge studije u oblasti terapije pacijenata sa karcinomima su pokazale da primena pojedinačnog inhibitora kinaza (ili mTOR ili ERK signalnog puta), kao što je slučaj sa mTORC1, takođe može dovesti do aktiviranja povratnog signalnog puta koji, kod nekih pacijenata, time ograničava njihovu primenu (21). Takođe se smatra da mTOR kontrolisana lokalna sinteza proteina dominira u mijeliniziranim senzornim neuronima (A δ nervnih vlakana) i malom broju nemijeliniziranih (C nervna vlakna) vlakana. Sa druge strane, ERK posredovana lokalna sinteza proteina je prisutna dominantno u C nervnim vlaknima (3).

Zbog toga bi efektivna strategija za prevenciju akutne hipersenzitivnosti i njeno prevođenje u hroničnu formu predstavljala ciljanu inhibiciju oba pomenuta signalna puta kako bi se negativno regulisala sinteza proteina zavisna od aktivnosti neurona i inhibirali povratni signalni mehanizmi. Mogući alternativni pristup rešenja ovog problema jeste primena aktivatora AMPK. Ovo je potpuno opravdano ukoliko se posmatra iz perspektive molekularnog prenosa signala jer AMPK posreduje u aktivaciji upravo na mestima mTORC1 i MAPK/ERK signalnog puta gde dolazi do povratne aktivacije signala (22).

AMPom aktivirana protein kinaza

Anabolički procesi u ćeliji, među kojima je i sinteza proteina, su regulisani i kontrolisani ushodnim kinazama kao što su mTORC1 i ERK. Aktivnost ove dve kinaze može da se reguliše bilo individualnim delovanjem selektivnih inhibitora ili negativnom modulacijom oba signalna puta delovanjem jedinstvenog endogenog signalnog molekula, AMP aktivirane protein kinaze, AMPK. U pitanju je molekul čija je aktivacija ključna za negativnu regulaciju procesa translacije proteina.

Međutim, pored uloge u kontroli sinteze proteina, AMPK je prepoznata kao ključni unutarćelijski energetski senzor koji ima centralnu ulogu u regulaciji energetske homeostaze ćelije kontrolom metaboličkih procesa kao što su metabolizam glukoze, žuči i masnih kiselina. Svaki stres koji dovede do smanjenja unutarćelijskog nivoa ATP a time i povećanja nivoa AMP i ADP dovodi do aktivacije AMPK koja, aktivacijom kataboličkih procesa uz istovremenu inhibiciju anaboličkih procesa, dovodi do povećanja nivoa unutarćelijskog ATP/AMP odnosa. (slika 3.6) Pored navedenog, AMPK doprinosi održavanju homeostaze energije i nutritivnih elemenata i pojačanom razgradnjom unutarćelijskih komponenti što se ostvaruje ini-

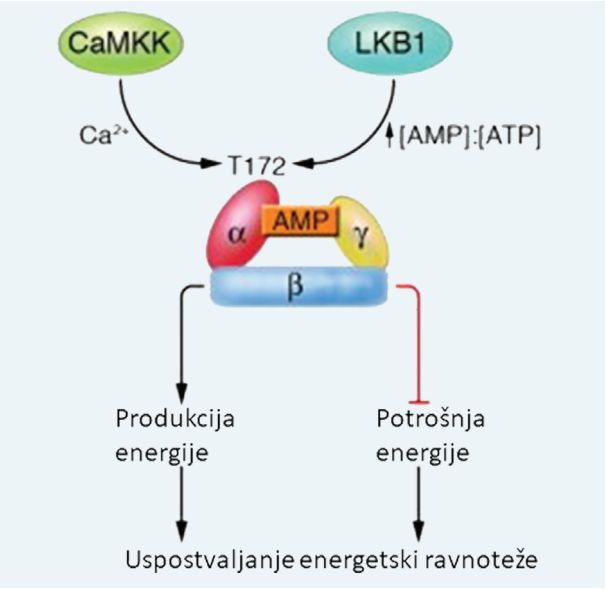


Slika 3.6. Uloga AMPK u kontroli ćelijskog metabolizma

cijacijom autofagije. Iz svega navedenog je jasno da AMPK ima značajnu ulogu u kontroli različitih aspekata ćelijskog metabolizma (23).

Struktura i kontrola aktivnosti AMPK

AMPK je kompleksna heterotrimerna serin/treonin protein kinaza koja je izgrađena iz tri različite subjedinice od kojih je α subjedinica katalitička dok su β i γ subjedinice regulatorne (24). (slika 3.7) Postoje brojne izoforme ovih subjedinica. Tako su kod sisara identifikovane dve izoforme β subjedinice i tri izoforme γ subjedinice. Katalitička α subjedinica sadrži kinazni domen ostataka serina/treonina dok su β i γ subjedinice uključene u regulaciju aktivnosti α subjedinice. U različitim tkivima postoji različita ekspresija ovih subjedinica koja može da utiče na unutarćelijsku lokalizaciju postojećeg AMPK kompleksa. Kontrola aktivnosti AMPK se ostvaruje po-



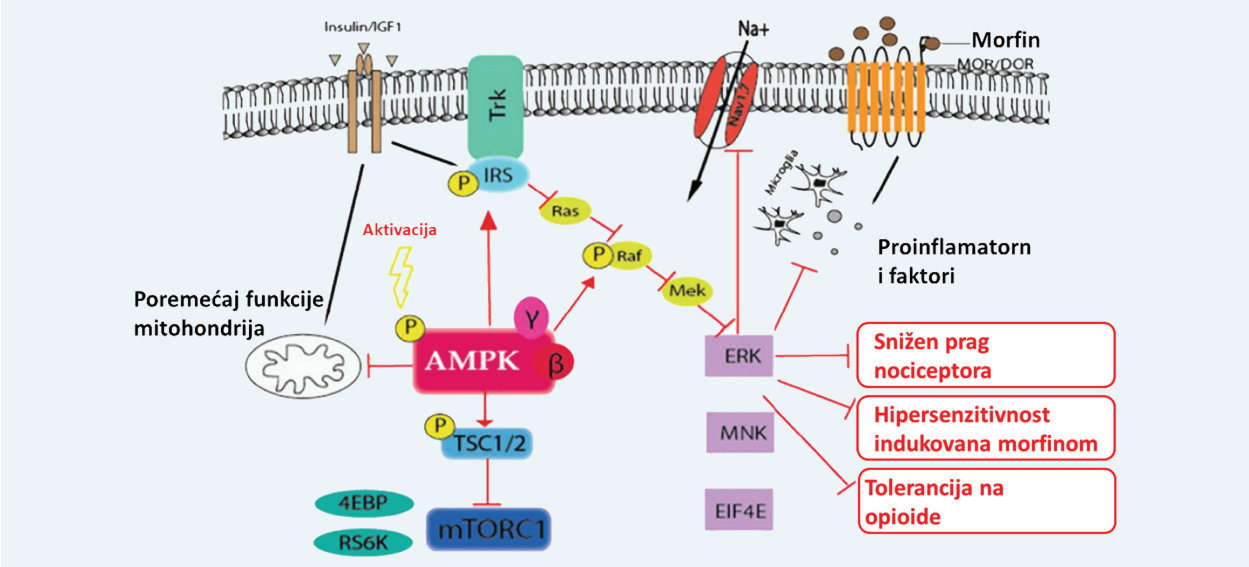
Slika 3.7. Struktura AMPK i kontrola njene aktivnosti

CaMKK- kalcijum kalmodulin zavisna protein kinaza (engl, *Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase kinase β*); LKB1- tumor suprimirajuća kinaza (engl, *tumor suppressor kinase,* ili *liver kinase* B1); T172- Treonin 172

statranslacionom reverzibilnom modifikacijom koja uključuje fosforilaciju, miristoilaciju i acetilaciju kao i alosternom modifikacijom (promena konformacije enzima). Primarni način regulacije aktivnosti AMPK podrazumeva njenu reverzibilnu fosforilaciju (25). Na α i β subjedinici su identifikovana mnoga mesta fosforilacije ali je ključno mesto fosforilacije koje je odgovorno za ushodnu regulaciju AMPK lokalizovano na α subjedinici i to na ostatku treonina 172 (T172). Stepen fosforilacije treonina-172 na α subjedinici je određen delovanjem ushodnih kinaza koje su odgovorne za njegovu fosforilaciju kao što su kalcijum kalmodulin zavisna protein kinaza beta (engl, *Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase kinase* β, CaMKKβ), tumor suprimirajuća kinaza (engl, *tumor suppressor kinase,* ili *liver kinase B1,* LKB1) kao i protein fosfataza čiji je supstrat AMPK (26,27,28). Kada se CaMKKβ aktivira u prisustvu kalcijuma i pod uslovima koji povećavaju nivo unutarćelijskog kalcijuma, povećava se i fosforilacija treonina-172 (24). Sa druge strane LKB1, koja inače promoviše inicijaciju izrastanja aksona tokom polarizacije neurona (29) i reguliše migraciju i diferencijaciju neurona (30), takođe fosforiliše i time aktivira AMPK. Pored fosforilacije, aktivnost AMPK može biti regulisana i alosterno vezivanjem AMP za γ subjedinicu AMPK (31,32) pri čemu stepen alosterne aktivacije AMPK zavisi od prirode izoforme γ subjedinice u sastavu AMPK kompleksa (24,33). Pored alosterne regulacije, ADP i AMP dodatno promovišu fosforilaciju treonina-172 i time doprinose potpunoj aktivaciji AMPK. Mehanizam kojim AMP posreduje u fosforilaciji AMPK nije u potpunosti rasvetljen ali je jasno da vezivanje AMP za kinaze sprečava defosforilaciju kinaze delovanjem različitih fosfataza među kojima je i protein fosfataza 1, 2A i 2C (engl, *protein phosphatase (PP) 1, 2A and 2C*). (23, 24). Na taj način, pored alosterne aktivacije, AMP održava AMPK u fosforilisanom obliku čime ona postiže maksimalnu aktivnost.

ULOGA AMPK U SINTEZI PROTEINA

Aktivacija AMPK aktivira veliki broj unutarćelijskih procesa koji su, najvećim delom, regulisani AMPK zavisnom fosforilacijom ciljnih proteina. Međutim, jedinstvena sposobnost AMPK da vrši negativnu kontrolu mnogih signalnih puteva koji su povezani sa hroničnim bolom definiše ovu kinazu kao potencijalnu metu za endogene regulatorne mehanizme koji mogu smanjiti senzitizaciju nociceptora. Kao što je pomenuto u prethodnom tekstu, kontrola translacije proteina bilo delovanjem mTORC1 ili ERK/MNK/eIF4E, igra ključnu ulogu u senzitizaciji nociceptora posle delovanja stimulusa dok aktivacija AMPK inhibira i mTORC1 i ERK/MNK/eIF4E signalni put zbog čega AMPK predstavlja atraktivnu metu u terapiji hroničnog bola. Tako sinteza proteina može biti inhibirana AMPK zavisnom fosforilacijom a time i inhibicijom mTOR-a kao i MAPK signalnog puta (slika 3.8). AMPK je odgovorna za negativnu kontrolu mTOR aktivacijom



Slika 3.8. Uloga AMPK u kontroli sinteze proteina inhibicijom MAPK

Insulin/IGF- insulin i insulinu sličan faktor rasta (engl, *insulin growth factor*); IRS- supstrat insulinskog receptora (engl, *insulin receptor substrate*); Trk- tirozin kinazni receptor (engl, *receptor tyrosine kinase*); Ras- monomerna GTP-aza; Raf- MAP3 kinaza; MEK- MAP2 kinaza; ERK- MAP kinaza; MAPK- mitogenom aktivirana kinaza; MNK- mitogenom aktivirana intereagujuća kinaza (engl, MAPK-*interacting kinase*); EIF- eukariotski inicijacioni faktori (engl, *eucaryotic initiation factors*); AMPK- AMP aktivirana protein kinaza (engl, *AMP activated protein kinase*); TSC- tuberous sclerosis complex; RS6K- ribozomalna S6 kinaza; 4EBP- vezujući protein za eIF4E (engl, *eIF4 binding protein*)

TSC2 kao i direktnom fosforilacijom mTOR. Pored toga, AMPK takođe fosforiliše IRS1 i Akt na njihovim negativnim regulatornim mestima, što dodatno smanjuje aktivnost mTORC1. Ovo dalje dovodi do značajne inhibicije mTOR i njegovih nishodnih ciljnih proteina koji su direktno uključeni u proces kontrole translacije proteina kao što su vezujući protein za eukariotski faktor inicijacije 4E (4EBP) i S6 kinaza proteina ribozoma (S6K) (34). Sa druge strane, fosforilacija IRS1 i Akt na njihovim negativnim regulatornim mestima, zaustavlja povratnu aktivaciju ERK čime AMPK ostvaruje inhibiciju MAPK signalnog puta a time i ERK. Ova AMPK zavisna inhibicija ERK uključuje AMPK zavisnu fosforilaciju IRS1 kao i istovremenu inhibiciju malog GTP-aza signalnog molekula (Raf) koji povezuje Trk receptor sa ERK kinazom (23,24, 35).

Uzimajući u obzir kompleksnu ulogu AMPK u regulaciji mnogih sinalnih puteva koji su uključeni u mehanizam nastanka hroničnog bola, aktivatori AMPK predstavljaju lekove u terapiji akutnog neuropatskog i post-operativnog bola kao i u prevenciji hroničnog bola, obzirom da ovi lekovi:

A) inhibiraju aktivnost signalnih puteva koji su uključeni u senzitizaciju bola pri čemu ne postoje neželjeni efekti koji bi se mogli očekivati u slučaju primene direktnih inhibitora kinaza pojedinačnih signalnih puteva
B) smanjuju prenos signala pokrenut faktorom rasta neurona (nerve growth factor, NGF) i IL-6 u nociceptorima
C) direktno inhibiraju ekcitabilnost primarnih aferentnih nociceptora inhibicijom ERK-om posredovane fosforilacije Nav1.7.

Farmakološka aktivacija AMPK u ćeliji

Pored mogućnosti da se aktivira delovanjem endogenih adeninskih nukleotida, kao što su ADP i AMP, AMPK se može aktivirati i delovanjem farmakoloških aktivatora.

Farmakološka aktivacija AMPK se može pokrenuti indirektnim i direktnim aktivatorima. Indirektni aktivatori obuhvataju bigvanide (npr metformin, fenformin), tiazolidindione (TZDs) kao što je roziglitazon i jedinjenja biljnog porekla kao što je rezveratrol. Direktni AMPK aktivatori obuhvataju jedinjenja kao što su A-769662, ZMP i OSU-53 (24, 36). Mehanizam kojim indirektni aktivatori ostvaruju aktivaciju AMPK jeste aktivacija CaMKKβ, povećanje unutarćelijske koncentracije AMP ili ADP, ili unutarćelijske koncentracije jona kalcijuma. Metformin koji pripada bigvanidima, kao indirektni aktivator AMPK interferira sa funkcijom mitohondrija tako što inhibira kompleks 1 respiratornog lanca čime kompromituje sintezu ATP. To dovodi do aktivacija LKB1 i posledične fosforilacije i aktivacije AMPK (37). Polifenoli, kojima pripada rezveratrol, svoje efekte mogu ostvariti na sličan način, inhibicijom sinteze ATP-a u mitohondrijama (38, 39). Međutim, i ako postoje dokazi koji ukazuju da polifenoli mogu u neuronima da aktiviraju AMPK preko CaMKKβ, smatra se da ni bigvanidi ni polifenoli nisu potentni aktivatori AMPK (EC50 od najmanje 100 μM u kratkim vremenima inkubacije). Takođe, ova jedinjenja, pored AMPK u ćeliji poseduju i druge ciljne proteine koji su značajni za njihove fiziološke efekte što pored vidoke EC50 vrednosti oganičava njihovu primenu. Sa druge strane, direktni aktivatori AMPK, kao što su A769662 ili ZMP su strukturni analozi AMP. Oni se alosterno vezuju za AMPK i dovode do promene konformacije γ subjedinice čime se sprečava defosforilacija α subjedinice i AMPK održava u aktivnom obliku (2). Eksperimentalnim istraživanjima na AMPK kojoj je genskom manipulacijom isključena γ subjedinica (engl, *specific subunit knockdown*) je potvrđeno da je za delovanje A769662 neophodno prisustvo specifične γ subjedinice (40). Ovakav direktni pristup aktivaciji AMPK delovanjem direktnih pozitivnih alosternih modulatora angažovanjem γ subjedinice, predstavlja potentan i selektivan mehanizam koji omogućava farmakološku manipulaciju AMPK bez potrebe za stimulacijom njenih ushodnih kinaza (41).

Eksperimentalna istraživanja su pokazala da AMPK aktivatori pokazuju povoljan efekat u uslovima indukovanog bola kod postoperativne incizije, postoperativne inflamacije, hemioterapijom indukovane periferne neuropatije i dijabetesne neuropatije. (42)

Svakako, buduća istraživanja u ovoj oblasti će dodatno rasvetliti značaj lokalne translacije proteina i kontrolne mašinerije za sintezu proteina u perifernoj senzitizaciji nociceptora i održavanju hroničnog bola kao i značaj aktivacije AMPK kao novog terapijskog pristupa u terapiji hroničnog bola.

Literatura

1. Voscopoulos C, Lema M. When does acute pain become chronic? British Journal of Anaesthesia, 2010;105 (1):i69-85
2. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. Cell. 2009; 139:267–284
3. Obara I, Géranton SM, Hunt SP. Axonal protein synthesis: a potential target for pain relief? Curr Opin Pharmacol. 2012;12(1):42-8
4. Price TJ, Géranton SM. Translating nociceptor sensitivity: the role of axonal protein synthesis in nociceptor physiology Eur J Neurosci. 2009;29(12):2253-63
5. Costa-Mattioli M, Sossin WS, Klann E, Sonenberg N. Translational control of long-lasting synaptic plasticity and memory. Neuron 2009; 61:10-26

6. Verma P, Chierzi S, Codd AM et al. Axonal protein synthesis and degradation are necessary for efficient growth cone regeneration. J Neurosci 2005; 25:331-342
7. Khoutorsky A, Price TJ. Translational Control Mechanisms in Persistent Pain. Trends Neurosci. 2018;41(2):100-114
8. Kelleher RJ III, Govindarajan A, Tonegawa S. Translational regulatory mechanisms in persistent forms of synaptic plasticity. Neuron 2004;44:59–73
9. Costa- Mattioli M, Gobert D, Harding H et al. Translational control of hippocampal synaptic plasticity and memory by the eIF2alpha kinase GCN2. Nature 2005;436:1166–1173
10. Wang X, Proud CG. The mTOR pathway in the control of protein synthesis. Physiology 2006;21:362-9
11. Wullschleger S., Loewith R. Hall MN. TOR signaling in growth and metabolism, Cell, 2006; 124 (3): 471–484
12. Lisi L, Aceto P, Navarra P, Dello Russo C. mTOR kinase: a possible pharmacological target in the management of chronic pain. Biomed Res Int. 2015;2015:394257
13. Hay N., Sonenberg N., Upstream and downstream of mTOR, Genes Dev., 2004, 18, 1926-1945
14. Inoki K, Zhu T, and Guan KL. TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival. Cell 115: 577–590, 2003
15. Holz MK, Ballif BA, Gygi SP, Blenis J. mTOR and S6K1 mediate assembly of the translation preinitiation complex through dynamic protein interchange and ordered phosphorylation events. Cell. 2005;123(4):569–80
16. Jaworski J, Sheng M. The growing role of mTOR in neuronal development and plasticity. Mol Neurobiol. 2006;34(3):205–19
17. Lutz BM, Nia S, Xiong M, Tao YX, Bekker A. mTOR, a new potential target for chronic pain and opioid-induced tolerance and hyperalgesia Mol Pain. 2015;11:32
18. Xu JT, Zhao JY, Zhao X et al. Opioid receptor-triggered spinal mTORC1 activation contributes to morphine tolerance and hyperalgesia. J Clin Invest. 2014;124(2):592–603
19. Ru-Rong Ji, Robert W, Gereau IV, Marzia Malcangio, and Gary R. Strichartz. MAP kinase and pain Brain Res Rev. 2009; 60(1): 135–148
20. Melemedjian O.K., Khoutorsky A., Sorge R. E. et al., MTORC1 inhibition induces pain via IRS-1-dependent feedback activation of ERK, Pain, 2013; 154 (7): 1080–1091
21. Carracedo A, Ma L, Teruya-Feldstein J et al. Inhibition of mTORC1 leads to MAPK pathway activation through a PI3K-dependent feedback loop in human cancer. J Clin Invest. 2008;118(9):3065-74
22. Price TJ, Das V, Dussor G. Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase (AMPK) Activators For the Prevention, Treatment and Potential Reversal of Pathological Pain. Curr Drug Targets. 2016;17(8):908-20
23. Price TJ, Dussor G. AMPK: An emerging target for modification of injury-induced pain plasticity. Neurosci Lett. 2013;557:9-18
24. Carling D, Thornton C, Woods A, Sanders MJ. AMP-activated protein kinase: new regulation, new roles? Biochem J. 2012;445(1):11-27
25. Stein SC, Woods A, Jones NA, Davison MD, Carling D. The regulation of AMP-activated protein kinase by phosphorylation. Biochem J. 2000; 345(3): 437–443
26. Hawley SA, Pan DA, Mustard KJ et al. Calmodulin-dependent protein kinase kinase-beta is an alternative upstream kinase for AMP-activated protein kinase. Cell Metab. 2005;2(1):9-19
27. Woods A, Dickerson K, Heath R et al. Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase kinase-beta acts upstream of AMP-activated protein kinase in mammalian cells. Cell Metab. 2005;2(1):21-33
28. Woods A, Johnstone SR, Dickerson K et al. LKB1 is the upstream kinase in the AMP-activated protein kinase cascade. Curr Biol. 2003;13(22):2004-8
29. Shelly M, Cancedda L, Heilshorn S, Sumbre G, Poo MM. LKB1/STRAD promotes axon initiation during neuronal polarization. Cell. 2007;129(3):565-77
30. Asada N, Sanada K, Fukada Y. LKB1 regulates neuronal migration and neuronal differentiation in the developing neocortex through centrosomal positioning. J Neurosci. 2007;27(43):11769-75
31. Carling D, Clarke PR, Zammit VA, Hardie DG. Purification and characterization of the AMP-activated protein kinase. Copurification of acetyl-CoA carboxylase kinase and 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase kinase activities. Eur J Biochem. 1989;186(1-2):129-36
32. Cheung PC, Salt IP, Davies SP, Hardie DG, Carling D. Characterization of AMP-activated protein kinase gamma-subunit isoforms and their role in AMP binding. Biochem J. 2000;346:659-69
33. Bijland S, Mancini SJ, Salt IP. Role of AMP-activated protein kinase in adipose tissue metabolism and inflammation Clin Sci (Lond). 2013;124(8):491-507
34. Corradetti MN, Inoki K, Bardeesy N, DePinho RA, Guanb Kun-Liang. Regulation of the TSC pathway by LKB1: evidence of a molecular link between tuberous sclerosis complex and Peutz-Jeghers syndrome Genes Dev. 2004; 18(13): 1533–1538
35. Tillu DV, Melemedjian OK, Asiedu MN et al. Resveratrol engages AMPK to attenuate ERK and mTOR signaling in sensory neurons and inhibits incision-induced acute and chronic pain. Mol Pain. 2012; 8: 5
36. Hawley SA, Ross FA, Chevtzoff C et al. Use of Cells Expressing γ Subunit Variants to Identify Diverse Mechanisms of AMPK Activation. Cell Metab. 2010; 11(6): 554–565
37. Shaw RJ, Lamia KA, Vasquez D et al. The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. Science. 2005;310(5754):1642-6
38. Baur JA, Pearson KJ, Price NL et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. Nature. 2006;444(7117):337-42
39. Dasgupta B, Milbrandt J. Resveratrol stimulates AMP kinase activity in neurons. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104(17):7217-22
40. Cool B, Zinker B, Chiou W et al. Identification and characterization of a small molecule AMPK activator that treats key components of type 2 diabetes and the metabolic syndrome. Cell Metab. 2006;3(6):403-16
41. Asiedu MN, Dussor G, Price TJ. Targeting AMPK for the Alleviation of Pathological Pain. EXS. 2016;107:257-285
42. Price TJ, Das V, Dussor G. Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase (AMPK) Activators For the Prevention, Treatment and Potential Reversal of Pathological Pain.Curr Drug Targets. 2016;17(8):908-20.

4. POGLAVLJE

PLASTICITET POSLE POVREDE PERIFERNOG NERVA, REGENERACIJA I BOL

Silvio R. De Luka, Dejan Nešić

Ozlede perifernog nerva dovode do delimičnog ili potpunog gubitka motornih, senzitivnih i autonomnih funkcija
Lezija perifernog nerva uvek za rezultat ima temeljne i dugotrajne centralne modifikacije i reorganizacije
Uspeh nervne regeneracije i funkcionalne reinervacije ciljnih tkiva zavisi od kapaciteta oštećenih neurona da prežive, kao i da pređu na regenerativni fenotip
Funkcionalna reorganizacija senzornih i motornih sistema posle povrede perifernih neurona je višestepeni proces koji zahvata široku neuronalnu mrežu uključujući kičmenu moždinu, moždano stablo, talamus, kao i kortikalne regije
Hemijske i strukturne promene koje se dešavaju tokom ozlede i nastanka bola uključuju promene receptora i neurotransmitera koje se kreću od fizioloških fenomena kao što je alteracija modulacije bola do senzitizacije centralnih neurona, uključenih u transmisiju nociceptivnih signala

Ozlede perifernog nerva imaju za posledicu delimičan ili potpuni gubitak motornih, senzitivnih i autonomnih funkcija koje se prenose od ozleđenog nerva do denervisanih segmenata tela, usled prekida kontinuiteta aksona, degeneracije nervnih vlakana distalno od lezije i eventualne smrti aksotomizovanih neurona. Ove povrede uzrokuju znatan gubitak funkcije i smanjuju kvalitet života zbog trajno poremećenih senzornih i motornih funkcija, kao i sekundarnih poremećaja, kao što je neuropatski bol (1, 2).

Funkcionalni deficiti uzrokovani povredom nerva mogu se kompenzovati putem, najmanje, tri neuralna mehanizma: 1) reinervacijom denervisanih vlakana putem regeneracije ozleđenih aksona; 2) reinervacijom putem kolateralnih grana neozleđenih aksona u blizini i 3) remodelovanjem neuronskih krugova odgovornih za izgubljenu funkciju. Pa ipak, klinički i eksperimentalni rezultati sugerišu da ovi mehanizmi ne dovode do zadovoljavajućeg funkcionalnog oporavka, posebno posle ozbiljnih povreda. Posle ozlede perifernog nerva, kapacitet prekinutih aksona da se regenerišu i oporave funkcionalne veze, zavisi od uzrasta, oštećenih nerava, mesta i tipa lezije, vrste i kašnjenja hirurške intervencije, kao i odstojanja koje aksoni moraju da premoste do mesta lezije. Uopšteno se smatra da je kod ljudi neurološki oporavak umeren ukoliko je rastojanje od lezije manje od 2 cm, dok je za lezije šire od 4 cm oporavak minimalan ili nepostojeći (3).

Periferni i centralni nervni sistem su funkcionalno integrisani u smislu posledica ozlede nerva: lezija perifernog nerva uvek za rezultat ima temeljne i dugotrajne centralne modifikacije i reorganizacije. Neuronske veze duž nervnog sistema igraju važnu ulogu u regulisanju ekspresije odgovarajućih neuronskih obeležja, uključujući morfologiju, dendritičku i aksonalnu arborizaciju, električne karakteristike membrane i sintezu transmitera i metaboličkih molekula. Plasticitet i reorganizacija spinalnih i moždanih krugova može da dovede do adaptivnih funkcionalnih promena ili, nasuprot, da uzrokuje maladaptivne promene koje uzrokuju pozitivne simptome, kao što su bol, dizestezija, hiperrefleksija i distonija. Nažalost, danas još uvek ne postoje reparatorne tehnike koje mogu da obezbede potpuni oporavak senzorimotornih funkcija odraslog pacijenta posle ozbiljne ozlede nerva.

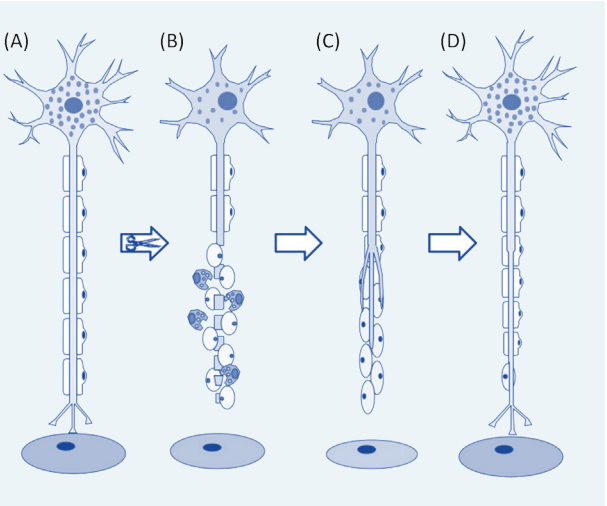
Ćelijske i molekularne osnove regeneracije perifernog nerva

Posle ozlede nerva, aksoni koji se nalaze distalno od mesta lezije strukturno su nepovezani sa telom nervne ćelije, i degenerišu. Takođe, i telo oštećenog neurona prolazi kroz seriju fenotipskih promena, poznatih kao *neuronalna reakcija* i *hromatoliza*. Dok Volerijanova ili Volerova (Wallerian) degeneracija služi da stvori mikrosredinu, distalno od mesta povrede, koja je povoljna za ponovni rast aksona preživelih neurona, neuronalna reakcija predstavlja metaboličke promene koje su neophodne za regeneraciju i rast aksona. Funkcionalni značaj regeneracije je da zameni distalni segment nerva koji je izgubljen tokom degeneracije, dozvoljavajući reinervaciju ciljnog organa i povratak njihovih odgovarajućih funkcija (4).

Nakon povrede perifernog nerva, aksoni i mijelinski omotači distalno od lezije degenerišu procesom Volerijanove degeneracije. Degeneracija, takođe, retrogradno oštećuje i kratak segment proksimalnog dela nerva. Krajnji produkti degeneracije se uklanjaju zajedničkom aktivnošću Švanovih ćelija i infiltriranih makrofaga. Prvi znaci degeneracije primećuju se unutar 24 časa posle ozlede nerva i traju oko 1-2 nedelje. Uklanjanje mijelinskog omotača omogućava odstranjivanje inhibitornih faktora regeneracije koji su povezani sa mijelinom, prevashodno MAG (myelin-associated glycoprotein), u perifernom nervu. Denervisane Švanove ćelije sposobne su, do određenog nivoa, da fagocituju raspadnuti mijelin, međutim privlačenje hematogenih makrofaga je glavni način fagocitoze mijelinskih i aksonskih ostataka. Posle 2-3 dana od ozlede nastaje važna infiltracija makrofaga u oštećeni nerv, privučenih citokinima koje sekretuju reaktivne Švanove ćelije, kao što su monocitni hemoatraktantni protein 1 (MCP-1), leukemijski inhibitorni faktor (LIF) i interleukin 1 (IL-1). Najviši nivo umnožavanja Švanovih ćelija dostiže se trećeg dana po ozledi i održava se tokom 2-3 nedelje kada se njihov broj uveća trostruko (5).

Proksimalno od mesta lezije, nastaje tzv. konus rasta (”regenerativni pupoljci”) indukovan lokalnim faktorima. Ako regenerisani akson dostigne distalni deo nerva, on se produžava unutar endoneurijalne tube uz pomoć Švanovih ćelija i bazalne lamine, stvarajući, na taj način, regenerativnu jedinicu. Materijal za rast aksona obezbeđuje telo nervne ćelije putem aksonskog transporta. Stepen aksonske regeneracije je prilično nizak i dostiže konstantne vrednosti 3-4 dana posle povrede, kada iznosi oko 2-3 mm dnevno. Faktori koji stimulišu i kontrolišu aksonalnu regeneraciju potiču iz brojnih izvora, ali najvažniji su uticaji iz okolne sredine lezije. Funkcionalni značaj regeneracije je da zameni distalni segment nerva koji je izgubljen tokom degeneracije i da reinerviše ciljno tkivo. Pa ipak, regenerativni proces ne uspe da obnovi normalnu strukturu nerva, niti da obezbedi normalnu funkciju, posebno kod ozbiljnih povreda. Posle ozlede i reparacije, prečnik regenerisanog nerva, brzina sprovođenja impulsa i ekscitabilnost ostaju ispod fizioloških vrednosti dugo vremena (6) (slika 4.1).

Faktori koji doprinose lošem dugotrajnom funkcionalnom oporavku posle povrede perifernog nerva uključuju: 1) oštećenje tela nervne ćelije usled aksotomije i retrogradne degeneracije, bez mogućnosti regeneracije; 2) nemogućnost rasta aksona usled lezije nerva ili osnovne bolesti; 3) slaba specifičnost reinervacije regenerisanog aksona, kada je



Slika 4.1. Degeneracija i regeneracija posle ozlede perifernog nerva. A) zdravo nervno vlakno koje održava sinaptički kontakt sa ciljnom ćelijom; B) transekcija vlakna koja dovodi do distalne fragmentacije aksona i mijelinskog omotača. Makrofagi i Švanove ćelije fagocituju razgrađeni material. Nastaje hromatoliza i smanjenje dendritskog grananja; C) Iz proksimalnog dela kreću regenerativni pupoljci; D) akson uspostavlja kontakt sa ciljnom ćelijom. Regenerisani akson je manjeg prečnika i zapaža se veći broj Ranvier-ovih suženja. Neuron obnavlja normalni transmiterski fenotip. Ciljna ćelija delimično atrofira i menja fenotip tokom degeneracije.

ciljni organ reinervisan nervnim vlaknima različite funkcije. Aberantna reinervacija je posebno izražena tokom regeneracije udaljenih delova oštećenog perifernog nerva. Plasticitet centralnih neuronskih veza može kompenzovati funkcionalnost kod slabe specifičnosti, međutim kod ljudi plasticitet ima ograničeni efekat na poremećenu senzornu lokalizaciju ili finu motornu kontrolu, posle ozlede.

NEURONALNO PREŽIVLJAVANJE I REAKCIJA

Uspeh nervne regeneracije i funkcionalne reinervacije ciljnih tkiva zavisi od kapaciteta oštećenih neurona da prežive, kao i da pređu na regenerativni fenotip. Jedna od posledica koja prati transekciju perifernog nerva je i smrt brojnih aksotomisanih neurona. Procenat umrlih senzitivnih neurona zadnjih korenova kičmene moždine posle ozlede n. ischiadicus-a kreće se od 10-30%, pri čemu više stradaju manji nego veći neuroni. Ustanovljeno je da ozbiljna povreda prednjih korenova dovodi do retrogradne ćelijske smrti 50-80% motoneurona tokom par nedelja. Neuronska smrt posle aksotomije zavisi od nekoliko faktora uključujući starost, ozbiljnost povrede i blizinu ozlede telu nervne ćelije. Neuroni kod odraslih pacijenata manje umiru nego nezreli neuroni, dok lezije blizu tela nervne ćelije uzrokuju veći procenat neuronske smrti nego distalne lezije.

Poslednjih godina mnogo pažnje je usmereno na ulogu neurotrofičkih faktora u održavanju i preživljavanju neurona, kao i u obezbeđivanju aksonalne regeneracije posle ozlede nerva. Nakon povrede perifernog nerva, periferni nervni sistem kod odraslih reaguje na taj način što povećava dostupnost neurotrofnih faktora, bilo iz autokrinih ili parakrinih izvora. Do sada je pokazan spektar neurotrofnih faktora koji stimulišu aksonsku regeneraciju i on uključuje faktor rasta neurona (NGF), neurotrofni faktor moždanog porekla (BDGF), neurotrofin-3 (NT-3) i neurotrofin-4/5 (NT-4/5), insulinu slične faktore rasta (IGF-I i IGF-II), cilijarni neurotrofni faktor (CNTF), bazni fibroblastni faktor rasta (FGF-2) i neurotrofni faktor porekla glijalnih ćelija (GDNF)(7).

Neuronalna reakcija i hromatoliza

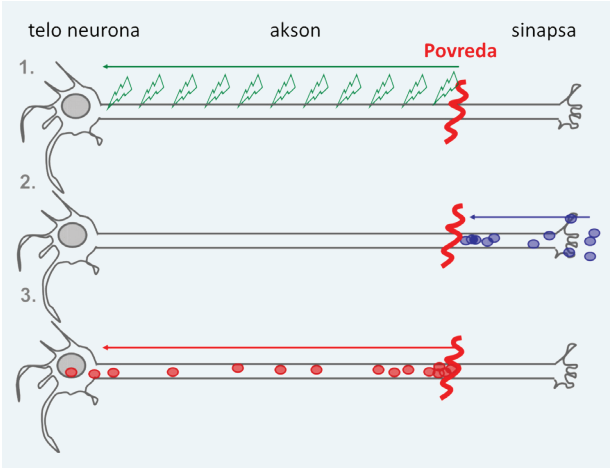
Ako Volerijanova degeneracija služi da obezbedi mikrosredinu distalno od povrede koja je povoljna za ponovni rast aksona preživelih neurona, neuronalna retrogradna reakcija predstavlja metaboličke promene neophodne za regeneraciju.

Najdoslednije morfološke promene u telu neurona posle prekida aksona su disolucija Nislove supstance (hromatoliza), ekscentrično postavljanje jedra, piknoza jedra i retrakcija dendrita. Nestanak upadljivih bazofilnih Nislovih granula je posebno prisutno. Ove granule su grupe ribozoma koje formiraju nizove granuliranog endoplazmatičnog retikuluma, koji se ne vidi posle aksotomije, čime nastaje raspadanje poliribozoma i oslobađanje ribonukleotida u citoplazmu. Intenzitet i trajanje neuronalnog odgovora su prevashodno uslovljeni ozbiljnošću povrede, udaljenosti lezije od tela ćelije, tipom neurona i starošću. Prelazak od hromatolize ka apoptozi podudara se sa akumulacijom metabolički aktivnih mitohondrija u perikarionu i oksidativnim oštećenjem nukleinskih kiselina i proteina u oštećenom neuronu.

Dezorganizacija ribozomalnih klastera povezana je sa povećanom sintezom proteina, što sugeriše da hromatoliza predstavlja morfološke promene u telu oštećenog neurona koje su povezane sa anaboličkim odgovorom. Ovo tumačenje podržavaju i biohemijske promene u aksotomisanom neuronu, koje pokazuju smanjenje DNK represije, povećanje RNK sinteze sa jedarnom RNK koja se prenosi u citoplazmu, kao i povećanje ćelijskog sadržaja proteina. Biohemijske promene nastaju nekoliko sati posle aksotomije i podudaraju se sa ranom hromatolizom. Koncentracija enzima oksidativnog pentoznofosfatnog puta, neophodnih za sintezu RNK, takođe je povećana, dok je sinteza neurotransmitera i citoskeletnih proteina smanjena. Aksotomisani neuroni menjaju se iz stanja "prenosioca" u "regenerativno" stanje, a u temelju tih promena nalaze se značajne izmene genske ekspresije, koje vode do pada sinteze neurotransmitera i povećane sinteze proteina povezanih sa rastom i strukturnih komponenata membrane (8).

GENOTIPSKE I FENOTIPSKE PROMENE KOD AKSOTOMISANIH NEURONA

Neuronalna povreda dovodi do kompleksnog sleda molekularnih odgovora koji igraju važnu ulogu u uspešnoj regeneraciji i eventualnom oporavku funkcije. Kod ozleđenih neurona, brz dolazak signala indukovanih povredom praćen je indukcijom transkriptornih faktora, adhezivnih molekula, proteina povezanih sa rastom i strukturnih komponenti neophodnih za ponovni rast aksona. Ozleda indukuje pražnjenje aksonskih potencijala i prekid normalnog dopremanja retrogradno transportovanih ciljnih faktora (*negativni signali ozlede*), kao i nastanka retrogradnih signala koji putuju od mesta ozlede do tela nervne ćelije (*pozitivni signali ozlede*). Retrogradni transport signala ozlede jedan je od najosnovnijih ćelijskih mehanizama koji omogućava regeneraciju (slika 4.2).



Slika 4.2. Signali iz periferne ozlede. Oštećenje prifernog nerva ima za posledicu snažan regenerativni odgovor. Kondiciona ("uslovljavajuća") povreda podrazumeva određene signalne mehanizme koji regulišu odgovore centralnih u odnosu na ozledu perifernih neurona, što može doprineti njihovim različitim kapacitetima za ponovni rast aksona.

Aksonski signali ozlede

Pozitivni signali. Do sad identifikovani pozitivni signali koji nastaju nakon povrede perifernog nerva predstavljaju funkcionalno različite proteine koji uključuju članove familije MAPK (mitogen-activated protein kinase), citokine i posledične transkriptorne faktore, kao i lokalno nastale importine, glavne regulatore jedarnog transporta.

Poznato je da povreda aksona indukuje lokalnu aktivaciju i retrogradni transport nekoliko MAPK, uključujući Erk, c-Jun N-terminalnu kinazu (JNK) i protein kinazu G. Aktivacija kinaza, posebno JNK i Erk, kao i njihova interakcija sa dinein/dinaktin retrogradnim molekulima neophodni su za regeneraciju. Tokom ovog procesa važno je sprečiti deaktivaciju signala na dugom putu ka telu ćelije. Pokazano je da intermedijerni filament vimentin interaguje sa fosforilisanim Erk1 štiteći ga od defosforilacije putem kalcijum zavisnih prostornih prepreka. Drugi zaštitni mehanizam je deponovanje signalnih molekula u intraluminalne vezikule unutar multivezikularnih tela (npr. aksonalne vezikule). Kombinacija zaštitnih mehanizama protiv fosfataza tokom transporta i aktivacije i retrogradnog transporta MAPK verovatno igra značajnu ulogu u regeneraciji.

Osim MAPK, povreda aksona aktivira nekoliko transkriptornih faktora lokalnim oslobađanjem citokina (LIF – leukemia inhibitory factor, IL-6, CNTF – ciliary neurotrophic factor). Ovaj signal prenosi se JAK-STAT putem, što vodi STAT3 fosforilaciji i translokaciji u jedro. Ustanovljeno je da se STAT3 aktivacija preko Jak2 signalnog puta dešava u neuronima zadnjih korenova kičmene moždine posle perifernih, ali ne i centralnih lezija, što podržava stanovište o značaju STAT3 u neuronalnoj regeneraciji. STAT3 dovodi do ponovnog rasta aksona, a *in vitro* studije su pokazale visok nivo supresora citokinske signalizacije (SOCS3), koji inhibira STAT3, posle ozlede perifernog neurona. Uticaj endogenog SOCS3 na rast aksona u perifernim neuronima moguće da je prilično ograničen, ali verovatno doprinosi odsustvu regeneracije u neuronima centralnog nervnog sistema. Aksonalna translacija putem mRNK važna je za rast aksona tokom razvoja, a zreli neuroni je koriste da bi preneli signale povrede do jedra ozleđenih neurona. Ono što je zajedničko svim pozitivnim signalima ozlede koji su do sada identifikovani jeste retrogradni transport zavistan od mikrotubula (9).

Negativni signali. Jednom kada se neuron poveže sa svojim ciljnim tkivom, signali porekla ciljnog tkiva moraju da suprimiraju rast unutar neurona da bi se omogućio odgovarajući razvoj sinapse. Ova supresija je neophodna da bi se regeneracija nesmetano odvijala. Neurotrofini predstavljaju idealnog kandidata za ovu ulogu, mada njihov značaj kao negativnih signala nije u potpunosti ustanovljen. Potencijalno važan negativni signal ozlede perifernog neurona je TGFβ/SMAD2/SMAD3 signalni put. Posle periferne ozlede nastaje nishodna regulacija SMAD2, što sugeriše da SMAD2 zavisna transkripcija može da ograniči rast aksona u zdravim neuronima, dok se pri ozledi ona inhibira. Transkriptorni faktor ATF-2 brzo suprimira neurone posle ozlede. Slično kao i SMAD2, ATF-2 zavisna transkripcija može da ograniči kapacitet neuronalnog rasta (10).

Električna aktivnost. Tokom regeneracije važnu ulogu igra aktivnost neurona. Presecanje aksona inicira snažnu depolarizaciju koja retrogradno ide do tela nervne ćelije i povećava pražnjenje održavajući depolarizaciju. Ova preterana električna aktivnost uzrokuje snažan ulazak kalcijuma, pođednako u somu i akson. Propagacija ovog odgovora zahteva aktivaciju voltažno zavisnih natrijumskih kanala i neophodna je za regeneraciju, pošto presecanje aksona u prisustvu tetrodotoksina (*blokator natrijumskih kanala*) smanjuje proces regeneracije. Influks kalcijuma je, takođe, važan za regeneraciju *in vitro* i verovatno je posredovana protein kinazama, kao što su ERK ili PKA. Zbog toga električna aktivnost igra značajnu ulogu kao rani signal ozlede, ali je verovatno nedovoljna da inicira regeneraciju neurona u centralnom nervnom sistemu (11).

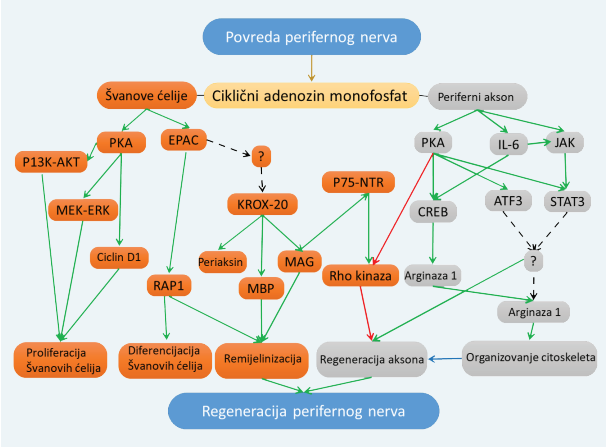
Signalni mehanizmi kod aksona u CNS. Nastanak retrogradnih signala ozlede pokazan je u perifernim neuronima. Međutim, studije su pokazale da oštećenje sočiva aktivira makrofage i stimuliše regeneraciju retinalnih ganglijskih ćelija, procesom koji jako podseća na mehanizme povrede kod neurona dorzalnih korenova. Solubilni faktori koje oslobađaju aktivirani makrofagi, kao što je *onkomodulin*, dovoljni su da dovedu do regeneracije ganglijskih ćelija preko kalcijum/kalmodulin zavisnog puta. Povred sočiva, takođe, uzrokuje ushodnu regulaciju CNTF u retinalnim astrocitima, procesom koji je nezavistan od makrofaga, a dovodi do aktivacije STAT3 u retinalnim ćelijama. Aktivacija STAT3 posredovana citokinima je glavni signalni mehanizam povrede u perifernim neuronima, što sugeriše druge paralele između odgovora centralnih i perifernih neurona na oštećenje. Pa ipak, da bi se razjasnili molekularni faktori koji su odgovorni za slab regenerativni kapacitet neurona u centralnom nervnom sistemu, važno je ustanoviti da li CNS neuroni imaju smanjenu sposobnost da aktiviraju ili prenose signale povrede ili imaju smanjen odgovor na citokine i druge stimuluse koje pokreće ozleda (12).

Somatski signali ozlede

Uloga cAMP. Jedan od proteina koji se aktiviraju signalima ozlede je membranska adenilil ciklaza, koja konvertuje ATP u sekundarni glasnik, cAMP (13). Produkcija cAMP menja fiziologiju neurona – prestaje neurotransmisija, a pokreće se rast putem niza nishodnih efektora. Pokazano je da su efekti cAMP na regeneraciju posredovani podjednako PKA zavisnim i nezavisnim signalnim putem, pre-

ko aktivacije gena za citokin IL-6. Krajnji cilj IL-6 signalnog puta je aktivacija STAT3 koji omogućava retrogradni prenos signala od oštećenog aksona do jedra indukujući gene uključene u preživljavanje neurona i njihovu regeneraciju. Posle ozlede perifernog neurona, Švanove ćelije prolaze kroz seriju ćelijskih promena koje uključuju dediferencijaciju, proliferaciju i njihovu ponovnu diferencijaciju u mijelinski fenotip. Prelazak iz jedne u drugu fazu i nazad, kao i funkcionalnost Švanovih ćelija potpuno je zavistan od cAMP signalnog puta (slika 4.3). Dokazano je da se uloga cAMP u procesu replikacije Švanovih ćelija ostvaruje u interakciji sa receptorima tirozin kinaza. Ova cAMP zavisna regulacija odgovora Švanovih ćelija na povredu je jedinstvena, pošto cAMP deluje i kao mitogen i kao signal diferencijacije. Osim toga, cAMP omogućava izlazak Švanovih ćelija iz ćelijskog ciklusa na taj način što ih transformiše u premijelinizacijski fenotip. Ova kontradiktorna funkcija cAMP kao mitogena i promotora diferencijacije rezultat je dva glavna nishodna efektorska puta – PKA i EPAC (exchange protein activated by cAMP). PKA aktivacija dovodi do dediferencijacije Švanovih ćelija i njihove proliferacije, dok diferencijacija u ćelije koje stvaraju mijelin uključuje EPAC. Farmakološko i nefarmakološko ciljanje cAMP pokazalo se obećavajuće u tretmanu ozlede perifernog neurona. Ovo korišćenje cAMP zavisnih puteva u poboljšanju oporavka perifernih neurona bi dopunilo spoljašnji hirurški tretman koji se koristi u kliničkoj praksi danas, obezbeđujući na taj način više holistički i potencijalno efikasniji terapijski pristup neuroregeneraciji posle periferne ozlede (14).

Transkriptorni faktori. Početak procesa regeneracije zahteva da retrogradni signali sa mesta ozlede izmene transkripciju brojnih gena. Pokazano je da transkriptorni faktori p53, c-Jun, ATF3, CREB, STAT3, NFATs, NFκB, Sox11, SnoN i familija Krüppel-like faktora (KLF) menjaju rast neurita i aksonsku regeneraciju, a mehanizam njihovog dejstva je raznorodan. Tokom razvoja njihova regulacija je u skladu sa obrascem razvojnog rasta aksona. Pored toga, transkriptorni faktori koji stimulišu rast aksona su ushodno regulisani u neuronima koji regenerišu, ali ne i u neuronima kod kojih izostaje regeneracija posle ozlede. Interesantno je da kada su eksprimirani i supresori i inicijatori rasta, dominantnu ulogu imaju supresori. Iz svega ovog, jasno je da je za optimalno unapređenje aksonskog rasta neophodna simultana aktivacija jednih i inhibicija drugih transkriptornih faktora (4).



Slika 4.3. Posle ozlede perifernog nerva, cAMP je uključen u brojne pozitivne (zelena linija), inhibitorne (crvena linija) i još neustanovljene (isprekidana linija) signalne mehanizme koji se odvijaju unutar ozleđenih neurona i okolnih ćelija, a što kulminira regeneracijom perifernog neurona.

Neurotrofini. Neurotrofinski signalni put čini grupa proteina koji su odgovorni za preživljavanje, razvoj i funkciju neurona. Od skora, pokazana je i njihova uloga u procesu regeneracije. Posle ozlede neurona u zadnjim korenovima kičmene moždine dolazi do ushodne regulacije GDNF i jednog od njegovih receptora GFRα1 u oštećenim neuronima (15). Drugi neurotrofni faktor koji doprinosi neuroregeneraciji je FGF-2 (fibroblast growth factor-2) (16). On je pojačano eksprimiran na mestu lezije, kao i u telu nervne ćelije perifernih neurona. Kod transgenih miševa preterana ekspresija FGF-2 dovodi do drastičnog porasta u broju regenerišućih neurona, posle presecanja n. ischiadicus-a (17).

Nažalost, jasna veza između dolaska signala ozlede i aktivacije specifičnih gena još uvek nedostaje. Konačno, direktno poređenje signalnih mehanizama ozlede kod CNS i PNS neurona možda bi moglo da pruži bolji uvid u slab regenerativni kapacitet neurona u centralnom nervnom sistemu. Ta znanja bila bi ključna u našem razumevanju i sledstvenom tretmanu mnogih poremećaja CNS, pošto osim traumatske ozlede aksona, kao posledice lezije kičmene moždine ili moždanog udara, oštećenje aksona prisutno je i u brojnim neurodegenerativnim bolestima, kod kojih aksonalna patologija onemogućava povezivanje tela nervne ćelije i sinapse.

Promene u ekspresiji neuropeptida

Jedna od najvažnijih promena u neuronalnom fenotipu posle aksotomije je nishodna regulacija neurotransmitera i gena koji kodiraju transmiterske protein. Osim toga, nastaje i značajna promena u ekspresiji neuropeptida kod ozleđenih neurona i njihovim projekcijama, kao i u kičmenoj moždini. Primarni senzorni neuroni menjaju svoj fenotip tako da se adaptiraju na novu situaciju supresijom ekscitatornih neurotransmitera, pojačanjem inhi-

bicije i unapređenjem preživljavanja i regenerativnih mehanizama. Supstanca P i CGRP su prisutni u brojnim malim neuronima zadnjih korenova pod normalnim okolnostima. Oni su odgovorni za sinaptičku transmisiju, pored eferentnih efekata na periferiji (vazodilatacija, permeabilitet). Posle aksotomije dolazi do njihove drastične nishodne regulacije, što je posledica prekida transfera NGF do tela neurona. Drugi peptidi, kao što su VIP, peptid histidin-izoleucin, galanin i neuropeptid Y su normalno veoma malo eksprimirani u senzornim neuronima, ali se njihova ekspresija dramatično povećava posle aksotomije. Ove promene predstavljaju deo regenerativnih ili kompenzatornih procesa u zadnjim rogovima posle ozlede perifernog nerva. Pored nabrojanih, holecistokinin (CCK) smanjuje antinociceptivne efekte opioida. Nivoi CCK i njegovih receptora, kao i oslobađanje CCK, pokazuju značajan plasticitet veoma rano posle lezije nerva i inflamacije. Neuropatski bol koji se javlja nakon povrede PNS i CNS ne reaguje dobro na opioide, što se smatra posledicom pojačane aktivnosti endogenog holecistokininskog sistema (7).

Promene jonskih kanala u ozleđenim neuronima

Aksotomija uzrokuje fokalnu akumulaciju anterogradno transportovanih vezikula koje sadrže proteine, uključujući jonske kanale. Neki od njih mogu se inkorporirati u membranu povređenog aksona, povećavajući gustinu kanala i menjajući lokalnu ekscitabilnost. Pokazano je da se voltažno zavisni kanali, posebno Na^+ i K^+, akumuliraju u neuromu koji se formira posle podvezivanja nerva, podjednako na animalnom modelu i u humanoj patologiji (7). Osim toga, aksotomija uzrokuje plastične promene u ekspresiji i drugih jonskih kanala, transđusera i receptora u povređenom neuronu (18).

Promene ekscitabilnosti neurona

Povećanje ekscitabilnosti neurona nakon aksotomije nastaje unutar par nedelja, ali se elektrofiziološke promene razlikuju u zavisnosti od tipa nervnih ćelija, kao i od vrste povrede. Pokazana je i spontana električna aktivnost ozleđenih neurona, no još uvek nije dovoljno jasno da li je električna nestabilnost ograničena samo na povređene nervne ćelije ili se širi i na okolne intaktne neurone, što može doprineti hiperalgeziji.

Aksotomija uzrokuje značajne promene u merljivim elektrofiziološkim parametrima. Tako, mirovni membranski potencijal ostaje nepromenjen nakon ozlede. Međutim, posle stimulacije, dužina i amplituda akcionog potencijala su značajno veće, dok su dužina i amplituda naknadne hiperpolarizacije izrazito smanjene kod povređenih neurona. Poremećaj naknadne hiperpolarizacije brzo se popravlja ukoliko je došlo do regeneracije neurona (19).

Strukturni i sinaptički plasticitet aksotomizovanih neurona

Uporedno sa reakcijom tela neurona na ozledu, nastaje retrakcija dendritskog stabla, kao i smanjenje sinapsi ozleđenih neurona. Ove morfološke promene odgovorne su za funkcionalnu izolaciju povređenih, nefunkcionalnih neurona unutar preostalih neuronskih krugova. Prečnik dendrita, površina membrane i volumena aksotomizovanih neurona smanjuje se za trećinu tokom prva tri meseca od ozlede. Ovo smanjenje posledica je gubitka preterminalnih i terminalnih dendritičkih segmenata. Posle reinervacije ciljnog mišića, ozleđeni neuroni ne dostižu svoj prvobitni broj dendritskih grana, ali se volumen i površina dendritičke membrane normalizuje, prevashodno usled povećanja prečnika dendrita i povećanja broja dendrita po neuronu (20).

Sinaptičko remodelovanje, koje nastaje posle ozlede, posledica je oslobađanja azotnog oksida (NO) koji služi kao signal za inhibiciju stvaranja, kao i za razdvajanje sinapsi (21). Odvajanje sinaptičkih završetaka od membrane neurona teče paralelno sa aktivacijom astrocita i mikroglije. Stepen sniženja i oporavka efikasnosti centralnih sinapsi, posle oštećenja i regeneracije perifernih neurona zavisi delimično od tipa motoneurona; oni koji snabdevaju mišiće za sporije pokrete pokazuju brži i bolji oporavak nego oni odgovorni za brze pokrete. Delimičan oporavak sinaptičke snage može se postići egzogenom aplikacijom neurotrofina. Pokazano je da davanje BDNF, NT-3, NT-4/5, i GDNF može poslužiti kao signal regenerišućim neuronima da modifikuju svoj fenotip i na taj način da povećavaju ili smanjuju sinaptičke kontakte. Takođe je dokazano da neurotrofini indukuju promene u ekspresiji natrijumskih i kalijumskih kanala, kao i glutamatergičkih receptora (22).

Značajne plastične promene u povezivanju i funkciji spinalnih refleksa dešavaju se posle ozlede nervnih ćelija paralelno sa perifernom aksonalnom regeneracijom i reinervacijom ciljnog tkiva. Ove promene mogu imati važne efekte u odnosu na kontrolu pokreta i senzorno procesuiranje, ako ostanu trajne, pogotovo ako je reinervacija nekompletna ili defektna.

Periferna regeneracija, koja nastaje posle ozlede nerva, kao posledicu može da ima pogrešno povezivanje između senzornih receptora i aferentnih vlakana sa neuronima drugog reda zadnjih rogova kičmene moždine, čime se menja somatotopska prezentacija tela na nivou kičmene moždine. Ove promene za

rezultat imaju gubitak ili smanjenje taktilne oštrine i diskriminacije, i leže delom, u osnovi pozitivnih simptoma, kao što su dizestezija i neuropatski bol.

Plastične promene i reorganizacija na kortikalnom i subkortikalnom nivou

Periferna ozleda koja dovodi do uklanjanja senzornih signala iz tela, kao i blokiranja motorne aktivnosti uzrokuje seriju disfunkcija koje se klasično pripisuju promenama u precizno organizovanoj kortikalnoj mapi. Pa ipak, skorašnje studije ukazuju da periferna povreda dovodi do izmene neurona na brojnim subkortikalnim, kao i kortikalnim lokacijama. Funkcionalna reorganizacija senzornih i motornih sistema posle povrede perifernih neurona je višestepeni proces koji zahvata široku neuronalnu mrežu uključujući kičmenu moždinu, moždano stablo, talamus, kao i kortikalne regije direktno ili indirektno uključene u procese narušenih funkcija. Godinama se smatralo da plastična reorganizacija struktura sledi istu putanju kao i fiziološki tok aktivnosti – tj. odozdo na gore za senzitivne puteve i odozgo na dole za motorne puteve. Međutim, nedavna istraživanja su ukazala na mnogo kompleksniju sliku, kod koje oba lokalna neuronska kruga i kompleksne mreže između kortikalnih i subkortikalnih struktura mogu da utiču na stepen remodelovanja.

Reorganizacija somatosenzornog korteksa. Plasticitet somatosenzornog korteksa ima za posledicu prekid ili modifikaciju dolazne periferne senzorne aktivnosti. Ozleda perifernog nerva šake, na primer, uzrokuje gubitak evocirane aktivnosti u pripadajućoj kortikalnoj mapi, kao odgovor na stimulaciju kože iznad mesta povređenog nerva. Nedugo potom, ista regija postaje osetljiva na ulazne signale koji potiču iz drugih delova tela koji imaju susednu kortikalnu prezentaciju. Rezultat ovog procesa je smanjenje veličine kortikalnog polja koje je lišeno originalnih ulaznih impulsa, kao i njegovo preuzimanje od najbližih susednih regija za procesuiranje informacija koje se prenose putem intaktnih struktura. U početku, receptivna polja reorganizovanog korteksa su velika, sa jedva primetnom somatotopijom. Međutim, tokom vremena, receptivna polja postaju manja, a nova somatotopija, koja predstavlja susedne nedenervisane delove, se pojavljuje i stabilizuje. Veličina i vremensko trajanje kortikalne reorganizacije posle transekcije nerva izgleda da više zavisi od inervacionog obrasca nerva, nego od veličine denervisane kože ili centralnih kortikalnih regija. U suštini, periferna deaferencijacija koja pogađa veliku površinu senzitivnog korteksa ima za posledicu dug period neaktivnosti pre nego što se pokrenu mehanizmi plastičnosti (23).

Reorganizacija motornog korteksa. Ozleda perifernog nerva blokira tok izlaznih signala od motornog korteksa do denervisanog mišića i tako za posledicu ima paralizu. Osim toga, kortikalne reprezentacije odgovarajućeg denervisanog mišića postaju u početku neme, tako da njihova električna stimulacija ne uspeva da izazove mišićnu aktivnost. Međutim, par sati kasnije, stimulacija iste regije uzrokuje mišićnu aktivnost mišića čija se kortikalna prezentacija nalazi u neposrednoj blizini prezentacije denervisanog mišića. Slični rezultati dobijeni su posle amputacije podlaktice, kada je došlo do dramatičnog povećanja reprezentacije ramena, čak do stepena da je ona (prezentacija ramena) preklopila susednu prezentaciju mišića podlaktice. Ova istraživanja ukazuju da je obrazac kortikalne reorganizacije, posle ozlede perifernog nerva, takav da nastaje trajna ili reverzibilna inaktivacija određenih regija motorne kore, a što je posledica uvećanja određenih kortikalnih reprezentacija mišića koji su u neposrednoj blizini oštećenog nerva. Ove promene odvijaju se istovremeno sa smanjenjem ili potpunim nestankom motornih mapa u celosti denervisanih mišića (24).

Osim ovih promena, pokazano je da nastaju opsežni funkcionalni plasticiteti koji se prenose između dve hemisfere, pri čemu nisu zavisni od korpusa kalozuma (corpus callosum), već od grananja centralnih aksona. Ipsi- i kontralateralni interhemisferični plasticitet pokazan je posle opsežnih moždanih udara. Interesantno je da kortikalna reorganizacija posle amputacije ekstremiteta može biti reverzibilan proces, ako je otkinuti deo tela reimplantiran i osposobljen za funkciju. Jedna studija se bazirala na treniranju osoba sa akutnom i hroničnom amputacijom šake da koriste mioelektričnu protezu. Pokazano je da svakodnevna upotreba može da spreči smanjenje motornih i somatosenzornih kortikalnih prezentacija šake, kao i proširenje nedeaferentovanih okolnih regija, kao što su usne ili lice. Pored toga, ovo očuvanje originalne šeme kortikalnih reprezentacija bilo je u negativnoj korelaciji sa prisustvom i težinom fantomskog bola (25).

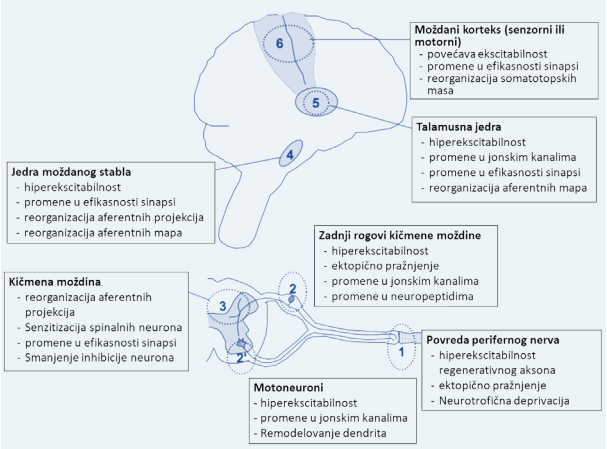
Reorganizacija na subkortikalnom nivou. Periferne ozlede uzrokuju brze molekularne, funkcionalne i strukturne promene, podjednako na kortikalnom i subkortikalnom nivou. Nedavno poređenje intenziteta ovih promena pokazuje da su inicijalne subkortikalne promene opsežnije nego kortikalne, kao i da tokom vremena stepen ove reorganizacije poprima drugačiju ravnotežu, kada se poredi korteks i subkortikalne strukture (26). Krajnji rezultat ozlede perifernog nerva je istovremeno pokretanje čitave kaskade funkcionalnih promena, kao i početak procesa reorganizacije na čitavom putu, od perifernog neuro-

na do korteksa. Strukturne promene počinju degeneracijom centralnih aksona i završetaka perifernih senzitivnih neurona, i nastavljaju se transsinaptički indukujući strukturnu atrofiju i degeneraciju na nivou kičmene moždine, moždanog stabla, talamusa i, vrlo verovatno, korteksa. Smatra se da što je ozleda na višem nivou nervne osovine, da je, takođe, i stepen funkcionalnog plasticiteta veći (27).

Različite studije sugerišu usmerenost procesa reorganizacije, koji se prvo dešava na mestu ozlede da bi se kasnije preneo preko projekcija na hijerarhijski više strukture. Tako, ekstenzivna kortikalna reorganizacija zavisi od sličnih procesa u subkortikalnim strukturama, što je preduslov za odvijanje kortikalnih promena. Međutim, subkortikalni plasticitet mogao bi da bude, bar jednim delom, uslovljen kortiko-subkortikalnim projekcijama. Pod fiziološkim uslovima, takva kortikotalamička povratna aktivnost služi da specifično pojača jezgo talamičkih neurona koji su uključeni u primanje senzitivnih informacija, putem inhibicije okolnih struktura.

Plasticitet CNS - zaključak

Ozleda perifernog neurona i njene posledice – prevashodno senzorna deaferencijacija i motorna deeferencijacija – uzrokuju dramatičnu reorganizaciju u strukturama duž nervne osovine. Ove promene sastoje se u smanjenju ekscitabilnosti, metabolizma i površinskih produžetaka diskonektovanih centralnih struktura, sa kompenzatornim povećanjem susednih reprezentacija (slika 4.4). Plastična reorganizacija koja se dešava posle periferne ozlede koristi normalne fiziološke karakteristike nervnog sistema da bi modifikovala efikasnost i stepen povezanosti, i na taj način utiče na široku neuralnu mrežu, međusobno, povezanih struktura putem ushodnih i nishodnih projekcija. Ove promene su reverzibilne pod



Slika 4.4. Šematski prikaz dominantnih plastičnih promena koje nastaju posle ozlede nerva na različitim nivoima somatskog senzorimotornog nervnog sistema.

uslovom da se ponovo uspostave smisleni obrasci aktivnosti koji se prenose putem regenerisanih perifernih aferentnih ili eferentnih puteva. Međutim, kada je regeneracija nerva onemogućena ili kada nastane pogrešno povezivanje regenerisanih aksona sa ciljnim tkivom, plasticitet centralnih veza ima ograničeni efekat i, čak, može biti štetan za oporavak finih senzornih procesa i motorne kontrole.

Neuroplasticitet i bol

Nedavne studije neuroplasticiteta pokazale su da je bol povezan sa čitavim nizom funkcionalnih, anatomskih i hemijskih promena koje se dešavaju na različitim nivoima nervnog sistema. Najintrigantniji i najdramatičniji primer funkcionalnih promena je reorganizacija koja se odvija na kortikalnom nivou, posebno posle opsežne trauma nervnog sistema, kao što je amputacija ekstremiteta ili povreda kičmene moždine. U tim situacijama, pokazano je da regije kortikalnog homunkulusa, koje normalno reaguju na signale koji potiču iz denervisanog dela tela, mogu biti aktivirane stimulusima koji pod fiziološkim uslovima aktiviraju okolne regije senzitivnog korteksa. Ovakva reorganizacija ima veliki značaj u medicini bola (28). Iako je direktna uzročnost nedovoljno jasna, reorganizacija je snažno povezana sa prisustvom bola. Zbog toga bi neuroplasticitet mogli da posmatramo kao pokušaj nervnog sistema da se adaptira na povredu u pozitivnom smislu. Nažalost, u slučaju bola, neuroplasticitet je maladaptivna promena.

Hemijske i strukturne promene koje se dešavaju tokom ozlede i nastanka bola uključuju promene receptora i neurotransmitera koje se kreću od fizioloških fenomena kao što je alteracija modulacije bola do senzitizacije centralnih neurona, uključenih u transmisiju nociceptivnih signala (29). Ove promene pojačavaju signale koji nastaju u ozleđenom tkivu i mogu povećati intenzitet bola. Studije koje se bave složenošću procesa bola, uključujući neuroplasticitet, pokazuju da iskustvo bola podrazumeva spektar patofizioloških procesa. To znači da se najbolji uspeh u tretmanu bola postiže kada se procena i terapija bola usmeravaju na sve te različite faktore. Primera radi, tretman kontinuiranog bola donjeg dela leđa podrazumeva ne samo da se ustanovi koje strukture doprinose nastanku bola, već, takođe, koji psihološki faktori mogu da menjaju odgovor nervnog sistema i pojačaju dolazne signale.

Iako ozlede nervnog sistema, kao što je povreda kičmene moždine, mogu da uzrokuju izmenu struktura koje su izuzetno otporne na bilo koju vrstu promene, neuroplasticitet kao odgovor na nociceptivne ulazne signale ne pokazuje toliki stepen otpora. Klinički, to je pokazano kod velikog broja ljudi sa

osteoartritisom kuka, kod kojih je došlo do smanjenja osećaja bola posle kompletne zamene kuka, bez obzira koliko je intenzivan bol bio ili dugo trajao. Ustanovljeno je da ljudi koji trpe bol usled osteoartritisa kuka imaju neuroplastične promene, koje uključuju smanjenje volumena sive mase u pojedinim regijama mozga. Još važnije, ove promene nestaju posle hirurške zamene kuka, kao i osećaj bola. To sugeriše da je neuroplasticitet zavisan od bola, a ne obrnuto (30).

Nadu u bolji tretman bola, takođe, daju i rezultati istraživanja koja nam daju značajno bolji uvid u psihološke faktore koji leže u osnovi bola. Savremena tumačenja bola izlaze iz okvira starog dualističkog stava kod koga je uzrok bola ili realan ili psihološki. Kognitivni i emocionalni procesi snažno utiču na moždane, kao i puteve u kičmenoj moždini koji su direktno uključeni u izmenjeni odgovor puta za bol. Na taj način, psihološki faktori utiču na neuroplasticitet i tako direktno modifikuju iskustvo bola.

Uloga volje i misaonih procesa u izmeni neuroplastičnih promena dodatno osnažuju ulogu psiholoških intervencija u tretmanu bola, ne samo kao način suočavanja sa bolom, već kao važnu i efikasnu opciju za ublažavanje bola. Uspešna terapija bola se zbog toga oslanja na razumno korišćenje tretmana, što je duže moguće, koji smanjuju dolazne signale sa periferije, kao i na široki spektar farmakoloških, fizičkih i psiholoških pristupa za koje je poznato da modifikuju centralne procese bola i smanjuju bol.

SKRAĆENICE:

MAG – mijelinu pridruženi glikoprotein
MCP 1 – monocitni hemoatraktantni protein 1
LIF – leukemijski inhibitorni faktor
IL-1 – interleukin 1
NGF – faktor rasta neurona
BDGF – neurotrofni faktor moždanog porekla
NT-3 – neurotrofin-3
NT-4/5 – neurotrofin 4/5
IGF – insulinu sličan faktor rasta
CNTF – cilijarni neurotrofni faktor
FGF-2 – bazni fibroblastni faktor rasta-2
GDNF – neurotrofni faktor porekla glijalnih ćelija
MAPK – mitogen aktivirajuća protein kinaza
Erk – ekstracelularnim signalom regulisana kinaza
JNK – c-Jun N-terminalna kinaza
JAK-STAT – Janus kinaza – signalni transđuser i aktivator transkripcije proteinski put
SOCS – supresor citokinske signalizacije
TGFβ – transformišući faktor rasta beta
SMAD – intracelularni proteini koji prenose ekstraćelijski signal od TGFβ liganda do jedra
PKA – protein kinaza A
EPAC – protein razmene aktiviran od strane cAMP
CGRP – peptid srodan kalcitoninu
VIP – vazoaktivni intestinalni peptid

Literatura

1. Jaquet JB, Luijsterburg AJ, Kalmijn S, Kuypers PD, Hofman A, Hovius SE. Median, ulnar and combined median.ulnar nerve injuries: functional outcome and return to productivity. J Trauma 2001 51:687-692.
2. Rosberg HE, Carlsson KS, Dahlin LB. Prospective study of patients with injuries to the hand and forearm: costs, function and general health. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 2005 39:360-369.
3. Reyes O, Sosa I, Kuffler DP. Promoting neurological recovery following a traumatic peripheral nerve injury. P R Health Sci J 2005 2:215-223.
4. Moore DL, Goldberg JL. Multiple transcription factor families regulate axon growth and regeneration. Develop Neurobiol 2011 71:1186-2012.
5. Karanth S, Yang G, Yeh J, Richardson PM. Nature of signals that initiate the immune response during Wallerian degeneration of peripheral nerves. Exp Neurol 2006 202:161-166.
6. Willis D, Li KW, Zheng JQ, Smit AB, Kelly TK, Merianda TT, Sylvester J, van Minnen J, Twiss JL. Differential transport and local translocation of cytoskeletal, injury-response and neurodegeneration protein mRNAs in axons. J Neurosci 2005 25:778-791.
7. Navarro X, Meritxell Vivó, Valero-Cabré A. Neural plasticity after peripheral nerve injury and regeneration. Prog Neurobiol 2007 82:163-201.
8. McIlwain DL, Hoke VB. The role of the cytoskeleton in cell body enlargement, increased nuclear eccentricity and chromatolysis in axotomized spinal motor neurons. BMC Neurosci 2005 6:19.
9. Twiss Jl, van Minnen J. New insights into neuronal regeneration: the role of axonal protein synthesis in pathfinding and axonal extension. J Neurotrauma 2006 23:295-308.
10. Abe N, Cavalli V. Nerve injury signalling. Curr Opin Neurobiol 2008 18(3):276-283.
11. Udina E, Furey M, Busch S, Silver J, Gordon T, Fouad K. Electrical stimulation of intact peripheral sensory axons in rats promotes outgrowth of their central projections. Exp Neurol 2008 210:238-27.
12. Yin Y, Henzl MT, Lorber B, Nakazawa T, Thomas TT, Jiang F, Langer R, Benowitz LI. Oncomodulin is a macrophage-derived signal for axon regeneration in retinal ganglion cells. Nat Neurosci 2006 9:843-852.
13. Hannila SS, Filbin MT. The role of cyclic AMP signaling in promoting axonal regeneration after spinal cord injury. Exp Neurol 2008 209:321-332.
14. Knott EP, Assi M, Pearse DD. Cyclic AMP signaling: a molecular determinant of peripheral nerve regeneration. Biomed Res Int 2014 2014:651625.
15. Mills CD, Allchorne AJ, Griffin RS, Woolf CJ, Costigan M. GDNF selectively promotes regeneration of injury-primed sensory neurons in the lesioned spinal cord. Mol Cell Neurosci 2007 36:185-194.
16. Grothe C, Nikkhah G. The role of basic fibroblast growth factor in peripheral nerve regeneration. Anat Embryol (Berl) 2001 204:171-177.
17. Jungnickel J, Haase K, Konitzer J, Timmer M, Grothe C. Faster nerve regeneration after sciatic nerve injury in mice over-expressing basic fibroblast growth factor. J Neurobiol 2006 66:940-948.
18. Hipólito L, Fakira AK, Cabañero D, Blandón R, Carlton SM, Morón JA, Melyan Z. In vivo activation of the SK channel in the spinal cord reduces the NMDA receptor antagonist dose needed to produce antinociception in an inflammatory pain model. Pain 2015 156(5):89-858.
19. Ma C, Shu Y, Zheng Z, Chen Z, Zao H, Greenquist KW, White FA, LaMotte RH. Similar electrophysiological changes in axotomized and neighbouring intact dorsal root ganglion neurons. J Neurophysiol 2003 89:1588-1602.
20. Geuna S, Fornaro M, Raimondo S, Giacobini-Robecchi MG. Plasticity and regeneration in the peripheral nervous system. Ital J Anat Embryol 2010 115(1/2):91-94.

21. Sunico CR, Portillo F, Gonzalez-Forero D, Moreno-Lopez B. Nitric-oxide-directed synaptic remodeling in the adult mammal CNS. 2005 25:1448-1458.
22. Lessmann V, GottmannK, Malcangio M. Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. Prog Neurobiol 2003 69(5):341-374.
23. Kim SK, Nabekura J. Rapid synaptic remodeling in the adult somatosensory cortex following peripheral nerve injury and its association with neuropathic pain. J Neurosci 2011 31(14):5477-5482.
24. Kim BG, Dai HN, McAlee M, Vicini S, Bregman BS. Remoding of synaptic structures in the motor cortex following spinal cord injury. Exp Neurol 2006 198(2):401-415.
25. Pundik S, McCabe JP, Hrovat K, Fredrickson AE, Tatsuoka C, Feng IJ, Daly JJ. Recovery of post stroke proximal arm function, driven by complex neuroplastic bilateral brain activation patterns and predicted by baseline motor dysfunction severity. Front Hum Neurosci 2015 22(9):394.
26. Nudo RJ. Recovery after brain injury: mechanisms and principles. Front Hum Neurosci 2013 7:887.
27. Silver J, Schwab ME, Popovich PG. Central nervous system regenerative failure: role of oligodendrocytes, astrocytes and microglia. Cold Spring Harb Perspect Biol 2014 7(3):a020602.
28. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. J Pain 2009 10(9):895-926.
29. Siefert F, Malhofner C. Functional and structural imaging of pain-induced neuroplasticity. Curr Opin Anaesthesiol 2011 24:515-523.
30. Price DD, Verne GN, Schwartz JM. Plasticity in brain processing and modulation of pain. Prog Brain Res 2006 157:333-352.

5. POGLAVLJE

ANIMALNI MODELI ZA ISPITIVANJE BOLA

Silvio R. De Luka, Dejan Nešić

Ogledne životinje za ispitivanje bola su najčešće korišćeni modeli u oblasti nocicepcije, uz striktno poštovanje svih etičkih standarda
- nociceptivni stimulusi mogu biti: električni, termički, mehanički i hemijski
- najčešće korišćeni testovi su kratkotrajni stimulusi, po tipu "faznog bola"
- "tonički bol" kao tip dugotrajne stimulacije koristi hemijske algogene supstance
- ispitivanje perifernog neuropatskog bola podrazumeva ozledu perifernog nerva ili indukovanje periferne neuropatije putem eksperimentalnih modela hroničnih bolesti
- animalni modeli za ispitivanje nocicepcije nose čitav niz ograničenja, ali uprkos tome oni ostaju neophodni u ispitivanju patofizioloških mehanizama i identifikovanju novih terapijskih agenasa u lečenju bola

Studije bola kod svesnih životinja pokreću čitav niz etičkih, filozofskih i tehničkih problema. Etički standardi se podrazumevaju u radu sa životinjama i naglašavaju kako naučne, tako i moralne razloge kojih se moramo pridržavati. Filozofske nedoumice posledica su problema da bol ne možemo direktno ispitivati, već registrovati odgovor na nociceptivne stimuluse. Tip nociceptivnih stimulusa (električni, termalni, mehanički ili hemijski) koji se koristi u raznim animalnim modelima bola pokazuju da nijedan nije idealan, iako, možda, hemijski stimulusi uzrokuju poremećaje koji su najsličniji akutnom kliničkom bolu. Posmatrane reakcije su skoro uvek motorni odgovori, u rasponu od spinalnih refleksa do kompleksnih oblika ponašanja. Slabosti modela uključuju: 1) kod većine testova odgovori se javljaju oko nociceptivnog praga, dok je klinički bol uvek mnogo ozbiljniji; 2) razlike u mehanizmu izazivanja bolnih draži kod zdravog i inflamiranog tkiva; i 3) problemi u postizanju praga odgovora na stimuluse, koji postepeno rastu po intenzitetu. Iako je neuralna osnova većine korišćenih testova nedovoljno jasna, njihovo korišćenje je od velike koristi, ako se bol posmatra kao deo, a ne izdvojeni parametar, homeostaznih mehanizama.

Etički problemi

Kao i sa svim biomedicinskim istraživanjima koja uključuju životinje, studije bola suočavaju se sa etičkim problemima na dva nivoa (1). Uopšteno, istraživači treba da slede preporuke etičkih komiteta u svojim ustanovama, kao i međunarodnih naučnih bordova, da bi se obezbedio propisani nivo fiziološkog blagostanja životinja. Ako su životinje u lošem ili u stanju stresa, u kom su neurovegetativne reakcije prenaglašene, jasno je da naučna zapažanja neće biti validna s fiziološke tačke gledišta. Tako da se ne radi samo o moralnim, već i o naučnim razlozima zbog čega se moraju slediti određena pravila.

Drugi nivo specifičan je za same studije bola i on je obrađen u vidu preporuka međunarodne asocijacije za studije bola (IASP)(2).

- eksperimenti su nezamenljivi, ako na taj način postižemo bolje razumevanje mehanizama bola
- **životinje treba posmatrati ne kao objekat, već kao živa bića sa osećajima**
- iako je cilj pojedinih eksperimenata pokušaj reprodukcije hroničnih bolnih sindroma na životinjskom modelu, eksperimentalni protokoli treba da minimiziraju ili izbegnu bol (iako ovo *a priori* zvuči paradoksalno, studije nocicepcije mogu da se sprovode bez izazivanja bola)
- eksperimenti koji se izvode na svesnim životinjama moraju prethodno da budu odobreni i mora se pokazati jasna korist od njihovog izvođenja
- do god je moguće, istraživač mora testirati bolne stimuluse na sebi i u tu svrhu primenjivati neinvazivne stimuluse
- istraživač mora pažljivo beležiti sve bihejvioralne i fiziološke promene na životinjama i opisati ih u radu
- kao i u drugim oblastima neuronauka, korišćenje životinja paralizovanih putem blokatora neuromuskularne transmisije, mora podrazumevati primenu opšte anestezije ili odgovarajuće hirurške procedure koja eliminiše senzornu svest
- dužina eksperimenta mora biti što je moguće kraća, a broj životinja sveden na minimum.

Bihejvioralni modeli nocicepcije

Idealno, bihejvioralni model za ispitivanje nocicepcije kod životinja treba da poseduje sledeće karakteristike:

Specifičnost. 1) Stimulus mora da bude bolan ("ulazna specifičnost"). Iako se ovo podrazumeva, nije uvek lako potvrditi da je cilj dostignut. Na primer, pojava fleksionog refleksa ne znači nužno da je stimulus nociceptivan ili da je u pitanju nociceptivni refleks fleksije, što može da uzrokuje pogrešne interpretacije ogleda. 2) Mora biti jasno omogućeno u datom bihejvioralnom modelu razlikovanje odgovora na nociceptivni stimulus od odgovora na nenociceptivni stimulus. Drugim rečima, kvantifikovani odgovor mora biti isključivo ili prvenstveno pokrenut nociceptivnim stimulusima ("izlazna specifičnost"). U tom smislu, mora se imati na umu da neki urođeni ili stečeni obrasci ponašanja mogu biti pokrenuti i neprijatnim stimulusima koji nisu nociceptivni/bolni.

Senzitivnost. 3) Mora biti moguće kvantifikovati odgovor i porediti ga sa intenzitetom stimulusa u razumnom opsegu (od praga bola do praga tolerancije bola). Odnosno, kvantifikovani odgovor mora biti odgovarajući za dati tip stimulusa i "monotono" (linearno) povezan sa njegovim intenzitetom. 4) Model mora biti osetljiv na manipulacije (posebno farmakološke), koje bi redukovale nociceptivno ponašanje na specifičan način. Senzitivan test mora da pokaže efekte za različite klase antinociceptivnih agenasa u dozama koje su poredive sa onima koje se koriste za analgeziju u humanoj populaciji.

Opravdanost. 5) Model mora da dopusti razlikovanje nespecifičnih bihejvioralnih promena (npr. pokretljivost i pažnja) od onih koje je pokrenuo sam nociceptivni stimulus. Drugim rečima, posmatrani odgovor ne sme biti "zagađen" simultanim smetnjama koje se odnose na druge funkcije.

Pouzdanost. 6) Konzistentnost rezultata mora biti postignuta prilikom retestiranja životinje sa identičnim testom ili ekvivalentnom formom testa. U tom smislu, ponovljena primena stimulusa ne sme uzrokovati oštećenje.

Reproducibilnost. 7) Rezultati dobijeni testom moraju biti izvodljivi ne samo unutar iste laboratorije, već, takođe, u različitim laboratorijama.

Pošto nijedan nociceptivni test ne zadovoljava sve kriterijume, izbor testa predstavlja svojevrsni kompromis (3).

Upotreba kratkotrajnih stimulusa ("fazni bol")

Ovo su najčešće korišćeni testovi. Uopšteno, oni 1) podrazumevaju kratak period stimulacije, 2) pretežno somatsku, nego visceralnu stimulaciju, 3) uključuju merenje praga, 4) obično određuju vreme odgovora (*response time*) na stimulus čiji se intenzitet progresivno povećava, pretpostavljajući da je reakciono vreme direktno povezano s pragom, 5) stimulišu minimalnu površinu, uz dva važna izuzetka – test na toploj ploči i električnoj rešetki, gde su sve četiri šape i rep stimulisani istovremeno, i 6) mogu se klasifikovati po prirodi stimulusa na termalne, mehaničke i električne.

Testovi bazirani na korišćenju toplotnih stimulusa

Kod ovih testova, uvek je koža stimulisana. Oni ne uključuju visceralna ili muskuloskeletna tkiva. Pa ipak, važno je upamtiti da toplota zračenjem, takođe, stimuliše termoreceptore i tako, posledično, primena pojačanog termalnog stimulusa ima za rezultat organizovani i neizmenjeni sled aktivacije termoreceptora, potom termoreceptora plus nociceptora, zatim samih nociceptora i, konačno, nociceptora i receptora za "paradoksalnu hladnoću". U praksi, životinja se brzo povlači od stimulusa i, na taj način, dešava se samo prvi korak. Izvor nociceptivne stimulacije može biti udaljen od mete (npr. lampa) ili u direktnom kontaktu sa kožom (4). Toplota zračenjem predstavlja relativno selektivni stimulus za nociceptore i ima prednost nad drugim načinima termalne stimulacije zato što ne uzrokuje taktilne stimulacije.

1a – test uklanjanja repa korišćenjem toplote zračenjem. Primena toplote zračenjem repa, provocira životinju da povuče rep brzim, žustrim pokretima. Meri se reakciono vreme pokreta. Ono se određuje od trenutka aplikacije izvora toplote.Obično iznosi od 2 do 10s (najčešće od 2 do 4s), mada može biti i duže. Produženje reakcionog vremena interpretira se kao analgetska aktivnost. Savetuje se da se vreme ekspozicije ne produžava više od 10 do 20s, pošto mogu da nastanu opekotine. Prednost ove metode je njena jednostavnost i mala termalna varijabilnost pod kontrolisanim uslovima, što obezbeđuje dobru pouzdanost merenja reakcionog vremena. Reakciono vreme pokreta repa varira u zavisnosti od intenziteta toplote. Ako je temperatura viša, reakciono vreme je kraće, a pokreti brži i intenzivniji. Podjednako, ukoliko je izložena veća površina tela životinje, reakciono vreme se produžava. Takođe, vreme se produžava ako se stimulus primenjuje na distalne delove repa, iako je put aferentnog signala duži. Takođe, paradoksalno, farmakološki efekti zavise od dela repa koji se stimuliše. Pokazano je da je test osetljiviji na morfin, ako su stimulisani distalni delovi u odnosu na proksimalne, dok srednji deo

repa daje srednje reakciono vreme. Do danas nije ponuđeno zadovoljavajuće objašnjenje ovog fenomena. Moguće je da toplota brže "stiže" do nociceptora na vrhu repa gde je koža tanja. Kod testa uklanjanja repa dolazi do habituacije, tj. do smanjenja odgovora posle repetitivne stimulacije. Habituacija raste skraćenjem interstimulusnog intervala i sa intenzitetom stimulusa. Fenomen habituacije je, uopšteno, prisutan kod refleksa koji nastaju pobuđivanjem mijelinizovanih vlakana i registruju se elektrofiziološki. S farmakološke strane, test je veoma efikasan za ustanovljavanje aktivnosti opioidnih analgetika (ne i delimičnih opioidnih agonista). U tom smislu, test je dovoljan za pretpostavljene analgetske efekte kod ljudi (5).

1b – test uklanjanja repa korišćenjem imerzije repa. Korišćenje imerzije (potapanje) repa je varijanta prethodnog testa. Najočiglednija razlika je u tome što je izložena površina repa veća. Potapanje repa u toplu vodu dovodi do žustrog pokreta repa i, ponekad, grčenja celog tela. Ponovo se određuje reakciono vreme. Poneki istraživači koriste hladnu umesto tople vode.

Test je, u suštini, potpuno različit od prethodnog, pošto imerzija repa u vrelu tečnost dovodi do linearnog porasta temperature veoma brzo, što nije slučaj sa izlaganjem toploti zračenjem. Glavni značaj ovog testa leži u mogućnosti primene različitih temperatura. Tako, niže temperature se mogu koristiti da se ispitaju efekti blažih analgetika. Takođe, u tu svrhu može se koristiti potapanje u kadu u kojoj temperatura postepeno raste (6).

2 – test povlačenja šape. Prednost ovog testa je što ne uključuje organe termoregulacije kod pacova i miševa, tj. rep. Osetljivost se može poboljšati smanjenjem varijacija bazalne temperature kože. Takođe, mogu se izučavati hiperalgezijski efekti koji su posledica inflamacije (toplota zračenjem se aplikuje na šapu pod zapaljenjem). Još jedna prednost testa je što se primenjuje na plantarni deo šape životinje koja se slobodno kreće. Prethodne studije su pokazale da ukoliko je rast temperature brz (6.5 °C/s), reakciono vreme povlačenja šape je kraće, a temperatura kože dostiže visoke vrednosti, što sugeriše aktivaciju Aδ vlakana. Nasuprot tome, ukoliko je porast postepen (1 °C/s), reakciono vreme je duže, porast temperature kože sporiji, a aktiviraju se samo C vlakna. Morfin je mnogo efikasniji kod sporijeg nego kod bržeg porasta temperature (7).

3 – test na toploj ploči. Pacov ili miš se stavi u cilindrični prostor koji je otvoren na jednom kraju, sa podom od metalne ploče koja se zagreva električnom strujom ili vrijućom vodom. Ploča zagrejana do konstantne temperature proizvodi dve bihejvioralne komponente koje se mogu meriti u smislu njihovog reakcionog vremena – lizanje šape i skakanje. Smatra se da su oba odgovora integrisana supraspinalno. Što se tiče analgetskih supstanci, na lizanje šape utiču samo opioidi. S druge strane, reakciono vreme skakanja produžavaju podjednako manje snažni analgetici (npr. acetilsalicilna kiselina ili paracetamol), pogotovo ako je temperatura ploče 50 °C ili niža, ili ako je porast temperature postepen i linearan (npr. sa 43 °C na 52 °C brzinom od 2.5 °C/s). Specifičnost i senzitivnost testa može se povećati merenjem reakcionog vremena prve pobuđene aktivnosti, bez obzira da li je u pitanju lizanje šape ili skakanje, ili sniženjem temperature.

Ponašanje je relativno stereotipno kod miša, ali kompleksnije kod pacova, koji njuška, liže prednje i zadnje šape, uspravlja se, stoji na zadnjim nogama, prestaje da se liže po telu... Ovo ponašanje označava se kao "haotični odbrambeni pokreti". Zbog postojanja toliko različitih oblika ponašanja, teško ih je sve uočiti i zabeležiti. Dodatno, vrlo brzo dolazi do učenja testa, što za rezultat ima progresivno skraćenje reakcionog vremena skakanja, praćeno gubitkom lizanja. Tako životinja pri prvom testiranju liže šape, a potom skače, da bi tokom potonjih testiranja skoro odmah skakala (uz mnogo kraće reakciono vreme) bez prethodnog lizanja šapa (8).

4 – test korišćenja hladnih stimulusa. Hladnoća se veoma retko koristi za testiranje akutnog bola. S druge strane, veoma često se testira hladna alodinija kod animalnih modela neuropatija. Tehnika je veoma jednostavna – potapanje repa ili ekstremiteta u hladnu vodu ili stavljanje životinje na hladnu površinu. Kao i u prethodnim testovima, meri se reakciono vreme (9).

Testovi bazirani na korišćenju mehaničkih stimulusa

Uobičajena mesta za primenu nociceptivnih mehaničkih stimulusa su zadnje šape i rep. Testovi koji su koristili konstantni pritisak progresivno se napuštaju u korist onih sa postepenim povećanjem pritiska.

U toku testa postepeno povećanje pritiska se aplikuje na određenu regiju zadnje šape i, ređe, na rep. Šapa ili rep se stavi između ravnih površina i putem sistema zupčanika postepeno se povećava pritisak na ekstremitet ili rep. Ovakav uređaj omogućava povećanje pritiska do trenutka prekida testa kada se postigne prag. Merljivi parametar je prag (masa u gramima) za pojavu određenog tipa ponašanja. Kada se pritisak povećava, može se jasno uočiti refleksno povlačenje šape, složeniji pokreti putem kojih životinja pokušava da oslobodi zarobljeni ekstremitet, neka vrsta borbe i, konačno, vokalna reakcija (10).

Ako je prva od ovih reakcija nesumnjivo pravi spinalni refleks, poslednje dve jasno uključuju supraspinalne strukture. Ovaj tip mehaničke stimulacije ima određeni broj mana – 1) nekada je teško tačno odrediti intenzitet stimulusa, 2) ponavljanje mehaničkog stimulusa može dovesti do smanjenja ili, nasuprot, povećanja senzititvnosti stimulisanog dela tela, što u drugom slučaju nosi rizik izmene tkiva inflamatornom reakcijom koja može dovesti u pitanje pouzdanost ponovljenog testa, 3) potreba da se primenjuje relativno visok pritisak, što objašnjava relativno mali broj supstanci koje mogu umanjiti efekte testa, i 4) nezanemarljiv nivo varijabilnosti odgovora.

Povećanje osetljivosti testa postiže se poređenjem praga između zdrave i inflamirane šape. Inflamacija se postiže subkutanom injekcijom krotonovog ulja, pivskog kvasca ili, najčešće, karaginina. Iako se osetljivost testa poboljšala, specifičnost se pogoršala zbog dva različita farmakološka efekta – analgetskog i antiinflamatornog – koja lako mogu uneti konfuziju. Prevazilaženje ovog problema postiže se primenom nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) – oni su neaktivni kao analgetici, ali povećavaju prag vokalizacije kada se pritisak primeni na inflamiranu šapu (3).

Testovi bazirani na korišćenju električnih stimulusa

Električna stimulacija repa – električne stimulacije čiji se intenzitet postepeno povećava mogu se aplikovati putem subkutanih elektroda koje su postavljene u rep pacova ili miša. Kada se takve postepeno pojačavajuće električne stimulacije primenjuju, mogu se uočiti refleksni pokreti repa, vokalizacija u trenutku stimulacije i, konačno, vokalizacija koja traje i posle perioda stimulacije. Ovi odgovori su organizovani na hijerarhijskoj osnovi i zavise od različitih nivoa integracije nociceptivnih signala u centralnom nervnom sistemu: kičmene moždine, moždanog stabla i talamusa/rinencefalona (deo životinjskog mozga povezan sa mirisnim senzacijama). Poslednje strukture pokazuju afektivne i motivacione aspekte bolnog ponašanja. Osetljivost praga na morfin povećava se sa nivoom integracije: refleks < vokalizacija tokom stimulacije < prolongirana vokalizacija. Različit efekat na različite bihejvioralne odgovore sugeriše različito mesto aktivnosti koje je organizovano hijerarhijski (5).

Upotreba dugotrajnih stimulusa (”tonički bol”)

Bazično, ovi testovi podrazumevaju korišćenje iritirajućih, algogenih hemijskih supstanci kao nociceptivni stimulus. Oni se razlikuju od velike većine drugih testova po tome što ne određuju nociceptivni prag, već uključuju kvantitativni pristup posmatranom ponašanju posle primene stimulusa čiji intenzitet varira u vremenu. Ovo se može posmatrati kao model toničkog bola. Pa ipak, ovi testovi nisu model za hronični bol zato što njihovo trajanje nije duže od nekoliko desetina minuta.

Osnovni tip bihejvioralnih testova koji se baziraju na ovim stimulusima je korišćenje intradermalnih ili intraperitonealnih injekcija. Intraarterijalna ili intradentalna aplikacija bradikinina je ređa, iako se od skora koristi intrakapsularna (mandibularna) injekcija algogenih supstanci u farmakološkim studijama bola kod nebihejvioralnih modela anesteziranih životinja. Postoje i bihejvioralni testovi koji koriste intrakapsularnu administraciju uratnih kristala ili karaginin, ali oni prevashodno ispituju model hroničnog inflamatornog bola.

Intradermalne injekcije

Najčešće korišćena supstanca za intradermalnu primenu je formalin (“formalinski test”). Termin formalin obično podrazumeva upotrebu 37% rastvora formaldehida. Ređe se koristi hipertoni rastvor NaCl, EDTA, kapsaicina i pčelinjeg otrova.

Rastvor formalina (od 0,5 do 15%) se ubrizga u dorzalnu površinu prednje šape pacova što uzrokuje bolno ponašanje koje se može procenjivati na skali od četiri nivoa, u odnosu na držanje: 0 – normalno držanje; 1 – šapa sa ubrizganim formalinom ostaje na tlu, ali ne pridržava životinju; 2 – šapa sa formalinom je vidljivo podignuta; i 3 – životinja liže, gricka ili trese bolnu šapu. Odgovor se izražava kao kontinuitet određenog ponašanja u jedinici vremena ili u odgovarajućim vremenskim intervalima. Test se može primenjivati na miševima, mačkama i majmunima. Merljivi parametar može biti broj lizanja ili trzaja šape u jedinici vremena ili kumulativno vreme koje životinja provodi grickajući/ližući šapu. Ovo specifično ponašanje koje je rezultat injekcije formalina, može se snimiti kamerom koja je priključena na računar i na taj način mogu se identifikovati, analizirati i odvojiti efekti farmakološke supstance od antinociceptivnih efekata. Ovaj test je prilagođen za korišćenje u trigeminalnoj regiji (11).

Test grčenja (intraperitonealna aplikacija iritanasa)

Intraperitonealna primena agenasa koji ozbiljno nadražuju serozne membrane dovodi do stereotipnog ponašanja kod miša i pacova, što se manifestuje abdominalnim kontrakcijama, pokretima celog tela, uvrtanju dorzoabdominalnih mišića, smanjenjem motorne aktivnosti i gubitkom motorne koor-

dinacije. Uopšteno, meri se pojava i broj abdominalnih grčeva u jedinici vremena od trenutka aplikacije algogene supstance. Ovakvo ponašanje je refleksno i može biti pokazatelj visceralnog bola; mada bi bilo mudrije zvati ga – peritoneovisceralni bol. I zaista, s obzirom da parijetalni peritoneum prima i somatsku inervaciju, moguće je da bol nije potpuno visceralne prirode. Svejedno, bol je verovarno sličan onom koji je rezultat peritonitisa. Nažalost, frekvencija grčeva opada spontano s vremenom do tolikog nivoa da je nemoguće proceniti dužinu delovanja analgetika na pojedinačnoj životinji. Pored toga, broj grčeva podložan je velikim varijacijama (12).

Stimulacija šupljih organa

Pored testova za peritonealnu ili visceralnu nocicepciju, postoje i testovi koji se baziraju na aplikaciji algogenih supstanci direktno u šuplje organe i kao takvi se mogu smatrati modelom za pravi visceralni bol. Na primer, administracija formalina u debelo crevo pacova uzrokuje kompleksni bifazni tip "bolnog ponašanja" – u prvoj fazi telo se isteže i kontrahuje, bilo na boku ili celo telo, dok se u drugoj fazi životinja liže ili gricka po abdomenu. Brojni modeli su razvijeni za posmatranje žučnih kolika, gde je primećeno refleksno ili kompleksno ponašanje posle intravezikalne aplikacije kapsaicina ili kapsaicinu sličnih supstanci. Nedavno je razvijen i model za inflamatorni intrauterini bol, kada se pacovu intrauterino ubrizga ulje slačice što dovodi do specifičnog obrasca ponašanja.

Verovatno je najprirodniji štetni visceralni stimulus onaj koji je nastao širenjem šupljih organa. U ovom kontekstu, najčešće korišćen model podrazumeva kolorektalnu distenziju kod pacova putem balona. Korišćenje ovog stimulusa uzrokuje izbegavajuće ponašanje, kao i refleksnu aktivnost koja se može zabeležiti elektromiografski iz abdominalnih organa. On, takođe, uzrokuje značajan vegetativni odgovor, koji kod budne životinje dovodi do rasta arterijskog pritiska i tahikardije. U nekim modelima, abdominalni refleksi se registruju kao povećanje intraabdominalnog pritiska, pre nego putem EMG (13).

Kada se razmatraju animalni modeli za ispitivanje bola, neophodno je uzeti u obzir teorijski okvir u kome je moguće smestiti te modele. Važno je imati na umu da bol svakako nije rezultat funkcionisanja jednog, visoko izolovanog, individualizovanog sistema. Mehanizam bola podrazumeva skup podsistema – senzornih, motornih, vegetativnih, emocionalnih, motivacionih – tako da ga, zbog svoje prirode, naučni, reducionistički pristup, ne može studirati u celini. Kao posledica toga, rezultat, kakav god on bio, može se sagledati tačno samo kada se posmatra u svom celovitom kontekstu. Samo prihvatanjem ovog preduslova, bazična i klinička istraživanja mogu ostvariti smislen dijalog.

Animalni modeli neuropatskog bola usled povrede nerva

Hronični neuropatski bol je čest simptom povrede nervnog sistema koji pogađa somatosenzorni sistem i njegova patofiziologija je zavisna od aktivacije i dezinhibicije nociceptivnih neurona. Njega karakteriše spontani bol, dizestezija/parestezija, kao i hipersenzitivnost na normalne nebolne (alodinija) i bolne (hiperalgezija) mehaničke i termalne stimuluse. Bihejvioralni poremećaji, kao što su depresija, insomnija i promene socijalnog ponašanja, takođe su u komorbiditetu sa promenama senzibiliteta. Direktna procena spontanog bola kod životinja nije moguća. Umesto toga, čuvanje i podizanje šape, šepanje, prekomerno češkanje i griženje, promene u eksplorativnom ponašanju, držanje tela i autotomija (sposobnost nekih životinja da osakate same sebe u slučaju životne opasnosti) mogu biti indikatori prisustva spontanog bola (14). Osim toga, evocirani bol (alodinija i termalna hiperalgezija) na termalne ili mehaničke stimuluse mogu se posmatrati u animalnim modelima, iako nisu detektabilni kod svih modela.

Modeli centralnog bola

U literaturi je opisan veliki broj modela centralnog bola, koji se većinom baziraju na povredi kičmene moždine (PKM). Dizestezija je glavna promena kod obolelih sa PKM, zajedno sa drugim fizičkim manifestacijama (15). Česte sekvele traumatske ili ishemijske PKM su i spontani i evocirani bol. Animalni modeli PKM uključuju ispuštanje tereta, kompresiju kičmene moždine, drobljenje kičmene moždine, fotohemijski indukovane povrede, ozlede ekscitatornim neurotoksinima i spinalna hemisekcija.

Model ispuštanja tereta ili kontuzije. Ovaj model je najstariji i najčešće korišćeni model PKM, iako se u poslednje vreme nešto ređe primenjuje. PKM se izaziva ispuštanjem tereta na hirurški izolovanu dorzalnu stranu KM u nivou torakalno lumbalne regije. Kao posledica nastaje teška paraplegija i razvoj potpune segmentne nekroze. Zbog bolje kontrole stepena PKM, od nedavno se vrše modifikacije ovog modela.

Model fotohemijske PKM. Fotohemijski model koristi intravenski aplikovanu fotosenzitirajuću boju, eritrozin B, koja, posle ekscitacije laserom argonskim jonima, uzrokuje okluziju krvnog suda i posledično parenhimatozno tkivno oštećenje na endotelu krvnih sudova kičmene moždine. Posle ovog

ishemičnog događaja, na ispitivanoj životinji uočava se autotomija, mehanička i hladna alodinija, kao i hiperalgezija.

Ekscitotoksična PKM. Značajne neurohemijske promene nastaju neposredno posle PKM. Intraspinalna injekcija nekih od tih materija mogu uzrokovati abnormalan bol koji podražava bol indukovan PKM kod ljudi. Najbolje proučen model ekscitotoksične PKM nastaje ubrizgavanjem kuiskualinske kiseline, agoniste AMPA, kainatskih i metabotropnih glutamatergičkih receptora (16). Intraspinalna injekcija ove kiseline dovodi do nastanka dugotrajnog spontanog bola (prekomerno češkanje), mehaničke alodinije i termalne hiperalgezije kod pacova. Pokazalo se da kuiskualinska kiselina može da indukuje gubitak neurona u specifičnim regijama sive mase kičmene moždine, uz poštedu površinske lamine neurona zadnjih rogova. Ubrizgavanjem različitih doza u različitim nivoima, može se kontrolisati neuronalni gubitak, kao i ponašanje uzrokovano bolnim senzacijama. Osim kuiskualinske kiseline, intraspinalno ili intratekalno ubrizgavanje drugih materija (glutamat, NMDA, kainična kiselina, dinorfin A, serotonin, triptamin) može da izazove bol povezan sa oštećenjem kičmene moždine.

Model ozlede perifernog nerva

Periferni neuropatski bol je kompleksni sindrom koji je posledica oštećenja perifernog nervnog sistema usled traume, kompresije, dejstva neurotoksina, infekcije, imunskih i metaboličkih bolesti, tumora, hipovitaminoza i drugih faktora. Razvijen je veliki broj animalnih modela koji simuliraju stanje periferne neuropatije u humanoj populaciji, od kojih se većina bazira na procedurama na ili blizu bedrenog živca (*n. ischiadicus*). Metode se razlikuju u lokalizaciji i obliku povrede. Ozlede uključuju transekciju, labavo ili čvrsto podvezivanje, krioneurolizu, gnječenje (*crush*), perineuralno zapaljenje i tumorsku invaziju:

- neuroma model
- model hronične konstrikcijske povrede (Bennett-ov model)
- model delimične ligacije n. ischiadicus-a (Seltzer-ov model)
- model podvezivanja spinalnih nerava na nivou L5/L6
- ligacija L5 spinalnog nerva
- model krioneurolize n. ischiadicus-a
- model resekcije donjeg kaudalnog stabla (između S3 i S)
- model inflamatornog neuritisa n. ischiadicus-a

Modeli hronične konstrikcijske povrede, delimične ligacije n. ischiadicus-a i podvezivanja spinalnih nerava na nivou L5/L6 mogu se izvoditi i na miševima i predstavljaju tri najčešće korišćena modela periferne neuropatije. Poređenje ovih modela prikazano je na tabeli 5.1.

Modeli perifernih neuropatija indukovanih bolestima

Kod ljudi su diabetes mellitus (DM) i herper zoster dve bolesti sa čestim sekvelama u vidu neuropatskog bola. U zapadnoj civilizaciji DM je vodeći uzrok neuropatije, gde je ona ustanovljena kod 66% dijabetičnih bolesnika. Herpes zoster se karakteriše veoma bolnim osipom. Neki bolesnici pate od posherpetične neuralgije posle akutnog napada bolesti, što može potrajati godinama, u nekim slučajevima i ceo život.

Model postherpetične neuropatije. Herpes zoster je uzrokovan reaktivacijom primarne infekcije varičela-zoster virusom. Ova postherpetična neuralgija se karakteriše prisustvom spontanih i evociranih bolnih simptoma. Model se zasniva na latentnoj infekciji varičela-zoster virusom, najčešće pacova (17). Studije su pokazale perzistentnu alodiniju i

Tabela 5.1. Poređenje tri modela perifernog neuropatskog bola

MODEL	Spontani bol	Autotomija	Mehanička alodinija	Hladna alodinija	Termalna hiperalgezija	Mehanička hiperalgezija	Bilateralna manifestacija
HKP	+++	+	+	+++	+	+	±
DLNI	++	±	++	++	+	+	+
PSN	+	–	+++	+	+	+	+

HKP – model hronične konstrikcijske povrede; DLNI – model delimične ligacije n. ischiadicus-a; PSN – model podvezivanja spinalnih nerava; nastanak bola za sva tri modela je unutar nekoliko sati do 1 dan. Bol traje nekoliko nedelja, ali može da varira u različitim studijama i među modelima

+++ - najjače; ++ - umereno; + - slabo; ± - prisutan, ali slab; – - odsutan

hiperalgeziju kod inficiranih pacova, koja se javlja isključivo ipsilateralno, ne i kontralateralno, na zadnjoj šapi.

Model dijabetesnog neuropatskog bola. Postoji nekoliko animalnih modela DM: insulin deficijentni BB (BioBreeding) pacovi, NOD (non-obese diabetic) miševi, insulin rezistentni ob/ob i db/db miševi, mongolski džerbil i hemijski indukovani modeli. Najčešće korišćen model za izučavanje bola je streptozocinom indukovani model dijabetesne neuropatije. Streptozocin ubija ćelije koje sekretuju insulin. Kod pacova, jedna intraperitonealna injekcija streptozocina indukuje dugotrajnu termalnu i mehaničku hiperalgeziju, kao i hladnu i termalnu alodiniju (18).

Modeli kancerskog bola

Bol je uobičajeni simptom kod obolelih od karcinoma i javlja se kod 30-50% obolelih na aktivnom tretmanu solidnih tumora i kod 70-90% onih sa uznapredovalom bolešću (18). Poboljšanje dijagnostičkih i terapijskih metoda povećavaju stopu preživljavanja i dužinu života obolelih, dok s druge strane kancerski bol postaje sve veći problem koji ozbiljno remeti kvalitet života. Postojeći tretman se primarno bazira na empirijskom kliničkom iskusvtu sa nepotpunim uspehom. Kancerski bol može biti uzrokovan infiltracijom tumora ili kompresijom nerva, pleksusa, korenova, imunoreaktivnim i pronociceptivnim supstancama koje oslobađa tumor, ili je posledica terapije (hemoterapije, zračenja ili hirurške intervencije). Do sada je razvijeno nekoliko animalnih modela kancerskog bola, pri čemu svi imaju određena ograničenja.

Model hemoterapijom indukovana periferna neuropatija. Periferna neuropatija i supresija kostne srži su dva najčešća i najozbiljnija neželjena efekta hemoterapije i vrlo često, ograničavajući faktori za postizanje efektivnih doza. Neurotoksičnost je posebno problematična za vinka alkaloide, jedinjenja platine i taksole, iako su i drugi hemoterapeutici sposobni da indukuju neuropatiju. Ovaj tip neuropatije može se nastaviti i po prestanku terapije (tzv. kotrljanje, "coasting"). Kada se ubrizgaju životinjama, ova hemijska jedinjenja takođe indukuju neuropatije koje služe za izučavanje uzroka, prevencije i tretmana neurotoksičnosti.

- model vinkristinom indukovana periferna neuropatija (dovodi do mehaničke hiperalgezije i alodinije, kao i termalne hipoalgezije kod pacova)
- model taksolom indukovana periferna neuropatija (uzrokuje dizesteziju šaka i stopala, alodiniju i termalnu hiperalgeziju)
- model cisplatinom indukovana periferna neuropatija (nastaje mehanička alodinija i hiperalgezija)

Model kancerskog invazionog bola. Modeli povrede perifernog nerva i neuritisa mogu se koristiti u simulaciji oštećenja perifernog nerva uzrokovanog tumorskom invazijom. Međutim, razvijen je i model kojim se direktnije izučava kompresija i infiltracija perifernih nerava od strane tumora. Kada se Meth A sarkoma ćelije implantiraju oko n. ischiadicus-a kod BALB/c miševa, ove životinje razviju znake alodinije i termalne hiperalgezije tokom postepenog rasta tumora i kompresije nerva. Osim toga, vidljivi su i znaci spontanog bola (podizanje šape). Kod ovog modela prednost je što dovodi do postepenog, ali i progresivnog oštećenja nerva (19).

Modeli bola kod tumora kostiju. Bol koji nastaje kod tumora kostiju je jedan od najčešćih kancerskih bolova. Tumori kostiju mogu biti primarni ili metastatski iz tumora dojke, prostate, jajnika i pluća. Bol se obično opisuje kao duboki sa žarenjem i probadanjem. Do sada su najbolje opisana tri modela, ali je velika verovatnoća da će se u narednim godinama razviti i drugi modeli (20).

- model bola kod tumora femura kod miša (ubrizgavaju se NCTC2472 ćelije osteolitičkog mišjeg sarkoma)
- model bola kod tumora kalkaneusa (ubrizgava se isti tip ćelija kao kod prethodnog modela, ali u predeo kalkaneusa)
- model bola kod tumora tibije kod pacova (izaziva se ubrizgavanjem MRMT-1 ćelija karcinoma mlečnih žlezda pacova)

Studije koje koriste animalne modele, pogotovo one koje blisko simuliraju određena bolna stanja, su značajno unapredile naša znanja o bolu i mehanizmima njegovog nastanka. I u narednim godinama, skoro je izvesno da će biti sve više dobro razvijenih animalnih modela. Podatke od različitih modela treba interpretirati u kontekstu specifičnog modela bola. Iako može postojati zajednički mehanizam u mnogim stanjima hroničnog bola, različiti modeli imaju i svoje specifične mehanizme nastanka bola. U kliničkim situacijama, s druge strane, različiti bolni sindromi mogu se registrovati kod bolesnika sa veoma sličnim povredama ili oboljenjima.

Iako se najveći broj modela hroničnog bola koji se izaziva kod pacova može reprodukovati kod miševa, različite životinjske vrste imaju potpuno drugačiji odgovor na istu povredu ili bolest. Takođe, starost i različita vrsta mogu značajno uticati na re-

zultat ispitivanja, tako da se ovi parametri, kao i komercijalni izvor životinja moraju obavezno uzeti u obzir prilikom poređenja rezultata različitih studija.

Istraživači bi trebalo da budu svesni ograničenja koje ovi animalni modeli nose sa sobom. Jedno od njih je nepouzdanost predviđanja kliničkog uspeha u primeni novih terapeutika, kao i slaba korelacija sa humanim bolom u smislu dominantnih simptoma i vremenskog trajanja. Takođe, neophodno je ustanoviti i afektivne bihejvioralne odgovore pored refleksnog povlačenja od mehaničkih i termalnih stimulusa. Pa ipak, uprkos ovim ograničenjima, animalni modeli ostaju neophodni u ispitivanju patofizioloških mehanizama i identifikovanju novih terapijskih agenasa u lečenju bola.

Literatura

1. Jaggi AS, Jain V, Singh N. Animal models of neuropathic pain. Fund Clin Pharmacol 2009 25(2011):1-28.
2. Guide for the care and use of laboratory animals (8th edition). Committee for the update of the guide for the care and use of laboratory animals. The National academies press, Washington DC, 2011.
3. Le Bars D, Gozariu M, Cadden SW. Animal models of nociception. Pharmacol Rev 2001 53:597-652.
4. Lavich TR, Cordeiro RSB, Silva PMR, Martins MA. A novel hot-plate test sensitive to hyperalgesic stimuli and non-opioid analgesics. Braz J Med Biol Res 2005 38(3):445-451.
5. Milind P, Monu Y. Laboratory models for screening analgetics. Internat Res J Pharm 2013 4(1):15-19.
6. Zhou Q, Bao Y, Zhang X, Zeng L, Wang L, Wang J, Jiang W. Optimal interval for hot water immersion tail-flick test in rats. Acta Neuropsychiatr 2014 26(4):218-222.
7. Bradman MJ, Ferrini F, Salio C, Merighi A. Practical mechanical threshold estimation in rodents using von Frey hairs/Semmes-Weinstein monofilaments: Towards a rational method. J Neurosci Methods 2015 255:92-103.
8. Casarrubea M, Sorbera F, Santangelo A, Crescimanno G. The effects of diazepam on the behavioral structure of the rat's response to pain in the hot-plate test: anxiolysis vs. pain modulation. Neuropharmacol 2012 63(2):310-321.
9. Davis KD, Pope GE. Noxious cold evokes multiple sensations with distinct time courses. Pain 2002 98(1-2):179-185.
10. Eaton M. Common animal models for spasticity and pain. J Rehab Res Develop 2003 40(4):41-54.
11. Gong N, Huang Q, Chen Y, Xu M, Ma S, Wang Y. Pain assessment using rat and mouse formalin tests. Bio-protocol 201 4(21):e1288.
12. Su Y, Yang Y, Hsu HK, Hwang SL, Lee KS, Lieu AS, Chan TF, Lin CL. Toona sinensis leaf extract has antinociceptive effect comparable with non-steroidal anti-inflammatory agents in mouse writhing test. BMC Complement Altern Med 2015 15:70-73.
13. Karpefors M, Akkemans LM, Bavati A. A new intelligent distension system for hollow organs. Med Biol Eng Comput 2007 45(3):275-281.
14. Mills CD, Grady JJ, Hulsebosch CE. Changes in exploratory behavior as a measure of chronic central pain following spinal cord injury. J Neurotrama 2001 18:1091-1105.
15. Yezierski RP. Pain following spinal cord injury: the clinical problem and experimental studies. Pain 1996 68:185-194.
16. Yezierski RP, Liu S, Ruenes GL, Kajander KJ, Brewer KL. Excitotoxic spinal cord injury: behavioral and morphological characteristics of a central pain model. Pain 1998 75:141-155.
17. Fleetwood-Walker SM, Quinn JP, Wallace C, Blackburn-Munro G, Kelly BG, Fiskerstrand CE, Nash AA, Dalziel RG. Behavioural changes in the rat following infection with varicella-zoster virus. J Gen Virol 1999 80:2433-2436.
18. Wang LX, Wang ZJ. Animal and cellular models of chronic pain. Adv Drug Deliv Rev 2003 55:949-965.
19. Shimoyama M, Tanaka K, Hasue F, Shimoyama N. A mouse model of neuropathic cancer pain. Pain 2002 99:167-174.
20. Currie GL, Delaney A, Bennett MI, Dickenson AH, Egan KJ, Vesterinen HM et al. Animal models of bone cancer pain: systematic review and meta analysis. Pain 2013 154(6):917-926.

BIOLOŠKE OSNOVE BOLA

6. POGLAVLJE

NEUROBIOLOGIJA FETALNOG BOLA I BOLA KOD DECE, RAZVOJ BOLNIH PUTEVA I MEHANIZMI BOLA

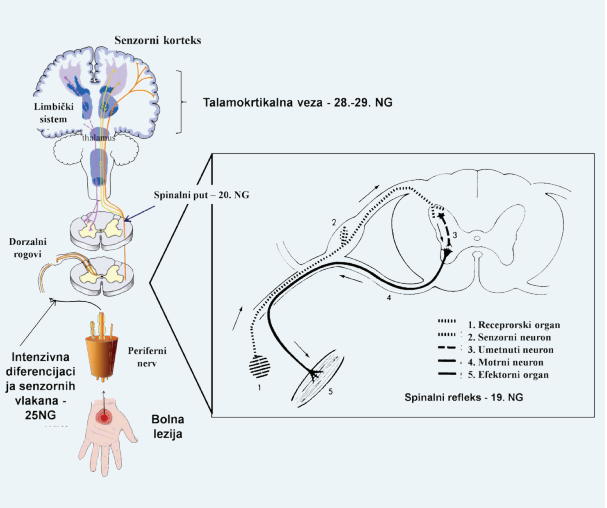
Lidija Dokmanović

Zreo anatomski supstrat osećaja bola uključuje prenos bolnog stimulusa preko senzotnog neurona, spinalnim putem do talamisa, talamokortikalnu vezu i kognitivno-emotivnu obradu u korteksu mozga.
Od 28.-29. nedelje gestacije formiran je zreo anatomski supstrat za percepciju emocionalnog bola u dece.
Izvori bola kod fetusa su intrauterine procedure, kod novorođenčadi porođajne povrede i akušerske intervencije a potom razne dijagnostičko-terapijske procedure, kao i incidentalne povrede.
Zdravstveni radnici i laici često podcenjuju bol kod dece.
Novorođenčad i mala deca ne mogu verbalno da iskažu i opišu bol te se on procenjuje preko bihevioralnih i fizioloških indikatora.

Nocicepcija je definisana kao refleksni pokret nastao kao odgovor na nociceprivni stimulus, bez kortikalnog uključivanja ili bez svesne percepcije bola. Nociceptivni refleksni pokret povlačenja nastaje zbog prenosa sitimulusa iz nociceptivnog perifernog senzornog receptora preko aferentnih vlakana senzitivnog neurona na umetnuti neuron u kičmenoj moždini i potom na motorni neuron i mišić, što rezultira kontrakcijom mišića i povlačenjem ekstremiteta (slika 6.1). Bol je kompleksno iskustvo za koje nije dovoljna prosta transdukcija bolnog stimulusa već i kognitivna i emotivna obradu u mozgu. Za razliku od nocicepcije, bol je definisan kao subjektivno senzorno i emocionalno iskustvo koje podrazumeva postojanje svesnosti kao preduslova za prepoznavaje stimulusa kao neprijatnog iskustva. Iako je bol najčešće posledica fizičkog bolnog stimulusa, kao što je oštećenje tkiva, bol je u osnovi psihološka konstrucija koja može da postoji čak i u odsustvu fizičkog stimulusa.

Veoma dugo se verovalo da novorođenčad i mala deca, a posebno prevremeno rođena deca, imaju viši prag za bol ili čak da ga uopšte ne osećaju. Ova, kao i mnoge druge zablude o bolu u dece, bile su uzrokovane nedostatkom odgovarajućih istraživanja u ovoj populaciji i nedostatkom objektivnih načina za procenu i interpretacije bola u dece. Aktuelizacija pitanja fetalnog bola je nastala krajem dvadesetog veka zbog potrebe za donošenjem pravno-legalnih odredbi o prekidu trudnoće i analgoanesteziji kod fetusa. Rezultati istraživanja pokrenutih u ovo vreme pokazali su da **od 28-29 nedelje gestacije (NG) postoji kompletan anatomski supstrat za pojavu takozvanog emocionalnog bola u dece**. Naime, već od 19 NG razvija se spinalni refleks, što na primer omogućava pojavu fleksornog refleksnog odgovora ekstremiteta na bolni nadražaj. Međutim, povezanost sa zrelim senzitivnim korteksom još nije formirana. Od 20 NG dolazi do formiranja velikog broja senzornih vlakana, kao i formiranja ascendentnog puta i veze sa talamusom. Veza sa neuronima u zoni ispod takozvane kortikalne ploče, talamusa i neokorteksa, ostvatuje se već u 17 NG. Ova veza je privremena jer tokom trećeg trimestra trudnoće neuroni u zoni ispod kortikalne ploče postepeno izumiru. U 25. NG dolazi do intenzivne diferencijacije senzornih vlakana, da bi se tokom 28-30 NG formira talamokortikalna veza koja obezbeđuje generisanje emotivnog bola, koji se smatra neophodnim preduslovom za kompletnim osećajem bola (slika 6.1).

Postojanje anatomskog supstrata za generisanje emotivnog bola nije jedini uslov za postojanje kapa-



Slika 6.1. Fetalna maturacija bolnog puta

citeta percepcije bola. Naime, anatomska struktura mora da bude i funkcionalna. **Funkcionalna talamokortikalna konekcija je od ključnog značaja za kortikalnu percepciju bola.** Iako ne postoji elektroencealografski korelat bolnog doživljaja, elektroencefalogram (EEG) beleži sumirane sinaptičke potencijale kortikalnih neurona. pa time i opštu kortikalnu funkciju. Ipak, EEG aktivnost nije direktan dokaz kortikalne funkcije jer i anencefalična deca, koja nemaju funkcionalno nervno tkiva iznad moždanog stabla, mogu imati EEG aktivnost. Somatosenzorni evocirani potenciali (SEP) takođe beleže normalnu aktivnost od 29 nedelje gestacije, što je dokaz funkcionalne veze između talamusa i somatosenzorne kore.

Bihevioralni pokazatelji se takođe često koriste kao indikatori postojanja bola u najmlađe dece kod koje je nemoguća procena bola putem iskaza. Bihevioralni pokazatelji bola koji podrazumevaju procenu spinalnog refleksa na osnovu fleksionog povlačenja i procenu grimaciranja na bolni stimulus, koji mogu da postojati i bez prisustva svesti, nisu sigurni dokazi za postojanje emotivnog bola.

Hemodinamske i neuroendokrine promene kao reakcija na stres se takođe upotrebljavaju kao potvrda postojanja bola i za merenje intenziteta bola u dece. Pokazano je da od 16 NG bolni stimulus povećava cerebralni protok, mada to nije dokaz da je bolni stimulus uzrok ovoj pojavi jer se isto dešava kao posledica hipoksije razne etiologije. Povećanje koncentracije hormona stresa, kortizola, beta endorfina i noradrenalina, pri bolnim procedurana na fetusu takođe ne znače prisustvo bola, obzirom da su za njihovo stvaranje odgovorni autonomni nervni sistem i hipotalamusno-pituitarno-adrenalna osovina.

Najčešće **zablude o bolu u dece** od strane zdravstvenih radnika su da deca imaju veću toleranciju za bol, da je bolna percepcija smanjena zbog biološke nezrelosti, da deca ne pamte, ili vrlo malo pamte bol, da su osetljivija na sporedna dejstva analgetika i u većem riziku da razviju zavisnost od analgetika. Najčešće zablude laika su da se treba uzdržati od primene analgetika kad god je moguće jer se neće se ništa desiti ako malo boli, da trpljenje bola jača karakter deteta i da je reakcija deteta na bol izraz razmaženosti. Naprotiv, istraživanja o bolu u dece su pokazala da novorođenčad imaju niži prag za bol kao i nezrele inhibitorne mehanizme kontrole bolnih nadražaja i da deca koja su osećala bol u neonatalnom periodu i kasnije imaju niži prag za bol. Takođe je pokazano da hirurške intervencije kod novorođenčadi koje su rađene u odgovarajućoj anesteziji ili analgeziji imaju manje postoperativnih komplikacija. Osim toga pokazano je da deca koja su ponavljano doživljavala bol imaju trajne psihičke sekvele.

Iz navedenih saznanja o istraživanjima bola kod fetusa, novorođenčadi i dece, može se zaključiti da fetusi u poslednjem trimestru trudnoće, prevremeno rođena deca nakon 28 NG i sva deca neonatalnog i starijeg uzrasta imaju kapacitert da osećaju bol, te da je pri bolnim procedurama neophodno sprovoditi odgovarajuću analgoanasteziju. Analgoanestezija je potrebna ne samo za prevenciju i terapiju bola, već i da bi se prevenirali mogući negativni kasni efekti i sekvele koje netretirani bol u dece može da uzrokuje.

Izvori bola kod fetusa i novorođenčadi

Izvori fetalnog bola mogu biti intrauterine procedure, porođajne povrede, povrede u toku akušerskih intervencija, a bola kod novorođnčadi su postnatalne procedure i incidentne povrede.

Intrauterine procedure:

- biopsija fetalnih organa (kože, jetre, mišića, bubrega…) se izvodi u cilju rane prenatalne dijagnostike hereditarnih oboljenja. U proceduri za primenu invanzivne prenatalne dijagnostike praktikuje se primena lokalne anestezije na koži prednjeg trbušnog zida majke, dok kupiranje bola kod fetusa izostaje.
- akcidentalne povrede mekih tkiva fetusa mada retke, mogu da nastanu vrhom punkcione igle pri izvođenju invanzivnih dijagnostičko - terapijskih procedura na “nemirnom” fetusu ili pri njihovom izvođenju u otežanim uslovima (polihidramnion, pupčanik omotan oko vrata i/ili tela fetusa, insercija posteljice na prednjem zidu uterusa, višestruke trudnoće, mali plod za gestacijsko doba i dr.), postnatalno se manifestuju ožiljcima.
- feticid se primenjuje posle predloga etičkog komiteta i saglasnosti roditelja u cilju redukcije prevelikog broja fetusa kod višestrukih trudnoća i eliminacije fetusa s kongenitalnim anomalijama nespojivim sa životom. Punkciona igla na putu do leve srčane komore prolazi kroz tkiva koja su veoma bogata nocioceptivnim receptorima (koža, mišićni sloj zida grudnog koša, perikard, endokard), ali se nikada ne primenjuju postupci za ublažavanje ili eliminaciju bolnih patnji fetusa.
- delovanje spoljašnjih mehaničkih sila na uterus trudnice mogu da izazovu bol kod fetusa. Akcidentalne (saobraćajni udesi, padovi, slučajni udarci) i violentne (nasilje nad trudnicom, fizičko zlostavljanje, ustrelne i prostrelne rane, ubodne povrede) traume prednjeg trbušnog zida trudnice predstavljaju relativno čest uzrok povreda fetusa, s potencijalno vrlo teškim implikacijama (bol, povećan rizik od Rh senzibilizacije, prevremeno odlubljivanje posteljice, prevremeni porođaj, fetalna smrt).

Porođajne povrede:

- povrede mekih tkiva ploda (sufuzije lica, kefalhematomi, caput succedaneum) su najčešće izazvane relativnom disproporcijom između porođajnog puta majke i prednjačećeg dela ploda. Povrede skalpa mogu da nastanu i usled fiksiranja elektroda ili uzimanja uzoraka krvi za intrapartalno praćenje stanja ploda. Porođajne povrede mekih tkiva ploda predstavljaju značajan izvor bola kod novorođenčadi, ali protokoli za medikamentoznu kontrolu bola izazvanog ovim povredama nisu jedinstveni i uglavnom se ne primenjuju.
- frakture kostiju osim preloma ključne kosti nisu česte u patologiji novorođenčeta ali su uzrok najintenzivnijeg bola kod novorođenčadi. Imobilizacija kod fraktura rebara i dugih kostiju na nogama ili rukama značajno smanjuje bol kod novorođenčadi. U svim drugim slučajevima svaki pokret (spontani ili provocirani) nanosi dodatni bol novorođenčetu sve dok se ne formira kalus na okrajcima polomljenih kostiju.

Povrede u toku akušerskih intervencija:

- posekotine poglavine, kože lica ili glutealne regije nastaju arteficijelno, oštricom skalpela pri operativnom završavanju porođaja carskim rezom. Izuzetno zahvataju strukture dublje od potkožnog masnog tkiva. Zbrinjavaju se uspostavljanjem kontakta između ivica rane sterilnim, samolepivim flasterom ili hirurškom suturom. Sutura i kasnije skidanje konaca ili odstranjivanje flastera predstavljaju dodatni izvor bolnih senzacija kod novorođenčadi. Iako je jasno da su postupci za zbrinjavanje ovakvih povreda bolni i neprijatni, procedure za odstranjivanje ili ublažavanje bola se gotovo nikada ne primenjuju.
- povrede od vakuum ekstraktora su relativno česta komplikacija porođaja. Samo povređivanje kao i zbrinjavanje površnih povreda na kosmatom delu poglavine (brisanje tupferima sterilne gaze natopljenim dezinfekcionim sredstvom, posušivanje, eventualno fiksiranje tupfera sterilne gaze flasterom) nanose bol novorođenčetu, te se postnatalna primena analgetika kod novorođenčadi rođenih uz primenu vakuum ekstraktorom danas smatra neizostavnom procedurom.
- povrede od primene forcerpsa pri završavanju porođaja su slične kao kod plasiranja vakuum eksktraktora (erozije, ogrebotine i oguljotine površnih slojeva, krvne podlive, nagnječine kože i subkutanih struktura), ali različite lokalizacije (parijetalni i slepoočni predeo, lice, ušne školjke). Impresione frakture kostiju lobanje i povrede facijalnog nerva uzrokovane primenom forcepsa su izuzetno retke. Primena analgetika u terapiji bola, posebno kod impresionih fraktura kostiju lobanje, posle plasiranja forcepsa morala bi da bude obavezna procedura.
- ogrebotine, oguljotine površnih slojeva kože i hematomi glutealne regije, velikih usana odnosno skrotuma, predstavljaju ozbiljan izvor neprijanih, potmulih, bolnih senzacija ukoliko pri vaginalnom porođaju prednjači zadak. Opsežni izliv krvi u skrotalnu kesu izaziva neizdrživ bol i zahteva urgentnu hiruršku intervenciju. Neprimenjivanje analgetika kod hematoskrotuma treba smatrati stručnom greškom, dok su nefarmakološke procedure sasvim dovoljne za ublažavanje bola kod svih drugih povreda novorođenčadi koje nastaju u toku karličnog porođaja.
- izraženi edem i opsežni hematomi stopala i potkolenica koji nastaju pri ekstrakciji fetusa na noge ili pri unutrašnjem okretu, kao i hematomi i edem podlaktice i nadlaktice (kod porođaja ručicom uz glavu) sigurno izazivaju bol kod novorođenčadi. Nefarmakološke procedure utiču na bitno smanjivanje bolnih senzacija i povoljniju evoluciju ove vrste povreda.

Postnatalne procedure:

Postnatalne procedure (preventivne, dijagnostičke, terapijske, postoperativne) su daleko najčešći izvor bola kod novorođenčadi. Minimiziranje njihovog korišćenja i kupiranje bola kada njihova primena ne može da se izbegne predstavljaju danas osnovne postulate za sprečavanje bola kod novorođenčadi.

- Preventivne procedure (davanje K vitamina, antihepatitis B i BCG vakcinacija, skrining na hipotireozu i fenilketonuriju) ne mogu da se izbegnu iako su veoma bolne (naročito uzimanje uzoraka krvi iz pete i davanje antihepatitis B vakcine u prednju stranu natkolenice). Međutim, vreme izvođenja preventivnih procedura može da se planira, tako da uvek pre njihove primene mogu da se spovedu postupci za eliminaciju ili smanjivanje bola kod novorođenčadi.
- Dijagnostičke procedure (venepunkcija, punktiranje arterijskih krvnih sudova, punkcija pete, lumbalna punkcija, suprapubična punkcija mokraćne bešike, bronhoskopija, gastroskopija) su značajan izvor bola kod novorođenčadi. Visoka incidencija neuspešnih pokušaja dobijanja uzoraka i neophodnost čestog ponavljanja laboratorijskih analiza znatno uvećavaju bolne senzacije. Vitalna ugroženost i potreba za hitnim određivanjem laboratorijskih analiza često kompromituju korektno spovođenje procedura za smanjivanje bola i stresa.

- Terapijske procedure koje se primenjuju tokom lečenja vitalno ugroženih novorođenčadi i kasnijeg zbrinjavanja jedinicama pedijatrijske intenzivne nege su mnogobrojne, raznovrsne, stresne i najčešće veoma bolne (tabela 6.1). Prosečan broj bolnih procedura kojima se podvrgavaju novorođenčad svakog dana je sve veći kod vitalno ugroženih novorođenčadi vrlo niske gestacijske zrelosti i veoma male telesne mase.
  Na sreću, najčešće se primenjuju procedure za obezbeđivanje prolaznosti gornjih disajnih puteva koje su, iako veoma neprijatne, najmanje bolne. Nekomforni uslovi zbrinjavanja (inkubator, reanimacioni sto), primena velikog broja bolnih procedura, nesprovođenje postupaka za eliminaciju ili smanjivanje bolnih senzacija i uticaji neprijatnih draži iz okoline (buka, intenzivno svetlo, termički i taktilni stimulusi) predstavljaju osnovne razloge za trajne posledice kod preživelih novorođenčadi.
- Postoperativni bol prouzrokuju hirurške intervencije koje se urgentno preduzimaju radi saniranja brojnih oboljenja i/ili stanja (cirkumcizija, preparacija umbilikalne vene, torzija testisa, peritonealni dren, inkarceracija jajnika, atrezija duodenuma, volvulus creva, atrezija anusa, urođene srčane mane i dr.) tokom ranog neonatalnog perioda. Postoperativni bol prema podeli po intenzitetu i trajanju spada u grupu akutnih major proceduralnih bolova. Procedure za medikamentoznu kontrolu postoperativnog bola (analgetici, anestetici, sedativi) su jasno definisane, široko prihvaćene, primenjuju se već dugo godina i podležu kontinuiranoj i transparentnoj evaluaciji eventualnih neželjenih efekata.

Tabela 6.1. Terapijske procedure i intenzitet bola (Modifikovano prema: Simons SHP i sar.: Do We Still Hurt Newborn Babies? Arch Pediatr Adolesc 2003, 157:1058-64)

Terapijska procedura	Intenzitet bola (skala 0 - 10)
Orofaringealna sukcija	3,0
Nazofaringealna sukcija	3,2
Endotrahealna sukcija	3,5
Ekstubacija	3,7
Plasiranje disajnog airway-a	4,0
Plasiranje umbilikalnog venskog katetera	4,0
Plasiranje nasogastrične sonde	4,5
Venepunkcija	4,8
Punkcija mokraćne bešike	5,0
Kateterizacija mokraćne bešike	5,6
Plasiranje arterijske linije	6,2
Uzimanje uzoraka krvi iz pete	6,5
Intramuskularna injekcija	7,0
Plasiranje torakalnog drena	7,0
Lumbalna punkcija	8,0
Endotrahealna intubacija	8,9

Incidentne povrede novorođenčadi

Incidentne povrede iako izuzetno retke, mogu da nanesu novorođenčetu veoma snažan bol. One su prvenstveno rezultat nepažljivih i neodgovornih postupaka medicinskog osoblja ili roditelja. Najčešće su bezazlene (ogrebotine, površne oguljotine kože, hematomi), ali mogu da imaju i krajnje dubioznu prognozu (opekotine koje zahvataju veće površine kože, slobodni pad s visine i dr.). Kontrola bola novorođenčeta (farmakološka ili nefarmakološka) usled akcidentalnih povreda je obavezna i predstavlja značajan činilac bržeg saniranja povreda.

Merenje bola kod novorođenčadi

Nemogućnost da novorođenče verbalno iskaže i opiše svoj bol postavila veliki izazov za medicinsko osoblje koje treba da prepozna kliničke (bihevioralne i fiziološke) indikatore bola, izvrši korektnu procenu intenziteta bola, preduzme sve raspoložive mere za smanjivanje ili potpuno kupiranje bola i neprekidno sprovoditi evaluaciju postignutih rezultata.

Usvajanje kriterijuma i rutinska primena metodologije za procenu intenziteta bola predstavljaju prvi, nezaobilazni korak za potpuno definisanje strategije za prevenciju i terapiju bola kod novorođenčadi.

Procena intenziteta bola je veoma kompleksna i izazovna iz više razloga:

- Ispoljavanje kliničkih indikatora bola nije uvek očigledno niti simptomi bola mogu da se jednostavno diferenciraju, posebno kod prevremeno rođene novorođenčadi. Za simptomima bola treba uporno tragati jer to što se ne prepoznaju ne znači da bol nije prisutan.
- U kliničkoj praksi se upotrebljavaju brojne metode za procenu bola, ali je mali broj onih koje se mogu koristiti u svim situacijama i kod svih neonatusa.
- Najveći broj metoda ne razlikuje bol u toku generalizovanog distresa niti meri prisustvo prolongiranog ili hroničnog bola.
- Istovetni indikatori bola se razlikuju kod novorođenčadi različite gestacijske zrelosti.

Terminska i preterminska novorođenčad najčešće ispoljavaju bol prodornim plačem i energičnim pokretima tela, uz tahikardiju i porast arterijskog pritiska.

Preterminska novorođenčad su više letargična, a reakcije na bol su spore, nepotpune i brzo se iscrpljuju. To ne znači da oni manje osećaju bol ili da njihov CNS slabije odgovara na bolne draži.

Kontinuirana edukacija i provera sposobnosti medicinskog osoblja da obavi postavljene zadatke predstavljaju izuzetno značajne postavke u strategiji za procenu i kupiranje bola kod novorođenčadi.

Svaki član tima koji učestvuje u lečenju novorođenčadi ima obavezu da poznaje i primenjuje procedure za umanjivanje ili eliminaciju bola:

- Precizna identifikacija svih metoda nege, dijagnostike i terapije koje su realni ili potencijalni izvori bola;
- Kvalitetna selekcija metoda za procenjivanje bola;
- Efikasna, lako razumljiva i jednostavno primenljiva primena procene bola kod novorođenčadi;
- Protokolarno sprovođenje farmakološke i nefarmakološke terapije u prevenciji i kupiranju bola na osnovu obavljene procene;
- Korektna evaluacija postignitih rezultata i egzaktna evidencija neželjenih efekata primenjene terapije;
- Traganje za indikatorima bola kod medikamentozno relaksiranih ili neurološki teško oštećenih novorođenčadi.

U cilju realnog utvrđivanja i numeričke objektivizacije u kliničkoj praksi se upotrebljavaju, zavisno od populacije, uzroka bola i sredine, brojne procedure i skale za procenu bola kod novorođenčadi (vidi poglavlje procena bola).

Fetalna anestezija i analgezija

Fetalna anestezija i analgezija su široko prihvaćene za hirurške procedure u cilju poboljšanja života fetusa. One služe za:

- inhibiciju fetalnih pokreta tokom procedure
- postizanje uterine atonije radi poboljšanja hirurškog pristupa i prevencije kontrakcija i odlubljivanja placente
- prevenciju hormonalnog stresnog odgovora kao posledice lošeg hirurškog ishoda
- prevenciju mogućeg lošeg efekta na neurološki razvoj i bihevioralni odgovor na bol.

Ovi ciljevi nisu primenjivi na abortus.

Opšta anestezija prilikom fetalne hirurgije

Fetalna hirurgija koja uključuje laparotomiju, histerotomiju ili obe zahteva opštu ili regionalnu anesteziju. Regionalnom anestezijom kao što je epiduralna anestezija ne postiže se anestezija fetusa. Opšta anestezija se najčešće koristi jer uključuje uterinu atoniju i fetalnu imobilizaciju. Inhalacioni anestetici pogodni za trudnicu su dovoljni i za anesteziju fetusa. Intramuskularno davanje fentanila, pankuronijuma ili vekuronijuma fetusu može da dodatno izvrši analgeziju ili imobilizaciju. Opšta anestezija je udružena sa povišenim mortalitetom i morbiditetom trudnica prvenstveno zbog respiratornih komplikacija i povećanim rizikomod krvarenja iz atoničnog uterusa.

Anestezija i analgezija u minimalno invazivnim fetalnim procedurama

Minimalno invazivne procedure ne zahtevaju maternalnu laparotomiju i histeretomiju već koriste igle ili laparoskope za pristup fetusu. Ne postoje protokoli za fetalnu anesteziju i analgeziju u ovim slučajevinma ali se koriste tehnike direktnog davanja anestetika fetusu, anesteziranje fetusa preko maternalne intravenske anestezije i intraamniotskim putem.

Literatura

1. Benatar D, Benatar M: A pain in the fetus: toward ending confusion about fetal pain. Bioethics. 2001 Feb;15(1):57-76.
2. Rokyta R: Fetal pain. Neuro Endocrinol Lett. 2008 Dec;29(6):807-14.
3. Lee SJ, Ralston HJ, Drey EA, Partridge JC, Rosen MA: Fetal pain: a systematic multidisciplinary review of the evidence. JAMA. 2005 Aug 24;294(8):947-54.
4. Simons SH, Tibboel D: Pain perception development and maturation. Semin Fetal Neonatal Med. 2006 Aug;11(4):227-31. Epub 2006 Apr 18.
5. Lee SJ, Ralston HJ, Drey EA, Partridge JC, Rosen MA: Fetal pain: a systematic multidisciplinary review of the evidence. JAMA. 2005 Aug 24;294(8):947-54.
6. Anand KJS, Phil D, Hickay PR: Pain and its effects in the human neonate and fetus. N Engl J Med 1987; 317 (21): 1321-9.

7. POGLAVLJE

GENETIKA I EPIGENETIKA U MEDICINI BOLA

Gordana Šupić, Irena Mladenović

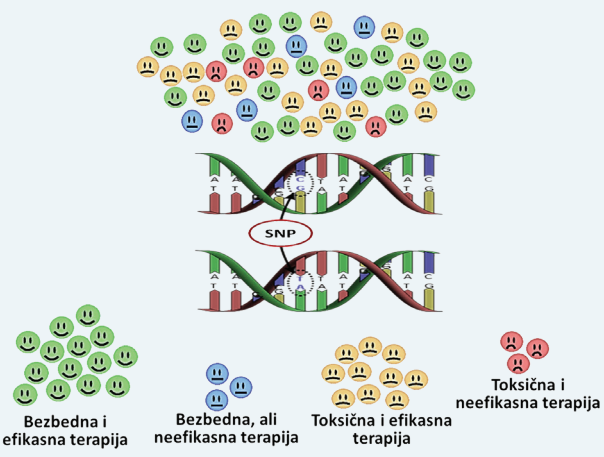
U poslednjih nekoliko decenija dolazi do izuzetnog pomaka u istraživanju i lečenju hroničnog bola, koji se više ne tretira kao simptom, već kao oboljenje. Danas je poznato da priroda nociceptivnog, somatskog i visceralnog, inflamatornog, kao i neuropatskog bola ima u osnovi genetičku komponentu. Poznato je da su molekularne, fiziološke i perceptivne razlike između akutnog i hroničnog bola zasnovane na genetičkim razlikama. Međutim, klasična genetika ne može da objasni interakciju sa etiološkim faktorima, odnosno uticajem faktora sredine na individualnu varijabilnost u percepciji bola i pojavi hroničnog bola. Smatra se da hronični bol nastaje usled poremećaja akutnih nociceptivnih puteva koji su izmenjeni etiološkim i bihejvioralnim uticajima. Po novom konceptu etiološki i bihevioralni faktori mogu uticati na evoluciju hroničnog bola preko epigenetičkih modifikacija, promena u ekspresiji gena do kojih dolazi nezavisno od promena primarne sekvence DNK. Nervni sistem je posebno interesantan za epigenetska istraživanja zbog svoje izuzetne plastičnosti, a brze modifikacije genske ekspresije kao odgovor na faktore sredine i potencijalna reverzibilnost se upravo mogu objasniti epigenetičkim mehanizama. Epigenetička kontrola nociceptivnog sistema mogla bi da pruži objašnjenja kako okruženje i ponašanje mogu uticati na percepciju bola.

Genetika bola i polimorfizmi gena

Važnu ulogu u genetičkoj osnovi bolne osetljivosti, predispozicije za nastanak bolnih stanja ili u terapiji bola imaju genetički polimorfizmi. Genetički polimorfizmi su vid varijabilnosti humanog genoma i poslednjih godina se u velikom broju studija proučavaju kao izvor predispozicije u razvoju različitih stanja i oboljenja, pa i pojave hroničnog bola. Osim toga, polimorfizmi gena uslovljavaju i individualne razlike u efektu ili eventualnog štetnog dejstva terapije. Polimofrizmi su genetičke varijacije koje se u humanoj populaciji javljaju sa učestalošću većom od 1%, za razliku od mutacija čija je učestalost manja od 1%. Najčešći tip genetičkih polimorfizama su **polimorfizmi nukleotidne sekvence** (*engl. Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs*). To su stabilne varijacije genoma, gde u sekvenci molekula DNK nekog gena dolazi do zamene jednog nukleotida drugim. One se mogu desiti u kodirajućem delu gena, egzonu, ili u nekodirajućim delovima gena, intronima, promotorskim sekvencama ili u intergenskim regionima. Zamene nukleotida u kodirajućem regionu mogu imati različite efekte na ekspresiju gena, sintezu proteina, ili na funkciju enzima. Znatno češće se polimorfizmi sreću u nekodirajućim regionima, ali i tada mogu imati biološki efekat, jer mogu uticati na gensku ekspresiju preko razlika u vezivanju transkripcionih faktora. Polimorfizmi su veoma česti u genomu i projektima dešifrovanja humanog genoma je procenjeno da u oko 3.2 milijarde baznih parova, koliki je humani genom, ima oko 2.5 miliona razlika (1 polimorfizam na oko 1300 baznih parova). Humani genom sadrži najmanje 10 miliona polimorfizama nukleotidne sekvence, ali se smatra da oko 50 000 do 250 000 može imeti medicinski značaj.

Poznavanje i proučavanje genetičkih polimorfizama predstavlja značajan izvor za razumevanje molekularne osnove velikog broja kompleksnih bolesti, usled čega su pokrenuti projekti studija asocijacije u genomu (*engl. Genome Wide Association Studies, GWAS*), u kojima se ispituje povezanost određenih alelskih varijanti gena sa predispozicijom za razvijanje različitih oboljenja u humanim populacijama. Pre više od 50 godina je uočeno da neki polimorfizmi nukleotidne sekvence pokazuju tendenciju vezanog nasleđivanja. Uveden je termin **neravnoteža vezanosti** (*engl. Linkage Disequilibrium, LD*), koji predstavlja vezano nasleđivanje polimorfizama u takozvanim haplotipskim blokovima, odn. LD blokovima. Otkriće haplotipskih blokova ima i veliki praktični značaj, jer za utvrđivanje vezanosti haplotipskog bloka sa oboljenjem nije neophodno testirati svaki polimorfizam, već je dovoljno analizirati samo jedan polimorfizam iz haplotipskog bloka.

Farmakogenetika i farmakogenomika su novije grana medicine koje povezuju farmakologiju, medicinu i genetiku i izučavaju genetičku uslovljenost individualnih razlika pacijenata u efikasnoti ili toksičnosti lekova. Razlike u odgovoru bolesnika na terapiju određenim lekom se mogu objasniti razlikama u genima koji učestvuju u metabolizmu



Slika 7.1. Polimorfizmi i farmakogenomika

lekova, u distribuciji lekova u organizmu, genima koji kodiraju proteine signalnih puteva, regulatore ćelijskog ciklusa ili ciljne proteine preko kojih lekovi ostvaruju svoje dejstvo. Usled prisustva genetičke varijabilnosti može doći i do individualnih razlika u efektu ili štetnom dejstvu terapije, (slika 7.1). Veliki broj studija ukazuje da polimorfizmi nukleotidne sekvence imaju ključnu ulogu u ostvarivanju koncepta individualizovane odn. personalizovane medicine, po kome bi se za svakog pacijenta terapija prilagođavala i usklađivala na osnovu individualnog genetičkog profila tog pacijenta.

Uticaj genetskih polimorfizama na akutni i hronični bol

Genetički polimorfizmi imaju veliki klinički značaj, pre svega u terapiji različitih bolnih stanja. Uočeno je povezanost genetičkih polimorfizama i hroničnog bola, gde se u zavisnosti od genetičkog profila, kod određenih osoba može uočiti postojanje predispozicije za pojavu hroničnog bola, povećana osetljivost na bol, povećana konzumacija opioida, kao i loš terapijski odgovor na neke opioide ili pojava neželjenih efekata i komplikacija nakon terapije bola. Uočena je značajna varijabilnost u odgovoru pacijenata na različite vidove terapije bola u pogledu efikasnosti, optimalne doze i neželjenih reakcija na lekove. Procenjeno je da genetski polimorfizmi doprinose 20-30% na varijabilnost odgovora na lekove. Primena farmakogenetskog testiranja u svakodnevnoj kliničkoj praksi bi omogućila predviđanje inter-individualnih razlika u odgovoru na lekove, čime bi se smanjila mogućnost neželjenih reakcija na lekove i maksimalno povećala efikasnost delovanja lekova.

CYP2D6

Superfamilija citohrom P450 (CYP) je velika i raznolika grupa enzima koja čine glavni sistem koji katalizuje metabolizam velike većine lekova, hormona, toksina i lipida. CYP geni su veoma varijabilni i polimorfizmi u njima mogu dovesti do smanjenja, odsustva ili povećanja aktivnosti enzima koje kodiraju, a time dovesti i do razlika u sposobnosti metabolizma lekova. Klinički značajni polimorfizmi su definisani u CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5 i CYP2D6 genima. Aktivnost svakog enzima kodiranog kombinacijom alela CYP450* može se svrstati u slabe metabolizere (PM, *engl. Poor Metabolizers*), intermedijarne metabolizere (IM, *engl. Intermediate Metabolizers*), normalne metabolizere (EM, *engl. Extensive Metabolizers*) i ultra-brze metabolizere (UM, *engl. Ultra rapid Metabolizers*) (1).

Važnu ulogu u metabolizmu opioidnih analgetika ima enzim **debrizokvin-4-hidroksilaza, *CYP2D6***, uključen u konverziju približno 25% svih lekova, uključujući i kodein, oksikodon, hidrokodon i tramadol. Ovaj gen je lokalizovan na 22. hromozomu, na poziciji q13.1 i kod ljudi je veličine je oko 4,2 kilobaza. Sadrži 9 egzona i kodira protein od 497 aminokiselina. Veoma je kompleksan i odlikuje se velikim brojem genetičkih polimorfizama, sa preko 100 opisanih alelskih varijanti, kao i prisustvom delecija i duplikacija gena, kao i pojavom dva pseudogena. Multiplikacije alela, odnosno varijabilnost u broju kopija gena (*engl. Copy number variation, CNV*) je takođe značajan izvor varijabilnosti CYP2D6 gena. Gen CYP2D6 nije inducibilan, pa bi se u teoriji na osnovu genetskog profila pacijenta mogla predvideti njegova sposobnost metabolisanja lekova. Međutim, CIP2D6 jedan od najkompleksnijih gena za tipizaciju i zahteva analizu više alela u specifičnog populaciji, kao i detekciju pojave više kopija gena.

Izvorni alel (engl. wild-type, wt) je CYP2D6*1 i ovaj alel se odlikuje normalnom enzimskom aktivnošću, kao i alel *2. Poznat je veći broj alela CYP2D6 gena koji dovode do nastanka nefunkcionalnog enzima (npr. *3, *4, *5, *6, *7, *8), zatim alela koji doprinose smanjenoj aktivnosti enzima (*9, *10, *17, *41), dok multiplikacije alela *1 i *2 dovode do nastanka enzima sa višestruko uvećanom enzimskom aktivnošću. U zavisnosti od funkcionalnosti enzima CYP2D6 definisane su četiri osnovne fenotipske podgrupe: ultra-brzi metabolizeri, ekstenzivni ili normalni metabolizeri, intermedijerni metabolizeri i loši metabolizeri, (slika 7.2).

Normalni metabolizeri čine oko 70-90% populacije Kavkazoida i najčešće imaju genotipove *1/*1, *1/*2, *2/*2, *1/*41. Intermedijerni metabolizeri kod Kavkazoida su prisutni kod 1-13% populacije i najčešće su genotipa *1/*4, *4/*41, *1/*6. Loši metabolizeri čine 1-10% Kavkazoida i imaju vrlo nisku ili nemaju enzimsku aktivnost enzima koji kodira CYP2D6 gen, a najčešće imaju genotipove *4/*4, *4/*4XN, *3/*4,

Aleli	Genotip	Metabolizam	Doze lekova	Učestalost
***1 - wt** ***2 -aktivan**	***1XN/*2XN** Multiple kopije (N=2,3,4...) funkcionalnih alela	**Ultrabrzi metabolizeri** (*Ultra-rapid metabolizers, UMs*) - povišen metabolički kapacitet	Više doze	1-2% Kavkazoida
***1 ,*2 aktivni**	***1/*1, *1/*2** Homo ili heterozigoti sa oba funkcionalna alela	**Normalni metabolizeri** (*Extensive metabolizers, EMs*) – normalni metabolički kapacitet	Normalne doze	70-90% Kavkazoida
***9,*10, *17,*29, *41 smanjene aktivnosti**	***41/*41, *1/*3** Homozigoti za alele sa smanjenom aktivnošću ili heterozigoti za mutiran alel	**Intermedijarni metabolizeri** (*Intermediate metabolizers, IMs*) - intermedijarni, sporiji metabolizam	Niže doze	1-13% Kavkazoida
***3, *4, *5, *6, *7, *8, *12 neaktivni**	***3/*3** Homozigoti za mutirane nefunkcionalne alele	**Loši metabolizeri** (*Poor metabolizers, PMs*) - odsustvo funkcionalnog enzima, veoma spor metabolizam i česti neželjeni efekti	Alternativna terapija	1-10% Kavkazoida

Slika 7.2. Polimorfizmi CYP2D6 gena i njihov kliničli značaj

*5/*6. Postoje značajne varijacije u frekvencijama alela među različitim populacijama i etničkim grupama, posebno među azijskim, afričkim i Kavkazoidnim populacijama. Aleli *3, *4, *5, *6 i *41 su češći kod Kavkazoida, *17 kod Afrikanaca, a *10 kod Azijata. Tako učestalost loše-metabolišućih fenotipova varira od populacione i etničke grupe, pa kod Azijata čini oko 1%, kod Kavkazoida od 5-10%, a kod i Afričkih populacija varira od 0-19%. Ovaj fenotip je rezultat homozigotnog genotipa, gde su prisutne dve neaktivne kopije CYP2D6 alela (najčešće CYP2D6*3, *4, *5 i *6). Skrining za alele CYP2D6*3, CYP2D6*4 i CYP2D6*6 može identifikovati i do 95% loših metabolizera u populaciji Kavkazoida. Pacijenti sa fenotipom veoma sporog metabolizma CYP2D6 imaju niže nivoe aktivnih metabolita lekova, što će dovesti do smanjene efikasnosti terapije, pa se preporučuje alternativna terapija (1).

Procenjeno je da su 1-2% pacijenata u Kavkazoidnoj populaciji ultra-brzi metabolizeri, koji imaju povećanu enzimsku aktivnost CYP2D6. Pacijenti sa ultra-brzim CYP2D6 fenotipom će verovatno imati veće sistemske nivoe aktivnih metabolita lekova odn. analgetika nakon terapije. Do ispoljavanja fenotipa ultra-brzog metabolizera dolazi usled prisustva duplikacija gena, odn. pojave multiplih kopija segmenta DNK najčešće *1/*1XN, *2/*2XN., gde XN označava broj kopija gena, (slika 7.2). Ovi ultra-metabolišući pacijenti pokazuju povećanu konverziju kodeina u morfijum, usled čega postoji rizik za preveliko doziranje morfina pri standardnoj dozi kodeina. Kod ovih pacijenata se očekuje veći rizik od toksičnih efekata ili drugih neželjenih događaja. Postoje dokazi da ultra-brzi metabolizeri zahtevaju niže doze lekova za bolove kako bi se postigla kontrola bola. Međutim, ovi pacijenti mogu biti u većem riziku od respiratorne depresije u standardnim dozama u poređenju sa normalnim metabolizatorima (1). Kao i u slučaju loših metabolizera, preporučuju se alternativna terapija.

U svetu je ograničen broj kliničkih studija o uticaju CYP2D6 genotipske i fenotipske varijabilnosti na kontrolu bola, a posebno u našoj populaciji. Usled toga, buduće studije bi trebale ispitati vezu između CYP2D6 genotipa i kontrole bola ili pojave drugih loših simptoma nakon upotrebe opioidnih analgetika.

OPRM1

Opioidni receptori su grupa receptora vezanih za G-proteine, za koje se vezuju njihovi ligandi opioidi. Kao odgovor na bolne nadražaje, organizam stvara endorfine, endogene opioide, koji se vezuju za opioidne receptore, moduliraju glutaminergički, GABA-ergični, serotonergični, holinergični put i dovode do oslobađanja supstance P pokretanjem presinaptičkog adenilit-ciklazne/MAPK kaskade. Klinički efekti vezivanja opioida mogu biti analgezija, euforija, ili čak povećani osećaj bola i odgovor je individualan. Smatra se da u osnovi ove varijabilnosti na percepciju bola i odgovora na endorfine i opioide leži individualna, genetička varijabilnost receptora, odnosno prisustvo genetičkih polimorfizama (2). Osim toga, novija istraživanja pokazuju da u endogenoj modulaciji percepcije i intenziteta bola važnu ulogu imaju i epigenetičke modifikacije opioidnih receptora.

Jedan od ključnih gena koji učestvuje u bolnoj osetljivosti u humanoj populaciji je gen odgovoran za sintezu **μ-opioidnog receptora (OPRM1)**. OPRM1 predstavlja glavni receptor za endogene opioidne pep-

tide i egzogene opioidne analgetike, kao što su morfin, fentanil ili metadon (2). Gen koji kodira OPRM1 se nalazi na 6. hromozomu, na poziciji 6q24-q25, veličine je 200 kb, sa multiplim promotorima, 9 egzona i 19 različitih varijanti koje se dobijaju alternativnom obradom primarnog transkripta. Do sada je identifikovo više od 100 alelskih varijanti OPRM1 gena, sa više funkcionalnih polimorfizama (2). Polimorfizmi gena koji kodiraju opioidne receptore mogu dovesti do poremećaja u putevima modulacije bola i učestvovati u regulaciji bolne osetljivosti, dejstva opioida, kao i pojavu neželjenih efekata (2).

Najproučavaniji polimorfizam OPRM1 gena je rs1799971 (A118G), koji se nalazi u 1. egzonu i kodira zamenu aminokiseline asparagina (A alel) asparti̇čnom kiselinom (G alel) na poziciji 40 (Asp40Asn). Ovaj polimorfizam pokazuje veliku alelsku varijabilnost, a učestalost mutantnog (G) alela je velika u evropskim Kavkazoidnim populacijama (15 –30%) i azijskim populacijama (40 –50%), dok je mala kod afričkih i hispano-populacija (1 –3%) (2).

Zamena A118G u OPRM1 genu dovodi do manje ekspresije gena u moždanom tkivu nosioca G alela, kao i do trostrukog povećanja afiniteta β-endorfina za ovaj receptor. Prethodno je doveden u vezu sa razlikama u post-operativnom bolu i odgovorom na opioide, gde je alel G povezan sa većim osećajem bola i većom potrošnjom opioida u poređenju sa izvornim wt alelom A (4). Ova izmena snižava funkcionalnu aktivnost OPRM1 receptora i može u značajnoj meri da dovede do razlika u bolnoj osetljivosti (2). Polimorfizam A118G je doveden u vezu sa bolnom osetljivošću na eksperimentalne bolne nadražaje, sa intenzitetom bola nakon različitih operativnih zahvata (4), sa hroničnim bolom i korišćenjem opioidnih analgetika (2). Nosioci G alela pokazuju veći prag osetljivosti na eksperimentalne nadražaje, potrebu za većim dozama opioidnih analgetika za kupiranje postoperativnog bola i bola u toku malignih bolesti, kao i manje neželjenih efekata izazvanih opioidnim analgeticima (2). Iako je uočena manja učestalost G alela kod ispitanika sa hroničnim bolom, veliki broj studija o povezanosti ovog polimorfizmom sa intenzitetom bola i odgovorom na opioide pokazuju nekonzistentne rezultate (2).

Posebno je interesantno da je A118G polimorfizam doveden u vezu sa osetljivošću na bolne nadražaje i hroničnim bolom u zavisnosti od pola i etničke pripadnosti ispitanika (3). Neke od pretpostavki za objašnjenje polno zavisnog uticaja varijanti OPRM1 gena odnosi se na polno vezanu razliku u vezivanju za OPRM1 receptor, kao i mogućoj ulozi polnih hormona u bolnoj osetljivosti, efikasnosti dejstva i neželjenim efektima opioida (3).

U više studija je pokazana interakcija COMT i OPRM1 gena u regulaciji post+operativnog bola i potrošnji opioidnih analgetika (4). Pretpostavlja se da polimorfizam Val158Met COMT gena modulišući nivo endorfina može uticati na funkciju μ-opioidnih receptora (2). Ove interakcije mogu poslužiti i kao jedno od objašnjenja za nekonzistentnost nalaza u različitim studijama.

BDNF

Neurotrofni faktor mozga (*engl. Brain-derived Neurotrophic Factor,* ***BDNF***) je neuropeptid koji omogućava rast, diferencijaciju i opstanak neurona u perifernom i centralnom nervnom sistemu. BDNF je sekretorni protein koji se vezuje za tirozin-kinazu B (*TrkB*) i reguliše sinaptičku plastičnost u nervnom sistemu aktivacijom nekoliko signalnih puteva (5). BDNF gen se nalazi na 11 hromozomu, na poziciji p13-14 i sastoji se od 11 egzona i 9 promotora. Poremećaj u ekspresiji gena i u nivou BDNF proteina može bitno uticati na pojavu hroničnog bola, psiholoških poremećaja i psihijatrijskih obolenja (4, 5). BDNF igra ulogu u prenosu bolnih nadražaja i predstavlja ključni faktor u pojavi centralne senzibilizacije. U nociception modelu *de novo* sintezu BDNF proteina aktivira postsinaptički ekscitatorni receptor (N-metil-D-aspartatni receptor, NMDA) i suprimira inhibitorne receptore (receptore γ-aminobutirne kiseline). BDNF se povezuje i sa pojavom hroničnog post+operativnog bola i pokazano je da nivoi BDNF proteina direktno koreliraju sa intenzitetom bola (6).

Mehanizmi kojima varijabilnost gena za BDNF može modulisati osetljivosti na bol nisu u potpunosti razjašnjeni, ali bi polimorfizmi koji dovode do povišene ekspresije BDNF mogli da povećavaju osetljivost na bol. Najveći broj studija izučavao je funkcionalni polimorfizam Val66Met (rs6265, G>A) BDNF gena, koji dovodi do zamene valina (Val) metioninom (Met) na kodonu 66. Ovaj polimorfizam pokazuje veliku učestalost i prusutan je kod oko 30% Kavkazoidne populacije. Nedavno je pokazano da metionin ometa oslobađanje BDNF od nociceptora, čime utiče na prenos impulsa na nivou sinapsi i smanjuje bol (6, 7). Iako su rezultati nekonzistentni, rezultati kliničkih studija ukazuju na povezanost ovog polinirfizma sa osetljivošću na bolne nadražaje, atipičnim odgovorom na ponovljene bolne stimuluse, rizikom za pojavu hroničnog bola, kao i prekomernim korišćenjem analgetika (6, 7).

Postoji više mogućih mehanizama putem kojeg porast nivoa BDNF može uticati na bol, a jedan je povećanjem plastičnosti na nivou sinapsi i senzorne transmisije u mozgu i zadnjim rogovima kičmene moždine, koji doprinose centralnoj senzibilizaciji na

različitim nivoima nociceptivnih puteva (6). BDNF bi mogao da indukuje povećanu plastičnost na nivou sinapsi i poveća senzorna transmisiju u mozgu i zadnjim rogovima kičmene moždine, čime bi doprineo centralnoj senzibilizaciji na različitim nivoima nociceptivnih puteva (6). Nasuprot tome stoje pretpostavke da stvaranje BDNF ima anti-nociceptivni efekat, tako što povećava plastičnost anti-nociceptivnog sistema u korteksu ili serotoninergičke aktivnosti u moždanom stablu (7). Rezultati novijih studija ukazuju na potencijalnu dualnu ulogu BDNF na bolnu osetljivost u zavisnosti zavisi od prisustva hroničnog bola: dok kod zdravih ispitanika BDNF redukuje obradu nociceptivnih impulsa, u prisustvu hroničnog bola se ona intenzivira (6, 7).

Kod pacijenata sa hroničnim bolom je nađen povećan nivo BDNF proteina u serumu i plazmi, pa bi blokiranje BDNF u senzornim neuronima moglo da predstavlja jedan od terapijskih prisupa u lečenju hroničnog bola (6). Promene u ekspresiji BDNF gena i nivou BDNF takođe se dovode u vezu sa različitim psihološkim poremećajima, od kojih neka prate hronična bolna stanja, bilo da predstavljaju faktore rizika za nastanak ili su posledica hroničnog bola, otežavaju lečenje i produžavaju trajanje bola. Smanjena ekspresija *BDNF* gena i snižen nivo BDNF u serumu uočeni su kod žena sa anksioznim poremećajem, kao i kod pacijenata sa kliničkom depresijom (5). Ova činjenica navodi na pretpostavku da BDNF može biti odgovoran za istovremeno prisustvo bolne osetljivosti i simptoma depresije ili anksioznosti. Sa druge strane, terapija antidepresivima dovodi do normalizacije ekspresije BDNF na animalnom modelu, kao i do povećanja nivoa BDNF u krvi i smanjenja simptoma kod pacijenata sa depresijom (5).

COMT

Jedan od najproučavanih gena kod različitih tipova bola kodira katehol-O-metil transferazu, COMT (engl. *Catechol-O-Methyl Transferase*). Ovaj kataболički enzim je odgovoran za inaktivaciju derivata katehola, uključujući kateholamine (adrenalin, noradrenalin i dopamin), kateholne estrogene, L-dopa i druge, (slika 3). Noradrenalin je medijator koji učestvuje u perifernim nociceptivnim neuronima, ekcitatornim putevima, kao i u inhibitornim putevima za bol u moždanom stablu, dok dopamin učestvuje u modulaciji bola na supraspinalnom nivou (8).

Gen za COMT je lociran na 22. hromozomu, na poziciji q11.21 i veličine je oko 27kb. Sadrži šest egzona (od čega su prva dva nekodirajuća) i dva zasebna promotora u 3. egzonu koji kontrolišu ekspresiju. Ovaj gen kodira dva osnovna oblika enzima, solubilni COMT (S-COMT) i COMT vezan za membranu (MB-COMT). Polimorfizmi gena za COMT utiču na aktivnost enzima i povezuju se sa interindividualnom varijabilnošću u percepciji bola, kao i u raspoloženju, kognitivnim sposobnostima i odgovorom na fizički ili emocionalni stres. Genske varijacije za posledicu imaju izmenu u sekundarnoj strukturi iRNK, što utiče na efikasnost translacije proteina i dovodi do različite aktivnosti enzima (8). Mehanizmi preko kojih polimorfizmi gena dovode do smanjenja aktivnosti COMT i povećanja bolne osetljivosti nisu sasvim razjašnjeni, a jedan od predloženih se odnosi na povećanje ekstracelularnog nivoa kateholamina, koji dovodi do stimulacije β2 receptora. Drugi mogući mehanizam vezan je za aktivaciju dopaminergičkog puta, što za posledicu ima smanjenje nivoa enkefalina (endogenih opioidnih peptida) (8). Utvrđena je povezanost polimorfizma Val158Met ovog gena sa percepcijom bola i bolnim reakcijama kod zdravih ispitanika, a fenotipske varijacije uključuju osetljivost na bolne stimuluse, intenzitet, hronicitet bola i odgovor na analgetike (8).

Iako je aktivnost *COMT* regulisana velikim brojem SNP, samo se neki od polimorfizama dovode u vezu sa pojavom određenih tipova bola i javljaju sa učestalošću >40% (rs2097903, rs6269, rs4633, rs4818, rs4680 i rs165599), pa su i najčešće ispitivani u kliničkim studijama (8). Polimorfizam rs6269 se nalazi u promotorskom regionu gena koji kodira S-COMT i dovodi u vezu i sa povećanim rizikom za fibromialgiju i većim intenzitetom bola i postoperativnim bolom (8). Polimorfizmi rs4633, rs4818 i rs4680 su smešteni u kodirajućem regionu gena za S- i MB-COMT (8). Polimorfizam rs4680 je najizučavaniji COMT polimorfizam, a kodira zamenu G>A, odnosno valina (Val) metioninom (Met) na poziciji 158 (u MB-COMT), odnosno 108 (u S-COMT) (Val108/158Met). Ova zamena stvara termolabilnu formu enzima koja ima 3-4 puta smanjenu aktivnost, a kako su aleli su kodominantni, enzimska aktivnost kod heterozigota je intermedijerna. Nosioci Met/Met genotipa pokazuju veću bolnu osetljivost od homozigota sa Val/Val genotipom. Iako su nalazi studija nekonzistentni, polimorfizam rs4680 se povezuje sa migrenom, fibromijalgijom, temporomandibularnim bolom, hroničnim postoperativnim bolom i miofascijalnim bolom (8).

Rezultati studija u kojima je ispitivana povezanost između genskih polimorfizama i pojave bola ukazuju da je modulacija bola preko gena za COMT pre regulisana sadejstvom više pojedinačnih polimorfizama u okviru jednog haplotipskog bloka. Diatchenko i sar., (8) su utvrdili postojanje tri osnovna haplotipa koji predstavljaju najčešće kombinacije četiri SNP gena za COMT: rs6269, rs4633, rs4818,

rs4680, koji fenotipski odgovaraju niskoj, srednjoj i visokoj bolnoj osetljivosti. Osim njih, rs165774, koji se nalazi u intronskom regionu u genu za COMT, ima ulogu u ekspresiji nove izoforme COMT koja pokazuje veću efikasnost u razgradnji dopamine, se dovodi u vezu sa akutnim bolom, fibromijalgijom, kao i hroničnim mišićnim/zglobnim bolom u orofacijalnoj regiji, akutnim i hroničnim posttraumatskim bolom. Skorije istraživanje pokazuje interakciju COMT sa drugim genima koji kontrolišu iste neurotransmitere: gena za **guanozin-trifosfat ciklohidrolazu (GCH1)** i gena za **estrogenski receptor (ESR1)** (9). Pokazana je interakcija gena, odn. epistaza između polimorfizma COMT rs4680, GCH1 rs10483639 i ESR1 rs3020377. Kod osoba koje imaju COMT Met alel, one koje imaju mutirani genotip GG polimorfizma GCH1 rs10483639 imaju normalnu aktivnost *COMT* i povećan prag bola na mehaničke stimuluse. Sa druge strane, uočeno je da osobe sa COMT Val alelom i mutiranim genotipom AA polimorfizma ESR1 rs3020377 imaju smanjenu aktivnost *COMT* i povećan osećaj bola, što ukazuje da bi mutirani GCH1 G alel mogao imati protektivan efekat, dok bi ESR1 A alel imao štetan efekat kod nosioca Val alela COMT rs4680 polimorfizma (9). Poseban aspekt u povezanosti gena za COMT sa pojavom bola odnosi se na moguću ulogu varijacija gena u psihosocijalnim poremećajima udruženim sa hroničnim bolom. COMT se povezuje sa pojedinim neurološkim promenama koji prate depresiju, kognitivnim i emocionalnim funkcionisanjem preko katabolizma ostalih kateholamina i kateholnih estrogena.

GCH1

Enzim **guanozintrifosfat ciklohidrolaza 1 (*GCH1*)** učestvuje u nastanku tetrahidrobiopterina (BH4), kofaktora neophodnog za sintezu serotonina, kateholamina i azot-monoksida (NO) (11). Serotonin i kateholamini deluju kao neurotransmiteri u simpatičkom nervnom sistemu i igraju važnu ulogu u prenošenju i modulaciji bolnih impulsa. Uloga NO u regulaciji bola je složena, a može da ispoljava nociceptivni i antinociceptivni efekat na nivou perifernog i centralnog nervnog sistema. Nivo BH4 tako igra ključnu ulogu u prenosu signala. a njegova dostupnost direktno zavisi od aktivnosti GCH1 (2).

Gen koji kodira GCH1 se nalazi na 14. hromozomu, na poziciji q22.1-22.2. i sastoji se od 6 egzona. Polimorfizmi gena za GCH1 su dovedeni u vezu sa motrornim, kognitivnim i psihijatrijskim oboljenjima, kao i sa individualnom osetljivošću na bol. Varijante gena GCH1 koje kodiraju enzim sa smanjenom aktivnošću smanjuju osetljivost na bolne nadražaje i dovode do pojave hroničnog bola, što se povezuje sa smanjenjem sinteze BH4. Rezultati istraživanja na animalnim modelima su pokazali su da inhibicija GCH1 smanjuje pojavu neuropatskog i inflamatornog bola (2). Još uvek nije poznato koji od neurotransmitera je pod najvećim uticajem GCH1 i na koji način pojedini polimormizmi gena regulišu bolnu osetljivost (2, 9).

GCH1 se uvodi kao potencijalan genski marker za bol 2006., kada je utvrđeno postojanje haplotipa od 15 polimorfizama sa protektivnom ulogom u osetljivosti na eksperimentalni bol izazvan termičkim, mehaničkim nadražajima ili ishemijom kod zdravih odraslih osoba i pojavu postoperativnog bola (2, 9). Protektivni haplotip kodira *GCH1* enzim smanjene aktivnosti čime se smanjuje sinteza tetrahidrobiopterina, što je dovedeno u vezu sa smanjenom hiperalgezijom nakon lokalne inflamacije ili senzibilizacije, kao i sniženom pojavom bola i korišćenjem analgetika kod pacijenata sa malignim bolom (2, 9). I pojedinačni polimorfizmi u okviru GCH1 su dovedeni u vezu sa smanjenom osetljivošću na eksperimentalne bolne nadražaje, hroničnim postoperativnim bolom i bolnom osetljivošću kod pacijenata sa fibromialgijom. Međutim, odsustvo asocijacije kod akutnog i hroničnog pankreatitisa, hroničnog generalizovanog i neuropatskog bola otvara pitanje da li varijabilnosti gena za GCH1 mogu imati uticaja na određene tipove bola (2, 9).

U skorijoj studiji pokazano je da varijanta GCH1 gena može epistatski uticati na ispoljavnje efekta Val158Met polimorfizma gena za COMT. Nosioci Met alela, koji se smatra faktorom rizika za nastanak hroničnog bola, pokazuju veći prag bola na mehaničke nadražaje ukoliko su nosioci GG genotipa rs10483639 polimorfizma gena za GCH1 (9).

Citokini i bol

Jedan od ključnih odbrambenih mehanizama kod ljudskog organizma je inflamatorrni odgovor, koji omogućava urođeni i stečeni imunski odgovor na različite patogene, ali i remodelovanje tkiva nakon infekcije i oštećenja tkiva nastalih usled mehaničkih povreda, trauma ili operacija. Oslobađanje medijatora inflamacije, kao što su citokini, proteolitički enzimi i hemokini, predstavlja jedan od važnih mehanizma koji dovode do pojave akutnog i hroničnog bola. Citokini su heterogena grupa malih hidrosolubilnih, ekstracelularnih polipeptida ili glikoproteina, koje produkuju imunske ćelije, ali i drugi tipovi ćelija. Delujući autokrino ili parakrino, citokini regulišu inflamatorni odgovor na mestima infekcije i omogućavaju pravilno zarastanje rana. Citokini se specifično vezuju za svoje receptore, aktivirajući intracelularne signalne molekule, koji dalje regulišu transkripciju

velikog broja gena. Time citokini utiču na aktivnost, diferencijaciju, proliferaciju i preživljavanje imunskih ćelija, kao i regulaciju sinteze i aktivnosti drugih citokina i hemokina koji mogu stimulisati ili inhibirati inflamatorni odgovor. Proinflamatorni citokini, **interleukini (IL)-1, 2, 6, 7** i faktor nekroze tumora (**TNF-α**), iniciraju inflamatorni odgovor i doprinose njegovom razvoju stimulacijom sinteze i otpuštanja drugih citokina i hemokina. Proinflamatorni hemokini, pre svega **IL-8**, doprinose regrutovanju i povećanju broja leukocita na mestu povrede, čime se dalje razvija inflamatorni odgovor (10). Prekomerna i perzistentna produkcija proinflamatornih (Th1) citokina na mestu povrede može dovesti do patoloških promena, lokalnog oštećenja i promena nociceptora u zahvaćenom tkivu, dok sistemsko narušavanje homeostaze može dovesti i do otkazivanja organa i smrti. Sa druge strane anti-inflamatorni citokini **IL-4, IL-10, IL-13** i transformišući faktor rasta (**TGF-β**) inhibicijom razvoja patološkog imunskog odgovora i ograničenjem trajanja inflamatornog procesa smanjenju oštećenja i pospešuju remodelovanje tkiva (10, 11). Proinflamatorni **IL-1** i njegov kompetitivni inhibitor, IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) su ključni citokini koji su uključeni u regulaciju ekspresije drugih citokina, hemokina i faktora rasta, između kojih i MCP-1 i IL-8, koji povratno ograničavaju oštećenje tkiva i iniciraju remodelovanje nakon povrede. IL-1 se prvenstveno proizvodi u makrofagima i monocitima, kao i aktiviranim fibroblastima i endotelnim ćelijama, tokom oštećenja ćelija, infekcije i inflamacije. IL-1β dovodi i do sistemske inflamacije aktivacijom ciklooksigenaze-2, produkcijom prostaglandina PGE2 u prednjem delu hipotalamusa, produkcijom supstance P (SP) i azot monooksida (preko aktiviranja enzima inducibilne NO-sintaze, iNOS), kao i indukcijom ekspresije endotelnih adhezionih molekula. Oba tipa IL-1α i IL-1β se eksprimiraju u nociceptivnim senzornim neuronima, smeštenih u gangliji dorzalnih korenova spinalnih nerava. Pokazano je da IL-1β ima važnu ulogu u nastanku postoperativnog bola i razvoju hroničnog bola. **TNF-α** je drugi ključan plejotropni proinflamatorni citokin, koga uglavnom proizvode monociti, makrofagi i T-limfociti, ali je prisutan i u neuronima i glijalnim ćelijama. TNF-α je jedan od inicijatora i najsnažnijih medijatora inflamatornog odgovora, čime ostvaruje kritičnu ulogu u inflamaciji i važnu ulogu u pojavi bola i neuropatskoj hiperalgeziji. Međutim, TNF-α može igrati dvostruku ulogu u regulaciji imunskog odgovora, delujući i kao imunosupresivni medijator inhibicijom razvoja patološkog imunskog odgovora i ograničenjem trajanja inflamatornog procesa (11). **TGF-β** je anti-inflamatorni citokin koji inhibira produkciju IL-1, IL-2, IL-6, TNF-α i sprečava da makrofagi sintetišu azotn monoksid (NO), čime se ograničava inflamacija (10, 11).

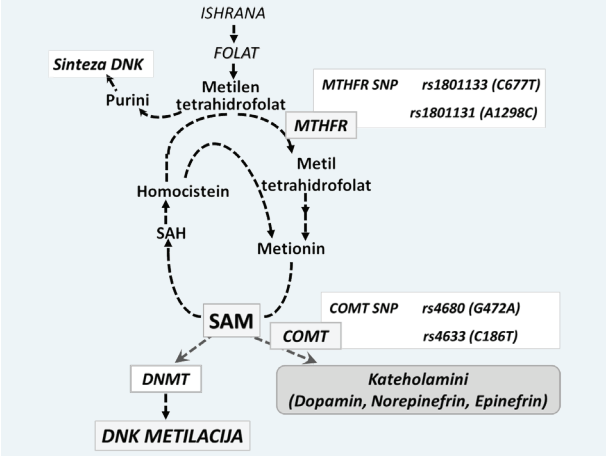
U većem broju studija je pokazano da citokini kao što su IL-1, IL-6, IL-10 i IL-13 ili TNF-α igraju važnu ulogu u perifernim i centralnim mehanizmima nastanka bola (12). Iako im je polu-život u plazmi veoma kratak, koncentracije proinflamatornih citokina su dovedene u direknu korelaciju sa povećanom osjetljivošću na bol (12). Proinflamatorni citokini IL-1β i TNF-α su prvi citokini koji se produkuju nakon oštećenja tkiva ili infekcije, utiču direktno na specifične receptore na senzornim neuronima, što dovodi do kaskadne sinteze drugih efektora, drugih citokina, hemokina, prostaglandina, neurotrofinih faktora, NO, supstance P, koje se ponaša kao neurotransmiter, neuromodulator ili trofički faktor vezivanjem za receptore neurokinina-1. U kičmenoj moždini, TNF-α i IL-1β favorizuju povećanje neuronske ekscitabilnosti preko povećanja aktivnosti AMPA ili NMDA receptora, dok IL-1 i IL-6 inhibiraju GABA- i glicin-indukovane puteve. TNF-α takođe smanjuje ekspresiju gena za transporter glutamata i ponovnog preuzimanja glutamata drugim glijalnim transporterima, stimulišući spinalnu obradu štetnih nadražaja. TNF-α, IL-1β i IL-6 stimulišu i sintezu opioidnih receptora, čime doprinosi analgeziji (10). I IL-l i TNF-α učestvuju u promovisanju degradacije matriksa tkiva sposobnošću da stimulišu eksprimiranje gena i i sintezu **matriksnih metaloproteinaza** MMP-1, MMP-3 i MMP-13. Povećana ekspresija MCP-1 i IL-8 dovodi do patoloških promena tkiva i funkcija nociceptora, što se dovodi u vezu sa pojavom preosetljivosti ili pojave hroničnog bola (12). Dosadašnja istraživanja u različitim bolnim stanjima su polazala krelaciju polimorfizama u proinflamatornim genima za IL-1, TNF-α, Il-6 i dr. sa hroničnim bolom (10).

Polimorfizam rs1800587 C/T u IL1α genu je doveden u vezu sa nastankom hroničnog lumbalnog radikularnog bola. Specifični haplotip polimorfizama u IL-6 genu G/C/C/A polimorfiyama rs180077, rs1800796, rs1800795 i rs13306435, kao i povišen nivo IL-6 u serumu, su dovedeni u vezu sa nastankom i intenzitetom hroničnog lumbalnog radikularnog bola. Polimorfizmi gena za IL-1β i TNF-α su dovedeni u vezu sa migrenom i hroničnim malignim bolom, IL-9 sa migrenom, IL-10 sa hroničnim postoperativnim, visceralnim bolom, hroničnim mišićnim i zglobnim bolom u orofacijalnoj regiji, a varijabilnost gena za IL-16 sa bolom kod pacijentkinja sa endometriozom (10). Uočena je značajna epistaza između polimorfizama u IL-8 i TGF-β genima u modulaciji neuropatskog i inflamatornog bola (10), a ova interakcija pro- i anti-inflamatornog gena govori o kompleksnoj regulaciji predispozicije za pojavu bolnih stanja.

MTHFR

Ključnu ulogu u metabolizmu folata i metabolizmu metil grupe ima enzim metilen-tetrahidrofolat reduktaza (MTHFR), koji katalizuje konverziju 5,10-metilen tetrahidrofolata u 5-metil tetrahidrofolat, (slika 7.3). Transferom metil grupe iz tetrahidrofolata nastaje 5,10-metilentetrahidrofolat, koji oksidovan dalje učestvuje u sintezi purina, odn. sintezi DNK, dok je u redukovanoj formi donor metil grupe u sintezi metionina iz homocisteina, pomoću enzima metionin sintaze (MS). Iz metionina pomoću metionin adenoziltransferaze nastaje S-adenozil metionin (SAM), univerzalni donor metil grupe u više od 80 bioloških procesa. SAM je donor metil grupe u epigenetskim procesima metilacije DNK i histona, kao i donor metil grupe u reakciji inaktivacije neurotransmitera, dopamina, norepinefrina i epinefrina, koju katalizuje enzim katehol-O-metil tranferaza, COMT, (slika 7.3). Kateholamini, dopamin i serotonin su neurotransmiteri simpatičkog nervnog sistema koji igraju važnu ulogu u prenošenju i modulaciji bolnih impulsa, što ukazuje na važnu i kompleksnu sponu metabolizma metil grupe, enzima MTHFR i COMT i metilacije DNK u regulaciji bola, (slika 7.3).

Gen koji kodira enzim *MTHFR* se nalazi na hromozomu 1, na poziciji 1p36 i ima 11. egzona. Identifikovano je najmanje 20 polimorfizama, od kojih su najčešći dva funkcionalna polimorfizma (C677T i A1298C), gde zamena jedne amino kiseline drugom dovodi do promene enzimske aktivnosti *MTHFR*. Najučestaliji polimorfizam rs1801133 C/T *MTHFR* gena na 677. nukleotidu egzona 4. dovodi do zamene alanina valinom (Ala222Val) u katalitičkom domenu enzima. Time nastaje termolabilni enzim, sa smanjenom katalitičkom aktivnošću. Pokazano je da heterozigot (677CT genotip) ima za oko 35%, a homozigot (677)TT za oko 65% smanjenu enzimsku aktivnost u odnosu na neizmenjen, izvorni genotip CC, što se može odraziti na sintezu



Slika 7.3. Metabolizam fokata i MTHFR.

i metilaciju DNK, kao i na metabolizam kateholaminskih neurotransmitera. Usled smanjene enzimske aktivnosti dolazi do akumulacije homocisteina. Učestalost mutiranog alela T ovog polimorfizma je oko 30% kod Kavkazoidnih populacija.

Polimorfizam rs1801131 A1298C u MTHFR genu se nalazi u egzonu 7. i dovodi do zamene glutaminske kiseline alaninom (Glu429Ala). Ova promena takođe dovodi do smanjene enzimske aktivnosti, ali u značajno manjoj meri od C677T polimorfizma (13). Učestalost alela 1298C varira u različitim populacijama, posebno između Kavkazoida i kineske populacije, gde je učestalost C alela kod Kineza skoro dva puta manja nego kod belaca.

Polimorfizmi u MTHFR genu su dovedeni u vezu sa kardiovaskularnim oboljenjima, defektima neuralne tube fetusa, sa rizikom oboljevanja od leukemija i velikog broja karcinoma (14), kao i sa predispozicijom za pojavu i težinom kliničke slike kod primarnih glavobolja, migrena, tenzionih glavobolja, klaster glavobolja i drugih primarnih glavobolja (13). U neurološku etiologiju migrene, koja se karakteriše povećanim uzlaznim i smanjenim silaznim inhibitornim signalima, uključeni su glutaminergični, dopaminergični, serotoninergički i GABA-ergički putevi. Pokazana je snažna veza između visokih nivoa homocisteina u plazmi sa povećanim rizikom od migrene, kao i povezanost varijacija C677T i A1298C MTHFR gena sa nivoom homocisteina u plazmi (13). Derivati homocisteina, koji deluju kao agonisti NMDA receptora, mogu pojačati glutaminergičnu neurotransmisiju i tako dovesti do hiperekscitabilnosti kortikalnih neurona kod migrene. Polimorfizam MTHFR C677T je doveden u direktnu vezu sa predispozicijom za pojavu migrene, gde je pokazano da TT genotip nosi za oko 2 puta povećani rizik za pojavu migrena (14).

Sve više se otvara i pitanje efekata suplementacije vitaminima, folatom, folnom kiselinom, vitaminom B6 i vitaminom B12, kod različitih bolnih stanja. Studija koja je istraživala efekat suplementacije vitaminom B je pokazala je da je kod pacijenata nosioca alela C polimorfizma MTHFR C677T viši stepen redukcije nivoa homocisteina, kao i veći efekat smanjenja intenziteta bola i drugih manifestacija migrene, u poređenju sa pacijentima koji su bili nosioci T alela (15).

Genski polimorfizmi u genima uključenim u metabolizam metil grupe bi mogu modulisati efekat različite nutritivne dostupnosti folata. Novija oblast nutrigenomika postavlja naučne osnove ideji o individualnoj ishrani zasnovanoj na genotipu i uticaju nutrijenata na gensku ekspresiju i njihovu interakciju sa genskim produktima. Bioaktivne komponente

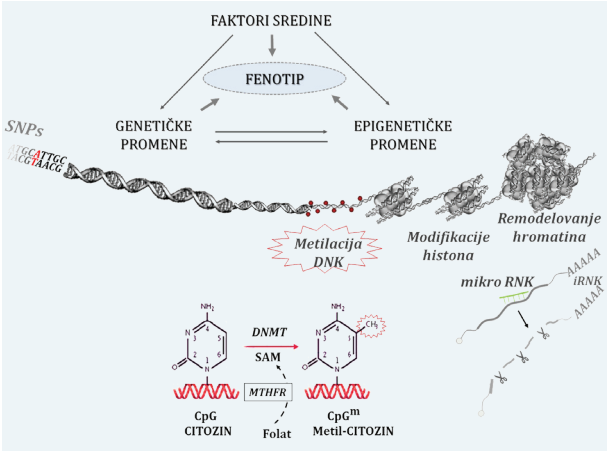
hrane i/ili faktori spoljašnje sredine bi mogli selektivno da aktiviraju ili inaktiviraju ekspresiju gena, a mogući mehanizmi uključuju i epigenetske mehanizme, odn. metilaciju DNK i histona. Utvrđena interakcija između unosa alkohola i MTHFR 667TT genotipa kod pacijenata sa oralnim karcinomom dovodi do značajnog povećanja multigenske DNK metilacije promotora tumor supresorskih gena (14).

Buduće studije nutrigenomike bi trebale ići u pravcu utvrđivanja efektivnih doza i koncentracija bioaktivnih komponenata hrane ili suplemenata u sklopu individualnog genotipa kod osoba kod kojih je utvrđeno postojanje nekog od bolnih stanja. Ključno pitanje je i postojanje kritičnog vremena izloženosti bioaktivnim komponentama i tipom ishrane tokom fetalnog razvoja i tokom starenja, što bi moglo doprineti i promeni praga osetljivosti i predispoziciji za nastanak bolnih stanja. Dalja istraživanja bi trebala dati doprinos u odgovoru kako etiološki faktori kao što su alkohol i pušenje, u sklopu datog genotipa odn. genskog polimorfizma za MTHFR, mogu da utiču na pojavu i težinu bolnih stanja i na efikasnost prilagođene ishrane, unosa suplemenata i terapije koja je usmerena na metabolizam folata.

Epigenetički mehanizmi i bol

Značaj genetičkih promena u mehanizmima nastanka i terapiji bola je poznat već duži period. Međutim, klasična genetika ne može da objasni interakciju sa etiološkim faktorima, odnosno uticaj faktora sredine na individualnu varijabilnost u percepciji bola i pojavi hroničnog bola. Uočeno je da monozigotni blizanci mogu pokazivati značajno različite fenotipove inflamatornog i hroničnog bola, što ukazuje da je pojava bolnih stanja ne zavisi samo od genetske osnove. Poznato je da kod ljudi ne postoje rase, jer su genetičke razlike među populacijama manje od interindividualnih razlika unutar populacije. Usled toga se povećana učestalost pojave hroničnog bola kod nekih populacija (posebno afroameričke populacije u odnosu na druge populacije u SAD) ne može pripisati genetičkim razlikama. Razlike u percepciji bola i učestalosti hroničnog bola mogu biti rezultat različitih psihosocijalnih faktora, hroničnog stresa i traumatskih iskustava iz detinjstva, rasne diskriminacije, niskog socioekonomskog statusa i depresije. Smatra se da hronični bol nastaje usled poremećaja akutnih nociceptivnih puteva koji su izmenjeni etiološkim i bihejvioralnim uticajima, ali i prošlim traumatskim iskustima svakog pojedinca, posebno u detinjstvu.

Po novom konceptu uticaj etioloških i bihevioralnih faktora u evoluciji hroničnog bola se može objasniti epigenetičkim modifikacijama, promenama ekspresije gena do kojih dolazi nezavisno od promena primarne sekvence DNK. Za ove promene je pokazano da su mitotski nasledne i potencijalno reverzibilne promene, što daje objašnjenje za uticaj faktora spoljašnje sredine na fenotip bola, ali otvara mogućnost epigenetičke intervencije, odnosno primene agenasa koji deluju inhibitorno na epigenetičke mehanizame.



Slika 7.4. Interakcija genoma, epigenoma i faktora spoljašnje sredine u formiranju fenotipa.

U modelima bola izazvanih inflamacijom je pokazano da se u osnovi hipersenzitivnosti nalaze epigenetičke promene, poremećaj DNK metilacije promotora nociceptivnih i anti-nociceptivnih gena, kao i poremećaji aktivnosti i ekspresije histon acetilaza (HAT) i histon-deacetilaza (HDAC), što dovodi do hipoacetilacije promotora i utišavanja ekspresije gena za nociceptivne receptore, gena koji učestvuju u sprovođenju signala ili modulaciji bola (16).

Nervni sistem je posebno interesantan za epigenetska istraživanja zbog svoje izuzetne plastičnosti, a brze modifikacije genske ekspresije kao odgovor na faktore sredine i potencijalna reverzibilnost se upravo mogu objasniti epigenetičkim mehanizama. Epigenetička kontrola nociceptivnog sistema mogla bi da pruži objašnjenja kako okruženje i ponašanje mogu uticati na percepciju bola. Najvažniji vidovi epigenetičke regulacije genske ekspresije, DNK metilacija, modifikacije histona i regulacija preko nekodirajućih RNK (mikro RNK), (slika 7.4), su dovedeni u vezu sa percepcijom i pojavom hroničnog bola.

DNK metilacija i bol

DNK metilacija je najbolje okarakterisan oblik epigenetičke modifikacije. Do metilacije dolazi na citozinu koji predhodi guaninu, u okviru CpG dinukleotida. U reakciji kovalentne modifikacije citozina u metil-citozin donor metil grupe je S-adenozil metionin (SAM), a enzimi koji katalizuju ovu reakciju su familija enzima DNK-metiltransferaze (DNMT), (slika 7.4). DNMT1 je uključen u održavanje DNK me-

tilacije na novonastalom, "ćerka" lancu DNK nakon replikacije, dok DNMT3a i DNMT3b učestvuju u de novo metilaciji tokom embriogeneze ili tumorigeneze. Veći broj studija su pokazale povezanost povećane ekspresije DNMT sa prognozom kod različitih tipova kancera, ali i sa pojavom neuropatskog bola (16).

Više od 50% gena sadrži u svojim promotorskim sekvencama gena, na mestima starta transkripcije, regione sa preko 60% grupisanih CpG dinukleotida, koji se označavaju kao CpG ostrvca (*engl. CpG islands*). Većina pojedinačnih CpG dinukleotida su metilovani i njihova metilacija ne utiče na transkripciju. Sa druge strane, CpG dinukleotidi u okviru CpG ostrvaca promotora su u normalnoj ćeliji nemetilovani, a njihova metilacija dovodi do transkripcionog utišavanja tumor supresorskih gena i maligne transformacije (17). Uočeno je da tokom kancerogeneze sa jedne strane dolazi do globalne hipometilacije i aktivacije onkogena, a sa druge strane do regionalne hipermetilacije i inaktivacije tumor supresorskih gena, što se označava kao metilacioni paradoks. Broj gena koji podležu epigenetičkoj inaktivaciji je i veći od broja gena koji su inaktivisani mutacijama, a epigenetičke promene mogu imati identičan efekat na gensku ekspresiju i funkciju proteina kao i mutacije (17).

Važnu vezu između epigenetske regulacije i bola pružaju nalazi novih istraživanja o ulozi DNK metilacije na ekspresiju gena pri prelazu iz akutnog u hronični bol. Pokazano je da nakon dugotrajne upotrebe opioida kod pacijanata sa različitim tipovima bola dolazi do promene globalne DNK metilacije. DNK metilacija je važan mehanizam uključen u regulaciju ekspresije opioidnih i glikokortikoidnog receptora, što omogućava modulaciju percepcije i intenziteta bola (Alvarado 2015). Osim toga, DNA metilacija promotora gena je uključena u regulaciju metabolizma dopamina. Poznato je da pacijenti sa shizofrenijom i bipolarnim poremećajem imaju izmenjenu obradu dopamina, kao i da imaju veću učestalost pojave hroničnog bola u odnosu na pacijenate bez ovih poremećaja. Nedavne studije pacijenata sa shizofrenijom i bipolarnim poremećajem, su pokazale da hipermetilacija receptora za dopamin (DRD1/2), koja dovodi do smanjene ekspresije ovih gena, kao i hipometilacija COMT gena, koja dovodi do povećane ekspresije ovog enzima, imaju centralnu ulogu u metabolizmu dopamina. Osim toga, pacijenti sa polimorfizmom COMT Val158Met, su ispoljavali predispoziciju za hipometilaciju COMT promotora (18). Ovi nalazi ukazuju da bi naš prag bola mogao biti rezultat interakcije genetičkih polimorfizama (npr. Val158Met COMT gena) i epigenetičkih mehanizama (DNK metilacije promotora COMT i DR1/2 gena). I pored genetske predispozicije, kao posledica etioloških faktora i različitih vidova stresa, tokom života dolazi do epigenetiče modulacije metabolizma dopamine i do promene percepcije bola.

Kod fibromialgije je uočena poremećena DNK metilacija gena za BDNF, koji ima ključnu ulogu u prenosu bolnih nadražaja i centralnoj senzibilizaciji. Na animalnom modelu je pokazano da kod miševa koji su bili izloženi bolnim nadražajima dolazi do indukcije ekspresije BDNF, a davanje zebularina (inhibitora DNK metiltransferaza) je dovodilo do demetilacije i povećane ekspresije BDNF, što ukazuje da DNK metilacija BDNF gena ima važnu ulogu u regulaciji bola. Osim toga, pokazano je i da inhibicija NMDA receptora u hipokampusu sprečava promenu genske ekspresije BDNF gena i fomiranje memorije na bolna iskustva (19). To ukazuje da bi akutno bolno iskustvo moglo dovesti do promene DNK metilacije u NMDA genu, a zatim rezultirati promenom DNK metilacije i produženom ekspresijom BDNF gena u mozgu.

Kod fibromialgije je uočena poremećena DNK metilacija gena za BDNF, koji ima ključnu ulogu u prenosu bolnih nadražaja i centralnoj senzibilizaciji. Uočeno je da je promotor gena za endotelin B receptor EDNRB hipermetilovan u lezijama humanog oralnog karcinoma, koje su veoma bolne, a nije metilovan u displastičnim oralnim lezijama, koje obično nisu bolne (20). Hipermetilacija TRPA1 promotora je dovedena u vezu sa smanjenom ekspresijom ovog gena i bolnom osetljivošću (Bell 2014). Sinovijalni fibroblasti kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom pokazuju pokazuju različit obrazac DNK metilacije u ključnim genima u odnosu na pacijente sa osteoartritisom ili zdravim kontrolama. Kod pacijenata sa hroničnim lumbalnim bolom, DNA metilacija je dovodila do smanjenja ekspresije gena za SPARC (*engl. Secreted Protein, Acidic, Rich In Cysteine*), proteina ekstraćelijskog matriksa, koji je ranije doveden u vezu sa degenerativnim promenama diskusa starijih osoba (19).

Posredna veza između epigenetike, citokina i inflamatornog odgovora u bolnim stanjima se može izvesti iz činjenica da su citokini ključni medijatori inflamacije, a pokazano je da podležu DNK metilaciji. Kod više oboljenja koja su povezana sa pojavom bola, kao što su migrena, dijabetes i osteoartritis je ukazano na povezanost epigenetski indukovane sinteze citokina i intenziteta bola. U sinovijalnim fibroblastima kod reumatoidnog artritisa i hondrocitima kod osteoartritisa je uočena promena metilacionog statusa promotora ključnih proinflamatornih gena, kao što su IL-6, IL-10, ILR2 i hemokina,, što dovodi do bolnog oštećenje zglobova. Smatra se da bi u budućnosti DNA metilacija mogla biti biomarker za neke vrste bolnih poremećaja (Liang, 2015).

Modifikacije histona i bol

Histoni imaju dinamičku ulogu u regulaciji strukture hromatina, njegovoj dostupnosti transkripcionim faktorima, a time i u regulaciji genske transkripcije. Histonski repovi su najčešće kovalentno modifikovani acetilacijom, metilacijom i fosforilacijom, a specifične kombinacije modifikacija u histonima određuju interakciju između histona i DNK u hromatinu, što se označava kao histonski kod (17). Acetilacija N-kraja rezidua histona, koje vrše histon-acetilaze (HAT), neutrališe pozitivno naelektrisanje lizina i oslobađa histonski rep od negativno naelektrisanog molekula DNK, što omogućava razmotavanje DNK, veću dostupnost hromatina transkripcionim faktorima i aktivnu transkripciju. Suprotan proces deacetilacije histona, koju katališu histon deacetilaze (HDAC), dovodi do kondenzacije hromatina i supresije transkripcije DNK (17), (slika 4). Iako metilacija histona ne menja naelektrisanje, utiče na hemijske osobine histona i afinitet vezivanja za transkripcione faktore i druge regulatorne molekule. Za razliku od acetilacije histona koja dovodi do aktivacije, metilacija histonskih repova može imati aktivirajući ili reprimirajući efekat u zavisnosti od tipa aminokiseline koja je modifikovana, kao i od njene pozicije na histonskom repu (17). DNK metilacija i modifikacije histona nisu nezavisni događaji, već su koordinisani i visoko organizovani mahanizmimi regulacije strukture i aktivnosti hromatina, gde metilacija DNK regrutuje deacetilaze histona.

Modifikacije histona imaju ključnu ulogu u diferencijaciji ćelija, u *in utero* razvoju neurona i njihovoj homeostazi i plastičnosti. Poremećeni mehanizmi modifikacija histona su dovedeni u vezu sa bipolarnim poremećajem i shizofrenijom. Kod oba oboljenja je uočena atipična osetljivot na bol usled poremećene NMDA-zavisne modifikacije histona BDNF gena (19). Modifikacija histona može biti i reverzibilna, gde tokom adultnog perioda pod uticajem faktora sredine i aktivnošću enzima histon-acetilaza i deacetilaza može doći do promene organizacije hromatina i nivoa transkripcije. Hronična stanja bola, koja nastaju nakon akutne povrede, mogu u svojoj osnovi imati poremećaje modifikacija histona u okviru gena za NMDA receptor i produžene ekspresije BDNF gena.

Ekspresija glukokortikoidnog receptora (GR), koje utiče na osetljivost na bol, inflamaciju i razvoj autoimunskih bolesti, je modulirana epigenetskim mehanizmima. Poznato je da geni koji kodiraju regulatorne proteine bola u centralnom nervnom sistemu, kao što je dekarboksilaza glutaminske kiseline 65 (GAD65), podležu modifikacijama histona i hipoacetilirani su kod inflamacije i povrede nervnih završetaka (16).

Melatonin, hormon odgovoran za cirkadijalni ritam, moduliše inflamatorni i neuropatski bol interakcijom sa receptorima melatonina, koji ispoljavaju svoje anti-nociceptivne efekte preko aktivacije opioidnih kanala, aktiviranjem hiperpolarizujućih kalijumovih i GABA kanala i inhibicijom pro-inflamatornih medijatora. U kliničkim ispitivanjima melatonin je pokazao dobre rezultate u terapiji bola kod sindroma inflamatorne bolesti creva, fibromijalgije i hronične glavobolje. Poznato je da je sekrecija melatonina zavisi od sna i stresa, gde je periodična sekrecija uočaena kod osoba koje nisu izložene stresu, dok je kontinuirana uočena kod osoba sa deprivacijom sna. Nedavno je pokazano da važnu ulogu u diferencijaciji neuronskih matičnih ćelija melatonin ostvaruje putem epigenetske regulacije, delovanjem na acetilaciju histone, gde melatonin pokazuje dualnu ulogu. Periodično povećanje melatonina dovodi do indukcije ekspresije gena za nekoliko histon deacetilaza, dok kontinuirana sekrecija dovodi to povećanja acetilacije histona, što se može odraziti na ekspresiju gena za GABA kanale, opioidne receptore i receptore za inflamatorne medijatore (19). Ovi suprotni efekti sugerišu na potencijalnu vezu između melatonina, bola i sna i načina kako obrasci ponašanja i faktori spoljašnje sredine može uticati na gensku ekspresiju, interneuronsku komunikaciju i prenos informacija, i percepciju bola i pojavu hroničnog bola.

Predložen je model po kome u osnovi hipersenzitivnosti koja nastaje kao posledica predhodnog iskustva akutnog bola leže epigenetske promene. Po ovom modelu NMDA-zavisne modifikacije histona do kojih dolazi u BDNF genu omogućavaju aktiviranje procesa transkripcije i "memoriju bola". Poznato je da su aktivnosti i NMDA receptora blisko spregnute u centralnoj senzibilizaciji i regulisane epigenetskim mehanizmima. Aktivacija NMDA receptora dovodi do influksa kalcijuma, čime se aktivira više protein kinaza. One dovode do transkripcione aktivacije gena za enzime koji učestvuju u modifikacijama histona u neuronima dorzalnih rogova i dozalnih ganglija. Aktivnošću HAT i HMT enzima dolazi do acetilacije i/ili metilacije histona, što dalje indukuje pojačanu ekspresiju BDNF gena. U osnovi hipersenzibilnosti kod hroničnog bola po ovom modelu leži pojačana ekspresija BDNF gena usled modifikacija histona, a koja je prouzrokovana predhodnim iskustvom akutnog bola (19). Ovaj nov način razmatranja transdukcije i percepcije bola predlaže mogućnost da je "memorija bola", prepoznavanje ranijih bolnih stanja proces u čijoj osnovi leže epigenetski mehanizmi.

MIKRO RNK I BOL

Važnu ulogu u epigenetičkoj regulaciji genske ekspresije imaju mikro RNK (miRNK, miR), familija od preko 2000 malih nekodirajućih RNK (18-25 nukleotida), koje imaju ulogu u post-transkripcionalnoj regulaciji vezivanjem za ciljne informacione RNK (iRNK). Mikro-RNK funkcionišu kao transkripcioni regulatori, gde potpunim komplementarnim vezivanjem za ciljnu iRNK dovode do njene degradacije, a parcijalnim vezivanjem do translacijske inhibicije ciljne iRNK, (slika 7.4). Narušena ekspresija miRNK u više tipova kancera je pokazala da miRNK mogu imati ulogu tumor supresora, ili onkogena, u zavisnosti koja je ciljna iRNK (17).

Poznato je da su citokini, medijatori inflamacije posebno regulisani preko mikro RNK. Mikro RNK mogu vezivanjem za specifičnu ciljnu iRNK dovesti do njene inhibicije ili degradacije, a time i sprečiti sintezu proteina medijatora inflamacije i naruši proces inflamatornog odgovora. Tako miRNK mogu da selektivno inhibira inflamatorni odgovor nakon povreda i tako utiče na modulaciju bola. miR-146 i miR-155 regulišu inflamatorne citokine IL-1 i TNF-α, koji imaju centralnu ulogu u inflamaciji i modulaciji bola. Nakon indukovane inflamacije nivoi mikro RNK brzo rastu u senzornim ganglijama i različito su eksprimirani u zavisnosti od intenziteta stimulusa bola (19). Spinalne glijalne ćelije, koje imaju važnu ulogu u modulaciji bola, imaju mnoge funkcionalne sličnosti sa imunskim ćelijama, uključujući sintezu TNF-α i IL-6 kao odgovor na bolne nadražaje. Nakon ubrizgavanja sintetičkog proinflamatornog agensa koji izaziva bol kod pacova, u roku nekoliko sati dolazi do naglog smanjenja nivoa mikro RNK, nakon čega dolazi do naglog povećanja ekspresije miR i ovaj ekspresioni profil je u inverznoj korelaciji sa lokalnom inflamacijom. Promene u ekspresiji pro-nociceptivnog gena kod gastrointestinalnog visceralnog bola, prisutnog kod pacijenata sa sindromom iritabilnog kolona, su dovedene u vezu sa promenom ekspresije mikro RNK u odnosu na zdrave kontrole, posebno miR-199a/b, miR-150 i miR-342-3p, za koje je poznata njihova uloga u inflamaciji (16).

Epigenetska terapija i bol

Kako su epigenetičke promene potencijalno reverzibilne, poslednjih godina dolazi do primene sintetičkih inhibitora DNK metiltransferaza (*DNMT*) i histon deacetilaza (*HDAC*), pre svega kod tumora. DNMT inhibitori koji su odobreni od strane FDA (*engl. Food and Drug Administration*) za terapiju mijelodisplastičnog sindroma i akutne mijeloidne leukemije su 5-azacitidin (Vidaza) i 5-aza-2-deoksicitidin (Decitabine). Prvi FDA odobren inhibitor deacetilaze histona je Vorinostat (*engl. Suberoyl Anilide Hydroxamic Acid, SAHA*), za lečenje T-ćeliskog limfoma kože. Međutim, inhibitori DNMT pokazuju brojne neželjene efekte, a toksični efekti su značajno manji kod terapije inhibitorima histon deacetilaza (16).

Primena agenasa koji inhibiraju *DNMT* ili *HDAC*, ključne enzime koje učestvuju u epigenetičkim modifikacijama, pokazuju obećavajuće rezultate u tretmanu hroničnog bola kod animalnih modela. Studije pokazuju da agensi koji inhibiraju HDAC čime indikuju acetilaciju histona u animalnim modelima inflamatornog bola deluju kao analgetici (16). Veći broj predkliničkih studija je pokazalo da i sintetički i prirodni inhibitori HDAC imaju anti-nociceptivne efekte kod inflamatornog, visceralnog i neuropatskog bola (16). Pokazano je da demetilišući agens 5-aza-2-dezoksicitidin (5-aza), inhibitor *DNMT* (FDA odobren za terapiju T-ćelijskog limfoma), dovodi do značajnog smanjenja bolnog ponašanja i neuronske senzibilizacije kičme kod modelu inflamatornog bola kod pacova (16, 19). Kod modela inflamatornog bola indukovaim kapsaicinom uočene su promene u acetilaciji histona u BDNF genu, što je dovelo do povećanja ekspresije gena i nivoa BDNF proteina (20).

Jedna od retkih kliničkih studija je rađena u Srbiji i ispitivala je oralno-aktivni inhibitor deacetilaza histona kod dece sa sistemskim juvenilnim reumatidnim artritisom. Nakon tromesečnog tretmana, uočeni su povoljni efekti i smanjenje intenziteta bola, kao i sniženje nivoa proinflamatornih citokina CD40L, IL-1α i IFNγ (21).

Kako se epigenetske modifikacije mogu modulisati i prirodnim bioaktivnim jedinjenjima koji utiču na modifikacije histona, u toku je veliki broj predkliničkih studija koje istražuju efekte različitih prirodnih epigenetskih modulatora na bol.

Epigenetika bola i uticaj sredine – monozigotni blizanci, "rase" i stres

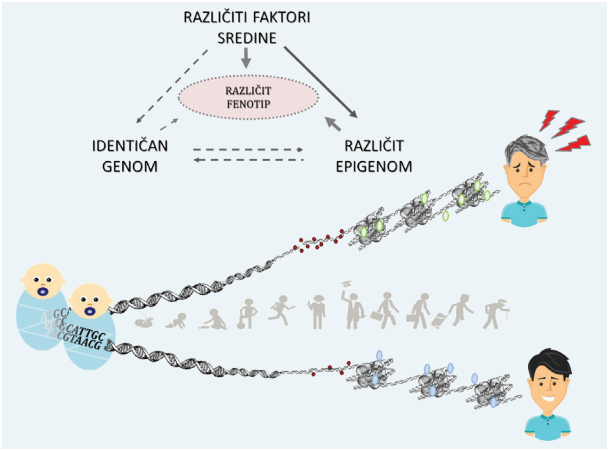
Kao što je već rečeno, klasična genetika ne može da objasni uticaj faktora sredine na individualnu varijabilnost u percepciji bola i pojavi hroničnog bola. Uočeno je da monozigotni blizanci mogu pokazivati značajno različite fenotipove inflamatornog i hroničnog bola, što ukazuje da je pojava bolnih stanja ne zavisi samo od genetske osnove.

Kaže se da su monozigotni blizanci živi epigenetski eksperimenti, jer imaju identičan genom i tokom embriogeneze su imali iste uslove. Poređenjem epigenetskog profila nakon rođenja i u prvim godinama života uočavaju se skoro identični epigenetički profili metilacije i acetilacije, a sa godinama dolazi do sve većih razlika, usled uticaja faktora spo-

ljašnje sredine. Uočeno je da monozigotni blizanci mogu pokazivati značajno različite fenotipove inflamatornog i hroničnog bola, što ukazuje da je pojava bolnih stanja ne zavisi samo od genetske osnove. Danas se zna da je fenotip koji nastaje kao odgovor na povredu određen složenim interakcijama između genoma, epigenoma i spoljašnje sredine, (slika 7.5).

U studijama sa monozigotnim blizancima su dobijeni prvi dokazi o epigenetskoj modulaciji bola. Kod zdravih monozigotnih blizanaca su uočene značajne korelacije razlika u metilaciji DNK sa bolnom osetljivošću nakon termčke povrede sa, u odnosu na kontrolnu grupu nesrodnih osoba (23). Identifikovano je devet različito metilovanih regiona DNK, u okviru kojih se nalaze geni za koje je poznato da imaju važnu ulogu u modulaciji bola. Najveća asocijacija bolne osetljivosti bila je sa metilacijom promotora gena za TRPA1, jonske kanale eksprimirani u senzornim neuronima (*engl. Transient Receptor Potential*), kao i za N-metil-D-aspartatni receptor (NMDA), ali i neki novi geni, kao što je ankirin-3 (23).

Uočeno je da je kod afroameričke populacije značajno veći morbiditet od hroničnog bola nego kod Kavkazoidne populacije. Poznato je da kod ljudi ne postoje rase, jer su genetske razlike među populacijama manje od interindividualnih razlika unutar populacije. Usled toga se povećana učestalost pojave hroničnog bola koja je uočena kod nekih populacija ne može pripisati genetskim razlikama. Ove razlike mogu nastati usled različitih psihosocijalnih i drugih etioloških faktora koji su prethodno dovedeni u vezu sa hroničnim bolom, kao što su hronični stress i traumatska iskustva iz detinjstva, rasna diskriminacija, nizak socioekonomski status i depresija Različiti životni uslovi tokom detinjstva mogu izazvati epigenetske promene koje održavaju "rasne" razlike u pojavi hroničnog bola. (24). I zaista, pokazana je značajna korelacija između prenatalne izloženosti stresu i DNK metilacije promotora gena za glukokortikoidni



Slika 7.5. Uloga epigenome u fromiranju fenotipa bolnog stanja kod monozigotnih blizanaca

receptor (NR3C1), koji ima ulogu u funkcionisanju hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine (HPA) u odgovoru na stres. DNK metilacija može modulisati odnos između stresa u detinjstvu, funkcionisanja HPA i reaktivnosti HPA u odrasloj dobi (24).

Za razliku od genoma koji je uglavnom stabilan, ali i statičan (mutacije se u događaju relativno retko, a razvijen je i sistem DNK reparacije), epigenom je mnogo fleksibilniji i dinamičniji i menja se kao odgovor na različite faktore spoljašnje sredine, (slika 7.4). To uključuje ishranu, zagađenje, način života i štetne faktore kao što su pušenje, alkohol i stres, zračenje i izloženost hemikalijama. Novije studije ukazuju da su uslovi životne sredine u ranom razvoju ključni za uspostavljanje i održavanje epigenetičkih promena koje mogu da traju tokom čitavog života i da mogu da modulišu rizik za nastanak kompleksnih oboljenja, pia i hroničnog bola. Ova epigenetička dinamičnost i fleksibilnost, nasuprot genetičke statičnosti, omogućava pojedinom organizmu da prilagodi svoj genetički obrazac okolnostima koje susreće u ranom razvoju, bez potrebe za stalnim promenama u genomu koje bi ograničile fleksibilnost budućih generacija na neke druge uslove spoljašnje sredine.

Metilacija DNA bi mogla da pruži molekularno objašnjenje kako stress, ponašanje i prethodna bolna iskustva, mogu uticati na percepciju bola, individualne reakcije ponašanja na bol i pojavu hroničnog bola. Smatra se da su percepcija bola i bihejvioralne reakcije na bol epigenetički programirane *in utero* diferencijacijom opioidnih receptora putem DNK metilacije, a kao rezultat delovanja neurotrofnih faktora rasta. Osim toga, epigenetičke promene bi mogle ležati u osnovi varijabilnosti u percepciji bola, individualne reakcije na bol i pojavu hroničnog bola koje se desavaju tokom adultnog perioda i kod diferenciranih ćelija kao adaptivni odgovor na stresove spoljašnje sredine. Imunske ćelije su poznate po svojoj sposobnosti brze promene površinskih receptora kao odgovor na razne patogene, a u osnovi imunskog odgovora leže epigenetske promene, posebno regulacija ekspresije preko mikro RNK. Kako i nociceptori adulta takođe pokazuju izuzetnu sposobnost reagovanja, prilagođavanja i moduliranja funkcije nakon nadražaja spoljašnje sredine, tako bi kod odraslih osoba istim epigenetskim mehanizmima diferencirani neuroni mogli imati unutrašnji mehanizam koji bi obezbeđivao plastičnost u odgovoru na bol.

Hronični bol predstavlja veliki i nedovoljno rešen medicinski problem, pa se razvijaju i alternativne terapije u sklopu otkrivanja novih mehanizma modulacije bola. Razvoj biomarkera za predviđanje individualnih razlika u farmakološkom odgovoru

pacijenta na terapiju i za pojavu neželjenih reakcije na lekove bi omogućile individualizaciju terapije bola, odn. predviđanje uspešnosti primene terapije za svakog pojedinačnog pacijenta. Perspektive epigenetskih istaživanja u molekularnoj medicini idu u pravcu primene epigenetike u ranoj i neinvazivnoj dijagnostici oboljenja, a otvaraju i mogućnost korišćenja epigenetke terapije bola. Iako je veliki broj epigenetskih agenasa u različitim fazama kliničkih ispitivanja za različite tipove bola, sintetički inhibitori i modulatori epigenetičkih mehanizama su pre svega ispitivani i ušli u kliničku primenu kao antikancerogena terapija. Epigenetska terapija, kao potencijalno toksična i relativno nespecifična, još nije razvijena za lečenje stanja koja ne ugrožavaju život, pa ni za hronični bol. Postojeći epigenetski modifikujući agensi su nespecifični i neselektivni, toksični i sa brojnim neželjenim efektima, delujući sistemski i na veliki broj gena, što ih čini nepogodnim za dugoročno lečenje hroničnog bola. Iako je ova strategija za lečenje bola trenutno je ograničena nedostatkom selektivnih jedinjenja sa malim nuspojavama, pogodnim za dugotrajnu upotrebu kod pacijenata sa hroničnim bolom, postoje naučne osnove za dalje istraživanje novih agenasa. Veći broj studija je identifikovao specifične miRNK čije se ekspresije menjaju u hroničnom bolu, koje bi usled reverzibilnosti epigenetskih promena potencijalno mogle biti ciljni molekuli za terapiju, kako bi se indukovali analgetski efekti kod hroničnog bola. Etiološki faktori tokom embriogeneze i tokom čitavog života utiču na obrasce metilacije DNK i modifikacija histona, što dovodi do fenotipskih razlika u odrasloj dobi. Nakon operacije ili povrede nerva, ove epigenetičke razlike mogu dovesti do pojave hroničnog bola. Dalja istraživanja genetskih i epigenetskih mehanizama u putevima bola će nesumnjivo pomoći u razumevanju i razvoju novih terapeutika za lečenje hroničnog bola.

Literatura

1. Pratt V, McLeod H, Rubinstein W, et al., editors. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012-, Updated 2018.
2. Tegeder I, Lötsch J. Current evidence for a modulation of low back pain by human genetic variants. J Cell Mol Med 2009;13:1605-19.
3. Hasvik E, Iordanova Schistad E, Grøvle L, Julsrud Haugen A, Røe C, Gjerstad J. Subjective health complaints in patients with lumbar radicular pain and disc herniation are associated with a sex - OPRM1 A118G polymorphism interaction: a prospective 1-year observational study. BMC Musculoskelet Disord 2014;15:161.
4. Palada V, Kaunisto MA, Kalso E. Genetics and genomics in postoperative pain and analgesia. Curr Opin Anaesthesiol 2018;31:569-574.
5. Cattaneo A, Cattane N, Begni V, Pariante CM, Riva MA. The human BDNF gene: peripheral gene expression and protein levels as biomarkers for psychiatric disorders. Transl Psychiatry 2016;6:e958.
6. Generaal E, Milaneschi Y, Jansen R, Elzinga BM, Dekker J, Penninx BW. The brain-derived neurotrophic factor pathway, life stress, and chronic multi-site musculoskeletal pain. Mol Pain 2016;12. pii: 1744806916646783.
7. Di Lorenzo C, Di Lorenzo G, Daverio A, Pasqualetti P, Coppola G, Giannoudas I, et al. The Val66Met polymorphism of the BDNF gene influences trigeminal pain-related evoked responses. J Pain 2012;13:866-73.
8. 8. Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, Bhalang K, Sigurdsson A, Belfer I, et al., Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. Hum Mol Genet 2005;14:135-43.
9. Smith SB, Reenilä I, Männistö PT, Slade GD, Maixner W, Diatchenko L, Nackley AG. Epistasis between polymorphisms in COMT, ESR1, and GCH1 influences COMT enzyme activity and pain. Pain. 2014;155:2390-9.
10. Slade GD, Conrad MS, Diatchenko L, Rashid NU, Zhong S, Smith S, Rhodes J, Medvedev A, Makarov S, Maixner W, Nackley AG. Cytokine biomarkers and chronic pain: association of genes, transcription, and circulating proteins with temporomandibular disorders and widespread palpation tenderness. Pain. 2011;152(12):2802-12.
11. 11. de Oliveira CMB, Sakata RK, Issy AM, Gerola LR, Salomão R. Cytokines and Pain. Rev Bras Anestesiol. 2011; 61: 2: 255-265.
12. Belfer I, Wu T, Kingman A, Krishnaraju RK, Goldman D, Max MB. Candidate gene studies of human pain mechanisms: methods for optimizing choice of polymorphisms and sample size. Anesthesiology 2004;100(6):1562-72.
13. Rainero I, Rubino E, Paemeleire K, Gai A, Vacca A, De Martino P, Gentile S, Sarchielli P, Pinessi L. Genes and primary headaches: discovering new potential therapeutic targets J Headache Pain. 2013;14(1): 61.
14. Supic G, Jovic N, Kozomara R, et al. Interaction between the MTHFR C677T polymorphism and alcohol--impact on oral cancer risk and multiple DNA methylation of tumor-related genes. J Dent Res 2011;90:65-70.
15. Menon S, Lea RA, Roy B, Hanna M, Wee S, Haupt LM, Oliver C, Griffiths LR Genotypes of the MTHFR C677T and MTRR A66G genes act independently to reduce migraine disability in response to vitamin supplementation. Pharmacogenet Genomics. 2012; 22(10):741-9.
16. Ligon C, Moloney R, Greenwood-Van Meerveld B. Targeting Epigenetic Mechanisms for Chronic Pain: A Valid Approach for the Development of Novel Therapeutics. J Pharmacol Exp Ther 2016;357:84-93
17. Baylin SB, Jones PA. A decade of exploring the cancer epigenome - biological and translational implications. Nat Rev Cancer, 2011;11:26-34.
18. Abdolmaleky HM, Smith CL, Zhou JR, Thiagalingam S. Epigenetic alterations of the dopaminergic system in major psychiatric disorders. Methods Mol Biol 2008;448: 187-212.
19. Wahezi SE, Algra J. Epigenetic Pain Regulation. J Clin Epigenet. 2017;3(4):37.
20. Viet CT, Ye Y, Dang D, et al. Re-expression of the methylated EDNRB gene in oral squamous cell carcinoma attenuates cancer-induced pain. Pain. 2011;152(10):2323–2332.
21. 21. Liang L, Lutz BM, Bekker A, Tao Y. Epigenetic regulation of chronic pain. Epigenomics. 2015;7(2): 235–245.
22. Vojinovic J, Damjanov N, D'Urzo C, Furlan A, Susic G, Pasic S, Iagaru N, Stefan M, Dinarello CA. Safety and efficacy of an oral histone deacetylase inhibitor in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2011; 63(5):1452-8.
23. Bell J, Loomis A, Butcher L, Gao F, Zhang B, et al. Differential methylation of the TRPA1 promoter in pain sensitivity. Nat Commun. 2014;5:2978.
24. Aroke EN, Joseph PV, Roy A, Overstreet DS, Tollefsbol TO, Vance DE, Goodin BR. Could epigenetics help explain racial disparities in chronic pain? J Pain Res. 2019;12:701-710.

EPIDEMIOLOGIJA BOLA

8. POGLAVLJE

POKAZATELJI UČESTALOSTI POREMEĆAJA ZDRAVLJA

Isidora Vujčić

U pokazatelje učestalosti poremećaja zdravlja ubrajaju se pokazatelji obolevanja i pokazatelji umiranja.
Incidencija i prevalencija predstavljaju pokazatelje obolevanja.
Mortalitet i letalitet se ubrajaju u pokazatelje umiranja.
Pojedini pokazatelji kao što su mortalitet i incidencija, predstavljaju stope i označavaju brzinu javljanja ili kretanja neke pojave u jedinici vremena.

U cilju sagledavnja zdravstvenog stanja populacije koriste se različiti pokazatelji obolevanja i umiranja. Da bismo mogli da ustanovimo učestalost i rasprostranjenost nekog poremećaja zdravlja u populaciji kao što je npr. bol u donjem delu leđa moramo imati jasno definisane dijagnostičke kriterijume na osnovu kojih se postavlja dijagnoza bolesti. Dijagnoza bolesti se najčešće bazira na karakterističnim simptomima i znacima bolesti, kao i na dodatnim testovima.

Podatke o obolevanju možemo prikupiti sami za potrebe nekog istraživanja, ali se mogu koristiti i izvori podataka o obolevanju koji se rutinski prikupljaju na regionalnom ili nacionalnom nivou kao što su: prijave zaraznih bolesti, registri kliconoša, registri obolelih, podaci primarne zdravstvene zaštite, podaci o hospitalizaciji, kao i drugi izvori podataka. Ukoliko u nekoj populaciji pratimo umiranje najbolji izvor podataka o umiranju je potvrda o smrti. Da bismo mogli da izračunamo pokazatelje obolevanja i umiranja, pored broja obolelih/umrlih od neke bolesti koje koristimo za brojilac, moramo da imamo i podatke o populaciji, i najčešće se u tu svrhu koriste podaci iz popisa stanovništva, koji se prikazuju u imeniocu/denominatoru pri izračunavanju pokazatelja.

Pokazatelji obolevanja

Kao pokazatelji obolevanja koriste se incidencija i prevalencija. Postoje dva tipa incidencije: stopa incidencije i kumulativna incidencija.

Stopa incidencije

Stopa incidencije se definiše kao broj novooobolelih u određenom vremenskom periodu u populaciji koja je u riziku da oboli od date bolesti.

$$\text{stopa incidencije} = \frac{\text{broj novooobolelih u određenom vremenskom periodu}}{\text{populacija u riziku da oboli od date bolesti u istom vtremnskom intervalu}} \times k$$

Broj novooobolelih podrazumeva osobe koje su se razbolele, odnosno osobe kojima je prvi put postavljena dijagnoza date bolesti, u određenom vremenskom periodu, a od date bolesti nisu bolovale nikada ranije. Zbog toga je incidencija mera rizika pojave bolesti. Denominator stope incidencije predstavlja populacija koja je u riziku da oboli od date bolesti u određenom vremenskom intervalu, što znači da svaka osoba koja je uključena u denominator može da oboli u bilo kom trenutku od bolesti koja je predmet istraživanja. Ukoliko želimo da izračunamo stopu incidencije karcinoma grlića materice, ne možemo kao denominator koristiti celu populaciju pošto muškarci ne mogu da obole od ove bolesti, jer nemaju matericu. Mora se imati u vidu da su mnoge žene podvrgnute histerektomiji a to znači da više nisu u riziku da obole od karcinoma grlića materice i moramo ih isključiti iz denominatora. Još jedna važna karakteristika ovog pokazatelja je vreme. Njega istraživač sam određuje tako da se stopa incidencije može izračunati za jednu nedelju, šest meseci, tri godine itd., ali je jako važno da se naglasi koji je period u pitanju. Takođe, sve osobe nisu praćene tokom čitavog vremenskog perioda, neke su praćene duže a neke kraće vreme, što znači da je dužina praćenja ispitanika različita i u tom slučaju govorimo o osobama-vremenu posmatranja.

Konstanta (k) u definiciji može da ima različitu vrednost (100, 100, 100000, itd) i dodaje se iz praktičnih razloga da bismo raspolagali celim brojevima, a ne decimalnim brojevima sa mnogo nula. Pri korišćenju ove konstante vrednost stope incidencije mora se prikazati u odnosu na nju (ako je korišćena konstanta čija je vrednost 1000 onda će incidencija biti prikazana na 1000 ispitanika).

$$\text{stopa incidencije} = \frac{\text{broj novooobolelih u određenom vremenskom periodu}}{\text{zbir osoba-vremena izloženosti}} \times k$$

Često nije moguće utvrditi vreme izloženosti svakog ispitanika pojedinačno, kao što je slučaj prilikom izračunavanja stope za celu državu ili grad, pa se u tom slučaju u denominatoru, umesto zbira osoba-vremena posmatranja koristi populacija zabeležena sredinom posmatranog perioda. Stoga, kada je period praćenja jedna godina kao denominator se uzima broj stanovnika na dan 30. juna odgovarajuće godine. Ovaj pristup verno odražava broj osoba-vremena praćenja u situacijama kada su rađanje, umiranje, emigracija i imigracija ravnomerno raspoređeni tokom godine, bilo da se populacija povećava ili smanjuje.

$$\text{stopa incidencije} = \frac{\text{broj novoobolelih u određenom vremenskom periodu}}{\text{populacija sredinom posmatranog perioda}} \times k$$

Kumulativna incidencija

Kumulativna incidencija podrazumeva da se populacija izložena riziku definiše na početku i prati određeni vremenski period. To je proporcija osoba koje će razviti određenu bolest tokom posmatranog vremenskog perioda, što znači da sve osobe moraju biti praćene (u riziku) tokom celog vremenskog perioda.

$$\text{kumulativna incidencija} = \frac{\text{broj novoobolelih u određenom vremenskom periodu}}{\text{populacija na početku posmatranog perioda}} \times k$$

Prevalencija

Prevalencija se definiše kao broj svih obolelih u populaciji u određenom vremenu i obično predstavlja snimak populacije u nekom trenutku. Za razliku od incidencije gde se u brojiocu nalazi broj novoobolelih, kod prevalencije je u pitanju ukupan broj obolelih, odnosno ne uzima se u obzir kada je bolest nastala. Neko je od bola u donjem delu leđa mogao da oboli juče, ili prošle nedelje, prošle godine ili pre 20 godina. Zbog toga prevalencija nije mera rizika obolevanja, ona predstavlja raširenost bolesti u populaciji.

Prevalencija se može odnositi na jedan određeni trenutak u vremenu i tada govorimo o tački prevalencije, odnosno o trenutnoj prevalenciji. Međutim, prevalencija se može odnositi i na duži vremenski period (mesec, godinu, pet godina) kada govorimo o periodičnoj prevalenciji. Kao pokazatelj obolevanja, prevalencija ima značaja u planiranju zdravstvene službe.

$$\text{prevalencija} = \frac{\text{broj svih obolelih u određenom vremenu}}{\text{populacija u tom istom vremenu}} \times k$$

Odnos između incidencije i prevalencije

Ako dve bolesti imaju istu incidenciju, ali jedna bolest traje tri puta duže od druge, tada će se u bilo kom vremenskom trenutku otkriti više osoba sa dužim trajanjem bolesti.

$$\text{prevalencija} = \text{incidencija} \times \text{dužina trajanja bolesti}$$

POKAZATELJI UMIRANJA

Kao pokazatelji umiranja koriste se stopa moratliteta i letalitet.

Stopa mortaliteta

Stopa mortaliteta je slična stopi incidencije, a jedina razlika je što novonastali događaj predstavlja smrtni ishod, a ne broj novoobolelih. Stopa mortaliteta izražava rizik bilo kog člana populacije da umre od neke bolesti.

$$\text{stopa mortaliteta} = \frac{\text{broj umrlih u određenom vremenskom periodu}}{\text{populacija izložena riziku (zbir osoba-vremena izloženosti ili populacija sredinom posmatranog perioda}} \times k$$

Letalitet

Letalitet predstavlja proporciju umrlih od neke bolesti među svim obolelim od date bolesti. Letalitet je proporcija i uvek se izražava u procentima (0-100%). Merilo je težine oboljenja, kao i uspešnosti terapije.

$$\text{letalitet} = \frac{\text{broj umrlih od određenog poremećaja zdravlja}}{\text{broj obolelih od istog poremećaja zdravlja}} \times 100$$

Stope, kao pokazatelji obolevalnja i umiranja, mogu biti opšte specifične i standardizovane.

Opšte stope predstavljaju odnos ukupnog broja obolelih ili umrlih i zbira svih osoba-vremena praćenja, odnosno broja stanovnika sredinom posmatranog perioda.

Specifične stope su ograničene na jedan pol, jednu uzrasnu grupu ili jedan uzrok obolevanja ili umiranja.

Standardizovane stope se dobijaju metodom standardizacije i koriste se za upoređivanje populacija različite strukture.

LITERATURA

1. Vlajinac H, Jarebinski M, ured. Epidemiologija, Medicinski fakultet, Beograd, 2006.
2. Radovanovic Z, ured. Epidemiologija, Medicinski fakultet, Niš, 2005.
3. Gordis L. Epidemiology fifth edition, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2014.
4. Webb P, Bain C, Pirozzo S. Essential epidemiology. An introduction for students and health professionals. Cambridge university press, Cambridge, 2005.
5. Knowles SB, Marshall SW, Guskiewicz KM. Issues in Estimating Risks and Rates in Sports Injury Research. J Athl Train 2006; 41(2): 207–215.

9. POGLAVLJE

INSTRUMENTI MERENJA

Isidora Vujčić

Odabir adekvatnog mernog instrumenta je vitalni deo dizajna svakog istraživanja.
Validnost i pouzdanost su najvažnije karakteristike dobrog mernog insturmenta.
Upitnik je najčešće korišćen instrument za prikupljanje podataka u opservacionim studijama.
Kulturološka adaptacija i prevod upitnika omogućavaju njegovu upotrebu u različitim populacijama.

Svi prirodni fenomeni mogu da se izmere. Merenje predstavlja postupak primene standardne skale na neku promenljivu ili na skup vrednosti. Instrumenti merenja mogu biti objektivni i subjektivni. Objektivni merni instrumenti podrazumevaju primenu fizičkih uređaja i mašina kao što su termometar ili svingomanometar. Subjektivni instrumenti uključuju pitanja na koja se mora odgovoriti sa da ili ne, ili se odgovori beleže na ordinalnoj skali od 1 do 5, ili se obeležava mesto na mernoj liniji. Merenje bola ili anksioznosti su tipični primeri za ovu vrstu merenja. Kvalitet merenja zavisi od kvaliteta samog mernog instrumenta. Stoga je odabir adekvatnog mernog instrumenta vitalni deo dizajna svakog istraživanja. Izbor adekvatnog mernog instrumenta je otežan kod subjektivnih fenomena kao što su: bol, kvalitet života, zadovoljstvo ispitanika, u poređenju sa objektivnim ishodima kao što je merenje krvnog pritiska. Neke osobe će jače reagovati i pokazati više emocija kao odgovor na istu jačinu bola. Zato se preporučuje upotreba standardizovanih mernih instrumenata koji su validirani u istraživanjima. Merni instrumenti trebaju biti pouzdani i validni. Validnost mernog instrumenta nam govori koliko data mera zaista reprezentuje ono što želimo da izmerimo. Na primer. telesna težina je mnogo manje validna kao mera gojaznosti, nego merenje kožnih nabora ili indeks telesne mase. Pouzdanost izražava stepen u kome rezultati dobijeni mernim postupkom mogu da se ponove.

Upitnik

Upitnik predstavlja unapred formulisan skup pitanja koji se koristi za prikupljanje podataka – o kliničkom stanju, socijalnom položaju, zanimanju, itd. To je najčešće korišćen instrument za prikupljanje podataka u opservacionim istraživanjima. Konstruisanje validnog i pouzdanog upinika uključuje pet sekvencijalnih koraka i zahteva određeno vreme. U inicijalnom koraku ispituju se svrha i ciljevi istraživanja, postavljene hipoteze i istraživačko pitanje. Utvrđuje se ko je ciljna populacija na kojoj će se sprovoditi istraživanje, njihovo poreklo, naročito njihva edukacija ili pismenost. Ovaj korak podrazumeva detaljno pretraživanje i čitanje literature.

Sledeći korak podrazumeva sastavljanje pitanja. U ovom koraku sadržaj iz literature se transformiše u odgovarajuća pitanja/izjave. Istraživač mora da utvrdi šta pitanje meri, da li je u pitanju znanje, stav, mišljenje, promena u ponašanju, itd. Pitanja u upitniku treba da budu jasna, razumljiva, jednostavna, sa logičkim sledom. Pri formulisanju treba izbegavati usmeravajuća, dvosmislena pitanja, kao i stručnu terminologiju. Izrazito teška i osetljiva pitanja treba formulisati na više načina kako bi se dobio što precizniji i iskreniji odgovor. Svako pitanje treba da sadrži jedan pojam odnosno da meri jednu stvar. Pitanja treba svesti na neophodan broj pošto veliki broj pitanja izaziva odbojnost ispitanika i umanjuje kvalitet upitnika.

Postoje dva načina na koja se pitanja postavljaju i beleže, a to su: otvoreni i zatvoreni tip pitanja. Otvorena pitanja nemaju unapred ponuđene odgovore već ispitanici odgovaraju slobodno, svojim rečima koje se beleže u celini. Ovaj tip pitanja se koristi prilikom ispitivanja varijabli koje nisu dovoljno poznate samom istraživaču, ili se odgovara na osetljiva pitanja. Zatvorena pitanja zahtevaju da osoba izabere svoj odgovor u okviru datih, ponuđenih mogućnosti. Ova pitanja mogu biti dihotomna ukoliko su ponuđena samo dva odgovora (da/ne; tačno/netačno) ili su to multipla pitanja sa višestrukim izborom (nikada/retko/često/vrlo često/redovno). Izbor pitanja zavisi od predmeta istraživanja, ali se u upitniku često nalaze oba tipa pitanja radi dobijanja što detaljnijih informacija. Otvorena pitanja su teža za obradu, jer zahtevaju kodiranje odgovora posle anketiranja.

Treći korak se bazira na izgledu upitnika, odabiru odgovarajuće skale merenja, redosledu pitanja, veličini fonta i analizi podataka. Veoma je važno da se ustanovi veza između načina prikupljanja poda-

taka i njihove analize. Npr. ako se u obradi podatka koristi ANOVA nezavisna varijabla mora biti merena na nominalnoj skali.

Nakon treće faze, draft verzija upitnika je spremna za procenu validnosti. U ovom četvrtom koraku procenjuje se: da li je upitnik validan, da li na adekvatan način reprezentuje sadržaj istraživanja, da li je odgovarajući za populaciju/uzorak na koji se primenjuje, da li je upitnik dovoljno detaljan da prikupi sve informacije koje proizilaze iz svrhe i ciljeva istraživanja i da li je dobro sastavljen u formi upitnika. Takođe, pre nego što se testira u pilot verziji upitnik mora da se odobri od strane odgovarajućeg Etičkog komiteta.

U finalnom, petom koraku se utvrđuje pouzdanost upitnika pomoću pretestiranja i pilot testiranja. Pretestiranje podrazumeva primenu upitnika na malom broju ispitanika. Pri tome se uočavaju nedostaci, nejasnoće, razumljivost i prihvatljivost pojedinih pitanja, kao i vreme neophodno za popunjavanje upitnika. Pilot studija je širi pojam od pretestiranja, to je studija u malom i sprovodi se u ambijentu i na način na koji će biti organizovano predstojeće istraživanje.

Način prikupljanja podataka

Prikupljanje informacija uz pomoć upitnika ostvaruje se na dva načina: 1) ličnim kontaktom sa ispitanicima, u neposrednom kontaktu ili putem telefona, kada anketar čita pitanja i beleži odgovore i 2) podelom upitnika ispitanicima koji oni sami popunjavaju, u prisustvu anketara ili samostalno kada se on dostavlja poštom ili e-mailom.

Kulturoloska adaptacija upinika

Kulturološka adaptacija i lingvistički prevod upitnika podrazumeva upotrebu jedinstvenog metoda za pripremu upitnika za njegovo korišćenje u drugačijem okruženju. Cilj je postizanje jednakosti između originalnog upitnika i novog prevedenog upitnika namenjenog za upotrebu u novoj zemlji sa drugačijom kulturom i jezikom. Jasno je uočeno da upitnici koji se koriste u različitim kulturama, moraju sadržati pitanja koja su dobro prevedena lingvistički, ali moraju biti i kulturološki adaptirana da bi se očuvala validnost instrumenta. Kulturološka adaptacija, ali bez lingvističkog prevoda je neohodna kada se radi ispitivanje na imigrantima jedne zemlje ili kada se istraživanje obavlja u drugoj državi u kojoj se govori istim jezikom.

Američko udruženje ortopeda preporučuje šest faza prilikom prevoda i kulturološke adaptacije upitnika.

I faza

Prva faza podrazumeva prevođenje upitnika na jezik na kome će se upotrebljavati. Preporuke su da najmanje dva prevodioca budu uključena. Na ovaj način, prevodi mogu da se uporede i uoče neslaganja između dva prevodioca (bolji ili lošiji odabir reči prilikom prevoda) koja će se otkloniti na njihovoj zajedničkoj diskusiji. Svaki prevodilac podnosi pisani izveštaj prevoda koji je sačinio (P1 i P2). Prevodioci moraju biti različitog profila ili porekla. Jedan od prevodilaca mora biti svestan koncepta koji se ispituje upitnikom, dok drugi ne treba da bude svestan niti informisan i poželjno bi bilo da nema stručno znanje o predmetu koji se istražuje i to je takozvani nativni prevodilac, on više odražava terminologiju koju upotrebljava opšta populacija i često ukazuje na rogobatne izraze koji su teže razumljivi opštoj populaciji.

II faza – Sinteza prevoda

Dva prevodioca u prisustvu treće osobe sintetišu rezultate prevoda. Verzije prevoda prvog (P1) i drugog prevodioca (P2), uzimajući u obzir i originalni upitnik, sintetišu se u zajednički prevod (P12).

III faza – prevod unazad

Ova faza podrazumeva prevod sintetisane verzije (P12) na originalni jezik, bez uvida u originalni upitnik. To je jedan od načina na koji se proverava validnost upitnika. I u ovoj fazi su uključena dva prevodioca koji moraju izvanredno znati jezik na koji se vrši prevođenje, kao maternji jezik, i oni podnose dva prevoda u pisanoj verziji (UP1 I UP2). Prevodioci ne smeju biti upoznati sa konceptom istraživanja i ne treba da imaju stručno znanje o predmetu koji se ispituje.

IV faza – Komitet eksperata

Ekspertski komitet za procenu upitnika sačinjavaju: epidemiolog, stručnjak iz oblasti kojom se upitnik bavi, lingvisti, i svi prevodioci koji su učestvovali u dosadašnjem prevodu. Originalni satavljači upitnika su u bliskom kontaktu sa komitetom. Uloga komiteta je da integriše sve verzije upitnika (P1, P2, P12, UP1 i UP2, zajedno sa pisanim izveštajima prilikom svakog susreta) i da napravi prefinalnu verziju za testiranje na terenu. Sva pitanja moraju da se pregledaju iznova, da se otklone sve nejasnoće u prevodu, da se nađu najbolji mogući izrazi imajući u vidu karakteristike populacije u kojoj će se upitnik primenjivati. Na primer. pitanje: “Da li imate poteškoća da jedete viljuškom?” Ovo pitanje ne može bukvalno da se preveda za zemlju u kojoj se ona ne upotrebljava kao svakodnevni pribor za jelo.

Faza V – pretestiranje

Pretestiranje podrazumeva upotrebu upitnika na malom broju ispitanika (30-40) i uključuje ispitivanje interpretacije i razumevanja pitanja u upitniku.

VI faza- podnošenje dokumentacije orginalnim satavljačima/komitetu

Poslednja finalna faza u kulturološkoj adaptaciji je podnošenje svih izveštaja originalnim sastavljačima upitnika/komitetu, koji na taj način imaju uvid da je ceo postupak adaptacije upitnika uspešno odrađen i da su ispoštovani svi koraci.

Nakon kulturološke adaptacije, testira se validnost i pouzdanost upitnika na ciljnoj populaciji, kojoj je upitnik i namenjen.

Sastavljanje adekvatnog i kvalitetnog upitnika, je složen process i vrlo važna stavka u svakom istraživanju. Bez dobrog upitnika nema ni dobrog istaživanja.

Literatura

1. Jarebinski M. Epidemiološki upitnik. U: Vlajinac. H, Jarebinski M. eds. Epidemiologija. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu CIBID: Beograd 2006.
2. Last JM, Radovanović Z. Epidemiološki rečnik, drugo jugoslovensko izdanje Beograd: Medicinski fakultet, 2001.
3. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Bosi Ferraz M. Guidelines for the Process of Cross-Cultural Adaptation of Self-Report Measures. Spine 25(24): 3186-3191.
4. Akeem Bolarinwa O. Principles and Methods of Validity and Reliability Testing of Questionnaires Used in Social and Health Science Researches. Niger Postgrad Med J 2015;22:195-201.
5. Radhakrishna RB. Tips for Developing and Testing Questionnaires/Instruments. Journal of Extension 2007;45:1.
6. Mayer D. Essential Evidence-Based medicine. Cambridge University Press: Cambridge 2004.

10. POGLAVLJE

PRIMENA DESKRIPTIVNE STUDIJE U MEDICINI BOLA

Sandra Šipetić Grujičić, Jadranka Maksimović, Aleksandra Nikolić

Sve epidemiološke studije mogu se podeliti u dve grupe: opservacione i interventne studije.
Opservacione studije mogu biti deskriptivne i analitičke (studije slučajeva i kontrola, kohortne studije - retrospektivne i prospektivne, i studije preseka).
Interventne studije mogu biti: kliničke studije, terenski eksperimenti i eksperimenti u društvenoj zajednici.
U okviru deskriptivnih studija pokušavamo da damo odgovor na tri pitanja: "Ko, kada i gde oboleva i/ili umire od određenog poremećaja zdravlja?", tj. vršimo analizu obolevanja i umiranja u odnosu na demografske karakteristike ispitanika, mesto i vreme.
U odnosu na jedinicu posmatranja razlikujemo studije pojedinaca/grupa (npr. studija slučaja/slučajeva, studija blizanaca, porodična studija) i studije populacije (npr. studija migranata, ekološka studija).
Prednosti deskriptivnih studija odnose se na njihovo lako izvođenje, kratko trajanje i nisku cenu izvođenja.

Epidemiologija je nauka o učestalosti, rasprostranjenosti i determinantama stanja ili događaja povezanih sa zdravljem u nekoj populaciji, kao i o sprečavanju i suzbijanju zdravstvenih problema. Specifični ciljevi epidemiologije su:

1. Identifikacija etiologije ili uzroka bolesti;
2. Određivanje opterećenosti društva/zajednice bolestima;
3. Ispitivanje prirodnog toka bolesti i prognoze bolesti;
4. Evaluacija postojećih i novih preventivnih i terapijskih mera i načina pružanja zdravstvene zaštite;
5. Obezbeđivanje osnova za razvoj javne politike u vezi sa ekološkim problemima, genetskim pitanjima i razmatranja vezana za prevenciju bolesti i promociju zdravlja.

Epidemiološke studije koje se koriste u cilju realizacije postavljenih epidemioloških ciljeva su prikazane na tabeli 10.1.

Deskriptivne (engl. *descriptive studies*) i analitičke studije (engl. *analytic studies*) pripadaju opservacionim studijama (engl. *observational studies*), jer se realizuju bez intervencije istraživača. Nazivaju se i neeksperimentalne studije. Nasuprot njima eksperimentalne (engl. *exsperimental studies*) ili interventne studije (engl. *interventional studies*) sprovode se pod direktnom kontrolom istraživača.

Tabela 10.1. Epidemiološke studije

Opservacione studije:
1. deskriptivne studije i
2. analitičke studije:
a) studije slučajeva i kontrola (anamnestičke studije),
b) retrospektivne i prospektivne kohortne studije,
c) studije preseka (studije prevalencije).
Interventne (eksperimentalne) studije:
a) klinički eksperimenti,
b) terenski eksperimenti,
c) eksperimenti u društvenoj zajednici.

Deskriptivne ili opisne studije

Deskriptivne studije daju vredne informacije o veličini poremećaja zdravlja, što predstavlja osnov za organizovanje zdravstvene službe i planiranje delotvornih preventivnih programa. One pružaju prve važne zaključke o mogućim uzrocima bolesti i prevashodno su od značaja za formulisanje hipoteza o uzročno-posledičnim odnosima koje se potom mogu testirati korišćenjem analitičkih i eksperimentalnih studija.

U okviru deskriptivnih studija pokušavamo da odgovorimo na tri pitanja: "Ko, kada i gde oboleva i/ili umire od određenog poremećaja zdravlja?" Odnosno analiziramo učestalost obolevanja i/ili umiranja od određenog poremećaja zdravlja u odnosu na demografske karakteristike ispitanika (pol, uzrast, rasnu, versku i etničku pripadnost, socio-ekonomsko stanje itd.), vreme (kratkotrajne, periodične i sekularne varijacije) i mesto (internacionalne razlike, razlike unutar zemlje i lokalna distribucija).

Pokazatelji koji se u ovim studijama koriste za prikazivanje učestalosti obolevanja su incidencija, kumulativna incidencija i prevalencija, a pokazatelji umiranja su mortalitet i letalitet.

Izvori podataka za ove studije su zvanični izvori podataka (podaci koji se rutinski prikupljaju), kao npr. registri za hronične bolesti (rak, akutni koro-

narni sindrom, dijabetes, itd.), prijava zaraznih bolesti, ambulantno-poliklinički i bolnički podaci, potvrda o uzroku smrti, itd, a mogu se dobiti i epidemiološkim istraživanjem.

Demografske karakteristike ispitanika

U cilju analize poremećaja zdravlja i donošenja bilo kakvih zaključaka neophodna je analiza obolelih i/ili umrlih od određenog poremećaja zdravlja u odnosu na pol, uzrast, rasnu, versku, etničku pripadnost, socio-ekonomsko stanje, itd. Uzrast je jedna od najznačajnih karakteristika osoba, jer se ni jedna veza između pojave bolesti i drugih karakteristika ne može tačno interpretirati ako se u razmatranje ne uzme u obzir i uzrast.

Razlike u obolevanju po polu su najčešće rezultat razlike u biološkim karakteristikama i životnim navikama. Međutim, one mogu biti prividne, odnosno mogu biti posledica različitog: javljanja lekaru (žene se češće obraćaju lekaru nego muškarci pri istom stepenu razvoja bolesti), korišćenja zdravstvene zaštite i postavljanja dijagnoze bolesti (npr. teže dijagnostikovanje bolesti kod najmlađih i najstarijih u odnosu na druge uzrasne grupe). Interesantno je da su uočene veće stope umiranja za muškarce nego za žene u svim uzrasnim grupama, što se može povezati sa nasleđem vezanim za pol, razlikama u hormonskom statusu i/ili navikama.

Analiza distribucije obolevanja ili umiranja usled nekog poremećaja zdravlja u odnosu na zanimanje može doprineti otkrivanju profesionalnih noksi (hemijskih i/ili fizičkih) odgovornih za njihov nastanak. Međutim, i ovde pri tumačenju rezultata moramo biti obazrivi, jer zdravstveno stanje i konstitucija ispitanika mogu uticati na izbor zanimanja.

Istraživanja su pokazala da su za većinu oboljenja razlike u učestalosti javljanja određenog poremećaja zdravlja između pojednih rasa rezultat različite izloženosti u životnom okruženju, stilu života i/ili kvalitetu zdravstvene zaštite. Neke rasne razlike su, ipak, genetski uslovljene (srpasta anemija, rak kože).

Etničke grupe su homogenije u poređenju sa celokupnom populacijom, kako genetski, tako i u izloženosti faktorima životne sredine, zbog čega su pogodne za ispitivanje faktora povezanih sa nastankom bolesti. Poseban značaj imaju studije migranata u okviru kojih je moguće razdvojiti uticaj genetskih od faktora sredine. Za identifikaciju faktora koji doprinose nastanku određenog oboljenja mogu se ispitivati plemena, religijske grupe, socijalno ili geografski izolovane grupe.

Danas je najteže proceniti socio-ekonomski status ispitanika zbog čega se obično koristi više različitih pokazatelja (profesija, stepen obrazovanja, prihodi po članu domaćinstva, mesto stanovanja i drugo).

Tako, na primer, analiza demografskih karakteristika osoba sa bolom u donjem delu leđa ukazuje da je prevalencija bola u donjem delu leđa veća kod odraslih nego kod dece i adolescenata, kao i da raste sa godinama starosti i dostiže pik između 35 i 55 godine života. Kako stanovništvo sveta stari, tako se značajno povećava broj osoba sa bolom u donjem delu leđa. Veći rizik za razvoj oštećenja intervertebralnih diskova i od pojave bola u donjem delu leđa imaju osobe koje imaju zanimanja koja zahtevaju dugo sedenje i uzrokuju vibracije (npr. vožnja motornih automobila), kao i teški manuelni poslovi (npr. dizanje tereta). Nepravilno držanje tela može doprineti bolu u donjem delu leđa, jer uzrokuje pritisak na intervertebralne diskove (npr. u ležećem položaju pritisak na diskove je 25-75 kg, dok je pri stajanju ili hodanju 100 kg, pri sedenju 135-180 kg, a pri podizanju tereta 275 kg). Kod viših osoba veća je incidencija bola u donjem delu leđa nego kod nižih osoba, ali to se pre može pripisati "lošem držanju tela". U velikom broju studija uočeno je da je prevalencija bola u donjem delu leđa veća kod gojaznih nego normalno uhranjenih osoba. Rezultati nekoliko istraživanja ukazuju da ljudi sa višim socio-ekonomskim statusom (SES) žive duže, zdravije i da manje pate od bolesti i invaliditeta, pa i od bola u donjem delu leđa. Pretpostavlja se da je ova veza rezultat činjenice da od SES zavisi izloženost životnoj sredini (tj. izloženost štetnim agensima u radnom ili kućnom okruženju), društvenom okruženju (tj. izolacija i angažovanje u društvenim mrežama), zdravstvena zaštita (tj. pristup, upotreba i kvalitet zdravstvene zaštite), ponašanje i način života. Takođe, osobe sa većim godišnjim prihodom, kao merom SES, smatraju da bi trebalo da ostanu aktivni tokom akutne epizode bola u donjem delu leđa, u poređenju sa osobama sa nižim prihodima.

Hronološka analiza poremećaja zdravlja

Analiza obolevanja i umiranja u odnosu na vreme može da ukaže na kratkotrajne, ciklične i sekularne varijacije.

Kratkotrajne varijacije

Kratkotrajne varijacije u učestalosti obolevanja i umiranja odgovaraju klasičnom konceptu epidemije zaraznih bolesti koji podrazumeva nagli porast učestalosti obolevanja/umiranja tokom relativno kratkog vremenskog perioda. Tesna povezanost pojave bolesti sa mestom (grupisanje obolelih/umrlih na određenom području) i vremenom (kratak interval između izlaganja agensu i početka bolesti) pomaže da se otkriju etiološki faktori bolesti.

Ciklične varijacije

To su promene u učestalosti javljanja bolesti tokom jedne godine (sezonske varijacije) ili u periodima od po nekoliko godina.

Sekularne varijacije

Sekularne varijacije predstavljaju promene u učestalosti obolevanja/umiranja tokom dužih vremenskih perioda (npr. tokom decenija ili vekova). Analiza trendova učestalosti poremećaja zdravlja tokom dužeg perioda zahteva da se proceni kvalitet postojećih podataka. Osim toga, sekularne varijacije ne moraju biti stvarne, nego posledica promena u načinu dijagnostikovanja i kodiranja bolesti, kao i rezultat izmena u starosnoj strukturi ispitivanog stanovništva tokom dužeg vremena. Tako se, na primer, promene uzrokovane izmenama u klasifikaciji uzroka smrti lako otkrivaju (jer su nagle i slučajne) i mogu se korigovati. Korišćenjem uzrasno specifičnih ili standardizovanih stopa prevazilazi se i problem vezan za promenu uzrasne strukture stanovništva tokom vremena. Najteže je proceniti uticaj promena u dijagnostikovanju poremećaja zdravlja, jer su one obično postupne. Obično se upoređuju trendovi za različite poremećaje zdravlja kod kojih su usledile slične promene u dijagnostici, da bi se sagledalo da li postoje bilo kakva nelogična odstupanja.

Sekularne varijacije mogu da budu uzrokovane genetskim promenama ili promenama vezanim za izmene u izloženosti faktorima spoljne sredine. Genetski faktori obično ne dovode do izraženih promena u učestalosti javljanja bolesti tokom kraćih vremenskih perioda. Značajne promene sekularnih trendova obolevanja i umiranja (porast ili pad) obično ukazuju na to da je prisutan novi sredinski agens ili da je stari uklonjen iz određene populacije.

Tako, na primer, svake godine više od 20% odraslih u Velikoj Britaniji se javi primarnoj zdravstvenoj zaštiti usled nekog muskuloskeletnog (MS) poremećaja. Na prvoj konsultaciji usled MS bola analgetik se propisuje kod skoro 50% pacijenata, a od njih 29% je na opioidima najmanje 2 nedelje. Dve studije u Velikoj Britaniji su pokazale da dolazi do značajnog porasta propisivanja opioida u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u periodu od 2001. do 2010. godine, što zahteva identifikovanje uzroka ovakvog trenda.

Topografska analiza poremećaja zdravlja

Analiza obolevanja i umiranja u odnosu na mesto može da ukaže na internacionalne i nacionalne razlike, kao i na lokalnu distribuciju bolesti.

Internacionalne razlike

Ispitivanje internacionalnih razlika podrazumeva upoređivanje učestalosti obolevanja i/ili umiranja od određenog poremećaja zdravlja između različitih zemalja sveta ili područja. Za ova poređenja koriste se rutinski podaci zemalja, koji ne moraju biti istog kvaliteta zbog različite razvijenosti zdravstvenog sistema, dostupnosti zdravstvenih službi, pouzdanosti u postavljanju dijagnoze, kompletnosti prijavljivanja obolelih i tačnog definisanja neposrednog uzroka smrti. U cilju prevazilaženja razlika koje postoje između zemalja u odnosu na njihovu starosnu strukturu, neophodno je koristiti standardizovane stope incidencije, prevalencije i mortaliteta.

Tako, na primer, u 2010. godini standardizovana prevalencija bola u donjem delu leđa bila je najviša u Zapadnoj Evropi 15,0%, zatim u Severnoj Americi / Srednjem Istoku 14,8%, a najniža na Karibima 6,5% i centralnoj Latinskoj Americi 6,6%. Razlike u učestalosti bola u donjem delu leđa u različitim delovima sveta zahtevaju identifikovanje faktora koji doprinose ovim razlikama.

Razlike unutar zemlje

Ispitivanje distribucije učestalosti poremećaja zdravlja u različitim sredinama unutar zemlje (između gradskih i seoskih područja, regiona, opština, itd.) omogućava lakše identifikovanje potencijalnih faktora koji su odgovorni za nastanak oboljenja, kao i bolje organizovanje zdravstvene službe u cilju prevencije. Različita učestalost bolesti unutar zemlje ne mora biti stvarna, već može biti posledica razlika u kvalitetu podataka ispitivanih područja unutar zemlje, kao i odraz različite razvijenosti zdravstvene službe u njima.

Istraživanje koje je sprovedeno u Britaniji je pokazalo da je veći broj konsultacija u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, po pitanju poremećaja vezanih za bol u donjem delu leđa, na severu nego na jugu Britanije, što bi moglo da znači da su osobe na severu više izložene nekim štetnim noksama nego što su to osobe na jugu zemlje. Detaljnija analiza je pokazala da je prevalencija bola u donjem delu leđa identična u oba područja, odnosno da osobe severnog područja imaju naviku da se češće javljaju na konsultacije lekaru nego što to čine osobe južnog područja.

Lokalna distribucija

Lokalna distribucija predstavlja ispitivanje grupisanja obolelih u odnosu na mesto stanovanja, mesto gde osobe rade ili neke druge parametre, da bi se mogao utvrditi put prenošenja bolesti (kada je

to moguće i izvor infekcije) u nekoj epidemiji, a sve u cilju primene protivepidemijskih mera. Podaci o obolelima se unose u tačkastu mapu, a svaki oboleli se prikazuje nekim znakom (npr. tačkom) i traga se potom za njihovim grupisanjem.

PREDNOSTI I NEDOSTACI DESKRIPTIVNIH STUDIJA

Prednosti deskriptivnih studija su: lako se izvode, kratko traju i jeftine su, a nedostaci: kvalitet podataka (jer se prikupljaju u administrativne, a ne istraživačke svrhe), nemogućnost razlikovanja uzroka poremećaja zdravlja u odnosu na faktore koji su udruženi sa njihovom pojavom, nemogućnost identifikovanja da li su osobe sa različitom ekspozicijom bile podjednako osetljive prema oboljenju pre ekspozicije i nepostojanje kontrolne grupe tj. grupe za poređenje. Ove studije mogu imati različite vrste pristrasnosti (bajasa).

VRSTE DESKRIPTIVNIH STUDIJA

U odnosu na jedinicu posmatranja mogu biti: studije pojedinaca/grupa (npr. studija slučaja/slučajeva, studija blizanaca, porodična studija) i studije populacije (npr. studija migranata, ekološka studija).

Ekološke (korelacione) studije

Koeficijentom korelacije ispituje se linearna povezanost između učestalosti poremećaja zdravlja (incidencije izražene na 100.000 stanovnika za rak pluća – vrednost y) i neke karakteristike od interesa (prosečna potrošnja duvana po glavi stanovnika izražena u gramima – vrednost x) unutar nekog područja (npr. zemlje). Kao što se iz navedenog vidi, korelaciona studija koristi podatke za celokupnu populaciju, a ispitivana veza može da se poredi između različitih grupa (najčešće zemalja) tokom istog vremenskog perioda ili u okviru iste populacije u različitim vremenskim periodima. Potpuna korelacija postoji kada svakoj vrednosti varijable x odgovara samo jedna vrednost druge varijable y. Pirsonov koeficijent korelacije može imati vrednosti od -1 do +1. Smer korelacije može biti pozitivan, što znači da kako vrednosti jedne varijable rastu, tako rastu i vrednosti druge varijable, i negativan, što ukazuje da kako vrednosti jedne varijable rastu, tako vrednosti druge varijable opadaju. Stepen linearne povezanosti je veći što su vrednosti koeficijenta korelacije bliže ekstremnim vrednostima (+1, -1).

Prednosti ove studije su: lako dostupni podaci, može se izvesti za kratko vreme i nije skupa. Nedostaci: nema mogućnosti za kontrolu dejstava potencijalnih pridruženih faktora, korelacioni podaci predstavljaju prosečni nivo izloženosti, a ne konkretne individualne vrednosti, i uočena veza između promenljivih na nivou grupe ne mora da predstavlja vezu na individualnom nivou.

Studije migranata

Ove studije su od posebne važnosti u cilju razdvajanja značaja sredinskih od genetskih faktora za nastanak određenog poremećaja zdravlja. Ako je bolest genetski determinisana, rizik od određenog poremećaja zdravlja biće identičan među osobama ugroženog područja, kao i među emigrantima i njihovim potomcima. Ukoliko je bolest nastala usled uticaja faktora sredine (negenetski determinisana bolest) onda će rizik od određenog poremećaja zdravlja biti mnogo manji kod emigranata, a još manji kod njihovih potomaka, u odnosu na osobe sa ugroženog područja.

Prikazi slučaja/slučajeva

Prikaz slučaja je pažljiv i detaljan izveštaj o pojedinačnom pacijentu od strane jednog ili više lekara, može doprineti u identifikaciji neke nove bolesti ili otkrivanju faktora rizika za nastanak nekog poremećaja zdravlja. Prikaz slučajeva iz jedne zdravstvene ustanove (nepopulaciona serija slučajeva ili klinička serija) zasnovan je na iskustvu samo jednog ili više lekara u jednoj zdravstvenoj ustanovi. Glavni nedostaci su što su isključene osobe koje su lečene od istog poremećaja zdravlja u nekoj drugoj ustanovi (nepotpun brojilac), što su uključene osobe koje ne pripadaju datom području i što je nemoguće izračunati stope poremećaja zdravlja, jer se ne zna imenilac (sa kog područja potiču oboleli).

Serija slučajeva je prikaz većeg broja pacijenata. Populacione serije slučajeva podrazumevaju da su svi slučajevi sa jednog područja (na osnovu podataka iz više različitih izvora) obuhvaćeni (a isključene su osobe sa mestom boravka izvan datog područja), tako da je moguće izračunati stopu (učestalost javljanja datog poremećaja zdravlja) za određeno područje. Međutim, tumačenje svih ovih informacija je ograničeno usled nepostojanja kontrolne grupe.

PRIMER DESKRIPTIVNE STUDIJE

1. Terapija hroničnog umereno jakog i jakog, malignog i nemalignog, bola kod pacijenata lečenih u Kabinetu za terapiju bola Kliničkog centra Srbije (Izvor:Lađević N. Rad iz uže specijalizacije iz Medicine bola. Medicinski fakultet u Beogradu: Beograd, 2017)

U okviru ove serije slučajeva uključeno je 895 pacijenata, sa umereno jakim i jakim bolom (na VAS skali od 5 do 10) koji je trajao duže od 3 meseca, maligne ili nemaligne (neuropatski, lumbalni i ostali) etiologije, koji su se po prvi put javili u Kabinet

za terapiju bola KC Srbija u periodu od 01.01.2015. do 31.12.2015. godine. Svaki četvrti pacijent se javio zbog bola u donjem delu leđa, 38,5% zbog malignog bola i 18,1% zbog neuropatskog bola. Najčešće primenjen lek u terapiji malignog bola su bili opioidi (85,5%). Skoro svaki drugi pacijent je dobio morfin za proboj bola. Kod neuropatskog bola najčešće su propisivani pregabalin (68,5%), gabapentin (11,7%) i karbamazepin (20,4%). Najveći broj pacijenata sa bolom u donjem delu leđa je primao slab opioid tramadol (88,1%), a nekoliko fentanil flaster i hidromorfin (3,8%). U terapiji bola neophodno je pratiti uputstva EFNS i ESMO vodiča.

2. Kretanje incidencije i prevalencije sindroma karpalnog kanala tokom osam godina na osnovu više izvora podataka: Pay de la Loire studija (Izvor: Scand J Work Environ Health 2017; 43(1):75-85)

Cilj ove deskriptivne studije je bio da se analizira trend incidencije i prevalencije sindroma karpalnog kanala, kao jednog od najčešćih muskuloskeletnih poremećaja u regionu Francuske, tokom 8 godina.

Studijom su bile obuhvaćene osobe uzrasta 20–59 godina u periodu 2004–2011. godine. Za realizaciju istraživanja korišćeni su podaci tri izvora: hospitalni podaci za hirurški lečene osobe, podaci Nacionalnog sistema nadzora za muskuloskeletne poremećaje za osobe koje su zaposlene (nadzor nad zaposlenim licima od strane lekara medicine rada sprovođen je na svakih 6 meseci u cilju otkrivanja profesionalnih poremećaja zdravlja) i podaci Nacionalnog socijalnog osigurajevićeg sistema za osobe koje su dobile nadoknadu za nastalo profesionalno oboljenje po ispunjavanju odgovarajućih kriterijuma na osnovu pregleda lekara socijalnog osiguranja.

Rezultati istraživanja su pokazali da postoji trend opadanja incidencije sindroma karpalnog tunela među osobama koje su hirurški lečene, kao i prevalencije ovog sindroma među zaposlenim osobama koje su bile pod nadzorom lekara medicine rada. Do 2007. godine uočen je značajan trend pada incidencije sindroma i kod osoba koje su dobile materijalnu nadoknadu za profesionalno oboljenje, ali od 2008. godine dolazi do značajnog porasta incidencije u ovoj grupi i to za 54%.

Zaključak je da su neophodna dalja istraživanja koja bi pokazala za koji deo pada incidencije sindroma karpalnog tunela je odgovorno unapređenje uslova rada, a za koji deo neprofesionalni faktori.

Literatura

1. Hennekens CH, Buring JE. Epidemiology in medicine. Boston/Toronto: Little, Brown and Company, 1987.
2. Rothman K. Epidemiology: an introduction. New York: Oxford University Press Inc, 2002.
3. Jarebinski M, Vlajinac H (urednici). Epidemiologija. Beograd: Medicinski fakultet, 2006.
4. Bonita R, Beaglehole R, Kjellstrom T. Basic Epidemiology. 2nd ed. India: World Health Organisation, 2006; 39-41.
5. Radovanović Z (urednik). Epidemiologija. Novi Sad: Medicinski fakultet, 2008.
6. Gordis L. Epidemiology. 5th edition. Canada: Elsevier Saunders, 2014.
7. Streiner DL, Norman GR. PDQ Epidemiology. 3rd edition. Shelton, Connecticut: People's Medical Publishing House–USA, 2009.
8. Roquelaure Y,Chazelle E,Gautier L,et al. Time trends in incidence and prevalence of carpal tunnel syndrome over eight years according to multiple data sources: Pays de la Loire study. Scand J Work Environ Health 2017; 43(1):75-85.
9. Taimela S, Kujala UM, Salminen JJ, Viljanen T. The prevalence of low back pain among children and adolescents: a nationwide, cohort-based questionnaire survey in Finland. Spine 1997; 22:1132–1136.
10. Balague F, Troussier B & Salminen JJ. Non-specific low back pain in children and adolescents: risk factors. Eur Spine J 1999; 8: 429–438.
11. Adler NE, Newman K. Socioeconomic disparities in health: pathways and policies. Health Aff 2002; 21(2):60–76.
12. Hestbaek L, Korsholm L, Leboeuf-Yde C, Ohm KK. Does socioeconomic status in adolescence predict low back pain in adulthood? A repeated cross-sectional study of 4,771 Danish adolescents. Eur Spine J 2008; 17:1727.
13. Hoy D, March L, Brooks P, Blyth F, Woolf A, Bain C, Williams G, Smith E, Vos T, Barendregt J, Murray C, Burstein R, Buchbinder R. The global burden of low back pain: estimated from the Global Burden of Disease 2010 study. Ann Rheum Dis 2014;73(6):968-74. 14. Bedson J, Chen Y, Hayward RA, Ashworth J, Walters K, Dunn KM, Jordan KP. Trends in long-term opioid prescribing in primary care patients with musculoskeletal conditions: an observational database study. Pain 2016; 157 (7):1525–1531.
14. Lađević N. Terapija hroničnog umereno jakog i jakog, malignog i nemalignog, bola kod pacijenata lečenih u Kabinetu za terapiju bola Kliničkog centra Srbije. Rad iz uže specijalizacije iz Medicine bola. Beograd: Medicinski fakultet, 2017.

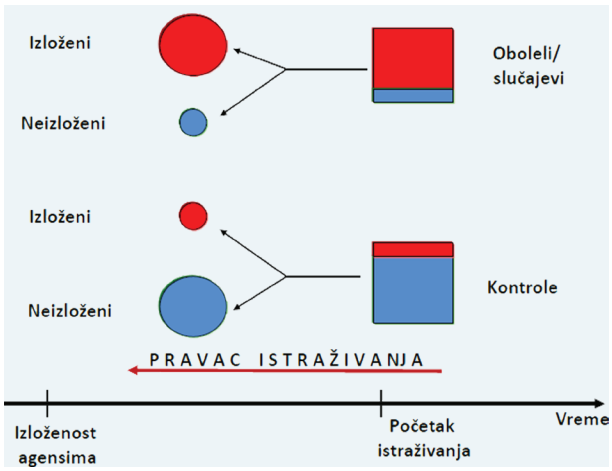
11. POGLAVLJE

PRIMENA STUDIJE SLUČAJEVA I KONTROLA I HIBRIDNIH STUDIJA U MEDICINI BOLA

Sandra Šipetić Grujičić, Aleksandra Nikolić, Maja Milinić

Studije slučajeva i kontrola, pripadaju grupi analitičkih studija, omogućavaju ispitivanje veze između izloženosti određenim faktorima i nastanka bolesti tj. koriste se za testiraje etioloških hipoteza.
Posebno su važne za ispitivanje delovanja više faktora rizika na nastanak bolesti, za bolesti sa dugim latentnim periodom (kada se ispituje davna izloženost), kao i za retke poremećaje zdravlja.
Prednost ovih studija su: obuhvataju mali broj ispitanika, izvode se za kratak vremenski period, jeftine su, ne postoje etički sporne situacije za njihovo izvođenje i nema osipanja podataka tokom istraživanja.
Glavni nedostaci ovih studija ogledaju se u teškoći da se izabere adekvatna kontrolna grupa (pristrasnost izbora) i da se prikupe tačni podaci o izloženosti potencijalnim faktorima rizika u prošlosti (pristrasnost prisećanja).
Nisu primenjive za ispitivanje retko prisutnih faktora rizika, mogu da ispituju uticaj faktora samo na jedan poremećaj zdravlja i obično u njima nije moguće izračunati relativan rizik.
Studija slučajeva i kontrola započeta u definisanoj kohorti predstavlja studiju koja je nastala kombinovanjem nekih elemenata kohortne i studije slučajeva i kontrola, a sve u cilju da se najbolje karakteristike obe studije objedine u jednoj novoj studiji.

Studija slučajeva i kontrola (anamnestička studija) (engl. *case-control study*) pripada grupi analitičkih studija u okviru kojih postoje najmanje dve grupe ispitanika: grupa obolelih (osobe sa oboljenjem) i kontrolna grupa (osobe bez oboljenja od kojeg boluje grupa obolelih). U okviru ove studije prvo se bira grupa obolelih (osobe sa oboljenjem) i kontrolna grupa (osobe bez tog oboljenja), a zatim se ispituje kakva je bila njihova izloženost određenim faktorima rizika u prošlosti (slika 11.1). Podaci o izloženosti prikupljaju se upitnikom, i/ili iz medicinske, i/ili neke druge dokumentacije. Potom se od prikupljenih podataka formira baza podataka i sprovodi statistička analiza (tabela 11.1).



Slika 11.1. Dizajn studije slučajeva i kontrola

Tabela 11.1. Koraci u izvođenju studije slučajeva i kontrola su

1. izbor grupe obolelih i odgovarajuće kontrolne grupe
2. prikupljanje podataka o izloženosti potencijalnim faktorima u prošlosti
3. analiza prikupljenih podataka

Ovakav dizajn studije omogućava da se ispita veza između izloženosti određenim faktorima i nastanka bolesti tj. da se testiraju etiološke hipoteze. Osim toga, u ovim studijma moguće je ispitati delovanje više faktora rizika na nastanak bolesti, koriste se i za bolesti sa dugim latentnim periodom (kada se ispituje davna izloženost), kao i za retke poremećaje zdravlja. Za razliku od drugih analitičkih studija bazirane su na malom broju ispitanika (obično dvocifren broj ispitanika), izvode se za kratak vremenski period (obično tokom jedne godine) i jeftine su. Takođe, ne postoje etički sporne situacije za njihovo izvođenje, nema opasnosti od osipanja podataka tokom istraživanja i nije od velikog značaja odbijanje ispitanika da budu uključeni u studiju. Zbog svih ovih prednosti studije slučajeva i kontrola se veoma često koriste u istraživanjima.

Glavni nedostaci ove studije ogledaju se u teškoći da se izabere adekvatna kontrolna grupa (pristrasnost izbora) i da se prikupe tačni podaci o izlo-

Tabela 11.2. Mogući načini izbora kontrolne grupe u studiji slučajeva i kontrola

Kontrole iz zdravstvene ustanove	Kontrole van zdravstvene ustanove
◆ bez obzira na dijagnozu, ◆ isključujući obolele od određenih bolesti, uključujući osobe sa blagim ili slučajno nastalim stanjima ◆ pregledane osobe koje su označene da su zdrave	◆ uzorak opšte populacije (npr. izabran na osnovu telefonskog imenika) ◆ susedi ◆ kolege sa posla ◆ prijatelji ili poznanici ◆ članovi porodice (braća/sestre, bračni partneri)

ženosti potencijalnim faktorima rizika u prošlosti (pristrasnost prisećanja). Osim toga, nisu primenjive za ispitivanje retko prisutnih faktora rizika, mogu da ispituju uticaj faktora samo na jedan poremećaj zdravlja i obično u njima nije moguće izračunati stope incidencije, jer istraživanjem obično nisu obuhvaćeni svi oboleli u populaciji već samo oboleli iz jedne zdravstvene ustanove (nereprezentativan uzorak).

Izbor grupe obolelih u studijama slučajeva i kontrola

Grupu obolelih najbolje je da čine novoobolele osobe (incidentni slučajevi), jer pod takvim okolnostima dobijamo podatke o izloženosti određenim faktorima pre nastanka bolesti. Međutim, u nekim situacijama kada želimo da imamo veći broj ispitanika (npr. redak poremećaj zdravlja) studijom mogu biti obuhvaćeni samo prevalentni slučajevi (osobe čija je bolest dijagnostikovana pre početka istraživanja) ili incidentni i prevalentni slučajevi zajedno. Kod uključivanja prevalentih slučajeva postoji opasnost da od ispitanika ne dobijemo podatke o njihovoj izloženosti određenim faktorima pre, nego posle dijagnostikovanja bolesti.

Važno je i da izbor obolelih bude zasnovan na jasno definisanim dijagnostičkim kriterijumima (npr. kod obolelih od malignih tumora mora postojati histopatološka verifikacija malignog tumora).

Kada grupu obolelih treba da čine sve novoobolele osobe sa određenog područja tokom definisanog vremenskog perioda, onda podatke o novoobolelima možemo dobiti na osnovu populacionog registra obolelih ili ambulatno-polikliničkih izveštaja, bolničkih protokola, itd. Međutim, u praksi, grupu obolelih najčešće čine novoobolele osobe iz jedne zdravstvene ustanove. To znači da, u ovom slučaju, grupa obolelih ne predstavlja reprezentativan uzorak svih obolelih određenog područja. Važno je naglasiti da se u grupu obolelih uključuju samo one osobe koje su mogle biti izložene ispitivanim faktorima rizika.

Izbor kontrolne grupe u studijama slučajeva i kontrola

Najteži deo svake studije slučajeva i kontrola je adekvatan izbor kontrolne grupe. Način izbora kontrolne grupe u ovim studijama dat je na tabeli 11.2 i on zavisi od načina izbora obolelih.

Uzorak opšte populacije je idealna kontrolna grupa u slučaju kada grupa obolelih potiče iz te populacije. Formiranje kontrolne grupe na ovaj način je izuzetno skupo. Ukoliko su obolele osobe regrutovane iz neke zdravstvene ustanove onda bi bilo dobro da i kontrole budu iz te ustanove, ali ne smeju da imaju istu dijagnozu kao oboleli. Najbolje je da kontrolnu grupu čine pacijenti sa različitim bolestima kako ni jedna od njih ne bi bila prekomerno zastupljena, a posebno je važno da se ne uključe osobe čija bolest dugo traje. Za zdravu kontrolnu grupu obolelima mogu se izabrati susedi, najbolji prijatelji, kolege sa posla, članovi porodice itd. Izabrani susedi ili prijatelji su skoro uvek spareni sa obolelima u odnosu na socio-ekonomske i spoljne sredinske faktore, što ih čini nepogodnim za studije u kojima su te varijable uzete za potencijalne faktore rizika.

Kada želimo da razdvojimo uticaj genetskih faktora od faktora sredine, najbolje je da za kontrolnu grupu biramo supružnike obolelih ili braću i sestre. Predlaže se, pogotovo kada je mali broj obolelih ili kada se ne zna koju je kontrolnu grupu najbolje izabrati, da se koristi više kontrolnih grupa. Broj kontrolnih grupa ne treba da bude veći od četiri, jer se daljim povećanjem broja kontrolnih grupa ne povećava snaga studije, nego troškovi i dužina trajanja istraživanja.

Sparivanje (mečovanje) obolelih i kontrola

Obolele i kontrole je neophodno sparivati u odnosu na pol, uzrast, mesto stanovanja ili neku drugu karakteristiku u zavisnosti od vrste istraživanja, da bi se ove grupe učinile uporedivim. Sparivanjem u odnosu na navedene varijable dolazimo u situaciju da njihov uticaj na pojavu bolesti ne možemo ispitivati.

Postoji individualno i grupno sparivanje obolelih i kontrola. Individualno sparivanje podrazumeva da se za svakog bolesnika traži odgovarajuća kontrola u odnosu na određene karakteristike (npr. ako je bolesnik muškarac star 30 godina onda i njegova kontrola treba da bude muškarac star 30 godina ili 30±1 godina). Grupno mečovanje podrazumeva da kontrolna grupa mora imati isti procenat ispitanika sa određenom karakteristikom kao i grupa obolelih (npr. za kvalitativne varijable ako je 30% muškaraca i 70% žena u grupi obolelih onda u kontrolnoj grupi treba da je, takođe, 30% muškaraca i 70% žena, a za numeričke varijable ako je prosečna starost ispitanika u grupi obolelih 40 godina, onda u kontrolnoj grupi ona treba da bude što sličnija vrednosti grupe obolelih).

Prikupljanje podataka od obolelih i kontrola

Od obolelih i kontrola najčešće odgovarajućim upitnikom prikupljamo podatke o njihovoj izloženosti određenim faktorima pre postavljanja dijagnoze bolesti za obolele, odnosno pre uključivanja u studiju kada su u pitanju zdrave kontrole. Od prikupljenih podataka formiramo bazu podataka. Na osnovu baze podataka vršimo analizu prikupljenih podataka sa ciljem da ispitamo da li postoji veza između bolesti i izloženosti određenim faktorima rizika.

Unakrsni odnos

U studijama slučajeva i kontrola možemo da izračunamo unakrsni odnos (UO) ili odnos šansi tako što šansu da su oboleli izloženi (a/c) delimo sa šansom da su kontrole bile izložene (b/d) (tabela 11.3), odnosno u ovim studijama nije moguće direktno izračunati relativni rizik (RR), kao u kohortnim studijama, jer ne znamo šta je imenilac za izračunavanje incidencije bolesti među izloženim i neizloženim. Ukoliko je vrednost UO jednaka 1 to znači da nema veze između ispitivane ekpozicije i bolesti, ako je manja od 1 onda je ekspozicija negativno povezana sa bolešću (protektivni efekat), a ako je veća od 1 onda je ekspozicija pozitivno povezana sa bolešću (faktor rizika).

$$UO=ad/bc=(70*60)/(40*30)=4200/1200=3,5$$

Tumačenje rezultata: Osobe koje puše imaju 3,5 puta veći rizik da dobiju bol u donjem delu leđa nego nepušači.

Izračunavanje veličine uzorka za studije slučajeva i kontrola

Za izračunavanje veličine uzorka za nemečovane studije slučajeva i kontrola (broj slučajeva i kontrola) neophodno je poznavanje: pretpostavljenog broj slučajeva i kontrola koji su izloženi faktorima rizika iz sličnih studija ili iz pilot studije (takođe istraživači mogu koristiti pretpostavljeni unakrsni odnos), nivo poverenja (95%) i predloženu snagu studije (od 80%). Postoje softveri ili vodiči u knjigama u kojima se nalazi formula ili veličina uzorka izračunata u tabelama prema različitim pretpostavkama. Međutim, u prisustvu značajnog konfaunding faktora, potrebna je veća veličina uzorka. Budući da se u svakoj analizi moraju kontrolisati konfaunding varijable, mora se napraviti složeniji statistički model, tako da je za postizanje značajnosti potreban veći uzorak.

Tabela 11.3. Dizajn studije slučajeva i kontrola: fiktivni podaci

IZLOŽENOST	GRUPA OBOLELIH	KONTROLNA GRUPA
DA	**a**	b
NE	**c**	d
UKUPNO	**a+c**	b+d
Proporcija izloženih	a/(a+c)	b/(b+d)

SADAŠNJI PUŠAČI	GRUPA OBOLELIH (sa bolom u donjem delu leđa)	KONTROLNA GRUPA (bliski rijatelji obolelih bez bola u donjem delu leđa)
DA	**70**	40
NE	**30**	60
UKUPNO	**100**	100
Proporcija izloženih	70/100	40/100

PRIMERI STUDIJA SLUČAJEVA I KONTROLA

1. *Povezanost bola u donjem delu leđa sa deficitom vitamin D i drugim dobro poznatim faktorima: studija slučajeva i kontrola (Izvor: Eur J Prev Med 2015;3(1):1–5.)*

Cilj ovog istraživanja je bio da se ispita značaj vitamina D i drugih faktora rizika za nastanak bola u donjem delu leđa (engl. *low back pain*) među ženama u reproduktivnom periodu života.

Sprovedena je studija slučajeva i kontrola koja je obuhvatila pacijentkinje u reproduktivnom period (20–45 godina) koje su u trenutku istraživanja imale bol u donjem delu leđa (koji traje više od tri meseca) i koje su pomoć zatražile u ambulanti Reumatološke i rehabilitacione klinike Arar u Saudijskoj Arabiji, u periodu od septembra 2010. do juna 2011. godine. Isključune su mlađe žene koje su imale rahitis i starije sa postmenopauzalnom osteoporozom. Za svaku osobu sa bolom u dolnjem delu leđa izabrana je, iz iste zdravstvene ustanove, po jedna osoba iste uzrasne grupe koja nije imala bol u donjem delu leđa (kontrola).

Podaci su prikupljeni upitnikom. U studiju je bilo uključeno 87 osoba koje su imale bol u donjem delu leđa (oboleli) i identičan broj kontrola bez bola u donjem delu leđa. Uzorak od 5 ml venske krvi je uzet od svih ispitanica za određivanje serumskog kalcijuma, fosfata, alkalne fosfataze, paratiroidni hormone (PTH) i 25-hidroksiholekalciferola (vitamina D3).

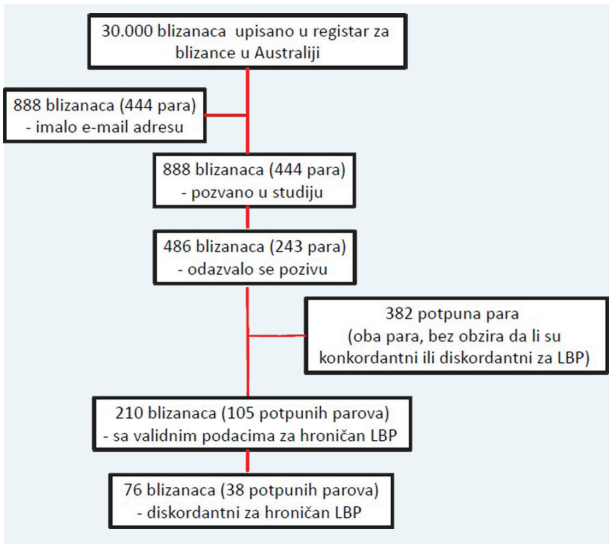
Rezultati istraživanja su pokazali, na osnovu univarijantne regresione analize, da je bol u donjem delu leđa značajno povezan sa starošću pacijenata, niskom fizičkom aktivnošću, indeksom telesne mase (ITM) > 25 kg/m^2, produženim sedenjem i pozitivnom ličnom anamnezom za raniju traumu leđa ($p < 0,05$). Multivarijantnom logističkom regresionom analizom identifikovani su sledeći nezavisni faktori rizika za bol u donjem delu leđa: ITM > 25 kg/m^2 i hipovitaminoza D.

Može se zaključiti da je neophodno preduzeti adekvatne preventivne mere u cilju eliminisanja navedenih faktora rizika za nastanak bola u donjem delu leđa.

2. *Nasledni i sredinski faktori za nastanak hroničnog bola u donjem delu leđa: rezultati Australijske studije blizanaca o bolu u donjem delu leđa (The AUTBACK study) (Izvor: Eur J Pain 2014;18(10):1410-8.)*

Cilj istraživanja je bio da se ispita značaj naslednih i sredinskih faktora (način života) za nastanak bola u donjem delu leđa.

Koristeći studiju blizanaca i studiju slučajeva i kontrola, i standardne i validirane definicije za hronični bol u donjem delu leđa i faktore sredine, ispitan je doprinos genetskih i sredinskih faktora na pojavu hroničnog bola u donjem delu leđa u uzorku punoletnih australijskih blizanaca. AUTBACK studija je regrutovala ispitanike iz australijskog blizanačkog registra (ATR), populacionog volonterskog registra blizanaca Australije, koji ima informacije za više od 30.000 blizanačkih parova svih vrsta zigota i starosti. U studiju su bili uključeni svi registrovani blizanaci, uzrasta 18–65 godina, koji su imali tačnu e-mail adresu i koji su dali saglasnost za uključivanje u AUTBACK studiju. U periodu od januara 2009. do decembra 2010. godine blizanci su bili pozivani, putem e-mail-a, od strane ATR, da učestvuju u istraživanju. U e-mail-u je bio naveden elektronski link kojim su ispitanici pristupali informacijama o studiji, formularu za davanje saglasnosti za uključivanje u istraživanje i upitniku. Upitnikom su bili prikupljeni podaci o postojanju hroničnog bola u donjem delu leđa, kao i podaci o njihovim demografskim karakteristikama i navikama (konzumiranju alkohola, pušenju i fizičkoj aktivnosti) (šema 11.1).



Šema 11.1. Način formiranja uzorka

Podaci za 105 blizanačkih parova pokazali su da je prevalencija hroničnog bola u donjem delu leđa značajno genetski determinisana (nasleđe = 32%). Osim toga, monozigotni blizanci su imali pet puta veći rizik da dobiju hronični bol u donjem delu leđa od dizigotnih blizanaca kada je jedan od braće i sestara imao ovaj zdravstveni problem. U studiji slučajeva i kontrola (uzimajući diskordantne parove za hroničan bol u leđima) kojom je bilo obuhvaćeno 38 blizanačkih parova, analiza je pokazala veću povezanost hroničnog bola u donjem delu leđa sa umerenim pešačenjem i intezivnim bavljenjem vrtlar-

stvom ili teškim poslovima u kući. Sedentarni način života je, takođe, bio pozitivno povezan sa hroničnim bolom u donjem delu leđa, ali ne i umerena fizička aktivnosti kao što su trčanje, vožnja bicikla i plivanje. U završnom modelu multivarijantne logističke regresione analize, samo vreme provedeno u intezivnom bavljenju vrtlarstvom ili težak posao u kući su bili nezavisno povezani sa hroničnom bolom u donjem delu leđa (unakrsni odnos 6,5; 95% interval poverenja 1,47–28,8).

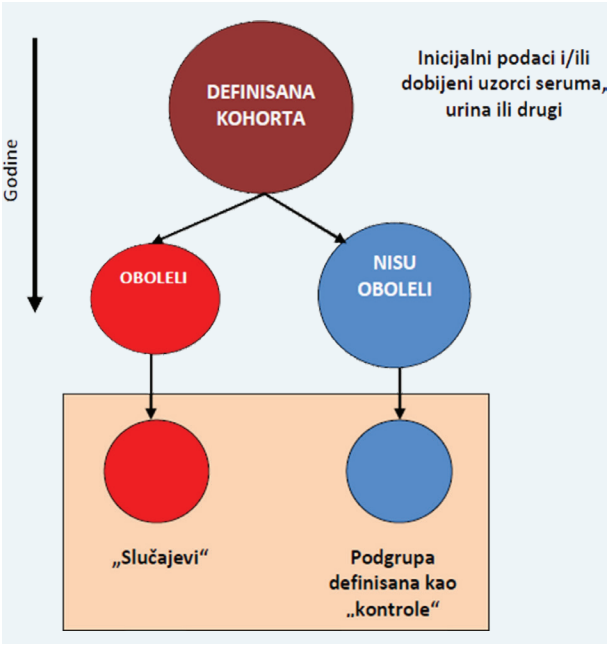
Neophodna su dalja istraživanja o vezi između hroničnog bola u donjem delu leđa i različitih vrsta aktivnosti koje zahtevaju često savijanje i uvijanje tela, kao što je to pri radu u bašti i u kući.

STUDIJA SLUČAJEVA I KONTROLA ZAPOČETA U DEFINISANOJ KOHORTI

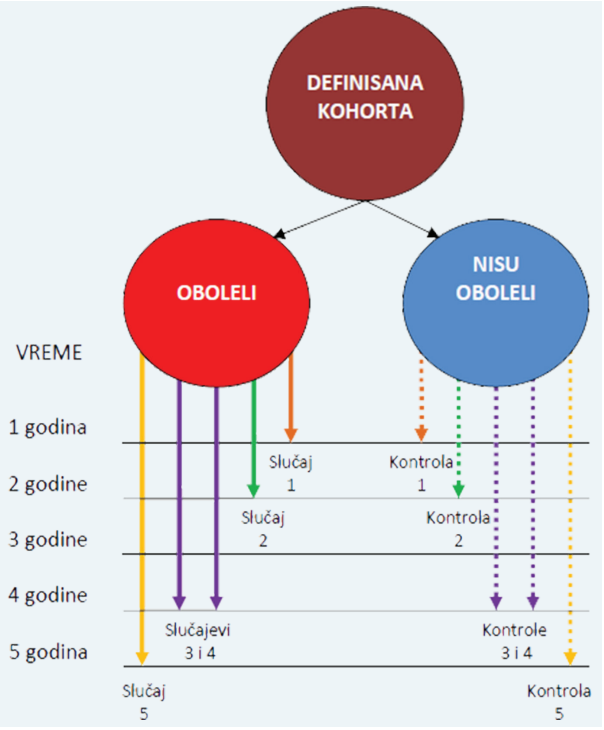
Studija slučajeva i kontrola započeta u definisanoj kohorti (engl. *case-control study based in a defined cohort*) je studija nastala kombinovanjem nekih elemenata kohortne studije i studije slučajeva i kontrola. Cilj je da se prednosti (najbolje karakteristike) obe studije objedine u jednoj novoj hibridnoj studiji, gde je studija slučajeva i kontrola započeta unutar kohortne studije (slika 11.2).

U ovoj studiji, prvo se identifikuje kohorta (populacija) koja se prati tokom vremena. U trenutku kada je identifikovana populacija osnovni podaci o ispitanicima se dobijaju intervjuom i/ili iz medicinske ili neke druge dokumentacije (često se uzimaju razni uzorci koji se zamrzavaju – krv, urin, tkivo itd.). Kohorta se potom prati tokom niza godina. Tokom praćenja, za većinu bolesti koje se analiziraju, samo kod malog broja ispitanika dolazi do pojave bolesti. Tada se započinje sa izvođenjem studije slučajeva i kontrola u kojoj se grupa obolelih formira od obolelih iz kohortne studije, a kontrolna grupa od uzorka zdravih iz kohortne studije. U zavisnosti od načina izbora kontrolne grupe studije slučajeva i kontrola započete u definisanoj kohorti mogu biti: ugnježdene studije slučajeva i kontrola i studije slučaj-kohorta.

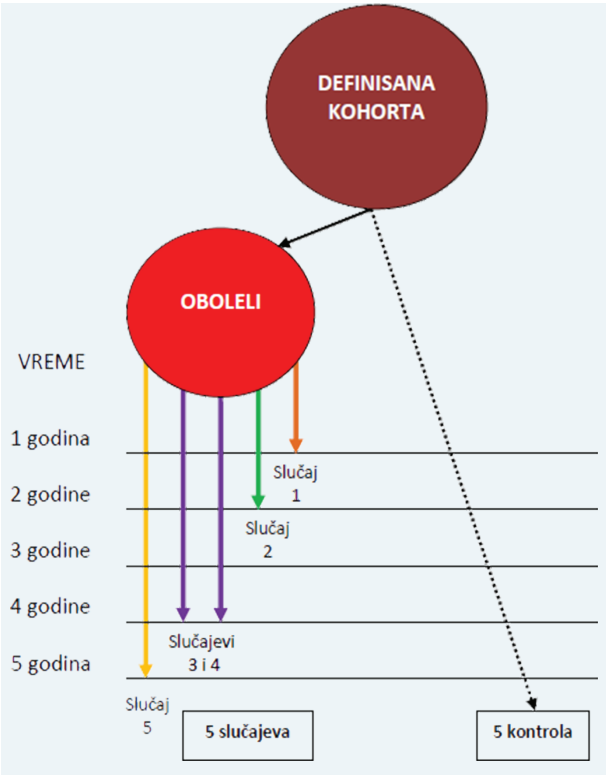
Ugnježdena studija slučajeva i kontrola (engl. *nested case-control study*) je studija gde kontrolnu grupu čini uzorak osoba iz kohorte koje su bile pod rizikom od bolesti u trenutku regrutovanja obolelih iz kohorte u grupu obolelih. Tako je, na primer, u nekom istraživanju definisano da se kohorta ispitanika prati 5 godina. Tokom ovog perioda praćenja 5 osoba se razbolelo (jedna posle prve godine, druga posle druge godine, dve posle četvrte godine i jedna posle pete godine). Za svaku obolelu osobu izabrana je kontrola od ispitanika u kohorti koji su bili pod rizikom od bolesti, ali bez oboljenja. Kontrole su regrutovane odmah po otkrivanju novoobolele osobe (jedna posle prve godine, druga posle druge godine, dve posle četvrte godine i jedna posle pete godine) (slika 11.3). Na ovaj način oboleli i kontrole su mečovani u odnosu na vreme (istu kalendarsku godinu) i dužinu praćenja. Pošto se kontrole za anamnestičku studiju biraju iz kohorte u trenutku kada se osoba razboli, onda to znači da kontrole koje su bile ranije izabrane za kontrolnu grupu mogu kasnije, tokom praćenja, da se razbole i da budu uključene u grupu obolelih u istoj anamnestičkoj studiji.



Slika 11.2. Dizajn hibridne studije



Slika 11.3. Dizajn ugnježdene studije slučajeva i kontrola



Slika 11.4. Dizajn studije slučaj-kohorta

Studija slučaj-kohorta (engl. *case-cohort study*) je studija gde kontrole predstavljaju randomizovani uzorak osoba koje su pod rizikom od bolesti u trenutku kada je završena kohortna studija (slika 11.4). To znači da kontrole nisu individualno mečovane sa svakim obolelim, pa je moguće ispitivati različite bolesti (različite setove obolelih) u istoj studiji slučaj- kohorta korišćenjem iste kontrolne grupe formirane iz kohorte zdravih na kraju istraživanja.

Prednost obe navedene studije slučajeva i kontrola započete u definisanoj kohorti je što se podaci o izloženosti određenim faktorima definišu na početku kohortne studije, tako da se na ovaj način eliminiše pristrasnost prisećanja koja inače postoji kada se izvodi studija slučajeva i kontrola (to znači da se oboleli i kontrole prisećaju kojim faktorima rizika su bili eksponirani u prošlosti, tj. pre dijagnostikovanja bolesti).

U ovim studijma laboratorijske abnormalnosti sa sigurnošću mogu da se povežu sa nastankom oboljenja, jer su ispitivani uzorci (krv, urin itd.) uzeti na početku istraživanja. U studijama slučajeva i kontrola to nije moguće, jer nismo sigurni da li su laboratorijske abnormanosti uzrok ili posledica bolesti, jer su analize urađene u trenutku dijagnostikovanja bolesti.

Ove studije su i ekonomski isplativije od kohortnih studija, jer se različiti uzorci (krv, urin, itd.) mogu zamrznuti za veliki broj ispitanika kohortne studije (npr. 10.000 ili 100.000 ispitanika), a analiza uzoraka sprovodi se samo za one ispitanike koji su uključeni u studiju slučajeva i kontrola.

Osim toga grupa obolelih i kontrola u studijama slučajeva i kontrola započetih u definisanoj kohorti potiču od iste kohorte, što im omogućava da imaju veću sličnost nego što bi se uspelo dobiti u okviru tradicionalne studije slučajeva i kontrola.

PRIMER UGNJEŽDENE STUDIJE SLUČAJEVA I KONTROLA

1. *Povezanost česte upotrebe nesteroidnih antiinflamatornih lekova i raka dojke (Izvor: BMC Cancer 2005;5:159.)*

Kod žena u menopauzi javlja se 80% svih novooblelih i skoro 90% svih umrlih usled raka dojke. Ranija istraživanja su pokazala da je enzim ciklooksigenaza (COX)-2 više prisutan u tkivu raka dojke nego u normalnom tkivu dojke, kao i da inhibicija COX-2 može imati važnu ulogu u prevenciji raka dojke. Cilj ove ugnježdene studije slučajeva i kontrola je bio da ispita povezanost upotrebe nesteroidnih-antiinflamatornih lekova (ns-NSAIL) i pojave raka dojke kod žena starijih od 65 godina.

Na osnovu podataka iz baze osiguranika dobijeni su sledeći podaci o lečenim pacijentima starosti ≥65 godina: vrste propisanih lekova (COX-2 inhibitori, neselektivni NSAIL, aspirin ili acetaminofen) u periodu od januara 1998. do decembra 2002. godine i njihove demografske karakteristike. Iz ove populacije odabrani su pacijenti koji su zadovoljavali sledeće kriterijume:

1) žene, 2) ≥66 godina, i 3) podvrgnuti bilateralnoj mamografiji između aprila 2001. i juna 2002. godine. Datum bilateralne mamografije je određen za indeksni datum. Od definisane populacije identifikovani su oboleli i kontrole.

Obolele su činile žene kojima je dijagnostikovan rak dojke u periodu od 6 meseci od indeksnog datuma. Iz studije su isključene žene kojima je u periodu od tri godine pre indeksnog datuma dijagnostikovano neko maligno oboljenje ili urađena mastektomija. Pod pretpostavkom da se ženama radi mamografija ne češće od jednom godišnje, isključene su pacijenkinje kojima je rađena mamografija godinu dana pre indeksnog datuma.

Kontrole su bile žene kojima je urađena mamografija između aprila 2001. i juna 2002. godine, ali koje nisu imale dijagnostikovan rak dojke ili neko drugo maligno oboljenje 6 meseci od indeksnog datuma. Za sve ispitanike prikupljeni su podaci o korišćenju NSAIL i/ili COX-2 inhibitora ≥ 90 dana tokom godine koja je prethodila mamografiji. Česta upotreba je služila kao pogodna zamena za dugoročnu hroničnu upotrebu. Pored toga, ispitanici su bili podeljeni prema prosečnoj dnevnoj dozi korišćenog

aspirina ≥ 90 dana u dve grupe: ≤ 100 mg/dan i > 100 mg/dan. Neizloženi pacijenti su bili oni kojima ovi lekovi nisu propisani u periodu od godinu dana pre indeksnog datuma.

Rezultati istraživanja pokazuju da je bilo identifikovano 1090 obolelih i 44.990 kontrola. Oboleli su bili stariji i imali su veću verovatnoću da imaju faktore rizika za rak dojke. Logistički regresioni modeli prilagođeni za potencijalne pridružene faktore su pokazali da je česta upotreba neselektivnih NSAIL i/ili COX-2 inhibitora bila povezana sa manjim rizikom od raka dojke (unakrsni odnos 0,75; 95% interval poverenja 0,64–0,89). Rezultati su bili slični za COX-2 inhibitore (0,81; 0,68–0,97) i neselektivne NSAIL (0,65; 0,43–0,99), kada su procenjivani pojedinačno. Česta upotreba aspirina u dozama > 100 mg/dan u godini pre mamografije, takođe je bila povezana sa manjim rizikom od raka dojke (0,75; 0,64–0,89). Međutim, upotreba aspirina u dozama ≤ 100 mg/dan nije bila povezana sa rakom dojke (0,91; 0,71–1,16).

Na osnovu sprovedene studije može se zaključiti da žene koje su koriste neselektvne NSAIL ili aspirin u dozama > 100 mg imaju manji rizik od raka dojke.

Literatura

1. Hennekens CH, Buring JE. Epidemiology in medicine. Boston/Toronto: Little, Brown and Company, 1987.
2. Rothman K. Epidemiology: an introduction. New York: Oxford University Press Inc, 2002.
3. Jarebinski M, Vlajinac H, urednici. Epidemiologija. Beograd: Medicinski fakultet, 2006.
4. Bonita R, Beaglehole R, Kjellstrom T. Basic Epidemiology. 2nd edition. India: World Health Organisation, 2006: 39-41.
5. Radovanović Z, urednik. Epidemiologija. Novi Sad: Medicinski fakultet, 2008.
6. Gordis L. Epidemiology. 5th edition. Canada: Elsevier Saunders, 2014.
7. Streiner DL, Norman GR. PDG. Epidemiology. Third edition. Shelton, Connecticut: People's Medical Publishing House – USA, 2009.
8. Hegazy AMS, Salama BMM, Elgaml AMM, et al. Association of low back pain with vitamin D deficiency and other common risk factors: A hospital based case-control study. Eur J Prev Med 2015;3(1):1–5.
9. Junqueira DR, Ferreira ML, Refshauge K, Maher CG, Hopper JL, Hancock M, Carvalho MG, Ferreira PH. Heritability and lifestyle factors in chronic low back pain: results of the Australian twin low back pain study (The AUTBACK study). Eur J Pain 2014;18(10):1410-8.
10. Rahme E, Ghosn J, Dasgupta K, Rajan R, Hudson M.. Association between frequent use of nonsteroidal anti- inflammatory drugs and breast cancer. BMC Cancer 2005;5:159.
11. Pourhoseingholi MA, Mohsen Vahedi M, Rahimzadeh M. Sample size calculation in medical studies. Gastroenterol Hepatol Bed Bench. 2013; 6(1): 14–17.

12. POGLAVLJE

PRIMENA STUDIJE PRESEKA U MEDICINI BOLA

Sandra Šipetić Grujičić, Aleksandra Nikolić

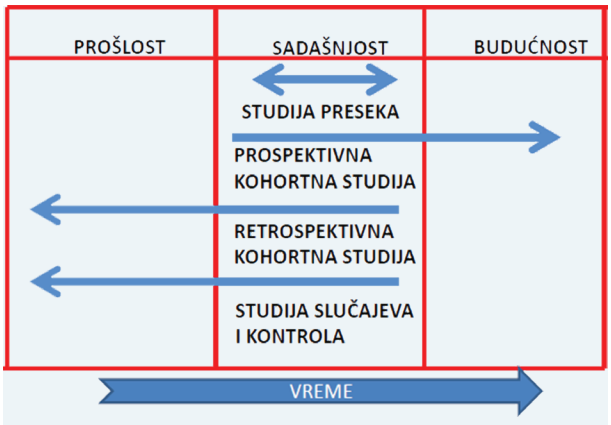
Studija preseka pripada grupi analitičkih studija, mada je neki istraživači svrstavaju u deskriptivne studije.
Sinonimi za ovu studiju su studija prevalencije (jer se u njoj izračunava prevalencija zbog identifikovanja prevalentnih slučajeva) i transverzalna studija (jer se sprovodi u jednom trenutku, tj. predstavlja snimak trenutne situacije).
U ovoj studiji, istovremeno se određuje ekspozicija određenom faktoru rizika i postojanje bolesti u nekom kratkom vremenskom periodu.
Najpogodnije su za javnozdravstvena planiranja, za ispitivanje veze između bolesti i stalnih karakteristika ispitanika, kao i za hronične bolesti sa sporim i neprimetnim početkom.
Ne koriste se za istraživanje bolesti koje kratko traju i za retke poremećaje zdravlja, a glavni njihov nedostatak je što se u njima ne može definisati šta je uzrok, a šta posledica bolesti.
S druge strane, ove studije su jeftine, brzo i jednostavno se izvode, i u okviru njih ne dolazi do osipanja podataka.

Studija preseka (engl. *cross-sectional study*) pripada grupi analitičkih studija, mada je neki istraživači svrstavaju u deskriptivne studije. Ova studija ima i sledeće nazive: studija prevalencije (jer se u njoj izračunava prevalencija zbog identifikovanja prevalentnih slučajeva) i transverzalna studija (jer se sprovodi u jednom trenutku, tj. predstavlja snimak trenutne situacije) (slika 12.1). To znači da se u definisanoj populaciji, ili njenom reprezentativnom uzorku, istovremeno određuje ekspozicija određenom faktoru rizika i postojanje bolesti u nekom kratkom vremenskom periodu (slika 12.2).

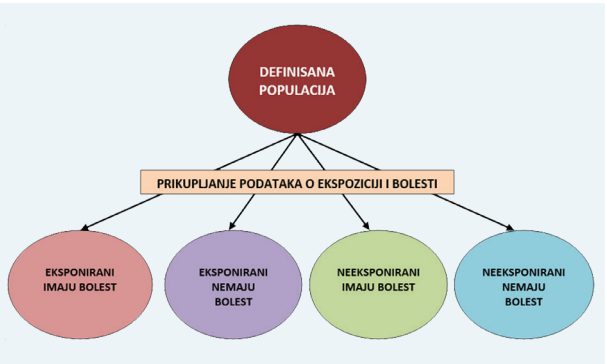
Ove studije su najpogodnije za javnozdravstvena planiranja, za ispitivanje veze između bolesti i stalnih karakteristika ispitanika (genetske karakteristike, pol, rasu, itd.), kao i za hronične bolesti sa sporim i neprimetnim početkom. One su jeftine, brzo i jednostavno se izvode, i u okviru njih ne dolazi do osipanja podataka. Često se koriste za testiranje efektivnosti dijagnostičkih testova. Nedostaci studije preseka su: ne koriste se za bolesti koje kratko traju i za retke poremećaje zdravlja, u njima se može utvrditi veza, ali ne i vremenski sled između ekspozicije i bolesti (ne zna se šta je uzrok, a šta posledica bolesti), ne obuhvataju sve obolele npr. osobe sa ranim smrtnim ishodom, ne može se razmatrati izloženost koja brzo nestaje, procena incidencije nije moguća, i ispitivane grupe na kraju istraživanja mogu imati različiti broj ispitanika, što doprinosi gubitku statističke efikasnosti.

Koraci u izvođenju studije preseka su:

1. definisanje populacije (cela populacija ili njen reprezentativan uzorak),
2. prikupljanje podataka o izloženosti potencijalnim faktorima i prisustvu poremećaja zdravlja, i
3. analiza prikupljenih podataka.



Slika 12.1. Studija preseka i ostale analitičke studije u odnosu na vreme izvođenja studije



Slika 12.2. Dizajn studije preseka

U studiji preseka povezanost između izloženosti nekom faktoru i pojave bolesti može se ispitati na dva načina:

1. određivanjem prevalencije bolesti (bol u donjem delu leđa) u odnosu na izloženost (gojaznost) (tabela 12.1; crveno boldovano):

UO = (a/(a+b))/(c/(c+d)) = (3000/4500)/(800/1800)= 0,67/0,44 =1,5

UO = unakrsni odnos ili odnos šansi

2. izračunavanjem prevalencije izloženosti (gojaznosti) u odnosu na postojanje bolesti (bol u donjem delu leđa) (tabela 1; sivo):

UO = (a/(a+c))/(b/(b+d)) = (3000/3800)/(1500/2500) = 0,79/0,60 = 1,3

UO = unakrsni odnos ili odnos šansi

Tumačenje unakrsnog odnosa dato je u okviru studije slučajeva i kontrola.

Tabela 12.1. Gojaznost i bol u donjem delu leđa (fiktivni podaci)

Gojaznost	Bol u leđima	Bez bola u leđima	Svega
Da	**3000 (a)**	**1500 (b)**	**4500 (a+b)**
Ne	800 (c)	1000 (d)	1800 (c+d)
Ukupno	3800 (a+c)	2500 (b+d)	6300 (a+b+c+d)

IZRAČUNAVANJE VELIČINE UZORKA ZA STUDIJE PRESEKA

U studijama preseka cilj je procena prevalencije nepoznatih parametara iz ciljne populacije korišćenjem slučajnog uzorka. Dakle, potrebna je adekvatna veličina uzorka da bi se procenila prevalencija u populaciji sa dobrom preciznošću.

Za izračunavanje veličine uzorka koristi se sledeća formula:

$$n=(Z^2 P (1 - P))/d^2$$

gde je *n* veličina uzorka, *Z* je koeficijent poverenja (za 5% grešku tip I iznosi 1,96, a za 1% grešku tip I iznosi 2,58), *P* je očekivana prevalencija (koja se može dobiti iz istih studija ili pilot istraživanja sprovedenih od strane istraživača), i *d* je preciznost (odgovara veličini efekta). Pretpostavljena vrednost prevalencije je veoma važna, jer se preciznost (d) bira prema vrednosti P. Nema dovoljno smernica za izbor odgovarajuće d vrednosti. Neki autori preporučuju da se izabere preciznost od 5% ako je prevalencija bolesti između 10% i 90%, Međutim, kada je pretpostavljena prevalencija mala (ispod 10%), preciznost od 5% je neodgovarajuća. Na primer, ako je pretpostavljena prevalencija 1%, preciznost od 5% očigledno može dovesti do odabira neprikladne veličine uzorka. Konzervativan izbor bi bio jedna četvrtina ili jedna petina prevalencije kao vrednost preciznosti u slučaju male P.

PANEL STUDIJA

Panel studija je definisana kao studija koja prikuplja informacije o istim pojedincima u različitim vremenskim periodima. Drugim rečima, panel studiju čine najmanje dve studije preseka sprovedene na istim ispitanicima u dve ili više tačaka u vremenu. To je longitudinalna studija koju treba razlikovati od drugih studija koje prikupljaju informacije tokom vremena, kao što su vremenske serije i kohortne studije.

PRIMERI STUDIJE PRESEKA I PANEL STUDIJE

1. Povezanost bola u donjem delu leđa se fizičkim i socio-demografskim faktorima, kao i sa načinom života na uzorku opšte populacije u Grčkoj (Izvor: J Back Musculoskelet Rehabil 2017;30(2):279-290.)

Ciljevi ove studije preseka su bili da se proceni prevalencija bola u donjem delu leđa u opštoj populaciji Grčke i da se ispita njegova povezanost sa određenim socio-demografskim i fizičkim faktorima, kao i sa načinom života.

Uzorak je činilio 3125 odraslih stanovnika Grčke (uzrasta 17 i više godina) koji su odabrani metodom slučajnog izbora iz stratifikovanog uzorka kojim su bili obuhvaćeni urbani (više od 10.000 stanovnika), polu-urbani (2000-10.000 stanovnika) i ruralni (manje od 2000 stanovnika) delovi opšte populacije kontinentalnog dela Grčke. Za svaku od ukupno 25 izabranih lokacija "početna nulta tačka" istraživanja je bio najveći trg u gradu ili selu. Iz ovih "nultih tačaka" svaki anketar se kretao ka istočnim i severnim delovima područja i u studiju su uključivali svako treće domaćinstvo iz zgrade sa desne strane centralnog puta (broj 3 je slučajno odabran broj). Anketari su bili obučeni da svakom ispitaniku postave standardna pitanja kako bi utvrdili da li imaju bol u donjem delu leđa. Za svaku osobu bez bola u donjem delu leđa zabeleženi su podaci o polu i uzrastu, a od osoba sa bolom u donjem delu leđa dobijen je informisani pristanak za uključivanje u studiju. U slučajevima kada članovi domaćinstva nisu pronađeni u svom stanu/kući, anketar je dato domaćinstvo posećivao bar još jednom (u večernjim časovima). Svaki anketar koji bi tokom anketiranja došao do kraja puta, ili do granice grada ili sela, nastavljao bi sa anketiranjem tako što bi

ponovo kretao od centralnog trga i anketirao domaćinstva u prvoj desnoj ulici od ulice gde je prethodno završio sa anketiranjem. Podaci od članova domaćinstva su prikupljani upitnikom koji se sastojao od šest delova: socio-demografska pitanja, pitanja o simptomatologiji i fizičkim faktorima (npr. karakteristike bola –VAS skala, recidivi, fizička ograničenost, itd.) i 4 upitnika–jedan za procenu načina života, drugi za procenu depresije i anksioznosti (*Hospital Anxiety and Depression*- HAD), treći za procenu kvalitet života (SF-12) i četvrti za ispitivanje nesposobnosti po *Roland- Morris*-u.

Rezultati istraživanja su pokazali da je 471 osoba (15%) imala bol u donjem delu leđa (210 muškaraca, prosečnog uzrasta: 47,04 ± 15,03). Od toga je 60% imalo ishijas, 76% je patilo od rekurentnog bola u donjem delu leđa, a 70% je zatražilo specijalističke usluge. Zabeleženi su niski nivoi nesposobnosti (invaliditeta), umeren do visok intenzitet bola, kao i dobar kvalitet života i psihosocijalni status. Socio-demografske karakteristike (prihodi, pušenje, bračni status, itd.) nisu bile povezane sa fizičkim faktorima bola u donjem delu leđa, osim uzrasta koji je korelirao sa fizičkim invaliditetom i dobrim zdravljem (r je 0,446 i 0,405; p<0,001). Fizički faktori (pre svega intenzitet bola i njegova lokacija) korelirali su sa faktorima stila života i invaliditetom (r je u opsegu od 0,396 do 0,543; p<0,001). Dobro mentalno zdravlje, anksioznost i depresija (kao faktori stila života) nisu bili povezani sa socio-demografskim ili fizičkim faktorima.

Na osnovu prikupljenih podataka zaključeno je, da za razliku od prethodnih istraživanja, većina socio-demografskih karakteristika nije korelirala sa fizičkim faktorima bola u donjem delu leđa, ni sa faktorima stila života, što bi moglo da ukaže na različitu socio-ekonomsku pozadinu i etiološke faktore koji nisu uobičajeni za ispoljavanje bola u donjem delu leđa.

2. Porast prevalencije hroničnog bola u donjem delu leđa (Izvor: Arch Intern Med 2009;169(3):251–258.)

Cilj ove studije je bio da se ispita da li postoje promene u prevalenciji hroničnog bola u donjem delu leđa, i to u odnosu na demografske i različite zdravstvene indikatore, kao i u odnosu na korišćenje zdravstvenih usluga, između 1992. i 2006. godine.

Podaci su prikupljeni na osnovu sprovedene studije preseka u okviru koje su ispitanici starosti 21 i više godina sa hroničnim bolom (bol duži od 3 meseca koji ograničava dnevne aktivnosti) telefonski intervjuisani. Ispitanici su izabrani metodom slučajnog izbora tako da su predstavljali reprezentativan uzorak Severne Karoline. Istraživanje je sprovedeno prvi put 1992. godine (4437 domaćinstava) i drugi put 2006. godine (5357 domaćinstava).

Tabela 12.2. Prevalencija bola u donjem delu leđa u 1992. i 2006. godini

	1992 (n=8067)	2006 (n=9924)	
Karakteristike	**Prevalencija, % (95% IP)**	**Prevalencija, % (95% IP)**	**% porasta**
Ukupno	3,9 (3,4 – 4,4)	10,2 (9,3 – 11,0)	162%
Pol			
Muškaci	2,9 (2,2 – 3,6)	8,0 (6,8 – 9,2)	176%
Žene	4,8 (4,0 – 5,6) 12,2	(10,9 – 13,5)	154%
Uzrast (godine)			
21–34	1,4 (0,8 – 2,0)	4,3 (3,0 – 5,6)	201%
35–44	4,8 (3,3 – 6,3)	9,2 (7,2 – 11,2)	92%
45–54	4,2 (3,0 – 5,5)	13,5 (11,4 – 15,7)	219%
55–64	6,3 (4,2 – 8,3)	15,4 (12,8 – 17,9)	146%
65 i više	5,9 (4,5 – 7,3)	12,3 (10,2 – 14,4)	109%
Rasa/Etnička pripadnost			
Belci	4,1 (3,5 – 4,7)	10,5 (9,4 – 11,5)	155%
Crnci	3,0 (2,0 – 4,0)	9,8 (8,2 – 11,4)	226%
Hispanci	*	6,3 (3,8 – 8,9)	
Ostali	4,1 (1,4 – 6,8)	9,1 (6,0 – 12,0)	120%

*nemoguće proceniti zbog malog broja ćelija (n<5); IP –interval poverenja

Rezultati su pokazali da je prevalencija bola u donjem delu leđa značajno porasla posle 14 godina i to sa 3,9% (95%interval poverenja: 3,4–4,4) u 1992. godini na 10,2% (95%IP:9,3–11,0) u 2006. godini (tabela 12.2). Porast je zabeležen u svim uzrasnim grupama kod oba pola, kao i kod belaca i crnaca. Intezitet simptoma i opšte zdravlje bilo je slično u obe posmatrane godine. Procenat pojedinaca koji su tražili pomoć od zdravstvenih radnika je povećan sa 73,1% (95% IP:65,2–79,8) na 84,0% (95% IP: 80,8–86,8), dok je prosečan broj poseta svim provajderima bio sličan (19,5 u odnosu na 19,4).

Zaključak je da je prevalencija hroničnog bola u donjem delu leđa značajno porasla u Severnoj Karolini, sa stalno visokim stepenom nesposobnosti i korišćenja zdravstvenih usluga. Značajan deo povećanja troškova lečenja bola u donjem delu leđa tokom poslednje dve dekade najverovatnije je posledica porasta prevalencije.

3. Sindromom bolnog ramena pre i posle intraartikularne ili intraburzalne primene kortikosteroidne terapije (Izvor: Čejović S. Rad iz uže specijalizacije iz Medicine bola. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2018.)

Cilj ovog rada (panel studije) je bio da se prevede, kulturološki adaptira i validira specifični upitnik za procenu bola i indeks nesposobonosti (*Shoulder Pain and Disability Index* – SPADI), kao i da se proceni zdravstveno stanje pacijenata sa sindromom bolnog ramena pre i posle primene intraartikularne ili subakromijalne kortikosteroidne terapije.

SPADI upitnik (*Shoulder pain and disability index*) je preveden prema standardnoj metodologiji (*forward* i *backward* prevođenje), administriran ispitanicima i potom psihometrijski validiran. Ispitanici su upitnik popunili dva puta u razmaku od tri dana, kako bi se ispitala pouzdanost. Unutrašnja validnost procenjena je određivanjem Cronbach-ovog alfa koeficijenta. Za test-retest pouzdanost korišćen je intraklasni koeficijent korelacije (*Intraclass correlation coefficient* – ICC). Kroz panel studiju ispitano je zdravstveno stanje pacijenata sa sindromom bolnog ramena pre i posle četiri nedelje od primene injekcija kortikosteroida i lidokaina intraartikularno i u subakromijalni prostor. Procena zdravstvenog stanja ispitanika je vršena korišćenjem vizuelne analogne skale (VAS), Skale bola i ograničenosti pokreta ramena (SPADI – *Shoulder pain and disability index*) i Skale generalnog zdravlja (*GHQ – General Health Questionnaire*). Za poređenje ispitanika pre i posle terapije korišćen je t-test za zavisne uzorke. Urađeno je ispitivanje korelacije (*Pearson*-ov koeficijent korelacije) vrednosti SPADI skora sa vrednostima GHQ skora i VAS skora pre i posle terapije.

U proceni psihometrijskih karakteristika SPADI upitnika na srpskom jeziku učestvovalo je 33 ispitanika. Srpska verzija SPADI upitnika poseduje adekvatan nivo interne konzistentnosti (Cronbach alfa=0,946). Domen bol (Cronbach alfa=0,888) i domen ograničenost pokreta (Cronbach alfa=0,917) poseduju adekvatan nivo interne konzistentnosti. Test-retest pouzdanost SPADI upitnika je zadovoljavajuća (ICC=0,997). Vrednosti skorova posle terapije (SPADI 35,8 ± 26,9; VAS 3,4 ± 2,6; GHQ 3,4 ± 2,6) bile su statistički značajno niže u odnosu na vrednosi pre terapije (SPADI 74,0 ± 17,3; VAS 7,6 ± 2,0; GHQ 5,7±2,3) tj. ispitanici su bili značajno boljeg zdravstvenog stanja posle primenjene terapije. Osobe sa bolom koji je trajao do 6 meseci imale su značajno veće poboljšanje zdravstvenog stanja prema vrednostima SPADI i GHQ skora, u odnosu na pacijente sa hroničnim bolom (≥6 meseci). Postoji statistički značajna povezanost između vrednosti ukupnog SPADI skora i GHQ skora pre terapije (r=0,551; p=0,001), između vrednosti ukupnog SPADI skora i VAS skora posle terapije (r=0,994; p<0,001), kao i između ukupnog SPADI skora i GHQ skora posle terapije (r=0,747; p<0,001).

Skala bola i ograničenosti pokreta ramena se može primeniti kao zadovoljavajuće pouzdan, validan, i osetljiv parametar u proceni bola i ograničenosti pokreta kod osoba obolelih od sindroma bolnog ramena. Primena kortikosteroidne terapije intraartikularno i u subakromijalni prostor je opravdana i dovodi do poboljšanja zdravstvenog stanja pacijenata sa sindromom bolnog ramena nakon 4 nedelje, naročito kod oštećenja rotatorne manžetne, adhezivnog kapsulitisa i kalcifirajućeg zapaljenja tetiva.

4. Bol u donjem delu leđa kod studenata medicine u Beogradu (Izvor: Vujčić I, Stojilović N, Dubljanin E, Ladjević N, Ladjević I, Šipetić-Grujičić. Low back pain among medical students in Belgrade (Serbia): A cross-sectional study. Pain Res Manag 2018; 8317906; https://doi.org/10.1155/2018/8317906.)

Ciljevi ove studije preseka su bili da se ispita učestalost bola u donjem delu leđa i uticaj percipiranog bola na dnevne aktivnosti i raspoloženje studenata medicine, kao i da se identifikuju faktori za nastanak bola u donjem delu leđa.

U ovu studiju presek uključeno je 459 studenata četvrte godine Medicinskog fakulteta u Beogradu. Podaci su prikupljeni anonimnim upitnikom tokom decembra 2014. godine. U statističkoj analizi podataka korišteni su hi-kvadrat test i t-test.

Kod beogradskih studenata medicine, celoživotna prevalencija bola u donjem delu leđa je iznosila 75,8%, 12-mesečna 59,5%, a trenutna 17,2%. Hronična bol u donjem delu leđa je imalo 12,4% ispitanika. Celoživotna (p=0,001) i 12-mesečna (p=0,001) prevalencija bola u donjem delu leđa su bile značajno veće za devojke nego muškarce. Tokom ispitivanog perioda, mentalni stres (p=0,001), sedenje na univerzitetu (0,002), umor (0,043), nepravilan položaj tela (0,005) i nedostatak fizičke aktivnosti (0,001) su bili značajno češće samo-percipirani uzroci bola u donjem delu leđa kod devojaka nego muškaraca. Što se tiče svakodnevnog funkcionisanja, iskustvo bola u donjem delu leđa uglavnom je pogađalo studente koji spavaju (14,6%) i hodaju (12,0%).

Na osnovu svih navedenih rezultata istraživanja može se zaključiti da je prevalencija bola u donjem delu leđa visoka kod beogradskih studenata medicine i da značajno utiče na njihovo svakodnevno funkcioniranje, što zahteva primenu adekvatnih preventivnih programa.

Literatura

1. Hennekens CH, Buring JE. Epidemiology in medicine. Boston/Toronto: Little, Brown and Company, 1987.
2. Rothman K. Epidemiology: an introduction. New York: Oxford University Press Inc, 2002.
3. Jarebinski M, Vlajinac H, urednici. Epidemiologija. Beograd: Medicinski fakultet, 2006.
4. Bonita R, Beaglehole R, Kjellstrom T. Basic Epidemiology. 2nd edition. India: World Health Organisation, 2006: 39-41.
5. Radovanović Z, urednik. Epidemiologija. Novi Sad: Medicinski fakultet, 2008.
6. Gordis L. Epidemiology. 5th edition. Canada: Elsevier Saunders, 2014.
7. Streiner DL, Norman GR. PDQ Epidemiology.3rd edition. Shelton, Connecticut: People's Medical Publishing House –USA, 2009.
8. Rahme E, Ghosn J, Dasgupta K, Rajan R, Hudson M. Association between frequent use of nonsteroidal anti- inflammatory drugs and breast cancer. BMC Cancer 2005;5:159.
9. Billis E, Koutsojannis C, Matzaroglou C, Stathopoulos I, Papandreou M, Oldhamet JA. Association of low back pain on physical, sociodemographic and lifestyle factors across a general population sample within Greece. J Back Musculoskelet Rehabil 2017;30(2):279-290.
10. Freburger JK, Holmes GM, Agans RP, Jackman AM, Darter JD, Wallace AS, Castel LD, Kalsbeek WD, Carey TS. The rising prevalence of chronic low back pain. Arch Intern Med 2009;169(3):251–258.
11. Pourhoseingholi MA, Mohsen Vahedi M, Rahimzadeh M. Sample size calculation in medical studies. Gastroenterol Hepatol Bed Bench 2013; 6(1): 14–17.
12. Čejović S. Sindromom bolnog ramena pre i posle intraartikularne ili intraburzalne primene kortikosteroidne terapije. Rad iz uže specijalizacije iz Medicine bola. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2018.
13. Vujčić I, Stojilović N, Dubljanin E, Ladjević N, Ladjević I, Šipetić-Grujičić. Low back pain among medical students in Belgrade (Serbia): A cross-sectional study. Pain Res Manag 2018; 8317906.

13. POGLAVLJE

PRIMENA KOHORTNE STUDIJE U MEDICINI BOLA

Isidora Vujčić, Aleksandra Nikolić

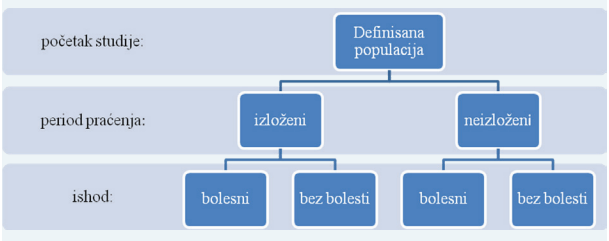
Kohortne studije, pored studija slučajeva i kontrola, predstavljaju najvažnije i najčešće korišćene analitičke studije za evaluaciju povezanosti između izloženosti i bolesti ili nekog drugog ishoda.
Dizajn kohortne studije obuhvata izbor korte odnosno kohorti, podelu ispitanika na osnovu izloženosti i praćenje učestalosti obolevanja među izloženim i neizloženim osobama.
Dva osnovna tipa kohortnih studija su prospektivna i retrospektivna kohortna studija.
U cilju utvrđivanja povezanosti između izloženosti i ishoda u kohortnoj studiji se izračunavaju apsolutni, relativni i atributivni rizik.

Kohortna studija je opservaciona epidemiološka studija u kojoj se prvo izabere studijska populacija (kohorta ili kohorte), a zatim se prikupljaju informacije o izloženosti ispitanika potencijalnom uzročnom faktoru (npr. položaj tela pri obavljanju svakodnevnih radnih aktivnosti medicinskih sestara predstavlja potencijalni uzročni faktor za nastanak bola u donjem delu leđa).

Kohorta je grupa ljudi koje karakteriše neko zajedničko iskustvo ili karakteristika; npr. kohorta ljudi rođenih u istom vremenskom intervalu ili kohorta ljudi koji se bave određenim zanimanjem. Ispitanici se na osnovu izloženosti pretpostavljenom faktoru rizika dele na izložene i neizložene a zatim se prate tokom vremena kako bi se uporedile učestalosti javljanja jednog ili više poremećaja zdravlja u njima (tj. stope incidencije) (slika 13.1).

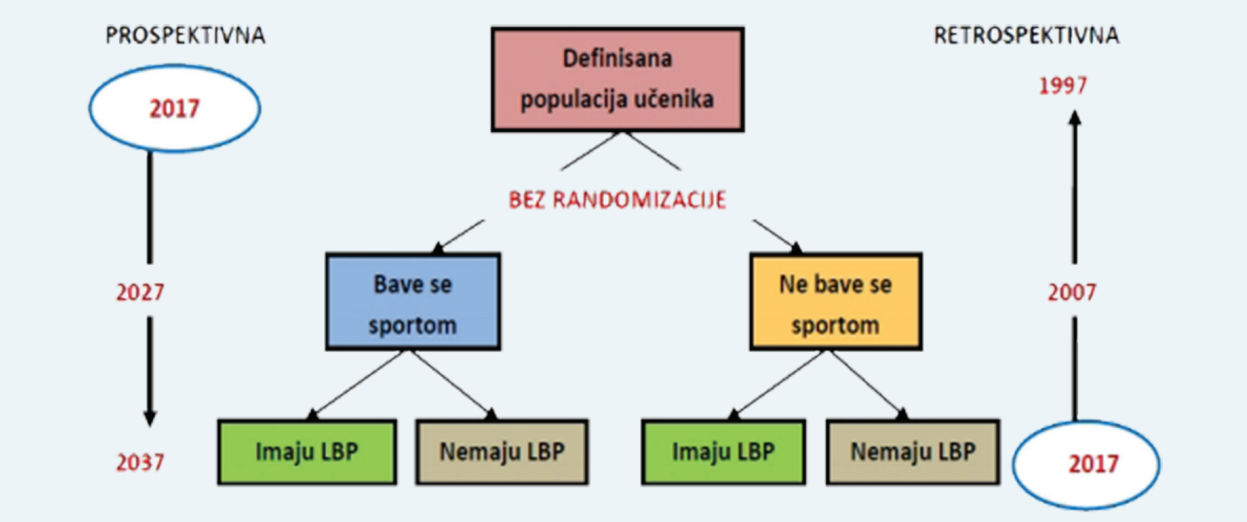
Izbor studijske populacije (kohorte)

Izbor odgovarajuće studijske populacije zavisi od hipoteze koja se testira u datom istraživanju, kao i od praktičnih razloga. Studijsku grupu može da čini opšta populacija, kao što su stanovnici određenog područja, ili specifičnije grupe, kao što su pripadnici određenih zanimanja ili socijalnih organizacija, koje mogu lako da se identifikuju i prate, i obično se primenjuje kada je ekspozicija česta (pušenje, navike u ishrani). Ako je ekspozicija retka



Slika 13.1. Dizajn kohortne studije

studija na opštoj populaciji neće moći da otkrije efekat ispitivanog faktora, jer je izložen jako mali deo populacije. U tom slučaju se može odabrati grupa koja je izložena. Na primer, rad u operacionoj sali je retko zastupljen u opštoj populaciji, te se ni efekti ove specifične izloženosti ne mogu uočiti niti ispitati. Ali ako studijsku grupu sačinjavaju anesteziolozi može se ispitati na koji način rad u operacionoj sali utiče na zdravlje i život ispitanika. Izbor grupe neizloženih u kohortnoj studiji zavisi od načina na koji je izabrana grupa izloženih. Kada opšta populacija predstavlja studijsku grupu, grupu neizloženih predstavljaće osobe iz te populacije koje nisu izložene pretpostavljenom faktoru, i to predstavlja interno poređenje. Framingamska studija, koja je imala za cilj ispitivanje faktora rizika (pušenje, hipertenzija, fizička aktivnosti, vrednosti holesterola, upotreba alkohola) za pojavu koronarne bolesti na 5.127 osoba uzrasta 30-59 godina predstavlja primer internog poređenja, jer su eksponirani članovi kohorte upoređivani sa članovima iste kohorte koji su neeksponirani, ili koji su eksponirani u različitom stepenu (manjem ili većem). Znači da u kohortnoj studiji možemo porediti više grupa na osnovu stepena izloženosti, ali se u cilju lakšeg razumevanja dizajna obično navode samo dve grupe: izloženi i neizloženi. Kada je u pitanju posebna izloženost, kao što je već pomenuta grupa anesteziolga, često nije moguće izdvojiti neeksponirani deo grupe za poređenje i u tom slučaju govorimo o eksternom poređenju. Kao grupu neizloženih u ovom primeru možemo odabrati opštu populaciju iz koje potiče grupa izloženih, ali problem je u tom slučaju što pripadnici opšte populacije nisu direktno uporedivi sa grupom izloženih, jer se lekari u mnogim karakteristikama razlikuju od pripadnika opšte populacije. Zato se ova grupa izloženih može porediti sa nekom



Slika 13.2. Dizajn prospektivne i retrospektivne kohortne studije

drugom neizloženom grupom sličnih demografskih karakteristika. Na primer, već pomenuti anesteziolozi mogu se porediti sa internistima zbog sličnih socio-demografskih i profesionalnih karakteristika.

Glavni nedostatak kohortnih studija je taj što se studijska populacija mora pratiti dugi vremenski period kako bi se utvrdilo da li je nastao odgovarajući ishod koji je predmet istraživanja. Kao hipotetički primer možemo pratiti povezanost bavljenja sportom i njegovim uticajem na pojavu bola u donjem delu leđa. Prvi korak obuhvata identifikaciju populacije učenika osnovnih škola koja bi bila praćena narednih 10 godina (2017-2027) da bi se utvrdilo 2027. godine, kada postanu tinejdžeri, ko je od njih redovno sprovodio fizičku aktivnost (kohorta izloženih), a ko nije (kohorta neizloženih). U obe kohorte u periodu 2027-2037, pratili bi učestalost javljanja bola u donjem delu leđa. Svaki ispitanik bio bi pozivan na šest meseci radi pregleda. Da bi se ispitao efekat bavljenja fizičkom aktivnošću na pojavu bola u donjem delu leđa, ispitanici moraju biti praćeni duži vremenski period.

Ovakav tip kohortne studije naziva se prospektivnom kohortnom studijom (sinonimi: tekuća kohortna studija ili longitudinalna studija). Studija se naziva tekućom jer istraživač definiše odgovarajuću populaciju na početku studije i prati ispitanike tokom vremena sve do kraja studije kada se određuje učestalost javljanja ishoda od interesa. Znači ispitanici se prate sve vreme tokom izvođenja studije od strane istraživača.

Kohortna studija može biti i retrospektivna (sinonimi: istorijska kohortna studija, netekuća kohortna studija), kada istraživač koristi podatke iz prošlosti i na taj način skraćuje vreme trajanja studije. Ukoliko se vratimo na primer školske dece, pretpostavimo da i u ovom slučaju studiju možemo da započnemo 2017. godine, tako što ćemo prvo na osnovu registra sa podacima o školskoj deci definisati ispitivanu kohortu (slika 13.2). Prema podacima iz dostupne dokumentacije biće prikupljeni podaci o njihovoj fizičkoj aktivnosti u periodu od 1997. do 2007. godine na osnovu koje bi bili klasifikovani u kohortu izloženih i kohortu neizloženih. Za sve ispitanike iz dostupne dokumentacije bili bi prikupljeni podaci o pojavi bola u donjem delu leđa od 2007-2017. godine.

Dizajn retrospektivne studije se ne razlikuje od dizajna prospektivne studije, jer se i tu porede grupa izloženih i neizloženih, samo što u retrospektivnoj studiji koristimo istorijske podatke tj. podatke iz prošlosti i na taj način se brže dolazi do željenih ezultata. U prospektivnoj kohortnoj studiji izloženost i neizloženost se registruju tokom izvođenja studije, a zatim se grupe ispitanika prate niz godina u budućnosti i zapažaju ishodi. U retrospektivnoj kohortnoj studiji ekspozicija se registruje iz istorijskih izvora, a ishod je poznat u trenutku započinjanja studije.

Procena rizika u kohortnim studijama

Kohortne studije su dizajnirane sa ciljem da se ustanovi povezanost između izloženosti odgovarajućem faktoru i pojavi ishoda od interesa, i u tu svrhu se računa relativni rizik (RR).

$$RR = \frac{\text{Rizik izloženih}}{\text{Rizik neizloženih}}$$

Rizik izloženih, odnosno rizik neizloženih, predstavlja apsolutni rizik odnosno zapaženi rizik nekog događaja kao što je incidencija ili moratlitet. Znači, ako znamo stopu incidencije/mortaliteta u grupi izloženih i neizloženih sa lakoćom možemo izračunati i relativni rizik. Relativni rizik tumačimo u zavisnosti od njegovih vrednosti i tu se razlikuju tri varijante:

RR=1 nema povezanosti između posmatrane izloženosti i ishoda jer je rizik izloženih jednak riziku neizloženih;

RR>1 postoji pozitivna povezanost koja ukazuje na moguću uzročnu vezu između izloženosti faktoru i ishoda jer je rizik izloženih veći od rizika neizloženih;

RR<1 postoji negativna povezanost koja ukzuje na protektivnu ulogu izloženosti, jer je rizik izloženih manji od rizika neizloženih;

Primer izračunavanja relativnog rizika

U tabeli 13.1 prikazani su podaci hipotetične kohortne studije koja je ispitivala uticaj pušenja na pojavu karcinoma mokraćne bešike.

Tabela 13.1. Pušenje i karcinom mokraćne bešike: hipotetična kohortna studija

	Karcinom mokraćne bešike		Ukupno	Incidencija na 1.000
Izloženost	Da	Ne		
Pušači	250	99.750	100.000	2,50
Nepušači	125	199.875	200.000	0,62

$$RR = \frac{\text{Incidencija izloženih}}{\text{Incidencija neizloženih}} = \frac{2,50}{0,62} = 4,0$$

Tumačenje: Pušači imaju 4 puta veći rizik da dobiju karcinom mokraćne bešike u odnosu na nepušače.

Osim relativnog rizika, u kohortnim studijama može da se izračuna i atributivni rizik (AR), koji predstavlja deo rizika od pojave bolesti koji se može pripisati specifičnoj izloženosti i može se prevenirati ukoliko se ta izloženost eliminiše.

$$AR = \text{rizik izloženih} - \text{rizik neizloženih}$$

Ako koristimo podatke iz prethodnog primera AR = 2,50/1000 – 0,62/1000 = 1,88/1000

Tumačenje: 1,88 od 2,5/1000 obolelih od karcinoma mokraćne bešike među pušačima može se pripisati pušenju, i ukoliko bi se sprovela efektivna kampanja protiv pušenja i pušenje eliminisalo, mogli bismo da preveniramo 1,88 od 2,50/1000 slučajeva oboljenja od karcinoma mokraćne bešike.

Atributivni rizik se može izračunati i u procentima:

$$AR(\%) = \frac{2,50 - 0,62}{2,50} = 75\%$$

Tumačenje: 75% obolevanja od karcinoma mokraćne bešike među pušačima može se pripisati pušenju i najverovatnije bi moglo da se prevenira njegovom eliminacijom.

Prednosti i nedostaci kohortnih studija

Prednosti kohortnih studija nad studijama slučajeva i kontrola su: bolji i pouzdaniji podaci o izloženosti, lako dokazivanje vremenske veze između izloženosti i bolesti, mogućnost izračunavanja incidencije, direktna procena relativnog i atributivnog rizika, mogućnost izučavanja veze između pojedinačne ekspozicije i više ishoda, pogodne su za izučavanje retkih ekspozicija; dok su nedostaci: duže trejanje studije, veći broj ispitanika, visoka cena studije, neprimenljivost za istraživanje retkih bolesti.

Primeri kohortnih studija

1. *Povezanost gledanja televizije i fizičke aktivnosti i bola u donjem delu leđa u društvenoj zajednici odraslih: kohortna studija* (*Izvor: Medicine (Baltimore) 2016;95(25):e3963.)*

Na osnovu podataka dobijenih iz dva sistematska pregleda zaključeno je da su ograničeni dokazi koji podržavaju povezanost između fizičke aktivnosti i sedentarnih navika i nastanka bola u donjem delu leđa.

Cilj ove studije je bio da se kod odraslih ispita povezanost između fizičke aktivnosti i gledanja televizije sa intenzitetom bola u donjem delu leđa i nesposobnošću koja je uslovljena prisustvom bola u donjem delu leđa.

Kod 5058 ispitanika (44% su činili muškarci) (dijagram 13.1), iz Australijske nacionalne studije o dijabetesu, gojaznosti i životnim navikama, koja je imala 11.247 ispitanika uzrasta 25 i više godina, koji su iz opšte populacije regrutovani stratifikovanom klaster metodom, mereno je trajanje fizičke aktivnosti i dužina gledanja televizije u periodima: 1999-2000, 2004-2005, i 2011-2012. Intenzitet bola u donjem delu leđa i nesposobnost procenjeni su za period 2013-2014. godine upotrebom Upitnika za procenu stepena hroničnog bola. Multinominalna logistička regresija je korišćena za procenu unakrsnog odnosa za intenzitet bola u donjem delu leđa i nesposobnost koji su povezani sa fizičkom aktivnošću i dužinom gledanja televizije. Rezultati su korigovani u odnosu na uzrast, obrazovanje, pušenje, način ishrane, indeks telesne mase i sumarni skor mentalne komponente SF-36 upitnika. Kako je pol uticao na povezanost između fizičke aktivnosti i dužine gledanja televizije i nesposobnosti koja je u vezi sa bolom u donjem delu leđa (p=0,05), muškarci i žene su ispitivani zasebno.

Bol u donjem delu leđa je imalo 81,7% muškaraca i 82,1% žena. Većina muškaraca (63,6%) i žena (60,2%) je imala bol u donjem delu leđa slabog intenziteta, dok je manji broj bio sa bolom većeg inteziteta (18,1% muškaraca, 21,5% žena). Većina ispitanika nije imala nesposobnost zbog bola u donjem delu leđa (74,5% muškaraca, 71,8% žena), a ostatak je bio sa niskom (15,8% muškaraca, 15,3% žena) ili visokom nesposobnošću (9,7% muškaraca, 12,9% žena). Nedovoljna fizička aktivnost (<2,5 sata nedeljno) nije bila povezana sa intenzitetom bola u donjem delu leđa ili sa nesposobnošću, dok je dugo gledanje televizije (≥2 sata dnevno) bilo povezano sa većom učestalošću nesposobnosti zbog bola u donjem delu leđa kod žena (slaba nesposobnost OR=1,35; 95% CI=1,04-1,73; visoka nesposobnost OR=1,29; 95% CI=1,01-1,72).

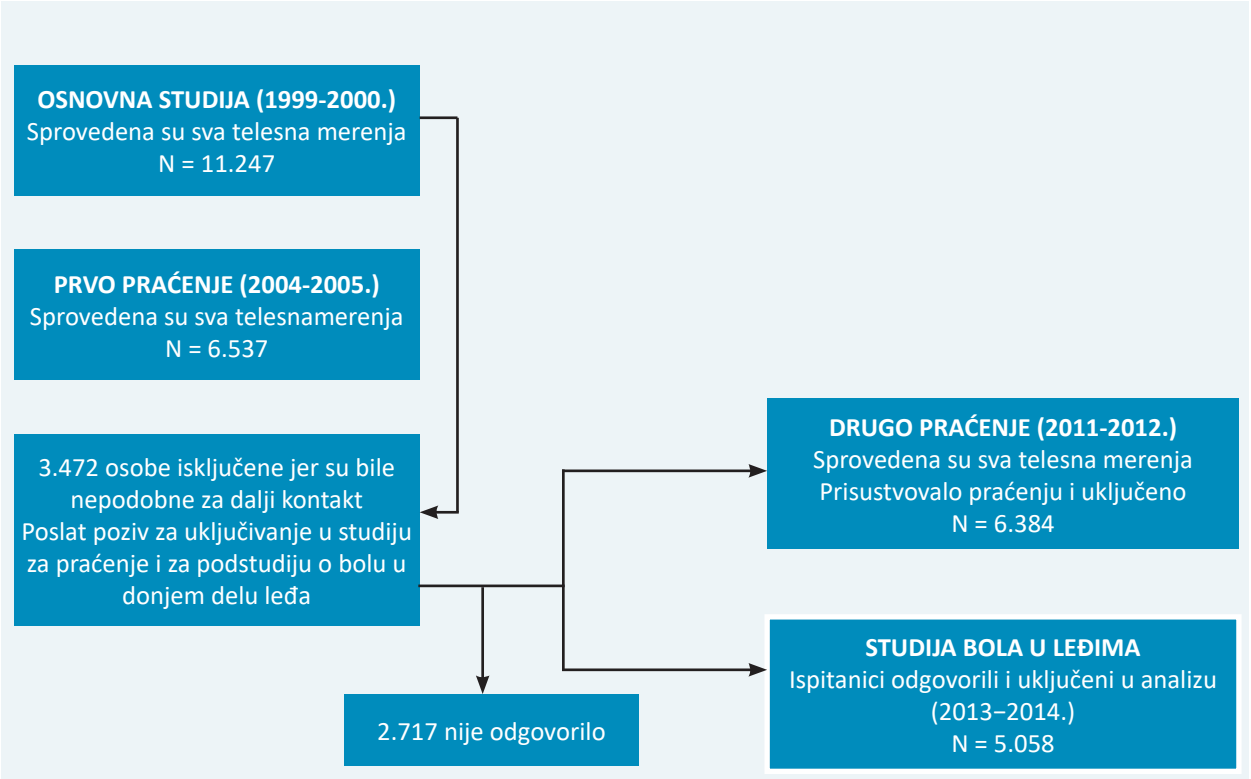
Iako dobijeni rezultati treba da se potvrde putem randomizovanih eksperimentalnih studija, oni ukazuju da se ograničavanjem vremena provedenog u gledanju televizije, ili neke druge prolongirane sedentarne navike, može redukovati nesposobnost zbog bola u donjem delu leđa kod odraslih osoba, prevashodno kod žena.

2. *Rizik za nastanak hroničnog bola u donjem delu leđa među porodiljama koje su imale carski rez sa neuraksijalnom anestezijom: nacionalna populaciona retrospektivna kohortna studija (Izvor: Medicine (Baltimore) 2016;95(16):e3468.)*

Cilj ove studije bio je da se ispita rizik za nastanak bola u donjem delu leđa kod porodilja koje su imale carski rez sa neuraksijalnom anestezijom.

Iz baze Tajvanskog nacionalnog zdravstvenog osiguranja identifikovane su sve prvorotke koje su se porodile u periodu od 1. januara 2000. godine do 31. decembra 2013. godine. Žene koje su imale vaginalni porođaj i carski rez identifikovane su pomoću šifara Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-9). Tip anestezije je konstatovan pomoću NHI kodova. Rizik za pojavu postpartalnog bola u donjem delu leđa kod žena koje su imale carski rez sa neuraksijalnom anestezijom u odnosu na one koje su imale vaginalni porođaj procenjivan je pomoću logističke regresione analize. Dijagnoza bola u donjem delu leđa je vršena na osnovu šifara MKB-9. Pacijenti su praćeni tri godine nakon porođaja ili do dijagnoze postpartalnog bola u donjem delu leđa, povlačenja iz NHI sistema, smrti ili 31. decembra 2013. godine.

Od 61.027 prvorotki koje su se porodile u posmatranom periodu, 40.057 je ispunjavalo kriterijume za uključivanje u studiju. Od njih je 27.097 (67,6%) imalo vaginalni porođaj, 8.662 (21,6%) carski rez sa spinalnom anestezijom, i 4.298 (10,7%) carski rez sa epiduralnom anestezijom. Nakon kontrole potencijalnih konfaunding faktora kao što su uzrast, multiple trudnoće, dijabetes melitus, gojaznost, preeklampsija i eklampsija, infekcije i kalkuloza urinarnog trakta, žene koje su imale carski rez



Dijagram 13.1. Dijagram regrutovanja ispitanika u kohortnu studiju

Tabela 13.1. Tip neuraksijalne anestezije u predviđanju postpartalnog bola u donjem delu leđa pomoću logističke regresione analize

Vrsta porođaja/neuraksijalne anetezije	RR (95% IP)	p vrednost
Bol u donjem delu leđa u periodu do 3 meseca nakon porođaja		
- Carski rez sa spinalnom anestezijom	1,12 (0,94–1,33)	0,206
- Carski rez sa epiduralnom anestezijom	0,96 (0,76–1,22)	0,750
- Vaginalni porođaj	1,0 (referentna vrednost)	
Bol u donjem delu leđa tokom celokupnog perioda praćenja		
- Carski rez sa spinalnom anestezijom		
Nekorigovano	1,01 (0,96–1,06)	0,697
Multivarijantna (korigovana)*	1,05 (1,00–1,11)	0,059
- Carski rez sa epiduralnom anestezijom		
Nekorigovano	1,20 (1,13–1,29)†	<0,001†
Multivarijantna (korigovana)*	1,25 (1,17–1,34) †	<0,001†
Vaginalni porođaj	1,0 (referentna vrednost)	

RR=relativni rizik, 95% IP = 95% interval poverenja, * Korigovano za uzrast, multiple trudnoće, dijabetes melitus, gojaznost, eklampsiju i preeklampsiju, infekcije i kalkulozu urinarnog trakta, † Statistička značajnost.

sa epiduralnom anestezijom su imale značajno veći rizik za pojavu bola u donjem delu leđa od žena koje su se porodile prirodnim putem (RR 1,25; 95% IP: 1,17-1,34) (tabela 13.1). Zaključeno je da carski rez sa epiduralnom anestezijom može da poveća rizik od bola u donjem delu leđa.

Literatura

1. Clarke PM, Walter SJ, Hayen A, et al. Survival of the fittest: retrospective cohort study of the longevity of Olympic medalists in the modern era. Br J Sports Med 2015;49:898-902.
2. Gordis L. Epidemiology. Fifth edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.
3. Jankovic S. Analitička epidemiologija. U: Vlajinac. H, Jarebinski M. eds. Epidemiologija. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu CIBID; 2006.
4. Zemper ED. Relative Risk of Cerebral Concussion in Football. Expanded version of paper presented at the Annual Meeting of the American College of Sports Medicine (Seattle, Washington, June1-5, 1999). Available at: http://www.exra.org/ACSMpaper99.htm
5. Santos Silva I. Cohort studies. In: Cancer Epidemiology: Principles and Methods. Lyon, France: International Agency for research on Cancer WHO; 1999. Availble at: https://books.google.rs/books?id=pAbHrpAj3CcC&pg=PA165&lpg=PA165&dq
6. Verhagen EA, Van der Beek AJ, Bouter LM, et al. A one season prospective cohort study of volleyball injuries. Br J Sports Med 2004;38:477-481.
7. Hussain SM, Urquhart DM, Wang Y, et al. Associations between television viewing and physical activity and low back pain in community-based adults: A cohort study. Medicine (Baltimore) 2016;95(25):e3963.
8. Chia YY, Lo Y, Chen YB, Liu CP, et al. Risk of chronic low back pain among parturient who undergo cesarean delivery with neuraxial anesthesia: a nationwide population-based retrospective cohort study. Medicine (Baltimore) 2016;95(16):e3468.
9. Jewell, NP. Statistics for Epidemiology. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC; 2004.

14. POGLAVLJE

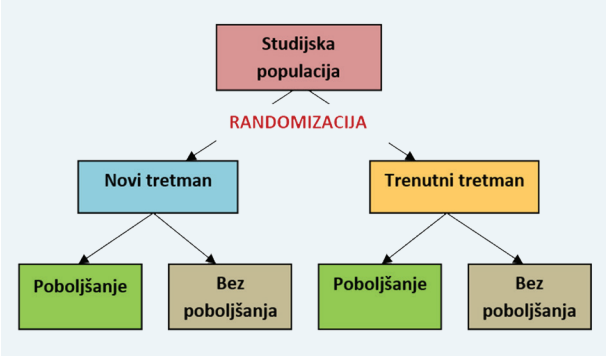
RANDOMIZOVANE EKSPERIMENTALNIH STUDIJA U MEDICINI BOLA

Sandra Šipetić Grujičić, Aleksandra Nikolić, Igor Pantić

Podela eksperimentalnih studija je na kliničke eksperimente, terenske eksperimente i eksperimente u društvenoj zajednici.
Klinički eksperiment izvodi se na obolelim osobama i koristi se za evaluaciju novih lekova ili metoda lečenja, uključujući i testiranje novih medicinskih tehnologija.
Terenskim eksperimentom obuhvataju se zdrave osobe koje su pod povećanim rizikom od određenog poremećaja zdravlja da bi se ispitali efekti ispitivanog sredstva/procedure (npr. neke dijete) za što kraći vremenski period.
U eksperimentu u društvenoj zajednici, u odnosu na terenski eksperiment, jedinicu posmatranja ne predstavljaju zdravi pojedinci nego grupa ljudi (zajednica).
Randomizacija predstavlja raspodelu ispitanika u studijske grupe (ekperimetalnu i kontrolnu) metodom slučajnog izbora.
U nerandomizovanim kliničkim studijama za kontrolnu grupu moguće je koristiti: istorijsku kontrolu ili simultanu nerandomizovanu kontrolu.
Odsustvo komplijanse u kliničkim studijama, dovodi do odstupanja rezultata od istine i može biti otvoreno ili zatvoreno.
Efektnost podrazumeva koliko dobro tretman deluje pod "idealnim" uslovima, efektivnosti u uslovima "stvarnog života", a efikasnost u odnosu na uložena sredstva.
U svim eksperimetalnim istraživanjima neophodno je poštovati etičke principe.

Vrste eksperimentalnih studija

Postoje različite vrste eksperimentalnih studija. ***Randomizovani klinički eksperiment/trajal*** (engl. *randomized clinical trial*) izvode se na obolelim osobama i koriste se za evaluaciju novih lekova ili metoda lečenja, uključujući i testiranje novih medicinskih tehnologija. ***Terenskim eksperimentom*** (engl. *field trial*) obuhvaćene su zdrave osobe koje su pod povećanim rizikom od određenog poremećaja zdravlja da bi se efekti ispitivanog sredstva/procedure (npr. imunizacije, dijete) sagledali za što kraći vremenski period. U ***eksperimentu u društvenoj zajednici*** (engl. *community-based trial*) jedinicu posmatranja ne predstavljaju zdravi pojedinci nego grupa ljudi. Eksperimentalna društvena zajednica može sama sebi da bude kontrolna grupa, i to pre i posle uvođenja intervencije, ili se za nju može izabrati kontrolna društvena zajednica (koja se razlikuje od eksperimentale samo po tome što ne dobija ispitivano sredstvo/proceduru). Osnovni dizajn randomizovanog eksperimenta je dat na slici 14.1.



Slika 14.1. Dizajn randomizovanog eksperimenta

Izbor ispitanika i prikupljanje podataka u kliničkim studijama

U okviru kliničkih studija prvo se definiše ***ciljna populacija***, a potom se prema kriterijumima za uključivanje i isključivanje formira ***eksperimentalna populacija***. Kriterijumi za uključivanje ispitanika u istraživanje moraju biti detaljno i precizno objašnjeni i napisani pre nego što se započne sa istraživanjem. Od svih ispitanika koji pristanu da budu uključeni u istraživanje formira se ***studijska grupa*** iz koje se ispitanici metodom randomizacije raspoređuju u dve grupe: ispitanici na novom tretmanu i ispitanici koji primaju standardni tretman ili placebo (inertna supstanca).

PLACEBO

Placebo sredstvo ne treba da se razlikuje po svom izgledu od ispitivanog sredstva, a i neophodno je da se aplikuje na identičan način. U kliničkim studijama se obično izbegava da se grupa ispitanika koja prima novi tretman (eksperimentalna grupa) upoređuje sa kontrolnom grupom ispitanika koja dobija placebo, ako već postoji standardni tretman. Na primer, ukoliko se evaluira nova terapija za kancerski bol, nikada kontrolnu grupu pacijenata sa kancerskim bolom ne treba ostaviti bez tretmana, nego treba uporediti novu terapiju sa standadnom.

Međutim, upotreba placeba ne garantuje automatski da pacijenti ne znaju šta dobijaju. Neki pacijenti mogu da pokušaju da otkriju da li koriste placebo ili aktivan lek. U randomizovanom eksperimentu o značaju vitamina C u prevenciji prehlade, pacijenti nisu znali da li dobijaju vitamin C ili placebo, ali su posle istraživanja pitani da li su sumnjali koji lek koriste. Od 52 osobe koje su dobijale vitamin C, 40 je tvrdilo da je dobijalo vitamin C, a od 50 osoba koje su dobijale placebo, 39 je bilo sigurno da je dobijalo placebo. Oni su to mogli lako da otkriju otvaranjem leka i procenom da li je njegov sadržaj kiselog ukusa ili ne. To znači da je neophodno obratiti pažnju na nedostatke slepe tehnike i njihov potencijalni efekat na rezultate studije, pogotovo kada je reč o subjektivnim ishodima.

JEDNOSTRUKO, DVOSTRUKO I TROSTRUKO SLEPA TEHNIKA

Od ispitanika eksperimentalne i kontrolne grupe prikupljaju se isti ishodni podaci i oni moraju da budu istog kvaliteta. Zbog toga je neophodno navesti kriterijume za sve ishode koji se mere u studiji. Međutim, dešava se da se ishodi bolje mere u grupi koja prima novi tretman, nego u onoj koja prima standardni tretman. Slepom tehnikom moguće je prevazići ovaj problem. Razlikujemo jednostruko, dvostruko i trostruko slepu tehniku. Jednostruko slepa tehnika omogućava da subjekti ne znaju kojoj grupi ispitanika pripadaju, odnosno da li dobijaju ispitivano sredstvo ili placebo. Ovo je od posebne važnosti kad je ishod subjektivna procena, kao što je glavobolja ili bol u donjem delu leđa. Ako pacijent zna da dobija novu terapiju, entuzijazam i određeni psihološki faktori pacijenta mogu da izazovu pozitivan odgovor, čak i ako sama terapija nema pozitivan biološki ili klinički efekat. Dvostruko slepa tehnika podrazumeva da ni ispitanici, ni istraživači, ne znaju ko prima ispitivano sredstvo, a ko placebo, dok u trostruko slepoj tehnici to ne znaju ni osobe koje rade obradu podataka. Na ovaj način eliminišu se svesne ili nesvesne pristrasnosti i predubeđenja.

PROSTA, STRATIFIKOVANA I BLOK RANDOMIZACIJA

Randomizacija predstavlja raspodelu ispitanika u studijske grupe (ekperimetalnu i kontrolnu) metodom slučajnog izbora. Glavna uloga randomizacije je da spreči potencijalne pristrasnosti od strane istraživača koje mogu uticati na raspoređivanje učesnika u različite studijske grupe. Ako studija ima dovoljno ispitanika očekuje se da će randomizacija povećati verovatnoću da grupe budu uporedive u pogledu karakteristika od značaja (pol, uzrast – svi faktori koji mogu uticati na ishod). Međutim, randomizacija nije garancija uporedivosti.

Kod ***proste randomizacije*** za slučajnu raspodelu ispitanika u studijske (ispitivane) grupe koristiti se tabela slučajnih brojeva (tabela 14.1). Danas se zbog obima istraživanja uglavnom koriste kompjuterske tabele slučajnih brojeva. Neophodno je da se prvo u pisanoj formi opiše na koji način će se realizovati randomizacija, a potom da joj se pristupi. Tako, na primer, ako želimo da sprovedemo istraživanje u kojem je jedna grupa ispitanika na terapiji A, a druga na terapiji B, onda treba da definišemo da će svaki izabrani neparan broj na tabeli slučajnih brojeva ispitanika opredeljivati za grupu A, a svaki paran za grupu B. Proces randomizacije se sprovodi tako što prvo zatvorenih očiju spustimo olovku bilo gde na tabelu slučajnih brojeva i zapišemo brojeve kolone i reda koji predstavljaju polaznu tačku. Takođe, mora da bude unet i pravac kojim ćemo se voditi u tabeli od polazne tačke (horizontalno na desno, horizontalno na levo, gore ili dole). Pretpostavimo da smo odabrali broj "5" na preseku kolone 06 i reda 05, i krećemo se horizontalno na desno. Prvi pacijent je, zatim, određen neparnim brojem 5 i primaće terapiju A. Drugi pacijent je određen parnim brojem 6 i primaće terapiju B. Treći pacijent je određen neparnim brojem 3 i primaće terapiju A, i tako dalje.

Tabela 1. Tabela slučajnih brojeva

	00–04	05–09	10–14	15–19
00	56348	1458	36236	7253
01	9372	27651	30103	37004
02	44782	54023	61355	71692
03	4383	90952	57204	57810
04	98190	89997	98839	76129
05	16263	35632	88105	59090
06	62032	90741	13468	2647
07	48457	78538	22759	12188
08	36782	6157	73084	48094
09	63302	55103	19703	74741

Kod ***stratifikovane randomizacije***, prvo se studijska populacija podeli na stratume prema varijabli od interesa, a potom se u okviru svakog stratuma izvodi randomizacija. Stratifikovana randomizacija povećava uporedivost studijskih grupa u odnosu na prognostičke faktore koji su za nas od posebnog interesa (npr. sarost i pol), a što sama randomizacija ne mora da da. Tako, na primer, ako ispitujemo 4000 pacijenata, i smatramo da su pol i uzrast važne determinante prognoze, onda ćemo prvo ove ispitanike stratifikovati prema polu na 2400 muškaraca i 1600 žena. Potom i muškarci i žene biće stratifikovani prema uzrastu. Dobićemo četiri grupe (stratuma): mlađi muškarci (1000), stariji muškarci (1400), mlađe žene (700) i starije žene (900). Tek sada radimo randomizaciju unutar svakog stratuma i formiramo dve studijske grupe. Na osnovu sprovedene stratifikovane randomizacije studijske grupe biće uporedive u pogledu pola i uzrasta.

Blok randomizacija se najčešće koristi u slučajevima kada želimo da veličina uzorka za ispitivane tretmane buda ista ili približno ista. Ona podrazumeva restriktivni tip randomizacije ispitanika u okviru manjih blokova (na primer po 4 ili 6 ili 8 ispitanika po bloku). Na primer, ako se ispituju efekti dva tretmana (A i B) i ukoliko se odlučimo za blok od 4 ispitanika, onda postoji 6 načina (kombinacija) da ih podjednako rasporedimo (AABB, ABAB, ABBA, BAAB, BABA, BBAA). Raspoređivanje se dalje nastavlja randomizovanim odabirom jednog od tretmana i raspoređivanjem sledećeg bloka ispitanika u studijske grupe prema određenoj sekvenci. Nedostatak blok randomizacije je što raspodela učesnika može biti predvidiva i dovesti do pristrasnosti izbora kada su studijske grupe otkrivene. Pristrasnost izbora se može smanjiti upotrebom slučajne veličine blokova i ukoliko istraživač ne zna veličinu svakog bloka.

Nerandomizovane kliničke studije

Ukoliko je potrebno da u nerandomizovanoj kliničkoj studiji postoji grupa za poređenje onda možemo koristiti: istorijske kontrole ili simultane nerandomizovane kontrole.

Istorijsku kontrolu čine ispitanici koji su dobijali standardnu terapiju pre nego što je nova terapija postala dostupna. Međutim, ako uključimo ispitanike koji su bili na terapiji u prošlosti, kvalitet dobijenih podataka o ovim pacijentima zavisi od kvaliteta vođenja medicinske dokumentacije u prošlosti, uzimajući u obzir da je ona vođena za potrebe klinike, a ne za istraživanje. Zbog toga, ako se na kraju istraživanja uoči da postoji razlika u ishodu između pacijenata lečenih standardnom i novom terapijom, nećemo biti sigurni da li je ta razlika stvarna ili posledica razlika u kvalitetu vođenja medicinske dokumentacije. Razlike između ispitivanih grupa mogu biti i posledica promene mnogih faktora tokom vremena (npr. životnih uslova, ishrane, stila života, itd.). Međutim, ovaj studijski dizajn može biti od koristi ako je bolest fatalna, a novi lek postane dostupan, jer smanjivanje mortaliteta koje je paralelno sa upotrebom leka snažno potvrđuje da je novi lek efikasan.

Drugi način za izbor nerandomizovane kontrolne grupe je primenom ***simultane nerandomizovane kontrole***. To znači da se ispitanici raspoređuju u studijske grupe prema danu u mesecu kada su primljeni u bolnicu. Na primer, ako je pacijent primljen u bolnicu na neparni dan on je u grupi A, a ako je primljen parnog dana u grupi B. U istraživanju o antikoagulantnoj terapiji nakon Drugog svetskog rata, u kojoj je korišćen ovaj metod, otkriveno je da je više pacijenata nego što je očekivano primano neparnog dana. Problem je nastao kada su lekari uočili korist od antikoagulantne terapije, zbog čega su ubrzavali hospitalizaciju pacijenata kada je to bilo moguće. To znači da je raspoređivanje pacijenata po grupama bilo predvidivo. Cilj randomizacije je da eliminiše mogućnost da istraživači određuju ko od pacijenata pripada određenim grupama, što doprinosi eliminisanju pristrasnosti izbora.

Unakrsni dizajn (engl. *Crossover design*)

U ovim studijama novi tretman se upoređuje sa standardnim tretmanom tako što se ispitanici prvo metodom randomizacije razvrstaju u dve studijske grupe (grupe 1 i 2). Pošto se ove dve grupe prate određen period i pošto se izmere nastale promene, pacijenti se prebacuju u suprotnu grupu tj. na drugu terapiju. Obe grupe se zatim ponovo posmatraju tokom određenog vremenskog perioda. Promene pacijenata u grupi 1 dok su na novoj terapiji mogu da se porede sa promenama kod ovih pacijenata kada su na standardnoj terapiji. Promene pacijenata u grupi 2 dok su na novoj terapiji mogu, takođe, da se porede sa promenama kod ovih pacijenata kada su na standardnoj terapiji. Prema tome, svaki pacijent može da bude sopstvena kontrola.

Ova vrsta dizajna je veoma atraktivna i korisna, ali je treba koristiti samo kada smo sigurni da ništa ne ostaje od terapije A ili njenih efekata, pre primene terapije B. Važno je obratiti pažnju i na redosled kojim se terapija daje. Pacijenti mogu različito da reaguju na prvu terapiju koju dobiju u studiji, zbog entuzijazma koji često prati novo istraživanje, a koji se smanjuje tokom vremena. Zbog toga je važno da budemo sigurni da su razlike koje su uočene zaista posledica leka koji se ispituje, a ne posledica redosleda kojim su lekovi davani. Ovaj dizajn nije moguće koristiti kada je nova terapija hirurška ili ukoliko terapija dovodi do izlečenja.

Postoji i ***neplanirani unakrsni (krosover) dizajn***. Na primer, dešava se da neki pacijenti, koji su metodom randomizacije, svrstani u grupu za koronarni bajpas, a ne za medicinsku negu, žele da odustanu od operacije. Pored toga, stanje pojedinih pacijenata koji su bili na medicinskoj nezi može da se pogorša i da zahteva hitnu bajpas operaciju, onda to znači da se ovi pacijenti uključuju u hiruršku grupu ispitanika. Neplanirani krosover predstavlja ozbiljan izazov za analizu podataka. Ukoliko analiziramo podatke prema prvobitnom rasporedu ispitanika, poredili bismo pacijente prema tretmanu na koji su bili raspoređeni na početku istraživanja, bez obzira na to koji tretman se zapravo dogodio. Međutim, ako analiziramo prema tretmanu koji su pacijenti zaista dobijali, prekršićemo, i samim tim izgubiti, prednosti randomizacije. Nema savršenog rešenja za ovu dilemu. Sadašnja praksa je da se analiza podataka eksperimentalne studije sprovodi prema originalnom/početnom rasporedu ispitanika koji je dobijen na osnovu randomizacije. Suština je da nema savršenog rešenja, ali broj neplaniranih krosovera mora biti sveden na minimum. Ukoliko je broj krosovera prevelik, problem tumačenja rezultata može biti nepremostiv.

FAKTORIJAL DIZAJN (ENGL. *FACTORIAL DESIGN*)

Faktorijal dizajn je studija u kojoj se dva tretmana, za koja se pretpostavlja da imaju nezavisne načine delovanja i različite ishode, testiraju na istoj studijskoj populaciji (slika 14.2). Ako su efekti dva tretmana zaista u potpunosti nezavisni, možemo da evaluiramo efekat tretmana A upoređivanjem rezultata u ćelijama *a+c* sa rezultatima u ćelijama *b+d*. Slično, rezultati tretmana B mogu se evaluirati upoređivanjem efekta u ćelijama *a+b* sa onim u ćelijama *c+d*. U slučaju da se odluči da se završi sa studijom za lek A, ovaj dizajn dozvoljava da se nastavi sa studijom kako bi se utvrdio efekat tretmana B.

		Tretman A: +	Tretman A: –
Tretman B	+	Oba A i B (ćelija a)	Samo B (ćelija b)
	–	Samo A (ćelija c)	Ni A ni B (ćelija d)

Slika 2. Faktorijal dizajn

Primer faktorijal dizajna najbolje može da se objasni na osnovu istraživanja koje se odnosilo na ispitivanje zdravlja lekara. Više od 2200 lekara je randomizovano primenom 2×2 faktorijal dizajna u cilju testiranja aspirina za primarnu prevenciju kardiovaskularnih bolesti i beta-karotena za primarnu prevenciju raka. Svaki lekar je dobio jednu od četiri moguće intervencije: aspirin i beta-karoten, ni aspirin ni beta-karoten, aspirin i placebo, ili beta-karoten i placebo. Četiri dobijene grupe su prikazane na slikama 3 i 4. Deo studije o aspirinu (slika 14.3) završen je ranije, po savetu spoljašnjeg nadzornog odbora, jer je primećeno značajno smanjenje rizika od prvog infarkta miokarda za 44% u grupi koja je uzimala aspirin. Randomizovana beta-karoten komponenta (slika 14.4) je nastavljena do prvobitno planiranog datuma za završetak. Nakon 12 godina primene beta-karotena, nije zabeležena korist, a ni šteta, u pogledu incidencije raka ili srčanih bolesti ili smrtnih ishoda od svih uzroka. Naknadni izveštaji su prijavili veći rizik od raka sa beta-karotenom kod pušača.

		Aspirin: +	Aspirin: –
Beta-karoten	+	Oba aspirin i beta-karoten (ćelija a)	Samo beta-karoten (ćelija b)
	–	Samo aspirin (ćelija c)	Ni aspirin ni beta-karoten (ćelija d)

Slika 3. Faktorijal dizajn: aspirina i beta-karotena u tabeli formata 2×2

A		Aspirin: +	Aspirin: –
Beta-karoten	+	Oba aspirin i beta-karoten (ćelija a)	Samo beta-karoten (ćelija b)
	–	Samo aspirin (ćelija c)	Ni aspirin ni beta-karoten (ćelija d)

Aspirin (ćelija a + ćelija c)
Bez aspirina (ćelija b + ćelija d)

B		Aspirin: +	Aspirin: –
Beta-karoten	+	Oba aspirin i beta-karoten (ćelija a)	Samo beta-karoten (ćelija b)
	–	Samo aspirin (ćelija c)	Ni aspirin ni beta-karoten (ćelija d)

Beta-karoten (ćelija a + ćelija b)
Bez beta karotena (ćelija c + ćelija d)

Slika 4. Faktorijal dizajn. A – efekat aspirina (žute ćelije) nasuprot bez aspirina; B-efekat beta- karotena (plave ćelije) nasuprot bez beta-karotena

ODSUSTVO SARADNJE (KOMPLIJANSE) ISPITANIKA

Pacijenti mogu dobrovoljno pristati da budu uključeni u istraživanje, ali ne moraju da se pridržavaju terapije. Odsustvo komplijanse (pridržavanja terapiji) može biti otvoreno ili zatvoreno. Ispitanici mogu otvoreno da odbijaju da sarađuju ili mogu da prekinu učešće u studiji. Takođe, mogu da prestanu da uzimaju propisanu terapiju, a da to ne priznaju istraživačima. Kad god je to moguće treba proveriti prisustvo saradnje (npr. testiranje urina na supstancu koja se ispituje ili na neki od njenih metabolita, itd).

Drugi problem kod randomizovanih istraživanja predstavlja slučajno, nenamerno, korišćenje ispitivanog sredstva i od strane kontrolne grupe. Pacijenti jedne grupe mogu nenamerno uzeti terapiju koja je dodeljena drugoj grupi. U studiji o uticaju aspirina na prevenciju infarkta miokarda pacijenti su randomizovani u dve grupe: grupa koja je koristila i grupa koja nije koristila aspirin. Međutim, problem je nastao jer je veliki broj osoba iz kontrolne grupe uzimao aspirin, a da to nisu ni znali. Preduzeta su dva koraka kako bi se rešio ovaj problem: (1) kontrole su dobile liste preparata koji sadrže aspirin i koje bi trebalo da izbegavaju, i (2) testiranje urina na salicilate rađeno je i za grupu sa aspirinom i za kontrolnu grupu. Neto efekat odsustva komplijanse doprineće da se ispitivane grupe manje razlikuju po pitanju terapije nego kada je komplijansa prisutna.

VELIČINA UZORKA

Jedno od najčešćih pitanja u kliničkim studijama je veličina neophodnog uzroka, jer se retko ove studije sprovode na svim pacijentima sa određenim oboljenjem. U cilju određivanja neophodne veličine uzorka potrebno je da definišemo: razliku u stopama odgovora na terapiju koja se detektuje u jednoj od grupa, procenu stopa odgovora na terapiju u jednoj od grupa, nivo statističke značajnosti (α), vrednost željene snage (1 – β), i da li je potrebno da test bude jednosmeran ili dvosmeran (tabela 14.2). Na osnovu svih ovih 5 parametara možemo da odredimo neophodnu veličinu uzorka što je prikazano na tabelama 14.3 i 14.4. Ove tablice za veličinu uzorka je, 1979. godine, objavio Gehan. Na osnovu njih određen je broj pacijenata koji je potreban za svaku grupu kako bi se detektovale razlike u stopi izlečenja sa α od 0,05 i snagom (1 – β) od 0,80. Tabela 14.3 je namenjena za dvosmerni test, a tabela 14.4 za jednosmerni.

Tabela 14.2. Ključni termini

Termin	Definicija
A	= verovatnoća greške prvog tipa
	= verovatnoća zaključivanja da se tretmani razlikuju kada se oni u stvarnosti ne razlikuju
β	= verovatnoća greške drugog tipa
	= verovatnoća zaključivanja da se tretmani ne razlikuju kada se oni u stvarnosti razlikuju
Snaga	= 1 – verovatnoća greške drugog tipa
	= 1 – β
	= verovatnoća ispravnog zaključivanja da se tretmani razlikuju
	= verovatnoća da se detektuje razlika između tretmana kada se oni zaista razlikuju

Tabela 14.3. Broj pacijenata koji je potreban u svakoj grupi da bi se detektovale razlike u stopi izlečenja; α=0,05; snaga (1 – β) = 0,80; dvosmerni test *(Izvor: Gordis L. Epidemiology, 2014)*

Niža od dve stope izlečenja	Razlike u stopi izlečenja između dve terapijske grupe													
	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,35	0,4	0,45	0,5	0,55	0,6	0,65	0,7
0,05	420	130	69	44	36	31	23	20	17	14	13	11	10	8
0,1	680	195	96	59	41	35	29	23	19	17	13	12	11	8
0,15	910	250	120	71	48	39	31	25	20	17	15	12	11	9
0,2	1.090	290	135	80	53	42	33	26	22	18	16	12	11	9
0,25	1.250	330	150	88	57	44	35	28	22	18	16	12	11	—
0,3	1.380	360	160	93	60	44	36	29	22	18	15	12	—	—
0,35	1.470	370	170	96	61	44	36	28	22	17	13	—	—	—
0,4	1.530	390	175	97	61	44	35	26	20	17	—	—	—	—
0,45	1.560	390	175	96	60	42	33	25	19	—	—	—	—	—
0,5	1.560	390	170	93	57	40	31	23	—	—	—	—	—	—

Adaptirano prema Gehan E. Clinical trials in cancer research. Environ Health Perspect 1979;32:31.

Tabela 14.4. Broj pacijenata koji je potreban u svakoj grupi da bi se detektovale razlike u stopi izlečenja; α=0,05; snaga (1 – β) = 0,80; jednosmerni test *(Izvor: Gordis L. Epidemiology, 2014)*

Niža od dve stope izlečenja	Razlike u stopi izlečenja između dve terapijske grupe													
	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,35	0,4	0,45	0,5	0,55	0,6	0,65	0,7
0,05	330	105	55	40	33	24	20	17	13	12	10	9	9	8
0,1	540	155	76	47	37	30	23	19	16	13	11	11	9	8
0,15	710	200	94	56	43	32	26	22	17	15	11	10	9	8
0,2	860	230	110	63	42	36	27	23	17	15	12	10	9	8
0,25	980	260	120	69	45	37	31	23	17	15	12	10	9	—
0,3	1.080	280	130	73	47	37	31	23	17	15	11	10	—	—
0,35	1.160	300	135	75	48	37	31	23	17	15	11	—	—	—
0,4	1.210	310	135	76	48	37	30	23	17	13	—	—	—	—
0,45	1.230	310	135	75	47	36	26	22	16	—	—	—	—	—
0,5	1.230	310	135	73	45	36	26	19	—	—	—	—	—	—

Adaptirano prema Gehan E. Clinical trials in cancer research, Environ Health Perspect 1979;32:31.

Na primer, kolika je veličina uzorka neophodna za ispitivanje dve terapije ako je poznato sledeće: trenutna terapija ima stopu izlečenja od 40%; nova terapija može da ima stopu izlečenja od 70% – odnosno, mi želimo da detektujemo poboljšanje u stopi izlečenja od 30%; α = 0,05; snaga studije = 80%; dvosmerni test. To znači da za određivanje veličine uzorka potrebno je koristiti tabelu 14.3. Prva kolona u ovoj tabeli je označena kao niža od dve stope izlečenja. Kako je trenutna stopa izlečenja 40%, a mi očekujemo 70% sa novom terapijom, niža od ove dve stope je 40% pa se pomeramo na taj red u tabeli. Očekujemo da nova terapija ima stopu izlečenja od 70%, a to znači da je razlika u stopama izlečenja 30%. Zato se pomeramo niz kolonu koja je označena sa 30% (razlika u stopama izlečenja) do tačke gde se ona preseca sa redom koji je označen sa 40%, gde nalazimo vrednost 44. To znači da je potreban broj ispitanika 44 u svakoj od naših studijskih grupa.

Kod ispitivanja efektivnosti neke terapije kada je u pitanju redak poremećaj zdravlja, potrebno je produžiti dužinu trajanja studije kako bi se dobio neophodan broj ispitanika ili je neophodno sprovesti multicentrično istraživanje.

Rezultati randomizovanih istraživanja

Efektnost (engl. *efficacy*) podrazumeva koliko dobro tretman deluje pod "idealnim" uslovima, i treba ga razlikovati od efektivnosti (engl. *effectiveness*) što podrazumeva koliko dobro tretman deluje u uslovima "stvarnog života". Efikasnost (engl. *efficiency*) predstavlja postignute efekte u odnosu na uložena sredstva.

Rizici od smrti ili pojave bolesti ili komplikacija u svakoj studijskoj grupi mogu se izračunati, ali je moguće odrediti i smanjenje rizika (efektnost). Na primer, efektnost vakcine može da se prikaže u vidu stope javljanja bolesti u grupi vakcinisanih i u placebo grupi:

$$\text{Efektnost} = \frac{\text{(Stopa kod onih koji su primili placebo)} - \text{(Stopa kod onih koji su primili vakcinu)}}{\text{Stopa kod onih koji su primili placebo}}$$

Na osnovu ove formule moguće je odrediti za koliko je smanjeno obolevanje upotrebom vakcine. Rizici se najčešće računaju uzimajući za imenilac osobe-godine posmatranja. Često se u randomizovanim eksperimentima izračunava odnos rizika u dve studijske grupe (relativni rizik). Pored toga, često poredimo krive preživljavanja za svaku od grupa i utvrđujemo da li se razlikuju.

U okviru randomizovanih istraživanja moguće je proceniti broj pacijenata koji bi trebalo da bude na tretmanu (engl. *number of patients who would need to be treated* –NNT) kako bi se sprečio jedan nepovoljan ishod kao što je jedan smrtni ishod. To se može izračunati kao:

$$\text{NNT} = \frac{1}{\text{(Stopa u netretiranoj grupi)} - \text{(Stopa u tretiranoj grupi)}}$$

Ovaj pristup može da se koristi u studijama za različite intervencije, uključujući i lečenje i prevenciju.

Etika

Klinička istraživanja treba sprovoditi u skladu sa etičkim principima proisteklim iz Helsinške deklaracije, prema standardima Dobre kliničke prakse i važećim nadležnim propisima. Bezbednost i dobrobit ispitanika su najvažniji i treba da im se da prednost u odnosu na interes kako nauke, tako i društva. Svako kliničko istraživanje mora biti zasnovano na naučnim činjenicama i do detalja prezentovano u protokolu. Istraživači moraju biti kvalifikovani za sprovođenje istraživanja i treba da imaju dovoljno vremena za pravilno izvođenje istraživanja u okviru predviđenih rokova.

Najveći problem svakog kliničkog istraživanja može da predstavlja nedovoljan broj uključenih ispitanika. Svi učesnici moraju dobrovoljno da prihvate učešće u randomizovanom eksperimentu posle potpunog informirisanja o studiji. *Informisani pristanak* je procedura kojom se pacijentu ili njegovom zakonski prihvatljivom zastupniku objašnjava celokupna klinička studija (obaveze pacijenata, potencijalni rizici i koristi od učešća u kliničkoj studiji) i dobija pisana saglasnost da je pacijent saglasan da učestvuje u kliničkoj studiji na posebnim formularima. Ispitanici moraju da znaju da imaju pravo da napuste studiju u svakom trenutku, kao i da će se istraživanje prekinuti ukoliko krene neželjenim tokom. Osim toga, neophodno je da se obezbede sredstva za lečenje ispitanika ukoliko istraživanje krene neželjenim tokom. Osipanje ispitanika u studiji, takođe, predstavlja važan problem, zbog čega istraživači moraju da razviju adekvatne mere za sprečavanje isključivanja ispitanika iz studije.

Često se postavlja pitanje da li je etički koristiti placebo. Placebo ima smisla koristiti samo kada ne postoji sredstvo čija je efektivnost dokazana. Mnogi protokoli za multicentrična klinička istraživanja zahtevaju da se pacijenti uključe u studiju odmah nakon postavljanja dijagnoze. Pacijent može biti nesposoban da da saglasnost, i porodica može biti šokirana dijagnozom, tako da nisu u stanju da imaju pravu predstavu o tome šta je randomizacija i pored davanja pristanka za uključivanje u randomizovani eksperiment. Na primer, veliki napredak proteklih decenija u lečenju leukemija u detinjstvu bio je rezultat rigoroznih multicentričnih protokola koji su zahtevali uključivanje dece odmah pošto se postavi dijagnoza leukemije. Jasno je da su, u takvom trenutku, roditelji pod stresom i da nisu u stanju da daju istinski pristanak. Ipak je, samo pomoću ovih rigoroznih istraživanja, napravljen napredak koji je spasao živote mnogo dece sa akutnom leukemijom. Postavlja se i pitanje pod kojim bi uslovima istraživanje trebalo prekinuti ranije nego što je planirano. Spoljni nadzorni odbor ima zadatak da prati podatke kako pristižu i da donese odluku kada treba prekinuti sa eksperimentom.

Za multicentrična istraživanja (istraživanja koja se sprovode u više istraživačkih centara primenom istog protokola) neophodno je da se svi istraživači strikno pridržavaju dogovorenih protokola istraživanja koji su odobreni.

Bezbednost

Tokom kliničkih studija neophodno je praćenje bezbednosti leka tokom čitavog razvojnog puta leka, od prekliničkih, pa preko kliničkih studija, do registracije leka i upotrebe leka posle registracije. Zbog toga su Svetska zdravstvena organizacija i Međunarodni centar za monitoring lekova usvojili međunarodno prihvatljivu terminologiju i procedure vezane za bezbednost u cilju da se lakše ispoštuju standardi Dobre kliničke prakse. Neželjeni događaj je svaki neželjeni medicinski događaj, uključujući i laboratorijske nalaze, nepovoljni i nenamerni znak, simptom ili bolest koji ne moraju imati uzročno-posledičnu vezu sa ispitivanim lekom. Međutim, neželjena reakcija na lek je medicinski događaj koji je štetan i nenameran, i koji ima uzročno-posledičnu vezu sa ispitivanim lekom. Regulatorna tela u Evropi su formirala bazu podataka o bezbednosti, u cilju da se olakša pregled podataka o bezbednosti. *Eudra Vigilance* je baza podataka i mreža za prijavljivanje i evaluaciju neželjenih reakcija na lek.

Primeri eksperimentalnih studija

1. Efekat uticaja terapeutskog dodira na parametre povezane sa bolom kod pacijenata sa kancerom: randomizovano kliničko istraživanje (Izvor: Mater Sociomed 2016;28(3):220-223.)

Kancerski bol može uticati na kvalitet života, lične odnose, san i dnevne aktivnosti osobe. Istraživanja pokazuju da terapeutski dodir (engl. *therapeutic touch*) može povećati komfor i smanjiti bol korekcijom telesnog energetskog polja. Cilj ove studije je bio da proceni efekat terapeutskog dodira na parametre koji su povezani sa bolom kod pacijenata sa kancerom.

U randomizovani klinički trajal je bilo uključeno 90 muškaraca sa kancerskim bolom, uzrasta 20–65 godina, koji su se lečili u Specijalizovanoj onkološkoj bolnici u Mešhedu (Iran). Ovi pacijenti su prethodno lečeni najviše godinu dana, a trenutno su bili u remisiji i nisu bili planirani za operaciju. Osim toga, oni nikada nisu bili podvrgnuti terapeutskom dodiru. Metodom randomizacije ispitanici su raspoređeni u tri grupe (interventna, placebo i kontrolna grupa) i u svakoj grupi bilo je po 30 pacijenata.

Tabela 14.5. Ispitivanje efekta terapijskog dodira na parametare koji su u vezi sa bolom između tri gupe (eksperimentalne, placebo i kontrolne grupe) ispitanika (Izvor: Mater Sociomed 2016;28(3):220-223.)

	Eksperimentalna		Placebo		Kontrola		Kruskal-Wallis p vrednost	
Varijable	Sesija1	Sesija7	Sesija1	Sesija7	Sesija1	Sesija7	Sesija1	Sesija7
Opšta aktivnost Srednja vrednost (SD)	7,78 (0,86)	4,67 (0,66)	7,80 (0,88)	6,67 (0,71)	7,53 (0,97)	6,93 (0,78)	X2= 2,59 P=0,938	X2=59,16 P=0,001
Raspoloženje Srednja vrednost (SD)	7,53 (0,90)	4,67 (0,61)	7,53 (0,77)	6,70 (0,75)	7,63 (0,55)	6,90 (0,88)	X2= 0,938 P=0,626	X2= 52,008 P=0,001
Hodanje Srednja vrednost (SD)	6,13 (1,33)	3,73 (0,78)	5,67 (0,75)	6,37 (0,80)	5,97 (0,76)	6,77 (0,71)	X2= 2,548 P=0,280	X2= 59,550 P =0,001
Odnos sa drugim ljudima Srednja vrednost (SD)	7,57 (1,04)	4,50 (1,13)	7,80 (0,88)	7,27 (0,90)	6,93 (0,74)	7,23 (1,00)	X2= 1,837 P=0,399	X2= 52,859 P =0,001
Spavanje Srednja vrednost (SD)	8,07 (1,20)	4,73 (0,90)	7,73 (1,08)	6,87 (0,68)	7,93 (0,94)	7,20 (0,66)	X2= 1,942 P=0,379	X2= 58,720 P =0,001

Intervencija terapeutskim dodirom je podrazumevala pokrete terapeuta 5–10 cm iznad tela pacijenta, koji žmuri, u trajanju 10–15 minuta i koji su bili određenog redosleda. Ona se sprovodila u 7 sesija, sa intervalom od 3 dana između svake, u periodu od 4 nedelje. Kod placebo grupe pokreti terapeuta nisu imali odgovarajući redosled, ali su sprovedeni u istim uslovima i bili su iste dužine trajanja. U kontrolnoj grupi nije rađena intervencija, osim rutinskih intervencija na odeljenju. Podaci od ispitanika ovih grupa su prikupljeni upitnikom sa *Brief Pain Inventory* skalom.

Na osnovu dobijenih rezultata može se uočiti da između tri ispitivane grupe nije bilo značajne razlike na početku prve sesije u odnosu na skorove parametara skale bola (opšta aktivnost, raspoloženje, hodanje, odnosi sa drugim ljudima i spavanje) (tabela 14.5). Međutim, značajna razlika je dobijena na kraju svih sedam sesija između ove tri grupe ispitanika (p=0,001). Pored toga, uočene su i značajne razlike između interventne i placebo grupe, kao i između interventne i kontrolne grupe. Može da se zaključi da terapeutski dodir ima pozitivan uticaj na parametre povezane sa bolom kod pacijenata sa kancerom zbog čega se preporučuje njena primena.

2. Ispitivanje artroskopske operacije kolena kod osteoartritisa (Izvor: Gordis, 2014.)

Oko 6 % odraslih osoba starijih od 30 godina, i oko 12% odraslih starijih od 65 godina imaju značajne bolove u kolenu kao posledica osteoartritisa. U SAD se često kod pacijenata sa bolom u kolenu i dokazom o osteoartritisu sprovodila artroskopska operacija sa lavažom (ispiranjem) ili debridmanom (čišćenjem) zgloba kolena upotrebom artroskopa. Procenjuje se da se ova procedura sprovodi na više od 225.000 sredovečnih ili starijih odraslih osoba svake godine, sa godišnjim troškovima preko milijardu dolara.

U okviru kontrolisanog kliničkog eksperimenta bilo je uključeno 180 veterana koji su metodom randomizacije razvrstani u tri grupe: grupa jedan koja je dobila artroskopski debridman (N=59), grupa dva artroskopsku lavažu (N=61) i treća placebo grupa koja je dobijala lažnu intervenciju (placebo) (N=60). Lažna (prividna) intervencija je podrazumevala inciziju na koži i simulirani debridman bez ubacivanja artroskopa. Ishodi koji su mereni uključivali su stepen bola u kolenu, na osnovu lične procene, i procenu fizičkog funkcionisanja, na osnovu lične procene i direktnim posmatranjem. Ispitanici su ocenjivani u periodu od 2 godine. Osobe koje su ocenjivale nivo bola i fizičko funkcionisanje kod učesnika, kao i sami učesnici, nisu znali ko pripada kojoj grupi ispitanika.

Rezultati istraživanja su pokazali da ni u jednom trenutku grupa sa artroskopskom intervencijom nije imala značajno veće smanjenje bola i poboljšanje fizičke funkcije u odnosu na placebo grupu. Na osnovu istraživanja je zaključeno da bol u kolenu nije dovoljan indikator za operaciju, osim ako ne postoji dokaz o postojanju anatomskih ili mehaničkih abnormalnosti koje bi se verovatno mogle poboljšati takvim postupkom.

3. *Ispitivanje efikasnosti neuromišićne električne stimulacije i transkutane nervne stimulacije na hemiplegični bol u ramenu: prospektivno randomizovano kliničko istraživanje (Izvor: Zhou et al. Arch Phys Med Rehabil. 2018, 99(9):1730-1739).*

Hemiplegični bol u ramenu je relativno česta komplikacija moždanog udara, i kod pacijenata može biti udružen sa sporijim oporavkom, depresijom i poremećajima spavanja. Postoji nekoliko terapijskih strategija za lečenje ovog bola od kojih su danas najznačajnije neuromišićna električna stimulacija i transkutana nervna stimulacija. Obe metode su bezbedne, pristupačne i ne zahtevaju značajne materijalne resurse, međutim njihova efikasnost u lečenju ovog tipa bola je nepoznata.

Ova randomizovana, kontrolisana, prospektivna studija je sprovedena na ukupno 90 pacijenta koji su preživeli moždani udar i lečeni u centru za rehabilitaciju tokom 2014, 2015. i 2016. godine. Učesnici studije su randomizacijom raspoređeni u tri grupe: pacijenti lečeni neuromišićnom električnom stimulacijom (n=36), pacijenti lečeni transkutanom nervnom stimulacijom (n=36) i kontrolna grupa (n=18). Randomizacija je izvršena kompjuterski, korišćenjem posebne nasumične sekvence brojeva.

Obe metode su se pokazale uspešnim u terapiji ovih pacijenata. Međutim, neuromišićna električna stimulacija je bila značajno efikasnija u održavanju dugotrajne analgezije. Ova studija je postavila osnov za dalja istraživanja u oblasti hemiplegičnog bola tokom rehabilitacije pacijenata sa pretrpljenim moždanim udarom.

Literatura

1. Hennekens CH, Buring JE. Epidemiology in medicine. Boston/Toronto: Little, Brown and Company, 1987.
2. Rothman K. Epidemiology: an introduction. New York: Oxford University Press Inc, 2002.
3. Jarebinski M, Vlajinac H, urednici. Epidemiologija. Beograd: Medicinski fakultet, 2006.
4. Bonita R, Beaglehole R, Kjellstrom T. Basic Epidemiology. 2nd ed. India: World Health Organisation, 2006;39-41.
5. Radovanović Z, urednik. Epidemiologija. Novi Sad: Medicinski fakultet, 2008.Gordis L. Epidemiology. 5th edition. Canada: Elsevier Saunders,2014.
6. Streiner DL, Norman GR. PDG. Epidemiology.Third edition. Shelton, Connecticut: People's Medical Publishing House–USA, 2009.
7. Tabatabaee A, Zagheri Tafreshi M, Rassouli M, Aledavood SA, Majd AH, Farahmand SK. Effect of therapeutic touch on pain related parameters in patients with cancer: a randomized clinical trial. Mater Sociomed 2016;28(3):220-223.
8. Zhou M, Li F, Lu W, Wu J, Pei S. Efficiency of neuromuscular electrical stimulation and transcutaneous nerve stimulation on hemiplegic shoulder pain: A prospective randomized controlled trial. Arch Phys Med Rehabil 2018; 99(9):1730-1739.

15. POGLAVLJE

SISTEMATSKI PREGLED I META-ANALIZA

Sandra Šipetić Grujičić, Aleksandra Nikolić

Sistematski pregled je pregled literature koji je pripremljen korišćenjem sistematskog pristupa u cilju smanjivanja pristrasnosti i slučajnih grešaka na najmanju moguću meru i ne koristi, kao meta-analiza, statistički metod u cilju integracije rezultata pojedinačnih studija u jedan zajednički rezultat.
Meta-analiza je statistička sinteza rezultata različitih studija u cilju dobijanja jednog zajedničkog rezultata.
Neki od ciljeva sprovođenja meta-analize su: sažimanje rezultata različitih istraživanja kada među njihovim rezultatima postoji neslaganje, preciznija procena efekta, povećanje statističke snage studije, smanjenje pristrasnosti i donošenje strategije lečenja.
Publikaciona pristrasnost nastaje zbog uključivanja u analizu samo publikovane studije, odnosno ne uključuju se studije koje nisu dale statistički značajne rezultate jer ih urednici ne prihvataju za publikovanje u svojim časopisima, ili ih autori ne objavljuju jer smatraju da nisu naučno značajna.

Sistematski pregled (sistematski prikaz, sistematska recenzija) (engl. *systematic review*) je pregled literature koji je pripremljen korišćenjem sistematskog pristupa u cilju smanjivanja pristrasnosti i slučajnih grešaka na najmanju moguću meru i ne koristi, kao meta-analiza, statistički metod u cilju integracije rezultata pojedinačnih studija u jedan zajednički rezultat.

Meta-analiza je statistička sinteza rezultata različitih studija u cilju dobijanja jednog zajedničkog rezultata. Sistematski pregled ne mora da sadrži meta-analizu, ali se meta-analiza ne može zamisliti bez sistematskog pregleda, jer iz njega proizilazi. Neki od ciljeva sprovođenja meta-analize su: sažimanje rezultata različitih istraživanja kada među njihovim rezultatima postoji neslaganje, preciznija procena efekta, povećanje statističke snage studije (donošenje zaključka na većem broju ispitanika) i smanjenje pristrasnosti. Najčešće se u praksi, na osnovu statističke sinteze svih podataka meta-analize, donosi zaključak o najboljoj strategiji lečenja ili intervenciji. Osim toga, mnogo je veći kvalitet rezultata meta-analize ako je ona bazirana na individualnim podacima ispitanika dobijenim od autora radova, nego na grupnim podacima koji su preuzeti iz odabranih radova. S druge strane, prikupljanje individualnih podataka u meta-analizi zahteva ogromno vreme i strpljenje. Nije uvek moguće kombinovati rezultate različitih studija da bi se proizvela jedinstvena procena efekta. Pažljivo razmatranje mogućnosti kombinovanja studija o kojima je reč, važan je korak u meta-analizi. Detaljni koraci u izvođenju sistematskog pregleda i meta-analize su dati u tabeli 15.1.

Tabela 1. Koraci u izvođenju sistematskog pregleda i meta-analize

1. Formulisati istraživačko pitanje za pregled
2. Definisati kriterijume za uključivanje i isključivanje studija u odnosu na
– učesnike
– intervencije i poređenja
– ishode
– dizajn i kvalitet studija
3. Locirati studije i razviti strategiju pretraživanja u vezi sa sledećim izvorima
– Kokranov registar kontrolisanih kliničkih trajala (CCTR)
– Elektronske baze podataka i registri kliničkih trajala koje ne pokriva CCTR
– Proveravanje lista referenci
– Ručno pretraživanje ključnih časopisa i apstrakata sa konferencija
– Lična komunikacija sa ekspertima iz te oblasti
4. Izbor studija
– saglasnost po pitanju prikladnosti studija od strane više od jedne osobe
– razviti strategiju za rešavanje neslaganja po pitanju izbora studija
– voditi izveštaj o isključenim studijama, sa razlozima za isključivanje
5. Proceniti kvalitet studija
– ocenu kvaliteta studija treba da da više osoba
– koristiti jednostavne liste provere pre nego skale kvaliteta

– uvek uzeti u razmatranje postojanje randomizacije, slepe tehnike i osipanja podataka
– razmotriti kvalitet svake studije bez poznavanja autora rada, institucija iz kojih su autori, kao i časopisa u kojem je rad publikovan
6. Ekstrakcija podataka
– dizajn i provera formulara za ekstrakciju podataka
– razmotriti ekstrakciju podataka od strane više od jedne osobe
– ekstrakcija podataka iz studije bez poznavanja autora rada, institucija iz kojih su autori, kao i časopisa u kojem je rad publikovan
7. Analizirati i predstaviti podatke
– tabelarno predstaviti podatke pojedinačnih studija
– prikazati "*forest plot*"
– ispitati moguće izvore heterogenosti
– uzeti u obzir meta-analizu svih studija i podgrupa studija
– izvesti analizu senzitivnosti i ispitati publikacionu pristrasnost
– napraviti listu isključenih studija za zainteresovane čitaoce
8. Interpretirati rezultate
– razmotriti ograničenja, uključujući publikacionu i druge pristrasnosti
– razmotriti jačinu dokaza
– razmotriti njihovu primenjivost
– razmotriti potreban broj ispitanika za lečenje koji donosi dobrobit/štetu
– razmotriti ekonomske implikacije
– razmotriti implikacije za buduća istraživanja

Prvi korak u sistematskom pregledu i meta-analizi je da se odrede važna pitanja na koja treba dati objektivan odgovor. Da bi definisali pitanja neophodno je prvo uraditi preliminarni pregled literature i kontaktirati eksperte koji se bave datim problemom. Razlaganje istraživačkih pitanja na komponente može biti od koristi. Za pitanja o lečenju uobičajeni format jeste da se identifikuje ko je bolesnik (engl. *Patient* –*P*), itervencija (engl. *intervention* – *I*), grupa za poređenje (engl. *Comparison* – *C*), odgovarajući ishodi (engl. *outcome* – *O*) i vreme (engl. *time* – *T*). Primer za razlaganje pitanja bi bio: pacijenti sa istorijom bola u donjem delu leđa (*P*) koji sprovode fizičku aktivnost najmanje 30 minuta dnevno (*I*) u poređenju sa fizički neaktivnim pacijentima (*C*) za sprečavanje recidiva poremećaja zdravlja (*O*) tokom 12 meseci (*T*). Ova struktura je manje primenjiva na pitanja koja se ne odnose na lečenje, ali može da se prilagodi tako da za dijagnostička pitanja *I* predstavlja indeksni test, a za prognozu – izloženost. Neki umesto *PICOT* skraćenice koriste *PICOS*, odnosno umesto vremena (*T*) uzimaju u obzir dizajn studije (engl. s*tudy design* – *S*).

Na kraju potrebno je proveriti opravdanost izabranog naučnog pitanja za sprovođenje sistematskog pregleda ili meta-analize, na osnovu sagledavanja njegove izvodljivosti, zanimljivosti, etičke prihvatljivosti i relevantnosti za naučnu zajednicu i buduća istraživanja.

U okviru sistematskog pregleda i meta-analize neophodno je detaljno definisati metode koje su korišćene prilikom pretraživanja literature. Neophodno je da se navedu korišćene bibliografske baze podataka i ključne reči za pretraživanje literature. Baze podataka koje se koriste zavise od teme. Za većinu kliničkih istraživanja *MEDLINE* (baza podataka američke medicinske biblioteke) jeste ključna baza, ali se koriste i ostale poput *EMBASE* (medicinska i farmakološka baza podataka izdavačke kuće *Elsevier Publishing*), *CINAHL* (zbirni pokazatelj sestrinske i srodne zdravstvene literature) itd. Pretraživanje literature treba da bude prošireno i na neobjavljene studije, s obzirom na to da se njihovi rezultati mogu sistematski razlikovati od publikovanih. Ako su sistematski pregled i meta-analiza ograničeni samo na objavljene dokaze to može da dovede do iskrivljenja rezultata zbog publikacione pristrasnosti. Važne informacije o neobjavljenim i trenutnim istraživanjima, koje treba uključiti u ova istraživanja, mogu se dobiti od kolega, eksperata iz te oblasti, od farmaceutske industrije i drugih neformalnih izvora.

Nakon sprovedenog pretraživanja literature i uklanjanja dvostruko unetih rezultata, može se napraviti prvi spisak naučnih radova. Nakon toga sledi isključivanje radova koji nisu direktno vezani za istraživačko pitanje, a sve to na osnovu detaljnog pregleda naslova i sažetka. Rezultat ove analize je redukcija ukupnog broja naučnih radova koji će se uključiti u sistematski pregled i meta- analizu. Ključni element svakog pregleda je razdvajanje studija prema kvalitetu, kao i donošenje jednog ili više zaključaka na osnovu kvalitetnijih studija. Odluke koje se tiču uključivanja i isključivanja individualnih studija često uključuju jedan stepen subjektivnosti, čak i ako su kriterijumi za uključivanje i isključivanje jasno formulisani još u protokolu. Stoga je dobro da dva istraživača nezavisno vrše procenu kvaliteta studija za uključivanje u sistematski pregled i meta-analizu, a neslaganja po pitanju pojednih studija rešavaju se kroz diskusiju ili pak odlukom trećeg istraživača.

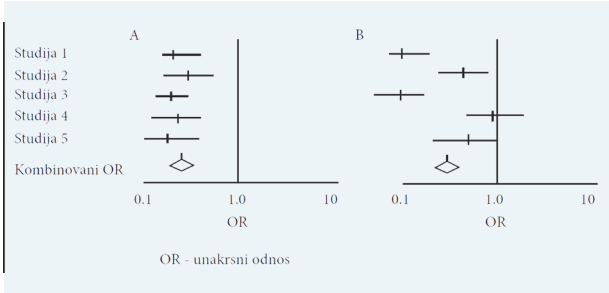
Preporučuje se da se prilikom procene kvaliteta studija ne koriste skale, već samo jednostavni odgovori na važna pitanja koja uključuju npr. postojanje randomizacije, dvostruke ili trostruke slepe tehni-

ke, potpunost prikaza određenog ishoda i dr. Uvek treba detaljno opisati i objasniti čitavu proceduru i opravdati kriterijume za uključivanje ili isključivanje studija iz analize i napraviti konačan spisak radova za uključivanje u sistematski pregled. Neki od kriterijuma uključivanja mogu biti: tip studije, neophodan broj ispitanika, adekvatan opis načina izbora ispitanika, jasan metodološki pristup, godina kada je rad publikovan itd.

Jednom kada se studije izaberu i kritički ocene, a podaci ekstrahuju, karakteristike uključenih studija treba tabelarno predstaviti. Međutim, često pre ove tabele može biti prezentovan tok izbora studija uključenih u istraživanje kroz takozvani dijagram toka.

Sve pogodne studije uključene u sistematski pregled i meta-analizu mogu se predstaviti na grafikonu koji se zove "šuma linija" ili *"forest plot"* i to crnim kvadratom (gde centar kvadrata odgovara meri efekta, a površina ponderu studije) i horizontalnom linijom koja predstavlja 95% interval poverenja za datu meru efekta (grafikon 15.1). Puna vertikalna linija odgovara meri efekta koja je jednaka jedinici, a u ovom slučaju zove se relativni rizik (engl. *risk ratio* – RR). Na grafikonu 1 uočava se kako 95% intervali poverenja relativnog rizika većeg broja pojedinačnih studija meta-analize prelaze punu vertikalnu liniju (liniju bez efekta, tj. RR = 1) što znači da ispitivana veza (veza između javljanja neželjenih efekata i korišćenja paracetamola u ispitivanim studijskim grupama) nije statistički značajna. Na dnu grafikona, samo u meta-analizi, nalazi se romb (neki ga nazivaju "dijamant") čiji centar predstavlja kombinovani relativni rizik (kombinovani rezultat meta-analize), a bočne ivice 95% interval poverenja. Pošto 95% interval poverenja za kombinovani relativni rizik uključuje relativni rizik jednak jedinici (tj. punu vertikalnu liniju) to znači da se ukupni neželjeni efekti podjednako javljaju i u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi (placebo grupa). Čak i kada rezultati pojedinačnih studija nisu kombinovani (sažeti) kao u sistematskom pregledu, oni su kroz ovakav grafički prikaz od velike koristi istraživačima.

Važan deo svake meta-analize, ali ne i sistematskog pregleda, je i procena homogenosti podataka na osnovu grafičkog prikaza pod nazivom *"forest plot"* ili korišćenjem statističkih testova ($\chi 2$ test heterogenosti, *Cochran* Q test). Ako se na grafikonu (*"forest plot"-u*) horizontalne linije pojedinačnih studija međusobno preklapaju, kao što se preklapaju i sa sumarnom merom efekta, onda to znači da postoji homogenost podataka i da se rezultati pojedinačnih studija slažu sa rezultatima svih drugih studija, a ako se ne preklapaju, to ukazuje na heterogenost – što znači da postoji veća varijacija rezultata pojedinačnih studija nego što se očekuje po principu slučajnosti (grafikon 15.2). Uvek treba ispitati uzrok heterogenosti (da li je uzrok dizajn studije, način prikupljanja podataka, osipanje podataka, stepen obuhvata itd.).



Grafikon 15.2. Homogenost (A) i heterogenost (B) podataka u meta-analizi (***"forest plot"***)

Postojanje ili nepostojanje heterogenosti podataka utiče na donošenje odluke o tome koji će se statistički model koristiti, fiksirani (stalni) ili slučajni (randomizirani), u cilju sumiranja rezultata.

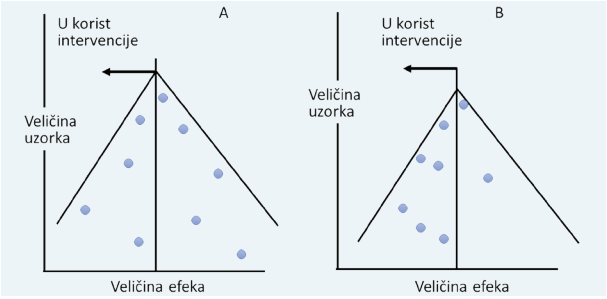
Author, year	No of events/total: Paracetamol	No of events/total: Placebo	Risk ratio (95% CI)	Weight (%)	Risk ratio (95% CI)
Adverse effects (any)					
Amadio 1983	10/25	8/25		1	1.3 (0.6 to 2.6)
Zoppi 1995	4/30	7/30		1	0.6 (0.2 to 1.8)
Golden 2004	47/148	50/155		7	1.0 (0.7 to 1.4)
Miceli-Richard 2004	85/405	86/374		11	0.9 (0.7 to 1.2)
Pincus 2004a	85/300	76/289		11	1.1 (0.8 to 1.4)
Pincus 2004b	87/331	63/273		9	1.1 (0.9 to 1.5)
Altman 2007	71/160	66/165		11	1.1 (0.9 to 1.4)
Prior 2014	148/267	159/275		34	1.0 (0.8 to 1.1)
Williams 2014	198/1063	98/531		15	1.0 (0.8 to 1.3)
Pooled Effect: I^2=68%					1.0 (0.9 to 1.1)

Grafikon 15.1. Uticaj svih neželjenih efekata na efikasnost paracetamola na spinalni bol u placebo kontrolisanim eksperimentima *(Izvor: BMJ 2015;350:h1225)*

Legenda: Adverse effects (any)–broj pacijenata koji su prijavili bilo koji neželjeni efekat, *Risk ratio* – relativni rizik, 95% *CI* – 95% interval poverenja

Analiza senzitivnosti predstavlja ispitivanje stabilnosti rezultata meta-analize na bilo koju promenu metoda studije (npr. uključivanje u analizu samo rezultata kliničkih studija sa 20 i više obolelih ili samo randomizovanih dvostruko slepih studija itd.). Ukoliko se ovakvom manipulacijom podataka dobijaju uvek isti/slični rezultati, onda smo sigurniji u dobijene podatke.

Publikaciona pristrasnost može da postoji u sistematskom pregledu i meta-analizi zbog uključivanja samo publikovanih studija, odnosno zbog neuključivanja istraživanja koja nisu dala statistički značajne rezultate zato što ih urednici ređe prihvataju za publikovanje u svojim časopisima, i zato što ih autori ređe objavljuju jer smatraju da nisu naučno značajna. Publikaciona pristrasnost može da se otkrije na osnovu oblika grafičkog prikaza rezultata pogodnih studija uključenih u sistematski pregled i meta-analizu. Na x-osu unose se podaci koji se odnose na mere ishoda, a na y-osu veličina uzorka datih studija. Ukoliko dobijeni grafički prikaz ima oblik levka sa bazom okrenutom na dole (engl. *funnel plot*) onda to znači da nema publikacione pristrasnosti (grafikon 15.3).



Grafikon 15.3. Grafički prikaz koji ima oblik levka (engl. funnel plot): A. bez publikacione pristrasnosti, B. ukazuje na postojanje publikacione pristrasnosti, jer nedostaje desni krak levka

Prednost meta-analize u odnosnu na pojedinačna istraživanja jeste u činjenici da ona može dati veličinu ishoda sa značajnom statističkom moći, da može kombinovati različite rezultate studija tako što im dodeljuje pondere prema njihovoj preciznosti, a i zasnovana je na preciznim matematičkim i statističkim pravilima, što govori da je reč o jednoj objektivnoj metodi. Nasuprot tome, potrebna je ogromna količina vremena i truda da bi se uradila jedna meta-analiza i često može da postoji problem uključivanja u meta-analizu neuporedivih studija (poznato kao mešanje baba i žaba, engl. "*apples and oranges*"). Može postojati i problem kvaliteta uključenih studija, ali uključivanjem samo visoko kvalitetnih studija, taj problem se rešava. Posebno treba obratiti pažnju na eliminisanje publikacione pristrasnosti.

Primer za sistematski prikaz

1. *Sistematski prikaz globalne prevalencije bola u donjem delu leđa (Izvor: Arthritis Rheum 2012;64(6):2028–37)*

Cilj sistematskog prikaza je bio da se sagleda prevalencije bola u donjem delu leđa na globalnom nivou, kao i da se ispitaju faktori koji utiču na njenu veličinu.

Na osnovu pretraživanja literature, za period između 1980. i 2009. godine, identifikovano je bilo 165 studija iz 54 zemlje. Za pretraživanje su korišćene sledeće baze podataka: Ovid Medline, EMBASE i CINAHL. Ključne reči za pretraživanje navedenih baza podataka su bile: "*back pain*", "*lumbar pain*", "*ache*", "*backache*" i "*lumbago*", i one su kombinovane sa sledećim terminima: "*prevalence*", "*incidence*", "*cross-sectional study*" i "*epidemiology*".

U sistematski prikaz uključene su samo populacione studije, a isključene su sve studije koje su bile bazirane na uzorku manjem od 150 ispitanika. Jedan istraživač je na osnovu naslova i sažetka svake studije, dobijene pretraživanjem, procenjivao da li one zadovoljavaju kriterijume za uključivanje u sistematski prikaz.

Za sve potencijalno odgovarajuće studije pronađeni su puni tekstovi na osnovu kojih je procenjen njihov kvalitet. Jedan istraživač vršio je procenu kvaliteta studija (postojanja pristrasnosti) na osnovu 10 stavki, a drugi na uzorku od 16 studija (10%) da bi se uverio da li su kriterijumi primenjivani konzistentno i da li može da se postigne konsenzus, kao što je preporučeno u priručniku *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Ukupno slaganje postignuto između ova dva istraživača je bilo 78% uz *kappa* vrednost 0,69 (95%IP= 0,55- 0,79), što potvrđuje umereno slaganje. Sva neslaganja među istraživačima rešena su konsenzusom. Spisak literature uključenih studija korišćen je za identifikovanje dodatnih relevantnih studija. Potom su iz izabranih studija ekstrahovani podaci u *Microsoft Excel* bazu podataka. Studije su klasifikovane u odnosu na podatke koje su sadržale, a koji su se odnosili na anatomsku lokalizaciju bola, minimalnu dužinu trajanja epizode bola, i postojanje ograničene aktivnosti.

Rezultati istraživanja su pokazali da je bol u donjem delu leđa veliki problem širom sveta, uz najveću prevalenciju među ženama uzrasta 40-80 godina. Procenjena prevalencija za bol u donjem delu leđa za jedan dan je bila 18,3%, a jednomesečna 30,8%, jednogodišnja 38% i celoživotna 38,9%. Zaključeno je da u svetu dolazi do starenja populacije zbog čega se očekuje dalji porast osoba sa bolom u donjem delu leđa, što zahteva dalja izučavanja ovog problema i primenu adekvatnih preventivnih mera.

Literatura

1. Todorović Lj, Vučković Dekić Lj. Komunikacija u biomedicinskim naukama. Kragujevac: Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu, 2008.
2. Egger M, Smith GD, Altman DG, editors. Systematic reviews in health care: meta- analysis in context. 2nd edition. London, England: BMJ Books, 2001.
3. Detels R, McEwen, Beaglehole R, Tanaka H, editors. Oxford textbook of public health. The methods of public health. 4th edition. Oxford University Press: UK, 2002.
4. Glasziou P.How to write a review. In: How to write a paper. Hall GM, editor. 4th edition. Blackwell Publishing: Victoria, 2008.
5. Akobeng AK. Understanding systematic reviews and meta-analysis. Arch Dis Child 2005;90:845–848.
6. Glasziou PP, Vandenbroucke J, Chalmers I. Assessing the quality of research. BMJ 2004;328:39–41.
7. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. BMJ 2009;339:b2700.
8. Ilić I. Meta-analiza. Acta Medica Medianae 2009;48:28–30.
9. Turlik M. Evaluating the results of a systematic review/meta-analysis. The Footand Ankle Online Journal 2009;2(7):5.
10. Lucas PJ, Baird J, Arai L, et al. Worked examples of alternative methods for the synthesis of qualitative and quantitative research in systematic reviews. BMC Med Res Methodol 2007;7:4.
11. Machado GC,Maher CG, Ferreira PH" et al. Efficacy and safety of paracetamolfor spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. BMJ 2015;350:h1225.
12. Hoy D, Bain C, Williams G, et al. A systematic review ofthe global prevalence of low back pain. Arthritis Rheum 2012;64(6):2028–37.

16. POGLAVLJE

PROCENA KVALITETA INFORMACIJA IZ KLINIČKIH STUDIJA I PREPORUČENIH PROTOKOLA

Biljana Miličić

Medicina, u svom širem obimu biomedicinskih i zdravstvenih nauka, je oblast zasnovana na znanju i najstrožijim naučnim dokazima.
Podaci predstavljaju činjenice i zapažanja. Evaluiraju se da bi postali informacije. Statistička analiza je važan deo gotovo svih medicinskih istraživanja. Statističkom analizom prikupljenih podataka u medicinskim istraživanjima, dolazimo do informacija koje primenjujemo u svakodnevnom radu sa pacijentima. Savremena medicina nameće potrebu svakom lekaru za znanjem i razumevanjem osnovnih statističkih pojmova, radi kritičkog pristupa u čitanju i usvajanju znanja iz medicinskih publikacija. Ovo ne podrazumeva znanje potrebno za izvođenje statističkih analiza odnosno statističke obrade podataka i načina korišćenja statističkih testova, već znanje o upotrebi određene statističke analize, tumačenja dobijenih rezultata i kliničke primene dobijenih informacija i znanja.
Sistematski pregledi pronalaze, kritički ocenjuju i sintetišu rezultate iz primarnih istraživanja na način koji daje informativni empirijski odgovor na pitanja povezana sa naučnim istraživanjima. To je forma istraživanja koje daje kratak pregled medicinskih studija i izveštaja povezana sa određenim medicinskim pitanjima, koristeći jasne metode pretraživanja, izdvajanja, ocene i analize podataka iz primarnih istraživanja.
Protokoli i njihova upotreba u medicini su logična posledica velikog broja novih informacija u ovoj oblasti i oni predstavljaju jasno sažete najnovije naučne dokaze. Implementacija protokola u svakodnevnom radu daje višestruke koristi, prvenstveno za pacijenta kako u poboljšanja kvaliteta pružanja zdravstvenih usluga koje dobijaju tako i ishoda njihovog lečenja, a za ustanovu gde se primenjuje to se ogleda u poboljšanju efektivnosti njenog rada.

Podatak – informacija - znanje u kliničkom odlučivanju

Medicina, u svom širem obimu biomedicinskih i zdravstvenih nauka, je oblast zasnovana na znanju i najstrožijim naučnim dokazima. Ne sme se izgubiti iz vida, da joj je u pojedinim situacijama neophodno dodati i komponentu "umetnosti". To je naročito povezano sa njenom primenom u praksi, za odnose sa pacijentima prilikom dijagnostičkih procedura, lečenja i kasnijeg kontakta sa njima, kao i davanja saveta vezanih za promenu u ponašanju i životnim navikama koje bi bile u skladu sa njihovim zdravstvenim stanjem.

Zbog dvostruke komponente nauke i umetnosti, u ovoj delatnosti, pažnju treba usmeriti na značaj obe dimenzije i u pogledu problema informacija.

Informacija je nešto što je suštinski vezano sa stvarnim svetom. Sve osobine realnosti uključene su u nju. I razmišljanje se može precizno objasniti terminom informacije. Informaciju možemo meriti, analizirati, kvantifikovati i opisati. Najintimnija građa fizičkog i hemijskog sveta, koji nas okružuje, je puna informacija koje ne mogu nezavisno da postoje van naših mogućnosti za njenom interpretacijom. Jednom rečju informacija je postojanje i samim tim postojanje je informacija.

Podaci predstavlju činjenice, zapažanja. Evaluiraju se da bi postali informacije. Možemo reći da su izolovane činjenice - podaci "sirovina" od koje se dobija informacija. Oni ne predstavljaju nezavistan izdvojeni deo informacije, već su u njoj sadržani u određenim odnosima i pozicijama i imaju udela u oblikovanju informacije i utičući na njeno ukupno značenje.

Osnovne statističke analize

Statistička analiza je važan deo gotovo svih objavljenih medicinskih istraživanja (1).

Prikaz podataka, izračunavanje razlike u veličini efekta između posmatranih grupa i izračunavanje značajnosti razlike, osnova su statističke analize u medicinskim studijama, (tabela 16.1).

Savremena medicina nameće potrebu svakom lekaru za znanjem i razumevanjem osnovnih statističkih pojmova, radi kritičkog pristupa u čitanju i usvajanju znanja iz medicinskih publikacija. Ovo ne podrazumeva znanje potrebno za izvođenje statističkih analiza odnosno statističke obrade podataka i načina korišćenja statističkih testova, već znanje o upotrebi određene statističke analize, tumačenja dobijenih rezultata i kliničke primene dobijenih informacija i znanja (2).

Tabela 16.1. Osnove statističke analize

Četiri osnovna koraka u statističkoj analizi prikupljenih podataka
1. Prikazivanje rezultata tabelarno i grafički.
2. Izračunavanje povezanosti uticaja nekog tretmana kroz merene ishode za različite grupe pacijenata.
3. Izračunavanja 95% intervala poverenja za izračunate mere efekta (interval poverenja se preporučuje kao mera neizvesnosti u izračunavanje uticaja posmatranog faktora).
4. Izračunavanje statističke značajnosti kao mere jačine dokaza dobijenih statističkom analizom, odnosno potvrda (dobijena razlika u merenim ishodima je posledica statistički značajnog uticaja primene ispitivanog tretmana) ili odbacivanje (dobijene razlike u posmatranim ishodima između ispitavanih grupa su posledica slučajnog variranja) pretpostavke o dejstvu ispitivanog efekta.

Deskripcija podataka

U više od 80% svih publikacija susrećemo se sa deskripcijom podataka. Deskripcijom podataka započinjemo osnovno znanje iz statistike.

Za deskripciju **atributivnih obeležja posmatranja** koristimo **apsolutne i relativne brojeve (procente)**. Apsolutne brojeve dobijamo lako: prebrojavanjem broja ispitanika koji su nosioci te kategorije atributivnog obeležja posmatranja. Procenat dobijamo deljenjem broja ispitanika sa datom kategorijom atributivnog obeležja posmatranja sa ukupnim brojem ispitanika u posmatranoj grupi pacijenata. Tako dobijen broj je proporcija kad ga pomnožimo sa 100 dobijamo procenat (i samo ime kaže "*per cent*": po stotini).

Numerička obeležja posmatranja opisujemo uz pomoć mera centralne tendencije i mera varijabiliteta.

Najmanje 70% publikacija ima neku od mera centralne tendencije. Najčešće primenjivane su **prosečna vrednost, medijana i mod**, (tabela 16.2).

Najviše upotrebljavane **mere varijabiliteta** su **standardna devijacija i interkvartilni raspon** (IQR: inter-quartile range), (tabela 16.3). Mere centralne tendencije i mere varijabiliteta su prisutne u više od tri četvrtine publikacija.

Interval poverenja

Interval poverenja je veoma važan koncept, koji je prikazan u skoro 80% publikacija, ali ne i tako lak za razumevanje.

Izračunavanjem prosečne vrednosti mi dajemo tačkastu ocenu vrednosti neke varijable. Na osnovu prethodno stečenog znanja o merama centralne tendencije i varijabilteta, možemo lako uočiti da ovakva ocena nije tačna. Tačnu informaciju o vrednosti neke varijable, u posmatranoj grupi pacijenta, daje nam interval poverenja ocene tog parametra, koji uključuje i tačkastu ocenu posmatrane varijable i njen varijabilitet u posmatranoj grupi ispitanika (3). Interval poverenja daje nam raspon vrednosti varijable koju možemo očekivati u posmatranoj grupi ispitanika. Širina intervala zavisi od veličine uzorka i varijabi-

Tabela 16.2. Mere centralne tendencije

	Prosečna vrednost	Medijana	Mod
Kad se koristi?	Kod homogenih podataka, koji se ponašaju po tipu normalne raspodele (raspoređeni tako da predstavljeni grafički čine zvonastu krivu: Gausovo zvono)	Kod nehomogenih podataka, kad imamo odstupanje izvesnog broja vrednosti tako da njihova raspodela ne izgleda kao simetrično zvono već je nakošena na jednu stranu.	Koristi se i kod numeričkih i kod atributivnih obeležja.
Šta predstavlja?	Zbir svih vrednosti numeričkog obeležja posmatranja podeljeno sa ukupnim brojem ispitanka	Srednja vrednost po položaju (50% podataka iz posmatranog uzorka ima manju vrednost od medijane a 50% veću)	Najučestlija vrednost

Tabela 16.3. Mere varijabiliteta

	Standardna devijacija	Interkvartilni raspon
Kad se koristi?	Koristi se uz aritmetičku sredinu.	Koristi se kod medijane
Šta predstavlja?	Odstupanje svake pojedinačne vrednosti od aritmetičke sredine. Što je veća, veći je varijabilitet podataka	Predstavlja raspon podataka od vrednosti ¼ podataka koji su manji od medijane do vrednosti koja predstavlja ¼ većih od medijane, odnosno raspone vrednosti ½ podataka raspoređenih oko medijane.

liteta podataka. Veći uzorak, manji varijabilitet - uži interval poverenja. Najčešće se koristi **95% interval poverenja (95% IP)**, on znači u slučaju izračunavanja intervala poverenja za aritmetičku sredinu, da 95% ispitanika ima vrednosti posmatrane varijable, koja leži unutar izračunatog intervala poverenja.

Testiranje hipoteza, p vrednosti - statistička značajnost

p vrednost predstavlja značajan statistički pojam. Lekarima nije bitno kako se izračunava, ali veoma je bitno kako se interpretira. Ona predstavlja verovatnoću i njene vrednosti mogu se kretati od 0 do 1.

Kako bi došli do prave interpretacije ove verovatnoće, moramo se upoznati sa pojmom **statističke hipoteze**. Statističke hipoteze proizilaze iz istraživačkih hipoteza (pretpostavka o predikciji ishoda eksperimenta - pretpostavka koja je pokretač istraživanja) i formulisana je na takav način da može da se evaluira odgovarajućim statističkim tehnikama. Razlikujemo dve hipoteze: **radnu i nultu**. Nultu hipotezu testiramo. Nulta hipoteza pretpostavlja znak jednakosti i podrazumeva da ne postoji razlika u vrednostima neke varijable posmatrano u odnosu na uticaj nekog faktora, odnosno da je razlika među njima posledica slučajnog variranja. Radna hipoteza podrazumeva postojanje uticaja nekog faktora na vrednosti neke varijable i da se ona razlikuje pod uticajem organizovanog dejstva nekog faktora.

p vrednost daje verovatnoću ispravnosti nulte hipoteze, odnosno da li je razlika u vrednostima neke varijable posledica slučajnog variranja ili uticaja nekog faktora. 0,05 ili 5% se koristi kao granična vrednost, tako da ako je $p<0,05$ onda govorimo o postojanju statistički značajne razlike, a ako je $p\geq0,05$ govorimo o ne postojanju statistički značajne razlike. Bitno je shvatiti da nepostojanje razlike znači nepostojanje uticaja nekog faktora na vrednosti ishodišne varijable. U kliničkoj interpretaciji analize podataka, bitno je razlikovati statistički značajan uticaj i klinički značajan!

Statističku značajnost - p vrednost, dobijamo izvođenjem statističkih testova sve statističke testove možemo podeliti na: **parametarske** i **neparametarske**.

Parametarski statistički testovi

Statistički testovi predstavljaju važan deo medicinske statistike. Za lekare nije bitno znanje o načinu njihove izrade već o tome kad se primenjuju i tumačenju dobijenih rezultata.

Parametarski testovi se koriste kod **numeričkih kontinuiranih obeležja posmatranja, koja se ponašaju po tipu normalne raspodele** (raspodela podataka koja prikazana grafički formira Gausovo zvono). Test koji se najčešće koristi za ispitivanje normalnosti raspodele podataka je Kolmogorov-Smirnov test. U zavisnosti od broja grupa koje se porade (broja gradacija nezavisnog faktora čiji uticaj ispitujemo), prirodi merenja, razlikujemo više različitih parametarskih testova (tabela 16.4).

Tabela 16.4. Parametarski testovi

Merenje	Broj grupa koji se testira	
	Dve	Više od dve
Nezavisno	t-test za nezavisne uzorke	Jednofaktorska analiza varijanse
Ponovljeno	t-test za vezane uzorke	Jednofaktorska analiza varijanse sa ponovljenim merenjima

Prednost parametarskih testova je što može da ispituje i uticaj dva i više faktora istovremeno, kao i postojanje njihovog zajedničkog delovanja na ishodišnu varijablu. U zavisnosti da li su u pitanju nezavisna ili ponovljena merenja razlikujemo dvofaktorsku analizu varijanse (nezavisna merenja) i dvofaktorsku analizu varijanse sa ponovljenim merenjima (ponovljena merenja.).

Neparametarski statistički testovi

Neparametarski testovi se koriste kod ostalih numeričkih obeležja posmatranja, koja se ne ponašaju po tipu normalne raspodele. Za poređenje podataka u ovim testovima koristi se njihova rangovna vrednost. I kod njih u zavisnosti od broja gradacija faktora čiji uticaj testiramo, i od vrste merenja, razlikujemo više različitih testova, (tabela 16.5).

Mann Whitney test se koristi kad su podaci nehomogeni, odnosno ponašaju se po tipu raspodele različite od normalne, pa ne možemo koristiti t test za nezavisne uzorke. Kad ispitujemo uticaj faktora sa dve gradacije, a ishod nam je numeričko obeležje posmatranja, sa raspodelom različitom od normalne upotrebićemo Mann Whitney test. Ako je broj gradacija faktora, čiji uticaj ispitujemo veći od dva upotrebićemo Kruskal Wallisov test. U situacija sa dva ponovljena merenja i numerčkim podacima sa raspodelom koja nije simetrična, ne odgovara Gausovom zvonu, koristimo Wilcoxonov test. Kod više od dva ponovljena merenja koristimo Fridmnov test.

Tabela 16.5. Neparametarski testovi

Merenje	Broj grupa koji se testira	
	Dve	Više od dve
Nezavisno	Mann-Whitney test	Kruskal Wallisov test
Ponovljeno	Wilcoxonov test	Fridmanov test

Tabela 16.6. Relativni rizik i unakrsni odnos šansi

Relativni rizik (RR)	Unakrsni odnos šansi (UOŠ)
Prikazuje se obično sa svojim 95% intervalom poverenja	Prikazuje se obično sa svojim 95% intervalom poverenja
Najčešće se koristi u kohortnim, prospektivnim studijama koje prate grupu pacijenata tokom određenog vremenskog perioda i ispituje uticaj efekata nekog tretmana ili ispituje uticaj faktora rizika u toj grupi.	Koristi se u studijama slučaj-kontrola koje ispituju uticaj nekog faktora na praćeni ishod; poredi pacijente kod kojih je prisutan faktora rizika, sa kontrolnom grupom bez faktora rizika.
RR predstavlja verovatnoću da će se nešto desiti. Izračunava se tako što se broj ispitanika kod kojih se desio praćeni ishod podeli sa ukupnim brojem praćenih ispitanika, odnosno podelom verovatnoće pojave ishoda u grupi sa i bez rizika.	UOŠ se izračunava podelom broja ispitanika sa realizovanim ishodom praćenja sa brojem ispitanika bez realizovanog ishoda. Ili kod studija slučaj-kontrola, podelom količnika izračunatim na napred naveden način, u grupi sa i bez rizika.
RR=1 znači da nema razlike u riziku između grupa; RR>1 znači da je rizik od pojave praćenog ishoda veći u grupi sa rizikom; RR<1 znači da je u kontrolnoj grupi veći rizik od pojave praćenog ishoda. Daje se sa 95% IP, koji ako ne uključuje vrednost RR jedan znači da je rizik pojave ishoda statistički značajno veći u jednoj od grupa.	UOŠ=1 znači da nema razlike u proporciji realizacije događaja između grupa; UOŠ>1 znači da je verovatnoća pojave praćenog ishoda veća u grupi sa rizikom; UOŠ<1 znači da je u kontrolnoj grupi veća verovatnoća od pojave praćenog ishoda. Daje se sa 95% IP, koji ako ne uključuje vrednost UOŠ jedan znači da je verovatnoća pojave ishoda statistički značajno veća u jednoj od grupa.

Hi kvadrat test poredi razliku između observirane i očekivane učestalosti. Možda je lakše za razumevanje reći da se koristi za poređenja razlike u učestalosti gradacija posmatranog **atributivnog obeležja**, između grupa sa i bez dejstva ispitivanog faktora. U određenim situacija koristimo različite forme hi kvadrat testa, kao što je **Fišerov test** koji se koristi kada je ukupan broj ispitanika manji od 40, a imamo dve grupe ispitanika između kojih se ispituje razlika u učestalosti atributivnog obeležja posmatranja sa dve kategorije (tablice kontigencije 2x2).

Relativni rizik i unakrsni odnos šansi

Relativni rizik je predstavljen u jednoj petini publikacija, a unakrsni odnos šansi u jednoj trećini publikovanih radova (tabeli 16.6) (4).

Statističke kontroverze

U statističkoj analizi podataka, često se susrećemo sa situacijama koje mogu učiniti statističko modelovanje manje efikasnim u definisanju faktora rizika i predikciji praćenih ishoda. Najčešće statističke kontroverze i način njihovog prevazilaženje prikazani su u (tabeli 16.7) (5).

Posebnu pažnju treba usmeriti na odobiru ishoda praćenja u oceni efikasnosti primene neke terapije. Česti su ishodi koji se mogu pratiti na različite načine, a pravu efikasnost terapije možemo oceniti samo uz pomoć kompozitnih varijabli (6). Ako je ishodišna varijabla bol, njega možemo pratiti kao dihotomnu varijablu: da li ima ili nema bola. Takvo praćenje je svrsishodno kod ocene efikasnosti neke terapije u zbrinjavanju akutnog bola. U ovom slučaju poželjan ishod jeste nepostojanje bola.

Kod hroničnog bola često potpun gubitak bola zahteva dugo i kompleksno lečenje. Tu se za efikasnost primene neke terapije uzima smanjenje inteziteta bola. Za merenja inteziteta bola možemo koristiti različite skale merenja. Na skalama merenja teško je odrediti koja je ta granična vrednost bola koja je

Tabela 16.7. Problemi u interpretaciji dobijenih rezultata i način njihovog rešavanja

Problemi u interpretaciji dobijenih rezultata	*Mogući načini prevazilažanja probelema*
• Veliki broj podataka • Kako ih učiniti svrsishodnim?	• Promeniti prvobitni plan statističke analize podataka • Dati prioritet primarnim ishodima • Uravnoteženo prikazati efikasnosti i bezbednosti primene terapije • Oprezno tumačiti složene (kombinovane) ishode
• Ispitivanje uticaja pridruženih faktora (faktori koji mogu uticati na praćene ishode)	• Homogenizovati posmatrane grupe po pridruženim faktorima • Ispitivati njihov uticaj na ishode
• Primena dobijenih rezultata studije u kliničkoj praksi	• Individualizacija dobijenih rezultata (prilagođavanje spram potreba svakog pacijenta)
• Analize onako kako su na početku nameravane	• Neophodnost objašnjenja isključivanja pacijenata tokom studija i razloga zašto nisu prikazani ishodi koji su praćeni kod pojedinih ispitanika

prihvatljiva za pacijenta. Da bismo to najpreciznije odredili neophodno je pratiti još neki ishod, kao što je kvalitet života kod ispitanika sa hroničnim bolom, tako da se svako smanjenje bola koje poboljšava kvalitet života kod pacijenata može smatrati klinički relevantnim, za ocenu priminjene terapije kao efikasne.

Studijski dizajn

Dobro osmišnjen studijski dizajn obezbeđuje najviši nivo dokaza, primenljiv u kliničkoj praksi. Postoje više mesta u izvođenju kliničkih ogleda koji su potencijalna opasnost za ispravno izvođenje studije i dobijanja objektivnih i validnih rezultata. Kako bi prevazišli ovu vrstu greške pažnju treba usmeriti na kriterijume uključenja pacijenata u studiju, spram ispitivane grupe odabrati kontrolnu grupu, definisati primarne i sekundarne ishode ocene efikasnosti ocenjivanog tretmana, obezbediti nasumično svrstavanje pacijenata u ispitivanu i kontrolnu grupu (randomizacija), oceniti ishode dvostruko slepom tehnikom, izračunati potrebnu veličinu uzorka (na osnovu kliničke veličine efekta) (7).

U medicinskim istraživanjima, možemo naići na situaciju da je više studija ocenjivalo jednu istu pojavu više puta, a razlozi su bili neadekvatan odabir nezavisnih varijabli, primarnih i sekundarnih ishoda i ispitivanje uticaja posmatranih faktora samostalno na ishode i uz ocenu prisutnih pridruženih faktora. Jedan od primera je ispitivanje uticaja pojave i dužine trajanja, niskog srednjeg arterijskog pritiska, niskog bispektralnog indeksa i minimalne alveolarne koncentracije anestetika tokom operacije na perioperativni mortalitet. Studije koje su ovo ispitivale bile su retrospektivne, sprovedene na velikom broju pacijenta, multicentrične, publikovane 2012.(8), 2014. (9) i 2015. godine (10). Rezultati ispitivanja uticaja niskih vrednosti ova tri parametra i dužina njihovog trajanja tokom operacije na povećani perioperativni mortalitet, nisu bili usaglašeni u ove tri studije. Naime od početnog zaključka o negativnom uticaju pojave i dužine trajanja niskih vrednosti ovih parametara tokom operacije, preko rezultata koji su to opovrgli, do rezultata koji su kritičkim osvrtom prethodne dve studije i uz adekvatnu statističku analizu pored posmatranih i pridruženih faktora na ishod, odnosno perioperativni mortalitet doneli validan zaključak koji ima svoju primenu u svakodnevnoj anesteziološkoj praksi.

Ocena kvaliteta i jačine dokaza: GRADE (Grades of recommendations, Assesment, Development and Evalution) ocena

Medicinsko odlučivanje treba da je zasnovano na naučnim dokazima. Određivanje najvalidnijih naučnih dokaza nije lak zadatak. Kod medicinske literature problem je dvostruk: kvantitativni (ogroman broj publikacija: medicinskih časopisa i knjiga) i kvalitativni (problem kvaliteta publikovanih radova i podataka). Svake godine, iz oblasti medicine, publikuje se više od milion naučnih radova u velikom broju medicinskih časopisa Međutim, samo polovina od svih medicinskih publikacija, koje se objave je citirano, dok druga polovina nikad nije citirana. Sve napred navedeno razlog je sve većem interesovanju u oblasti medicinskih nauka za novim modelima koji vrše kritičku ocenu postojećih studija prema utvrđenim standardima i daju adekvatnu preporuku za implementaciju dobijenih rezultata (11). GRADE ocena kavaliteta dokaza se najčešće koristi u vodičima kliničke prakse, gde daje i ocenu kvaliteta dokaza i stepen njegove preporuke (tabela 16.8). Po ovom sistemu ocena, kvalitet dokaza iz meta analiza, opisuje se kao visok, umeren, nizak ili veoma nizak (12).

Tabela 16.8. Ključni elementi GRADE ocene

GRADE *(Grades of recommendations, Assesment, Development and Evalution)*
◆ GRADE predstavlja transparentan i sistematičan način ocene kvaliteta dokaza i stepena preporuke u vodičima
◆ GRADE je svojim načinom ocena preporuka u kliničkim vodičima koristan u njihovoj primeni pri kliničkom odlučivanju
◆ GRADE daje primenljivu i prihvatljivu ocenu kvaliteta dokaza i stepena preporuka. Opisuje se kao visok, umeren, nizak ili veoma nizak kvalitet dokaza ili stepen preporuka
◆ Iako GRADE ocena kvaliteta predstavlja objektivan način ocene kvaliteta dokaza i stepena preporuke, uvek ga treba kritički sagledati

Klinički vodiči

Protokoli i njihova upotreba u medicini su logična posledica velikog broja novih informacija u ovoj oblasti i oni predstavljaju jasno sažete najnovije naučne dokaze (13). Upotreba protokola u svakodnevnoj praksi omogućava lekarima da prate najsavremenije medicinske preporuke u radu sa pacijentima. NICE (National Institute for Health and Care Excellence) vodiči daju najnovije preporuke zasnovane na rezultatima poslednjih studija i sistematskih pregleda, Postoji više NICE vodiča za tretman akut-

nog i hroničnog bola. Implementacija protokola u svakodnevnom radu daje višestruke koristi, prvenstveno za pacijenta kako u poboljšanja kvaliteta pružanja zdravstvenih usluga koje dobijaju tako i ishoda njihovog lečenja, a za ustanovu gde se primenjuje to se ogleda u poboljšanju efektivnosti njenog rada.

Literatura

1. Pocock SJ, McMurray JJ, Collier TJ. Making Sense of Statistics in Clinical Trial Reports: Part 1 of a 4-Part Series on Statistics for Clinical Trials. J Am Coll Cardiol. 2015 Dec 8;66(22):2536-49. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.014. Review
2. Harris M and Taylor G. Medical statistics made easy. Scion Publishing Ltd, 2014.
3. Altman D, Machin D, Bryant T, Gardner M. Statistics with confidence: Confidence intervas and statistical gudlines. Hoboken, NJ: John Wiley&Sons, Ltd, 2013
4. Redmond C, Colton T (eds) Biostatistics in clinical trials. John Wiley&Sons, Ltd, 2001
5. Pocock SJ, McMurray JJ, Collier TJ. Statistical Controversies in Reporting of Clinical Trials: Part 2 of a 4-Part Series on Statistics for Clinical Trials. J Am Coll Cardiol. 2015 Dec 15;66(23):2648-2662. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.023.
6. Pocock SJ, Clayton TC, Stone GW. Design of Major Randomized Trials: Part 3 of a 4-Part Series on Statistics for Clinical Trials. J Am Coll Cardiol. 2015 Dec 22;66(24): 2757-2766. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.036. Review.
7. Pocock SJ, Clayton TC, Stone GW. Challenging Issues in Clinical Trial Design: Part 4 of a 4-Part Series on Statistics for Clinical Trials. J Am Coll Cardiol. 2015 Dec 29; 66 (25): 2886-2898. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.051.
8. Sessler DI, Sigl JC, Kelley SD, Chamoun NG, Manberg PJ, Saager L, Kurz A, Greenwald S. Hospital Stay and Mortality Are Increased in Patients Having a "Triple Low" of Low Blood Pressure, Low Bispectral Index, and Low Minimum Alveolar Concentration of Volatile Anesthesia. Anesthesiology. 2012 Jun; 116 (6):1195-203. doi: 10.1097/ALN.0b013e31825683dc.
9. Kertai MD, White WD, Gan TJ. Cumulative Duration of "Triple Low" State of Low Blood Pressure, Low Bispectral Index, and Low Minimum Alveolar Concentration of Volatile Anesthesia Is Not Associated with Increased Mortality. Anesthesiology. 2014 Jul; 121 (1):18-28. doi: 10.1097/ALN.0000000000000281.
10. Willingham MD, Karren E, Shanks AM, O'Connor MF, Jacobsohn E, Kheterpal S, Avidan MS. Concurrence of Intraoperative Hypotension, Low Minimum Alveolar Concentration, and Low Bispectral Index Is Associated with Postoperative Death. Anesthesiology. 2015 Oct; 123 (4):775-85. doi: 10.1097/ALN.0000000000000822.
11. Higgins J, Green S, (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]: The Cochrane Collaboration; 2011.
12. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Rada G, Rosenbaum S, Morelli A, Guyatt GH, Oxman AD; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. BMJ. 2016 Jun 30;353:i2089. doi: 10.1136/bmj.i2089.
13. Welch VA, Akl EA, Guyatt G, Pottie K, Eslava-Schmalbach J, Ansari MT, de Beer H, Briel M, Dans T, Dans I, Hultcrantz M, Jull J, Katikireddi SV, Meerpohl J, Morton R, Mosdol A, Petkovic J, Schünemann HJ, Sharaf RN, Singh JA, Stanev R, Tonia T, Tristan M, Vitols S, Watine J, Tugwell P.GRADE equity guidelines 1: considering health equity in GRADE guideline development: introduction and rationale. J Clin Epidemiol. 2017 Oct;90:59-67. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.01.014.

FARMAKOLOGIJA BOLA

17. POGLAVLJE

FARMAKOLOGIJA BOLA: NOCICEPTORI I ZADNJI ROGOVI KIČMENE MOŽDINE

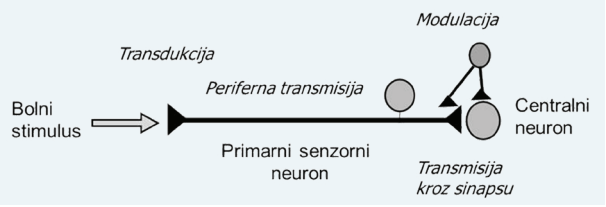
Sonja Vučković, Milica Prostran

Farmakoterapija bola je usmerena prema patogenetskim mehanizmima kao što su: nocicepcija, periferna senzitizacija, ektopična aktivnost, centralna senzitizacija, smanjena inhibicija i dr.
Nocicepcija je mehanizam kojim se štetni nadražaji sa periferije prenose do centralnog nervnog sistema. Sastoji se iz procesa transdukcije, periferne i centralne transmisije i transmisije kroz sinapse sa modulacijom.
Lekovi koji ostvaruju inhibitorno dejstvo na procese transdukcije su: kapsaicin, lokalni anestetici, opioidi, kao i lekovi koji smanjuju ili sprečavaju perifernu senzitizaciju.
Perifernu senzitizaciju inhibišu: nesteroidni antiinflamatorni lekovi, glukokortikoidi, opioidi, inhibitori TNF-α., inhibitori NGF i dr.
Transmisiju kroz neuron inhibišu blokatori voltažno-zavisnih natrijumovih kanala (lokalni anestetici, triciklični antidepresivi, izvesni antikonvulzivi, antiaritmici).
Ektopičnu aktivnost neurona smanjuju blokatori voltažno-zavisnih natrijumovih kanala, otvarači kalijumovih kanala (opioidi, agonisti α_2- adrenergičkih receptora), kao i lekovi koji sprečavaju ili smanjuju perifernu senzitizaciju.
Transmisiju kroz sinapsu smanjuju blokatori kalcijumovih kanala (gabapentinoidi, zikonotid), blokatori voltažno-zavisnih natrijumovih kanala (okskarbazepin, lamotrigin), antagonisti NMDA receptora (ketamin), otvarači kalijumovih kanala (opioidi, agonisti α_2-adrenergičkih receptora), COX-2 inhibitori, inhibitori TNF-α i dr.
Descendentnu inhibiciju (modulaciju) bola pojačavaju: triciklični antidepresivi, inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina, kao i opioidi. Gabapentin takođe aktivira descendentne noradrenergičke puteve.
Percepciju bola menjaju: triciklični antidepresivi, inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina, opioidi, kao i blokatori jonskih kanala.

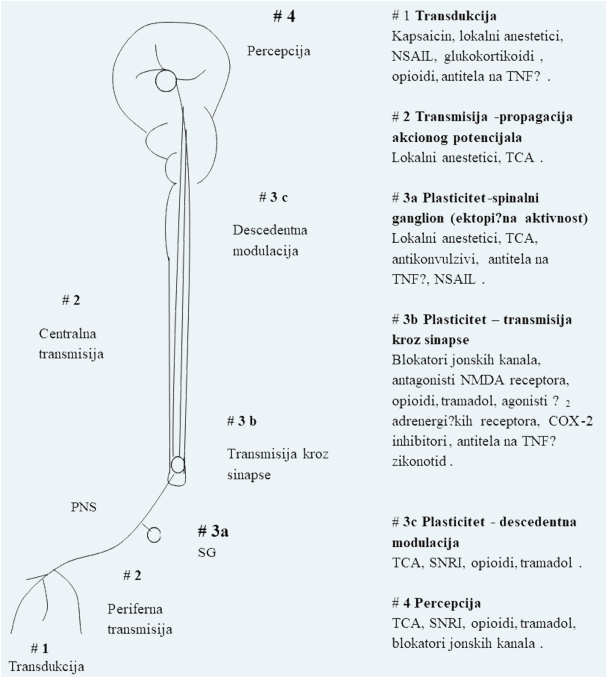
UVOD

Nociceptori su specijalizovani primarni aferentni senzorni neuroni koji se aktiviraju štetnim stimulusima sa periferije (toplota, hladnoća, mehanički pritisak, kiselost tkiva, hemikalije i dr.) i prenose ekscitatorne signale u dorzalni deo kičmene moždine. Po pravilu, nociceptori reaguju na više vrsta štetnih stimulusa. Nervna vlakna koja detektuju nenociceptivne stimuluse reaguju samo na jedan tip stimulusa. Tela perifernih senzornih neurona nalaze se u gaglionima zadnjih korenova kičmene moždine (spinalnim ganglionima), ganglionu *n. trigeminus*-a i inferiornom ganglionu *n. vagus*-a.

Nocicepcija je mehanizam kojim se štetni nadražaji sa periferije prenose do centralnog nervnog sistema (1). Nocicepcija započinje aktivacijom nociceptora. Iskustvo subjektivnog osećaja bola nije uvek povezano sa nocicepcijom. Znači bol se može javiti i bez nocicepcije i obrnuto. Nocicepcija se sastoji iz procesa **transdukcije** (prevođenje), **periferne i centralne transmisije** (kondukcija, sprovođenje) i **transmisije kroz sinapse sa modulacijom** (prenos i modulacija stimulusa) (slika 17.1). Transdukcija je pretvaranje (prevođenje) štetnog termičkog, mehaničkog ili hemijskog stimulusa u električnu aktivnost na perifernim završecima senzornih neurona. Centralna i periferna transmisija je sprovođenje stvorenog akcionog potencijala duž aksona i omogućava propagaciju nociceptivnog signala sa mesta povrede ili oboljenja do kortikalnih struktura neophodnih za percepciju bola. Transmisija kroz sinapsu podrazumeva prenos sa jednog na drugi neuron, kao i modulaciju signala**.** Na nivou talamusa, neuroni trećeg reda prenose nociceptivne impulse do somatosenzorih centara kore parijetalnog i frontalnog lobusa, kao i limbičkog sistema, gde se, na kraju, odvija proces **percepcije** bola.



Slika 17.1. Nocicepcija. Mehanizam kojim se štetni nadražaji sa periferije prenose do centralnog nervnog sistema zove se nocicepcija. Sastoji iz procesa tranduk-cije, periferne i centralne transmisije i transmisije kroz sinapse sa modulacijom.



Slika 17.2. Ciljna mesta dejstva lekova u terapiji bola (mod. prema ref. 3).

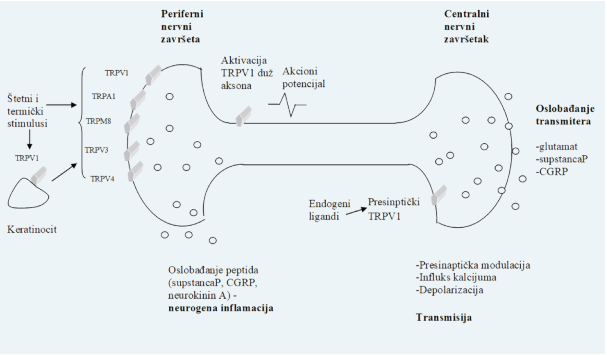
NSAIL-nesteroidni antiinflamatorni lekovi, TNF-α - faktor nekroze tumora α, TCA- triciklični antidepresivi, NMDA receptor - N-metil-D-aspartatni receptor, SNRIs - inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (*serotonine–norepinephrine reuptake inhibitors*).

Bol je svesno iskustvo i obuhvata senzornu, afektivnu i kognitivnu komponentu (2).

Farmakoterapija bola usmerena je prema patogenetskim mehanizmima (slika 17.2) koji mogu učestvovati u nastanku bola: nocicepcija, periferna senzitizacija, fenotipske promene, centralna senzitizacija, ektopična aktivnost, strukturna reorganizacija i smanjena inhibicija. Ektopična aktivnost, strukturna reorganizacija i smanjena inhibicija javljaju se češće kod neuropatskog bola, a periferna senzitizacija pretežno kod inflamatornog, ali i neke vrste neuropatskog bola (npr. postherpetička neuropatija). Centralna senzitizacija javlja se i kod inflamatornog i neuropatskog bola. Mesta dejstva lekova u terapiji bola prikazana su na slici 2 (3).

TRANSDUKCIJA ŠTETNIH STIMULUSA U ELEKTRIČNU AKTIVNOST

Iako je odavno poznato da nociceptori reaguju na specifične jake stimuluse, sam proces kojim se stimulusi prevode u biološke signale postao je jasniji tek poslednje dve decenije, nakon kloniranja familije jonskih kanala nazvanih **kanali za prolazne receptorske potencijale** (*transient receptor potential (TRP) channels*) (4). Kod sisara je do sada identifikovano 28 vrsta TRP kanala. Značajni su za ćelijsko raspoznavanje i signalizaciju i uključeni su u brojne fiziološke funkcije. Tako posreduju u registrovanju različitih senzacija kao što su bol, toplota, hladnoća, ukus, pritisak i vid. Jedna od glavnih uloga ovih jonskih kanala je integracija polimodalnih signala i sposobnost detekcije hemijski različitih produkata oštećenja tkiva. Takođe, njihovom aktivacijom sa jednom vrstom stimulusa, snižava se prag za druge hemijske, termičke i mehaničke stimuluse. TRP kanali su relativno neselektivo permeabilni za katjone (Na^+ Ca^{2+} i Mg^{2+}). Otvorenost ovih kanala ne zavisi od voltaže, već od temperature, hemijskih liganada i mehaničkih sila. Kada se aktiviraju, natrijumovi i kalcijumovi joni ulaze u periferne završetke nociceptora stvarajući ulazne struje koje depolarizuju membranu (slika 17.3). Ako je depolarizacija membrane dovoljna za aktivaciju voltažno-zavisnih natrijumovih kanala, oni će se takođe otvoriti i dalje depolarizovati membranu i time će se dostići prag za nastanak akcionih potencijala. Frekvencija i dužina trajanja akcionih potencijala zavisi od intenziteta i dužine trajanja štetnog stimulusa. Prisustvo transđusera (pretvarača), njihova specifičnost i prag su prvi i najvažniji korak u nocicepciji i definišu različite klase primarnih senzornih neurona:



Slika 17.3. TRP jonski kanali (mod. prema ref. 4).

Štetni i termički stimulusi deluju direktno na periferne završetke nociceptora i aktiviraju senzorna vlakna. Mnogi trandukcioni kanali koji konvertuju termičke, mehaničke i hemijske draži u električnu aktivnost pripadaju kanalima za prolazne receptorske potencijale-TRP kanali. Aktivacija perifernog nervnog završetka dovodi do stvaranja i propagacije akcionog potencijala ka CNS-u a lokalno na periferiji do oslobađanja vazoaktivnih peptida (CGRP, supstanca P, neurokinin A) koji izazivaju neurogenu inflamaciju. Postoji koekspresija TRPV1 i TRPA1 u nociceptorima, dok se TRPM8 uglavnom eksprimiraju na posebnim senzornim neuronima bez prisutva TRPV1/TRPA1. Neki TRP kanali su eksprimirani na keratinocitima i ove ćelije mogu reagovati na štetne termičke stimuluse tako što oslobađaju signalne molekule koji zatim deluju na nociceptore. Presinaptički završetak sadži ekscitatorne amino kiseline i peptidne transmitere čije oslobađanje takođe modulišu TRP kanali. TRPV1: katjonski kanali za prolazne receptorske potencijale podfamilije V (vaniloid) član 1; TRPV3: katjonski kanali za prolazne receptorske potencijale podfamilije V (vaniloid) član 3; TRPV4: katjonski kanali za prolazne receptorske potencijale podfamilije V (vaniloid) član 4; TRPM8: katjonski kanali za prolazne receptorske potencijale podfamilije M (melastatin) član 8; TRPA1: katjonski kanali za prolazne receptorske potencijale podfamilije A (ankirin) član 1. CGRP: peptid poreklom od gena za kalcitonin (calcitonin gene related peptide).

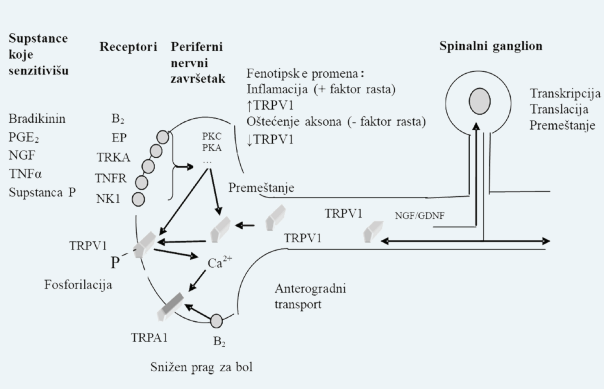
unimodalni, koji reaguju samo na jednu vrstu stimulusa (npr. štetna toplota) ili polimodalni (češći), koji reaguju na više vrsta stimulusa. Neki nociceptivni neuroni su tihi, što znači da pod normalnim okolnostima ne reaguju na stimuluse koji nisu štetni jer imaju visok prag nadražaja.

Danas postoji sve više dokaza da primarni senzori za štetne stimuluse u mnogim slučajevima nisu primarni aferentni neuroni već ćelije koje se nalaze neposredno proksimalno u odnosu na terminalne završetke neurona, kao što su Merkel-ove ćelije (gde Piezo proteini imaju važnu ulogu; v. dalje), ćelije urotela, kao i keratinociti.

TRPV1 (katjonski kanal za prolazne receptorske potencijale podfamilije V (vaniloid) član 1)

Prvi otkriveni transđuser za bol bio je TRPV1 (5). TRPV1 je neselektivni jonski kanal koga aktivira **kapsaicin** (aktivni ljuti sastojak paprike i bibera), toplota preko 43°C i nizak pH. Aktivacija TRPV1 prouzrokuje osećaj žareće toplote i bola. Regioni TRPV1 kanala odgovorni za toplotu, H^+ i ligande međusobno se razlikuju. Miševi sa delecijom gena za TRPV1 kanal pokazali su odsustvo odgovora na štetnu toplotu i odsustvo termičke hiperalgezije. Obrnuto, proinflamatorna jedinjenja kao što su bradikinin i nervni faktori rasta povećavaju odgovor na štetnu toplotu i povećavaju aktivaciju TRPV1. Brojne studije potvrdile su da primarni senzorni neuroni koji potiču iz zadnjih korenova kičmene moždine, trigeminalnog i inferiornog gangliona *n. vagusa* su glavni sistemi koji eksprimiraju TRPV1 i pokazale su ulogu TRPV1 u hiperalgeziji udruženoj sa inflamacijom, oštećenjem nerva, karcinomom i drugim poremećajima u raznim tkivima kao što su koža, skeletni mišići, kosti, zglobovi i visceralni organi (srce, respiratorni, digestivni i urogenitalni system). TRPV1 kanali locirani duž aksona primarnog aferentnog neurona mogu biti odgovorni za nastanak ektopične aktivnosti (slika 17.3). Takođe, aktivacija TRPV1 kanala koji se nalaze na presinaptičkim nervnim završecima vodi ka oslobađanju glutamata i peptidnih transmitera (supstanca P i peptid poreklom od gena za kalcitonin (*calcitonin gene related peptide,* CGRP) (slika 17.3). TRPV1 mogu se naći i na neneuronskim ćelijama na periferiji, kao što su keratinociti, i njihova aktivacija značajna je za nastanak bola kod zapaljenskih oboljenja (slika 17.4). TRPV1 koji se nalaze u CNS-u imaju ulogu i u termoregulaciji, kao i memoriji. Tokom poslednje decenije otkriveno je da brojne endogene supstance (endogeni metaboliti polinezasićenih masnih kiselina, magnezijum i dr.) mogu aktivirati TRPV1 receptore (6-7; slika 17.3).

Prepoznavanje TRPV1 kao multimodalnog senzora za štetne stimuluse, njegova senzitizacija brojnim nociceptivnim mehanizmima i ushodna regulacija u uslovima hiperalgezije učinili su ga atraktivnim kao ciljno mesto delovanja novih antinociceptivnih lekova. Međutim, TRPV1 mogu biti podesno ciljno mesto dejstva lekova u lečenju bola samo ako se njihove patološke funkcije mogu farmakološki odvojiti od njihovih fizioloških uloga. Na ovaj način bol i hiperalgezija se mogu umanjiti na samom mestu nastanka na periferiji jer TRPV1 je pretežno eksprimiran na aferentnim neuronima i ćelijama koje su pridružene senzornim neuronima. Ovaj pristup je atraktivan jer se izbegavaju neželjena dejstva na CNS-u, mada je pokazano da su efikasniji antagonisti TRPV1 koji prolaze hematoencefalnu barijeru.



Slika 17.4. Promene TRP kanala u zapaljenju (periferna senzitizacija) (mod. prema ref. 4).

Zapaljenje na periferiji stvara brojne medijatore koji deluju na svoje receptore eksprimirane na nociceptorima i aktiviraju intracelularne signalne transdukcione mehanizme. Ovi mehanizmi mogu da fosforilišu kanale za prolazne receptorske potencijale (TRP kanali) i utiču na njihovo premeštanje na membranu, kao i njihov prag i kinetiku. Nekoliko faktora rasta koji se stvaraju u zapaljenju, a pre svega NGF, retrogradno se transportuje do tela nociceptora u zadnjim korenovima kičmene moždine. U ganglionu zadnjih korenova kičmene moždine faktori rasta putem intracelularnih signalnih puteva kao što su p38 mitogenom aktvirane protein kinaze (p38 MAPK) povećevaju ekspresiju TRP kanala koji se zatim transportuju do perifernih završetaka nociceptora. Nastale promene u transkripciji i translaciji TRP kanala i drugih proteina menjaju fenotip neurona iz stanja mirovanja u izmenjeno stanje tokom zapaljenja. Krajnji efekt ovih promena je periferna senzitizacija koju karakteriše sniženje praga za bol na mestu zapaljenja. PGE_2, prostaglandin E_2; NGF, nervni faktor rasta; TNF-α, faktor nekroze tumora α; B_2, receptor za bradikinin; EP, receptor za prostanglandin E_2; TRKA, tropomiozin receptor kinaza A; $TNFR_1$, TNF receptor 1; NK_1, neurokininski receptor 1; PKC, protein kinaza C; PKA, protein kinaza A; PI_3K, fosfatidilinozitol 3-kinaza; ERK, ekstracelularnim signalima regulisana kinaza; GDNF, neurotrofni faktor porekom iz glije.

TRPV3 i TRPV4 (katjonski kanali za prolazne receptorske potencijale podfamilije V član 3 i član 4) aktiviraju se na temperaturama između 25° i 35°C i detektuju toplotu.

TRPM8 (katjonski kanali za prolazne receptorske potencijale podfamilije M (melastatin) član 8)

Hladni oblozi se tradicionalno koriste za izazivanje analgezije ili smanjenja bola kod traume. Međutim, mehanizam kako hladnoća smanjuje bol nije bio jasan sve do otkrića TRPM8 (8). Nađeno je da hladnoća i **mentol**, koji izaziva osećaj hlađenja na koži, aktiviraju TRPM8. Ovaj kanal je prisutan na neuronima osetljivim na niske temperature (npr. <25°C). Miševi kod kojih je blokirana ekspresija TRPM8 kanala pokazuju smanjen bihejvioralni odgovor na niske temperature, ali i dalje izbegavaju hladne površine (<10°C) što ukazuje na postojanje drugih kanala osetljivih na štetnu hladnoću. Dok se TRPV1 i TRPA1 udruženo javljaju na senzornim neuronima, ekspresija TRPM8 se javlja u drugim populacijama neurona od onih koji eksprimiraju TRPV1 i TRPA1, što ukazuje na funkcionalno odvajanje senzornih modaliteta. Pri niskim koncentracijama mentol, neselektivni TRPM8 agonist izaziva osećaj hlađenja, međutim više koncentracije izazivaju hiperalgeziju na hladnoću i mehaničke stimuluse kod zdravih dobrovoljaca i paradoksalnu analgeziju kod osoba sa neuropatskim bolom. Pokazano je da su TRPM8 antagonisti efikasni analgetici u modelima neuropatskog i visceralnog bola. Dakle, slično TRPV1 kanalima, i aktivacija i inhibicija TRPM8 kanala može smanjiti bol. Ushodna regulacija TRPM8 u tkivu mokraćne bešike u korelaciji je sa bolom kod pacijenata sa sindromom bolne bešike. Danas se traga za selektivnim TRPM8 ligandima koji bi se koristili u lečenju neuropatskog bola.

TRPA1 *(katjonski kanali za prolazne receptorske potencijale podfamilije A (ankirin) član 1)*

TRPA1 je senzor za iritanse iz spoljne sredine, hladnoću i istezanje. Aktivacija TRPA1 stvara senzaciju paljenja. Još uvek nije sasvim jasno da li je ovaj kanal endogeni detektor štetne hladnoće (<15°C). Jedna studija sa genetski izmenjenim miševima koji ne eksprimiraju TRPA1 kanal pokazala je normalni odgovor na hladne stimuluse, dok u drugoj studiji na istim miševima odgovor na štetnu hladnoću ispod 0°C je izostao. Postoji mogućnost da je aktivacija TRPA1 receptora hladnoćom moguća samo pod određenim okolnostima kao što je prisustvo reaktivnih kiseoničnih radikala. Iako je aktivacija TRPA1 hladnoćom kontraverzna, jasno je da ovi kanali igraju važnu ulogu u nocicepciji i pruricepciji (svrab) kao odgovor na različite endogene medijatore i stimuluse iz spoljne sredine uključujući ljute sastojke svežeg belog luka, ulje senfa, cimeta i iritanse iz spoljne sredine (akrolein, suzavac, izduvni gasovi, dim cigarette). Takođe, pokazano da metaboliti prostanglandina E_2 (PGE_2) i prostanglandina D_2 (PGD_2) mogu da ekscitiraju nociceptivne neurone direktnom aktivacijom TRPA1 receptora (9).

Mutacije na humanim genima koji kodiraju TRP kanale, tzv. "TRP kanalopatije," odgovorne su za brojna hereditarna oboljenja koja zahvataju mišićno-skeletni, kardiovaskularni, genitourinarni i nervni sistem. Mutacijom gena kodira se izmenjena forma TRPA1 odgovorna za nastanak naslednog epizodičnog bolnog sindroma kod ljudi (nazvan "familijarni epizodični bolni sindrom"), čiji okidači su umor, glad i ekspozicija hladnoći. Oboleli osećaju intenzivni bol praćen tahikardijom i otežanim disanjem tokom napada. Eksperimenti u kojima je analizirano tkivo obolelih pokazali su da su TRPA1 kanali direktno aktivirani hladnoćom i funkcionišu kao senzori za hladnoću. Upravo ova studija pokazala je da su TRPA1 kanali transđuseri za bol kod ljudi.

TRPA1 jonski kanali aktiviraju se *in vivo* nakon aktivacije receptora za bradikinin i druge proinflamatorne agense (receptori vezani za fosfolipazu C) i deluju udruženo sa TRPV1 u izazivanju termičke hiperalgezije (slika 17.3). Za razliku od perifernih terminala primarnih senzornih neurona gde aktivacija TRPA1 izaziva depolarizaciju i stvaranje akcionog potencijala, na centralnim terminalima depolarizacija ima suprotan efekt, smanjuje ekscitabilnost inhibicijom voltažno-zavisnih Na^+ i Ca^{2+} kanala.

Antagonisti TRPA1 kanala su efikasni u otklanjanju bihejvioralnih znakova zapaljenskog bola kod eksperimentalnih životinja. Poslednjih godina postoji veliko interesovanje za endogene lipidne medijatore (resolvini, neuroprotektini i maresini) koji se stvaraju u fazi smirivanja akutnog zapaljenja iz polinezasićenih masnih kiselina, dokosaheksaenoične (DHA) i eikosapentaenoične (EPA) kiseline. Pokazano je da imaju antiinflamatorno dejstvo i suprimiraju bol.

Kanali osetljivi na nizak pH (*acid-sensing ion channels-ASIC*)

ASIC predstavljaju posebnu familiju ligandom kontrolisanih jonskih kanala koji reaguju na nizak pH i eksprimirani su u nociceptivnim primarnim aferentnim neuronima koji učestvuju u nociceptivnom odgovoru na kisele rastvore (10). Pokazano je da amilorid i inhibitori ciklooksigenaze kao što su ibuprofen i diklofenak inhibišu bol nastao ubrizgavanjem kiseline u kožu i mišiće.

Mehanosenzitivni jonski kanali

Za razliku od jonskih kanala osetljivih na temperaturne stimuluse, transđuseri za mehaničke stimuluse nisu precizno identifikovani do skoro. Iako je u nekoliko navrata sugerisana potencijalna uloga TRP kanala u mehanotransdukciji, njihova uloga kod sisara je izgleda u pojačavanju odgovora nekih drugih ka-

nala koji su direktno kontrolisani mehaničkom silom. Patapoutian i saradnici su nedavno otkrili mehanosenzitivne jonske kanale kod sisara identifikacijom Piezo proteina (11). Ovi kanali su veoma neobični proteini sa 34 transmembranskih domena. Piezo1 i Piezo2 stvaraju različite profile katjonskih struja kao odgovor na mehaničke stimuluse.

Lekovi koji ostvaruju inhibitorno dejstvo na procese transdukcije su: agonisti (kapsaicin) i antagonisti TRP kanala (lekovi u razvoju), lokalni anestetici, opioidi, kao i lekovi koji smanjuju ili sprečavaju perifernu senzitizaciju (nesteroidni antiinflamatorni lekovi, glukokortikoidi, opioidi, antitela na faktor nekroze tumora-α, antitela na nervni faktor rasta i dr.)

NEUROIMUNSKE INTERAKCIJE

Nakon značajnog oštećenja perifernog tkiva (hiruška intervencija, povreda, opekotina, fraktura, artritis, infekcija) brojne supstance oslobađaju se iz oštećenog tkiva (H^+, K^+, adenozin-trifosfat, ATP), krvi (bradikinin) i ćelija uključenih u zapaljenski proces (histamin, serotonin, eikosanoidi, citokini i dr.). Neke od njih sposobne su da direktno aktiviraju nociceptore i tako indukuju bol (npr. H^+, bradikinin, histamin, serotonin), ili vrše senzitizaciju nociceptora (npr. prostaglandini, bradikinin, nervni faktor rasta) prema hemijskim, mehaničkim ili termičkim stmulusima (slika 17.4). Zapaljenske ćelije, neuroni i ćelije tkiva kao što su, na primer, keratinociti međusobno stupaju u interakciju i zajedno stvaraju lokalnu pozitivnu povratnu spregu koja dovodi do produžene hipersenzitivnosti perifernih tkiva. Spinalni ganglioni i trigeminalni ganglion nemaju krvno-nervnu barijeru, za razliku od ostalog dela perifernog nevnog sistema, zbog čega mali molekuli ili imunske ćelije iz krvi dospevaju u kontakt sa primarnim aferentnim neuronom.

Primarni aferentni neuroni su pseudounipolarni, sa aksonskim stablom koje se grana i šalje aksonske projekcije na periferiju, kao i centralne projekcije u zadnje rogove kičmene, odnosno produžene moždine. Usled toga, ekscitacija senzornih vlakana može dovesti do oslobađanja transmitera ne samo centralno, već i periferno čime nastaje "**neurogena inflamacija**" i ona predstavlja eferentnu funkciju nociceptora (slika 17.3). Stimulisani senzorni aferentni neuroni lokalno oslobađaju neuropeptide (neurokinin A, supstancu P i CGRP), koji izazivaju vazodilataciju i ekstravazaciju plazme, kao i aktivaciju brojnih inflamatornih ćelija (npr. mastocita i neutrofila) sa posledičnim oslobađanjem histamina, čime se dodatno pospešuje proces inflamacije. Poznato je da ovaj proces igra značajnu ulogu u patogenezi fibromijalgije, migrene i dr.

Periferna senzitizacija

Jedna od važnih karakteristika nociceptora je njihova plastičnost (sposobnost da se menjaju) koja omogućava da se pojačava signalizacija u nociceptorima. Jedan od mehanizama pojačavanja signala je periferna senzitizacija (slika 17.4). **Periferna senzitizacija predstavlja snižen prag i pojačan odgovor nociceptivnih neurona na periferiji na stimulaciju u njihovom receptivnom polju.**

Medijatori inflamacije, kao što su PGE_2, bradikinin (BK), interleukin-6 (IL-6), faktor nekroze tumora (*tumor necrosis factor alpha*, TNF-α), nervni faktor rasta (*nerve growth factor,* NGF) i dr. vezuju se za svoje receptore koji su eksprimirani na nociceptorima i aktiviraju intracelularne kinaze u perifernim nervnim završecima koje fosforilišu tranđuserske kanale čime se snižava njihov prag i povećava premeštanje kanala iz citozola na membranu (slika 17.4). Takođe, fosforilišu se voltažno-zavisni natrijumovi kanali na nociceptorima ($Na_v1.8$ i $Na_v1.9$), povećava se njihova ekscitabilnost i premeštaju se u većem broju iz citozola na membranu neurona (tzv. post-translacioni procesi). Dalje, faktori rasta koji se oslobađaju tokom zapaljenja (pre svega NGF) transportuju se retrogradno, sa periferije duž aksona do tela senzornog neurona u zadnjim korenovima kičmene moždine, trigeminalnom ganglionu i inferiornom ganglionu *n. vagusa,* gde aktiviraju određene enzime i povećavaju ekspresiju gena za TRP kanale i voltažno-zavisne natrijumove kanale. Dok je za aktivaciju kinaza potrebno par minuta, za sintezu proteina potreban je najmanje dan ili više. Proteini se vraćaju do perifernih završetaka i doprinose povećanoj reaktivnosti na periferne stimuluse usled ushodne regulacije, tj. povećanog stvaranja TRPV1, natrijumovih voltažno-zavisnih kanala i neuropeptida - supstance P i CGRP. Promene u transkripciji i translaciji pomenutih kanala vode ka promeni fenotipa neurona tokom inflamacije. **Periferna senzitizacija manifestuje se alodinijom i hiperalgezijom**. Primer za perifernu senzitizaciju je opekotina gde prostanglandini aktiviraju kinaze koje fosforilišu TRPV1 i natrijumove kanale i snižavaju prag za bol. Normalno bol se javlja na toploti od oko 42°C, ali kad je prisutno zapaljenje na periferiji (opekotina), prag se značajno snižava.

U nastanku nocicepcije i hiperalgezije značajnu ulogu imaju i drugi medijatori inflamacije kao što su: leukotrieni, tromboksan, faktor aktivacije trombocita i azot monoksid (ostvaruje dualno dejstvo, pronociceptivno i antinociceptivno) (12). U eksperimentalnim modelima bola pokazano je da supstance koje ostvaruju inhibitorno dejstvo na pomenute medijatore inflamacije mogu smanjiti nocicepciju i/ili hiperalgeziju.

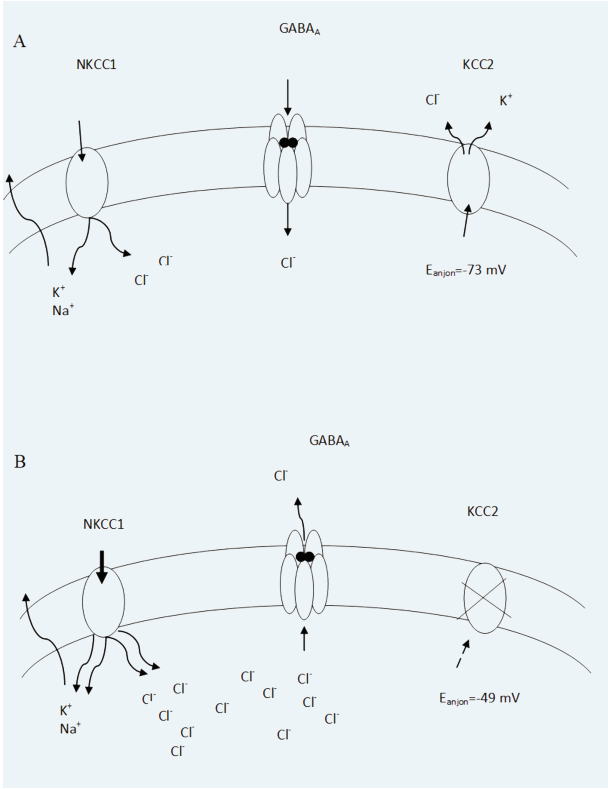
Imunski sistem nije važan samo za zapaljenski bol već ima značajnu ulogu i u patogenezi neuropatskog bola (13). U koži, nervni završeci su u neposrednoj blizini ćelija kao što su Langerhansove ćelije (LC), keratinociti i mastociti. LC su dendritske ćelije u epidermisu i ključne su u prezentaciji antigena i imunskom odgovoru. Kod perifernih neuropatija kao što je dijabetesna neuropatija postoji smanjen broj perifernih nervnih završetaka u epidermisu i povećan broj LC ćelija. Keratinociti nisu imunske ćelije, ali oslobađaju medijatore inflamacije: ATP, citokine, faktore rasta i endogene opioide, ali i antiinflamatorne medijatore kao što su IL-10 i TGFβ. Kad se aktiviraju, keratinociti stimulišu razvoj zapaljenja u koži i aktivaciju LC preko sekrecije TNF-α i IL-1β. Pokazano je da je kod kompleksnog regionalnog bolnog sindroma (*complex regional pain syndrome*, CRPS) tip I i postherpetičke neuralgije ekspresija voltažno-zavisnih natrijumovih kanala i CGRP u keratinocitima kože povećana. Biopsija kože osoba sa CRPS pokazuje značajnu zapaljensku reakciju i abnormalnu kutanu inervaciju. Takođe, nađene su povećane vrednosti TNF-α, hemokina i interleukina.

Centralne neuroimunske interakcije

Kako periferne, tako i centralne neuroimunske interakcije igraju značajnu ulogu u nastanku hipersenzitivnosti na bol. Nakon oštećenja perifernog nerva, imunska reakcija odigrava se na više nivoa somatosenzornog sistema (12). Primarni aferentni neuroni šalju signale u zadnje rogove kičmene moždine i izazivaju proliferaciju i morfološke promene mikroglije kičmene moždine. Mikroglioza (nagomilavanje ćelija mikroglije kao reakcija na povredu) dešava se i u moždanom stablu i u talamusu. Ove promene mikroglije manje su uočljive kod zapaljenskog bola ili neuropatskog bola izazvanog hemijskim toksičnim agensima nego kod neuropatskog bola izavanog povredom nerva. Mikroglioza se vremenski podudara sa razvojem mehaničke hiperalgezije, ali se ne može smatrati njenim uzrokom, već je samo indikator oštećenja perifernog nerva.

Spinalna mikroglija eksprimira receptore za brojne neurotransmitere i reaguje na infamatorne medijatore oslobođene iz centralnih završetaka primarnih aferentnih neurona. Interakcija između neurona i mikroglije odigrava se bar jednim delom posredstvom ATP (endogeni ligand purinergičkih P_2 receptora). Razvoj mehaničke hiperalgezije vremenski se podudara sa povećanjem ekspresije purinergičkih $P2X_4$ receptora u mikrogliji kičmene moždine. Eksperimentalno je pokazano da je aktivnost $P2X_4$ receptora na mikrogliji kičmene moždine neophodna za bihejviorale manifestacije neuropatskog bola nakon oštećenja perifernog nerva i konverziju odgovora na neštetne bezbolne stimuluse na periferiji u nociceptivni odgovor. Dakle, fenotip mikroglije koga karakteriše izrazita ushodna regulacija purinergičkih $P2X_4$ receptora je ključan u etiologiji neuropatskog bola. Pretpostavlja se da oštećen periferni nerv na centralnim završecima oslobađa signalne molekule, verovatno hemokine koji se vezuju za receptore na mikrogliji i izazivaju ushodnu regulaciju $P2X_4$ receptora. U ovome mogu da učestvuju i druge neneuronske ćelije kao što su mastociti. Aktivacija $P2X_4$ receptora mikroglije sa ATP-om izaziva oslobađanje iz mikroglije neurotrofnog faktora poreklom iz mozga (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) koji vrši nishodnu regulaciju kalijum-hlor kotransportera (*potassium-chloride cotransporter*, KCC2) u neuronima lamine I kičmene moždine i povećava koncentraciju intracelularnog hlora (slika 17.5;14). Porast intracelularnog hlora suprimira inhibitornu neurotransmisiju posredstvom GABA-e/glicin-a (ulazak hlora u ćeliju sa posledičnom hiperpolarizacijom), a u nekim neuronima, inhibitorni neurotransmiter umesto inhibitornog izaziva ekscitatorni odgovor (hlor izlazi iz ćelije). Nakon oštećenja perifernog nerva nociceptivni signali u kičmenoj moždini pojačavaju se zbog slabljenja inhibicije koju u normalnim uslovima obezbeđuju $GABA_A$ i glicinski receptori. Kao što je rečeno, ova dezinhibicija nastaje usled povećanja intracelularne koncentracije hlora, a posledica je nishodne regulacije kalijum-hlor kotransportera (KCC2). Neuroni kod kojih postoji dezinhibicija nalaze se u lamini I zadnjih rogova kičmene moždine. Poznato je da u normalnim okolnostima lamina I prima samo nociceptivne informacije i nema spontanu aktivnost. Nakon oštećenja perifernih neurona dolazi do fenotipskih promena nociceptivnih neurona u lamini I koje im omogućavaju da mogu da prenose neštetne mehaničke signale, povećavaju reakciju na štetne stimuluse i ispoljavaju spontanu aktivnost, što se manifestuje mehaničkom alodinijom, hiperalgezijom i spontanim bolom. Pokazano je da veštački izazvan *in vivo* poremećaj homeostaze hlora u neuronima lamine I rezultuje istom fenotipskom promenom kao kod povrede perifernog nerva sa alodinijom na mehaničku nenociceptivnu draž zbog dezinhibicije neurona. Pored P_2X_4 receptora u patogenezi neuropatskog bola smatra se da značajnu ulogu imaju $P2X_7$ i $P2Y_{12}$ receptori.

Kod bolesnika sa kompleksnim regionalnim bolnim sindromom pokazano je da postoje autoantitela protiv autonomnog nervnog sistema sa agonističkim delovanjem (antitela na muskarinske-2 i β_2-adre-



Slika 17.5. Hipoteza o nastanku hroničnog bola: ekvilibrijumski potencijal za anjone (mod. prema ref. 14).

A) Pri fiziološkim uslovima kalijum-hlor kotransporter 2 (KCC2) izbacuje jedan jon Cl^- i jedan jon K^+, a natrijum-kalijum-hlor kotransporter (NKCC1) ubacuje dva jona Cl^- zajedno sa jednim jonom Na^+ i jednim jonom K^+. Zahvaljujući Na^+/K^+ pumpi (Na^+/K^+ -ATP-aza; nije prikazano) koncentracija jona kalijuma je intracelularno veoma visoka, dok je ekstracelularno niska, pa je gradijent koncentracije visok. Usled toga joni kalijuma prirodno teže da difunduju iz unutrašnjosti ćelije u spoljašnju sredinu. To omogućava da se preko KCC2, joni Cl^- izbace iz ćelije i održi anjonski gradijent, što favorizuje hiperpolarizaciju (ulazak Cl^- kroz jonski kanal $GABA_A$ receptora). Gradijent koncentracije za Na^+ omogućava preuzimanje Cl^- kroz NKCC1. Neto efekt NKCC1 je povećanje intracelularnog Cl^- što favorizuje nastanak depolarizacije kada su jonski kanali za $GABA_A$ receptor otvoreni. Kod intaktnih pacova anjonski ekvilibrijumski potencijal (E_{anjon})=-73 mV je značajno negativniji od membranskog potencijala mirovanja (oko -60 mV). Stimulacija $GABA_A$ receptora sa GABA-om indukuje hiperpolarizujuću struju (ulazak Cl^- u ćeliju).

B) Kod pacova sa oštećenjem perifernog nerva menja se funkcija katjon-hlor kotransportera. Usled povećanja funkcije NKCC1 (debela strelica) i smanjenja (gubitka) funkcije KCC2 (isprekidana strelica) Cl^- se akumulira u ćeliji. Ova promena anjonskog gradijenta dovodi do manje negativnog ekvilibrijumskog potencijala (E_{anjon} =-49 mV). Stoga će GABA izazvati depolarizujuću struju (izlazak Cl^- iz ćelije) kod životinje sa povredom nerva. Promena GABA-ergičke sinaptičke aktivnosti od inhibicije ka ekscitaciji dovodi do pojave bola.

nergičke receptore). Takođe, u brojnim autoimunim neurološkim oboljenjima nađena su autoantitela na proteine sa kojim kalijumovi kanali grade komplekse. Postavlja se pitanje da li imunomodulatori mogu da preveniraju ili otkone neuropatski bol. Njihova primena je logična kod multiple skleroze i *Guillain Barre* sindroma koji su primarno imunološka oboljenja, ali da li je opravdano primenjivati ih kada je primarno oštećen nerv, a imunski poremećaj je nastao sekundarno. Za sada ima malo kvalitetnih dokaza o efikasnosti primene imunomodulatora u tretmanu neuropatskog bola. Poznato je da se glukokortikoidi koriste epiduralno u lečenju radikularnog bola u leđima, mada su placebo-kontrolisane kliničke studije oskudne.

Intravenski imunoglobulini koriste se u tretmanu oboljenja koje karakteriše stvaranje autoantitela (npr. *Guillain Barre sindrom*). U toku su kliničke studije sa primenom intravenskih imunoglobulina u tretmanu CRPS.

Sve je veći broj otkrivenih citokina koji mogu biti ciljna mesta dejstva lekova u terapiji bola. Dosadašnja eksperimentalna istraživanja pokazala su povoljna imunomodulatorna dejstva nekoliko novih lekova. Antibiotik minociklin je pokazao antiinflamatorno dejstvo na mikrogliju u modelima neuropatskog bola. Propentofilin je metilksantin koji smanjuje aktivaciju mikroglije i stvaranje kiseoničnih radikala. Na metabolizam mikroglije deluje i metotreksat (inhibitor dihidrofolat reduktaze) i fluorocitrat (inhibitor ciklusa limunske kiseline). Blokatori $P2X_4$ i $P2X_7$ receptora, kao i inhibitor p38 mitogenom aktvirane protein kinaze (p38MAPK) koji inhibiše aktivaciju mikroglije pokazali su dobre preliminarne rezultate u istraživanjima na životinjama i ljudima.

Ciljanim dejstvom na imunski odgovor (npr. sintezu prostanglandina, faktor nekroze tumora-α, nervni faktor rasta, hemokine, neurotrofni faktor poreklom iz mozga, purinoceptore - P_2X_4 i dr.) može se smanjiti bol, ali pri tome treba voditi računa da se ne naruše reparativni i odbrambeni mehanizmi u kojima su takođe angažovane imunske ćelije i glija.

JONSKI KANALI

Voltažno-zavisni natrijumovi kanali (*voltage-gated sodium channels,* VGSCs)

Senzorni neuroni eksprimiraju nekoliko voltažno-zavisnih natrijumovih kanala koji imaju ulogu u stvaranju i sprovođenju akcionih potencijala. Ovi kanali odgovorni su i za senzitizaciju nervnih vlakana. Blokada voltažno-zavisnih natrijumovih kanala je glavni mehanizam analgetičkog dejstva lokalnih anestetika. Takođe, bar delimično je odgovorna za analgetička dejstva nekih antikonvulziva, tricikličnih antidepresiva i antiaritmika (meksiletin). Posebno su tri vrste kanala značajno eksprimirane u nociceptorima ($Na_v1.7$, $Na_v1.8$, i $Na_v1.9$), od čega su dve vrste jedinstvene za nociceptore: $Na_v1.8$ i $Na_v1.9$. Ako bi lokalni anestetici mogli selektivno

da blokiraju samo ove kanale, onda bi mogli da blokiraju samo bol, dok bi neškodljive senzacije ostale intaktne kao i motorne i autonomne funkcije (15). Svi trenutno raspoloživi blokatori voltažno-zavisnih natrijumovih kanala imaju mali terapijski indeks jer su neselektivni i deluju na natrijumove kanale u perifernom i centralnom nervnom sistemu i u kardiovaskularnom sistemu. Stoga su natrijumovi kanali, a posebno $Na_v1.8$ i $Na_v1.9$ koji su specifični za bol, atraktivno ciljno mesto dejstva novih lekova. Značajan broj jedinjenja koji su potencijalni blokatori natrijumovih kanala već se duže vreme ispituje.

Voltažno-zavisni $Na_v1.7$ kanali su senzitivni na tetrodotoksin (neurotoksin iz ribe fugu koji deluje kao kompetitivni inhibitor natrijumovih kanala). Nalaze se u većini nociceptora i simpatičkih eferentnih vlakana i gomilaju se na nervnim završecima. Tačna uloga ovih kanala u hroničnom neuropatskom bolu se još uvek ispituje. *Gain-of-function* mutacija gena za ove kanale izaziva različite kliničke sindrome (npr. eritromelalgija i paroksizmalni bolni poremećaj-*paroxysmal extreme pain disorder*, PEPD). Sa druge strane više od 10 različitih *loss-of-function* mutacija *SCN9A* gena koji kodiraju α subjedinicu $Na_v1.7$ natrijumovog kanala, vode ka kompletnom gubitku osetljivosti na bol i posledičnim teškim ozledama osoba sa ovim mutacijama.

Voltažno-zavisan $Na_v1.8$ kanal je tetrodotoksin–rezistentan. Specifično je eksprimiran u primarnim senzornim neuronima i prisutan je u većini nociceptora. Smanjena ekspresija ovih kanala i inhibicija njihove aktivnosti praćena je smanjenjem bihejvioralnih korelata bola kod životinja sa neuropatskim bolom. Blokatori selektivni za ovaj kanal (npr. A-803467) smanjuju ekspresiju Navl.8 i inhibišu njihovu aktivnost, što je udruženo sa smanjenim bihejvioralnim znacima neuropatskog bola kod životinja. Ove supstance smanjuju pojačano pražnjenje neurona i oslobađanje transmitera iz primarnih aferentnih nociceptora.

Voltažno-zavisan $Na_v1.9$ kanal je rezistentan na tetrodotoksin. Ekspresija ovih kanala je smanjena kod povređenog nerva u animalnim modelima neuropatskog bola. Međutim, za razliku od $Na_v1.8$ kanala, delecija gena za ovaj kanal ne menja ponašanje životinja u animalnim modelima neuropatskog bola.

Voltažno-zavisni kalcijumovi kanali (*voltage-gated calcium channels,* VGCCs)

Imaju važnu ulogu u modulaciji ekscitabilnosti neurona i oslobađanju transmitera iz nervnih završetaka.

Voltažno-zavisni kalcijumovi kanali N-tipa (neuralni)

Nalaze se presinaptički i omogućavaju influks kalcijuma u centralni završetak primarnih aferentnih nociceptora i oslobađanje neurotransmitera (glutamat, supstanca P i CGRP). Kod hroničnog bola veruje se da postoji povećana ekspresija ovih kanala ili je povećana frekvenca otvaranja kanala. Blokator ovih kanala, peptid iz otrova zmije, ω-konotoksin-GVIA, smanjuje povećanu aktivnost postsinaptičkih neurona u kičmenoj moždini, kao i bihejvioralne korelate bola kod životinja sa neuropatskim bolom usled povrede nerva. Njegov analog, ω-konotoksin-MVIIA, (**zikonotid**) primenjuje se spinalno u lečenju teškog bola refraktarnog na konvencionalne analgetike. Takođe, **opioidi** svoje dejstvo ispoljavaju jednim delom blokadom voltažno-zavisnih kalcijumovih kanala N-tipa. **Gabapentinoidi** (gabapentin i pregabalin) uglavnom se vezuju za $\alpha_2\delta_1$ podjedinicu presinaptičkih kalcijumovih kanala. Ova podjedinica važna je za migraciju voltažno-zavisnih kalcijumovih kanala ka membrane, što vodi povećanju njihove funkcije kod neuropatskog bola (ushodna regulacija kanala).

Voltažno-zavisni kalcijumovi kanali T-tipa (tranzitorni, niskog praga)

Zastupljeni su i u perifernom i u CNS-u, kao i u drugim tkivima. Važni su za repetitivno stvaranje akcionih potencijala u ćelijama sa ritmičnom aktivnošću kao što su srčane ćelije i neuroni. Na postsinaptičkim neuronima zadnjih rogova kičmene moždine deluju sinergistički sa neurokinin-1 (NK_1) receptorima u aktivaciji N-metil-*D*-aspartat (NMDA)/kalcijumov kanal kompleksa, što vodi ka centralnoj senzitizaciji. $Ca_V3.2$ je izoforma ovih kanala koja je eksprimirana u perifernim senzornim neuronima, zadnjim rogovima kičmene moždine i neuronima talamusa i ima ulogu u transmisiji nociceptivnih informacija u koži, mišićima i visceralnim organima. $Ca_V3.2$ kanali značajno doprinose razvoju neuropatskog bola nakon mehaničkog oštećenja perifernog nerva i kod periferne dijabetesne neuropatije. Nasuprot tome, eksperimentalni rezultati ukazuju da aktivacija $Ca_V3.1$ kanala u talamusu suprimira visceralni bol.

Blokada voltažno-zavisnih kalcijumovih kanala T-tipa izaziva dozno-zavisno smanjenje bihejvoralnih znakova neuropatskog bola, kao i elektrofizioloških znakova postsinaptičke senzitizacije u animalnim modelima bola sa oštećenjem nerava. Poznato je nekoliko neselektivnih blokatora kalcijumovih kanala od kojih su najpoznatiji **mibefradil** i **etosuksimid**. Zbog neselektivnosti (deluju i na kalcijumove kanale L-tipa, kao i druge kanale i enzime) ovi lekovi ispoljavaju značajna sistemska neželjena dejstva, pre svega na kardiovaskularnom sistemu. Novi potentni selektivni blokatori T-kanala pretkli-

nički se ispituju. Rezultati eksperimentalnih studija na pacovima pokazali su da potentni i selektivni blokatori $Ca_V3.2$ izoformi primenjeni lokalno mogu smanjiti akutan i hroničan bol sa minimalnim neželjenim dejstvima.

Kalijumovi kanali

Kalijumovi kanali regulišu ekscitabilnost neurona tako što otvaranje ovih kanala izaziva hiperpolarizaciju neurona i smanjenje ekscitabilnosti. Kalijumovi kanali su: voltažno-zavisni (*voltage-gated potassium channel*, Kv), ulazno ispravljački (*inwardly rectifying potassium channel*, K_{ir}), kalcijumom-aktivirani (*calcium-activated potassium channel*, K_{Ca}) kalijumovi kanali i kalijumovi kanali sa dve pore (*tandem pore domain potassium channel*, K_{2P}) (17).

Veliki broj receptora vezanih za G protein aktivira ulazno ispravljačke kalijumove kanale, uključujući A_1-adenozinske, α_2-adrenergičke, μ- δ- i κ-opioidne, $5\text{-}HT_{1A}$ serotoninske i somatostatinske receptore koji imaju ulogu u analgeziji. Njihova aktivacija dovodi do hiperpolarizacije membrane neurona.

K_{2P} široko su distribuirani u celom telu (mozak, pluća, srce, bubreg, arterije i nadbubreg). K_{2P} kanali kontrolišu membranski potencijal mirovanja i modulišu neuronalnu ekscitabilnost kontrolom bazalnog, odnosno pasivnog provođenja jona K^+ u miru. Aktivnost K_{2P} kanala regulišu različiti faktori kao što su membranski lipidi, pH, mehaničke sile i temperatura. Eksperimenti na miševima pokazuju da se K_{2P} suprostavljaju ekscitatornim efektima aktivacije TRP kanala, tako da zajedno ovi kanali podešavaju odgovor ćelija na stimuluse iz spoljne sredine (18). Postoji 6 familija K_{2P}: TWIK, TASK, TREK (TRAAK), TALK, THIK i TRESK. TRESK i TREK/TRAAK kanali su eksprimirani u ganglionima zadnjih korenova kičmene moždine. TRESK kanali imaju ulogu u modulaciji bola, budući da ih aktivira kalcineurin (protein-fosfataza za koju se vezuju kalmodulin i joni kalcijuma), a inhibitori kalcineurina izazivaju bol. Nedavno je otkriveno da mutacija gena za TRESK izaziva kompletni gubitak funkcije kanala, a kombinacija mutiranih podjedinca sa divljim tipom smanjuje funkcionalnost TRESK. Nađeno je da osobe sa familijarnom migrenom sa aurom eksprimiraju ove mutacije, što ukazuje na ulogu TRESK kanala u modulaciji bola. Nedavno je pokazano da bihejvioralni znaci inflamatornog bola su u korelaciji sa smanjenom ekspresijom iRNK za TASK u neuronima zadnjih korenova kičmene moždine. Potencijalna uloga K_{2P} kanala u nocicepciji intenzivno se ispituje i studije ukazuju da K_{2P} mogu biti važno mesto dejstva novih lekova u terapiji hroničnog bola.

Ukratko, lekovi u terapiji bola koji deluju na jonske kanala su: blokatori voltažno-zavisnih natrijumovih kanala (lokalni anestetici, triciklični antidepresivi, neki antikonvulzivi, meksiletin), blokatori voltažno-zavisnih kalcijumovih kanala N-tipa (zikonotid, opioidi, gabapentin, pregabalin), blokatori voltažno-zavisnih kalcijumovih kanala T-tipa (mibefradil i novi selektivni blokatori), otvarači kalijumovih kanala (opioidi, agonisti α_2- adrenergičkih receptora, adenozin, serotonin, somatostatin).

Mehanizmi nastanka neuropatskog bola nakon oštećenja perifernog nerva: ektopično stvaranje impulsa

Nakon lezije perifernog nerva, patološke promene u perifernim aksonima i spinalnim ganglionima koje mogu dovesti do pojave neuropatskog bola su: ektopično stvaranje impulsa u oštećenom perifernom nervu, abnormalna aktivnost u susednom aksonu koji nije oštećen, izmene u ekspresiji modulatornih receptora i regulaciji intracelularnog Ca^{2+} u primarnim aferentnim neuronima i neuroimunske interakcije koje dovode do izmenjene ili pojačane produkcije inflamatornih molekula, senzorno-simpatičko spajanje i promene u receptorskim signalima (19).

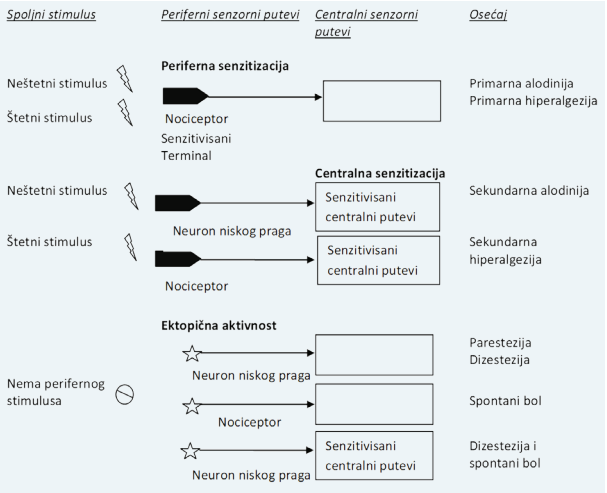
Spontana (ektopična) aktivnost primarnih aferentnih neurona česta je karakteristika neuropatskog bola i klinički se manifestuje pojavom spontanog bola. Može biti posledica direktnog oštećenja nerva ili izlaganja medijatorima inflamacije. Kod direktnog oštećenja neurona najčešće se razvija na mestu ozlede ili proksimalno (ganglion zadnjih korenova kičmene moždine). Presek aksona remeti normalan retrogradni tok neurotrofnih faktora (npr. neurotrofni faktor poreklom iz glije, *glial cell-derived neurotrophic factor,* GDNF, NGF i dr.) od periferije ka telu senzornog neurona u zadnjim korenovima kičmene moždine. Ektopična aktivnost stvara se uglavnom na mijelinskim nervnim vlaknima A tipa. Dovodi se u vezu sa promenama u ekspresiji gena za jonske kanale, premeštanju kanala iz citozola na membranu neurona i fosforilacijom kanala (npr. ushodna regulacija TRPV1, voltažno-zavisnih natrijumovih kanala $Na_V1.7$, kao i $Na_V1.3$ koji su normalno prisutni u embrionalnom i neonatalnom period). Promenom ekspresije gena i transportom proteina u razne delove neurona menja se fenotip neurona (slika 17.4). Nakon oštećenja perifernog nerva nekoliko hiljada gena je nishodno ili ushodno regulisano (20). Dolazi do nishodne regulacije voltažno-zavisnih kalijumovih kanala što dovodi do nestabilnosti membrane neurona. Retigabin, otvarač voltažno-zavisnih kalijumovih kanala, smanjio je hiperekscitabilnost senzornog neurona u animalnom modelu

neuropatskog bola. Nakon oštećenja nerava nađena je i nishodna regulacija kalijumovih kanala sa dve pore u ganglionu zadnjih korenova kičmene moždine, sa posledičnom depolarizacijom membrane neurona i povećanjem ekscitabilnosti.

U ektopičnu aktivnost uključeni su i kalcijumovi kanali. Nakon oštećenja perifernog nerva dolazi do ushodne regulacije $\alpha_2\delta_1$ subjedinica voltažno-zavisnih kalcijumovih kanala N tipa. Gabapentin smanjuje premeštanje ove subjedinice iz citozola na membranu neurona i smanjuje oslobađanje transmitera iz centralnih završetaka primarnih aferentnih neurona. Kao što je već rečeno, ektopičnoj aktivnosti, pored promena u ekspresiji gena, doprinosi i izmenjen transport proteina unutar neurona. Primer je akumulacija natrijumovih kanala na mestima ektopične aktivnosti. Treći proces koji doprinosi stvaranju ektopičnih impulsa je promena kinetike kanala i receptora. Dolazi do ektopične ekspresije termo-, mehano- i hemo-transdusera. Normalna telesna temperatura može započeti spontanu aktivnost nakon oštećenja nerva ako je prag za TRPV1 snižen ispod 38°C. Ektopičnu aktivnost mogu da pojačaju mehanički stimulus, promena temperature, noradrenalin iz simpatičkih vlakana i zapaljenski medijatori (TNF-α, IL-1β, bradikinin). Medijatori zapaljenja vrše fosforilaciju jonskih kanala i receptora čime se povećava njihova reaktivnost (slika 17.4).

Kada medijatori inflamacije senzitivišu i aktiviraju senzorne nervne završetke, onda je reč o zapaljenskom bolu, a kada aktiviraju ektopična pejsmejker mesta, reč je o neuropatskom bolu. Usporeno sprovođenje kroz demijelinizovan segment nerva i izmenjena kinetika kanala mogu dovesti do toga da depolarizacija traje duže od refraktarnog perioda susednog natrijumovog kanala što dovodi do antidromične propagacije akcionog potencijala, od proksimalnog ka distalnom kraju. Jedan akcioni potencijal koga stvori receptor koji je distalno postavljen može da pokrene niz visokofrekventnih impulsa ka kičmenoj moždini. Ektopična aktivnost u primarnim aferentnim neuronima ima važnu ulogu u započinjanju i održavanju centralne senzitizacije.

Mehanizam koji omogućava normalno nenociceptivnim (neštetnim, Aβ) signalima da se angažuju u nocicepciji (taktilna alodinija) može biti pre- i post-sinaptički (slika 17.6; 22). Prema presinaptičkom mehanizmu, aktivnost niskopragovnih Aβ vlakana (prenose neštetne mehaničke stimuluse) može indukovati unakrsnu depolarizaciju nociceptivnih aferentnih C terminala u zadnjim rogovima kičmene moždine preko kolateralnih akso-aksonskih sinapsi (Aβ ka C) ili interneurona. Postsinaptički mehanizam podrazumeva postsinaptičko smanjenje inhibitornog



Slika 17.6. Odnos između spoljnog stimulusa i senzornog odgovora. Zavisi od vrste stimulusa (štetni, neštetni) i vrste nervnih vlakana (nociceptivna, niskog praga) i da li postoji osetljivost perifernog ili centralnog nervnog sistema za pojačanje impulsa (senzitizacija) ili stvaranje ektopičnih impulsa (mod. prema ref. 22).

tonusa GABA-a/glicin-a u zadnjim rogovima kičmene moždine. U slučaju lezije Aβ vlakna dolazi do fenotipskih promena i povećane ekspresije neurotransmitera CGRP i supstance P u Aβ vlaknima.

Lezije distalno od gangliona zadnjih korenova kičmene moždine (Wallerian-ova degeneracija) razvijaju zapaljenje u delu aksona odvojenog od some i dolazi do abnormalne aktivnosti u graničnom intaktnom ganglionu dok u susednim vlaknima koja su pošteđena lezije dolazi do prekomerne ekspresije TRPV1, BDNF i iRNA za nociceptivne neurotransmitere (npr. CGRP). Dok su kanali u oštećenom nervu nishodno regulisani, neozleđena C vlakna koja dele deo puta sa lediranim aksonom razvijaju ektopičnu aktivnost, osetljivost na keteholamine, kao i ushodnu regulaciju (prekomernu ekspresiju) natrijumovih kanala. Dakle, produkti degradacije koji se stvaraju kod Wallerian-ove degeneracije menjaju karakteristike susednih neoštećenih C vlakana koja dele isti nerv (ili isti snop) sa oštećenim vlaknom. Efikasnost kapsaicina kod nekih slučajeva neuropatskog bola omogućena je upravo postojanjem ovih funkcionalnih promena u neoštećenim C vlaknima, jer kapsaicin ispoljava dejstvo samo na intaktnim nociceptorima.

Nakon oštećenja perifernog nerva, na presinaptičkom nervnom završetku registrovana je ushodna regulacija $\alpha_2\delta_1$ podjedinica kalcijumovih kanala i povećano oslobađanje glutamata. Moguće je da lezija nerva dovodi do nishodne regulacije presinaptičkih receptora koji smanjuju oslobađanje glutamata (opioidni, adenozinski A_1, $GABA_B$ i $GABA_A$ receptor). Pretpostavlja se da je nishodna regulacija presinaptičkog opioidnog receptora uzrok rezistencije na

opioide kod neuropatskog bola koji je nastao usled ektopične aktivnosti izazvane lezijom nerva.

U različitim modelima neuropatskog bola registrovana je povećana produkcija nervnog faktora rasta kako lokalno, tako i u spinalnom ganglionu. Njegovo povećano stvaranje indukuje da simpatički neuroni koji inervišu krvne sudove u spinalnim ganglonima stvaraju ogranke ka samim neuronima u ganglionu (senzorno-simpatičko spajanje). Osobađanje noradrenalina iz ovih ogranaka izaziva abnormalnu aktivnost polimodalnih nociceptora koji sami prekomerno eksprimiraju α-adrenergičke receptore. Ovim mehanizmom objašnjava se simpatikusom-održavani bol (v. kompleksni regionalni bolni sindrom).

Ektopičnu aktivnost smanjuju lokalni anestetici (lidokain), antikonvulzivi (karbamazepin, fenitoin, lamotrigin, gabapentin), antidepresivi (triciklični antidepresivi) i antiaritmici (meksiletin). Svi oni su stabilizatori membrane, tj. smanjuju membransku ekscitabilnost i suprimiraju ektopičnu aktivnost. Ektopičnu aktivnost tokođe mogu da smanje otvarači kalijumovih kanala, kao i lekovi koji sprečavaju ili smanjuju perifernu senzitizaciju (npr. antitela na TNF-α, NSAIL, antagonisti TRP kanala).

TRANSMISIJA (PRENOS I MODULACIJA) KROZ SINAPSE

Zadnji rogovi kičmene moždine organizovani su u lamine koje primaju informacije od različitih vrsta nervnih vlakana i imaju raziičite funkcije. Spoljne lamine, lamina I, i spoljni deo lamine II, koje zajedno čine *substantia gelatinosa* (SG), primaju signale od Aδ nociceptora i peptidergičkih C nociceptora. Nepeptidergička C vlakna završavaju se na interneuronima unutrašnjeg dela lamina II. Dublje lamine, III do V primaju signale od Aβ vlakana koji nomalno prenose senzorne neštetne signale. Lamina V takođe prima informacije od Aδ nociceptora. Od lamina I i V polazi većina projekcionih neurona ka supraspinalnim regijama kao što su talamus, parabrahijalni nukleus i amigdala koji šalju nociceptivne signale u više kortikalne centre.

Prenos signala sa nociceptora na neurone zadnjih rogova kičmene moždine vrši se direktno preko monosinapsi ili preko multiplih interneurona, od kojih su neki ekscitatorni, a neki inhibitorni. Prenošenje u centralni nervni sistem informacija koje govore o početku, dužini trajanja, intenzitetu i lokalizaciji perifernih štetnih stimulusa nastaje brzom sinaptičkom aktivacijom neurona kičmene moždine. Za nastanak akcionih potencijala neurona zadnjih rogova kičmene moždine odgovorni su glutaminergički ekscitatorni postsinaptički potencijali (EPSP). Međutim, većina signala koji uđu u kičmenu moždinu ne izaziva akcione potencijale već su uključeni u lokalnu obradu, podešavanje, modulaciju i kontrolu prenosa senzornih signala.

Obrada senzornih signala je pod kontrolom lokalnih krugova unutar segmenata kičmene moždine, kao i descendentnih toničkih i fazičnih inhibitornih i facilitatornih uticaja poreklom iz mozga. Inhibitorni mehanizmi su dovoljno jaki da mogu da suzbiju nocicepciju, odnosno zaustave transfer senzornih stimulusa u koru mozga gde se vrši percepcija bola. Ova inhibicija je karakteristična za situacije borbe ili bekstva; reakcija na opasnost prednjači u odnosu na bol, čak i kad su u pitaju teške povrede. Inhibicija se može aktivirati i na druge kompleksne načine (placebo analgezija, akupunktura ili osteopatija). Kontrairitansi (npr. mentol, ulje eukaliptusa, kapsaicin) i aferentna transmisija niskog praga (transkutana električna stimulacija nerava ili stimulacija dorzalnih kolumni kičmene moždine) takođe aktiviraju inhibitorne mehanizme, ali je efikasnost generalno mala i kratko traje. Veći uspeh postiže se farmakološkom aktivacijom inhibitornih kola, a posebno primenom agonista μ opioidnih receptora.

Normalno postoji ravnoteža ekscitatornih i inhibitornih procesa u zadnjim rogovima kičmene moždine, ali kod patološkog bola izlazni nociceptivni signali su pojačani**.** Kao što je već rečeno, za pojačanu nociceptivnu aktivnost tj. plastičnost u značajnoj meri odgovorne su interakcije između neurona i neneuronskih ćelija, pogotovo mikroglije i imunskih ćelija.

Dva glavna mehanizma odgovorna za pojačanje nociceptivnih signala su: (1) pojačanje ekscitatorne sinaptičke transmisije preko glutamatnih NMDA receptora i (2) supresija inhibitornih mehanizama. Neuroni zadnjih rogova kičmene moždine su istovremeno pod inhibitornim pre- ili postsinaptičkim uticajima (slika 17.1). Centralni završeci nociceptora sadrže presinaptičke receptore koji mogu da izmene oslobađanje transmitera. To su glavna mesta dejstva opioida, kanabinoida (CB_1 receptor), agonista α_2 adrenergičkih receptora, liganada receptora za gama-aminobuternu kiselinu i antikonvulziva gabapentina (deluje na $\alpha_2\delta_1$ podjedinicu voltažno-zavisnog kacijumovog kanala) i oni smanjuju oslobađanje neurotransmitera. Glavnu postsinaptičku inhibiciju vrše GABA i/ili glicin, oslobođeni iz interneurona zadnjih rogova kičmene moždine koji su i sami aktivirani signalima iz primarnih aferentnih neurona ili iz descendentnih neurona. GABA i glicin stvaraju brze inhibitorne postsinaptičke potencijale (IPSP) preko $GABA_A$ receptora, odnosno receptora za glicin. Ovi receptori su ligand-zavisni kanali za Cl^- čije otvaranje izaziva hiperpolarizaciju membrane postsinaptičkog

neurona. Postsinaptičku inhibiciju može izazvati i aktivacija metabotropnih receptora tj. receptora vezanih za G-protein, kao što su: $GABA_B$, adenozinski A_1, α_2 adrenergički i opioidni receptori, koji takođe izazivaju postsinaptičku hiperpolarizaciju membrane neurona aktivacijom K^+ kanala.

Brza sinaptička ekscitatorna transmisija odigrava se posredstvom glutamata koji se oslobađa iz centralnog završetka nociceptora i deluje na ligandom-kontrolisane jonske kanale (jonotropni glutamatni receptori) na postsinaptičkoj membrani centralnog neurona. Jonotropni glutamatni receptori dobili su imena po agonistima koji se vezuju za njih sa visokom specifičnošću: NMDA (N-metil-D-aspartatna kiselina), AMPA (α-amino-3-hidroksil-5-metil-4-izoksazol-propionska kiselina) i kainatna kiselina (kainatni receptor). To su katjonski kanali koji omogućavaju ulazak pozitivno naelektrisanim jonima kao što su Na^+ i Ca^{2+} u postsinaptičku ćeliju izazivajući EPSP, odnosno depolarizaciju postsinaptičke membrane i povećanje ekscitabilnosti postsinaptičkog neurona. Pri niskoj frekvenciji pražnjenja primarni aferentni neuroni uglavnom oslobađaju glutamat. EPSP izazvani akcionim potencijalima niske frekvence u primarnim aferentnim neuronima nastaju uglavnom aktivacijom AMPA i kainatnih glutamatnih receptora. Dakle, veliki deo sinaptičke transmisije na primarnim aferentnim sinapsama odigrava se preko kalcijum-permeabilnih AMPA receptora, što omogućava njihovo učešće u sinaptičkoj plastičnosti. Pod normalnim uslovima NMDA receptori, takođe lokalizovani na ekscitatornim primarnim aferentnim sinapsama i koji imaju ključnu ulogu u neuroplastičnosti malo doprinose postsinaptičkom odgovoru na niskofrekventne presinaptičke akcione potencijale. To je zato jer postoji tonička inhibicija protoka jona kroz jonski kanal NMDA receptora usled voltažno-zavisne blokade ekstracelularnim Mg^{2+} pri membranskom potencijalu mirovanja, i zato što je aktivnost NMDA receptora sama po sebi nishodno regulisana pomeranjem regulatornog sistema kinaze/fosfataze ka defosforilaciji. Što je intenzivnija periferna noksa, veća je frekvencija i dužina trajanja akcionog potencijala u nociceptorima. Intenzivni štetni stimulusi izazivaju akcione potencijale visoke frekvencije koji oslobađaju pored glutamata i neuropeptide, kao što su supstanca P, CGRP i BDNF. Neuropeptidi deluju na receptore vezane za G-protein i izazivaju znatno sporije protrahovane sinaptičke struje (spori EPSP) nego što to čini glutamat, dok je BDNF neuromodulator i modifikuje ekscitabilnost membrane. Neuropeptidima-posredovani spori EPSP traju duže i olakšavaju vremensku sumaciju brzih EPSP sa kumulativnom depolarizacijom neurona zadnjih rogova, porastom koncentracije intracelularnog Ca^{2+} i aktivacijom NMDA receptora. Dakle, prvo se aktiviraju AMPA receptori i ako je dovoljno AMPA receptora aktivirano dolazi do parcijalne depolarizacije membrane sa promenom vrednosti membranskog potencijala na manje od –35 mV. Nastala depolarizacija uklanja Mg^{2+} iz jonskog kanala NMDA receptora i omogućava ulazak Ca^{2+} u ćeliju. Joni Ca^{2+} su važni katjoni u nervnom sistemu i regulišu ekspresiju gena. Započinju kaskadne reakcije koje vode ka povećanju broja i aktivnosti postsinaptičkih AMPA receptora. Prema tome aktivnost NMDA receptora zavisi i od voltaže i od liganda. Aktivacija NMDA receptora prevenira se primenom blokatora NMDA receptora (npr. ketamin).

Jedan oblik plastičnosti zavisne od aktivnosti je pojačano stvaranje akcionih potencijala u neuronima zadnjih rogova kičmene moždine tokom niza uzastopnih nociceptivnih stimulusa na periferiji i ovaj fenomen naziva se **"wind-up".** Predstavlja **akutni oblik amplifikacije bola nastao usled uzastopnog izlaganja štetnom stimulusu**. Na primer, odgovoran je za pojačan osećaj bola tokom ponavljane stimulacije kože štetnom toplotom. Sumacija nociceptivnih impulsa koja vodi ka "wind-up" fenomenu reverzibilna je i prolazi posle par sekundi od prekida signala iz nociceptora bez dugotrajnih posledica. Dakle "wind-up"je pojačanje ekscitatorne transmisije koje brzo nastaje i reverzibilno je.

Centralna senzitizacija predstavlja pojačanje funkcije neurona u nociceptivnim putevima izazvano povećanjem membranske ekscitabilnosti i sinaptičke efikasnosti, kao i smanjenom inhibicijom i predstavlja oblik plastičnosti somatosenzornog nervnog sistema nastao kao odgovor na aktivnost, zapaljenje i oštećenje nerva. Centralna senzitizacija odgovorna je za vremensku, prostornu sumaciju i sniženje praga osetljivosti na štetne stimuluse i predstavlja doprinos centralnog nervnog sistema preosetljivosti na bol.

Pod centralnom senzitizacijom obično se misli na sinaptičku plastičnost u zadnjim rogovima kičmene moždine, ali sinaptička plastičnost moguća je i u višim centrima mozga kao što su moždano stablo/talamus, pa čak i moždana kora.

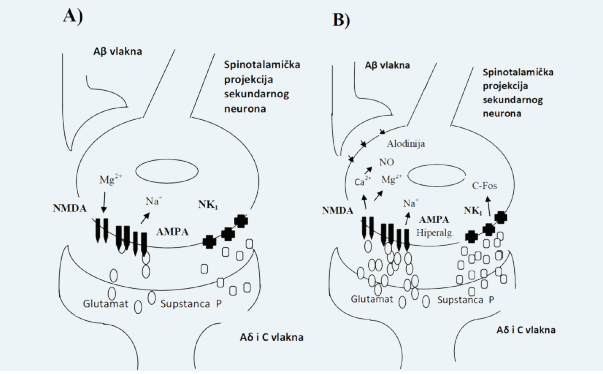
Jedan oblik plastičnosti je heterosinaptička plastičnost koja traje duže od inicijalnog stimulusa nekoliko desetina minuta (klasična centralna senzitizacija), a drugi je homosinaptička plastičnost tj. dugotrajna potencijacija (*long term potentiation*, LTP) koja traje *in vitro* satima, a *in vivo* mesecima. LTP je perzistentno pojačanje sinapse nakon visokofrekventne stimulacije hemijske sinapse. LTP je prvo opisana u hipokampusu kao sinaptički model

učenja i memorije. Snažni i ponovljeni nociceptivni stimulusi su preduslov za razvoj LTP i sugeriše se da LTP mogu biti jedan od mehanizama pretvaranja akutnog u hronični bol. Dok je homosinaptička potencijacija prisutna u intaktnom nervnom sistemu, heterosinaptička senzitizacija podrazumeva abnormalnu stečenu sposobnost Aβ mehanoceptora da izazovu centralni nociceptivni odgovor u zadnjim rogovima kičmene moždine i time izazovu taktilnu alodiniju (21). Kod heterosinaptičke senzitizacije, nakon senzitizacije sa početnim stimulusom, čak subpragovni stimulusi biće dovoljni da aktiviraju zadnje rogove kičmene moždine i sinapse koje nisu bile aktivirane početnim stimulusom biće pojačane što govori da je potencijacija heterosinaptička. Heterosinaptička potencijacija u nociceptivnim neuronima dorzalnih rogova kičmene moždine nastaje usled regrutovanja prethodno subpragovnih nenociceptivnih aferentnih signala usled pojačane reaktivnosti zadnjih rogova kičmene moždine (tj. povećanje broja akcionih potencijala izazvanih subpragovnim stimulusom), kao i proširenja kutanog ili dubokog receptivnog polja.

Centralna senzitizacija nije karakteristična samo za neuropatski bol, već se javlja i kod inflamatornog bola, sa tim da kod inflamatornog bola može da iščezne nakon otklanjanja primarnog uzroka bola, a kod neuropatskog je perzistentna.

Nakon zapaljenske lezije kože javljaju se dva fenomena: **primarna hiperalgezija** na mehanotermičke stimuluse na nivou lezije i **sekundarna hiperalgezija** na mehaničke stimuluse van lezije (slika 17.6). Oba tipa hiperalgezije zavise od inicijalnog pojačanog priliva nociceptivnih signala sa periferije i mogu se otkloniti lokalnim anestetikom. Dok primarna hiperalgezija zavisi od hiperekscitabilnosti C vlakana, kod sekundarne hiperalgezije nema promene odgovora perifernih C vlakana, već se otklanja selektivnom blokadom neurona niskog praga (Aβ vlakana), što ukazuje da zavisi od senzitizacije centralnog neurona.

Centralna senzitizacija obuhvata pre- i postsinaptičke mehanizme (slika 17.7). Čest uzrok centralne senzitizacije je ektopična aktivnost u primarnim aferentnim neuronima. Kao što je prethodno rečeno, oštećena aferentna vlakna mogu izmeniti ekspresiju neurotransmitera. Na primer, Aβ vlakna niskog praga eksprimiraju i oslobađaju supstancu P i CGRP. Postsinaptički mehanizmi sinaptičke plastičnosti uključuju brojne ligand-receptor interakcije u kojima učestvuju NMDA, AMPA i metabotropni glutamatni receptori; supstanca P i njen receptor neurokinin-1 (NK_1); BDNF i njegov receptor tirozin kinaza B (trkB); i efrin B (*ephrin* B) i njegov receptor EphBR.



Slika 17.7. Centralna senzitizacija (mod. prema ref. 20).

A) Akutna aktivnost primarnih aferentnih neurona dovodi do oslobađanja glutamata, supstance P [i CGRP], koji će aktivirati AMPA i NK_1 receptore. B) Produžena aktivnost aktiviraće NMDA receptore, dovesti do senzitizacije neurona kičmene moždine i povećati frekvencu pražnjenja sa nociceptivnim (hiperalgezija) i nenociceptivnim (alodinija) stimulusima. Ovaj fenomen je generalno prolazan, ali može trajati i duži vremenski period i jedan je od pretpostavljenih mehanizama pretvaranja akutnog u hronični bol. CGRP= peptid poreklom od gena za kalcitonin; AMPA=α-amino-3-hidroksil-5-metil-4-izoksazol-propionska kiselina; NMDA= N-metil-*D*-aspartat, NK_1 receptor=neurokinin-1 receptor (receptor za supstancu P).

Dve glavne grupe mehanizama koji doprinose pojačanoj sinaptičkoj efikasnosti su: (1) posttranslacioni procesi jonskih kanala/receptora ili pridruženih regulatornih proteina čime se menjaju njihove funkcionalne karakteristike i (2) ekspresija i premeštanje na membranu jonskih kanala/receptora u primarnim senzornim neuronima i neuronima zadnjih rogova kičmene moždine. Postsinaptički porast koncentracije kalcijuma ima ključnu ulogu u događajima i aktivira niz puteva koji posredstvom sekundarnih glasnika menjaju aktivnost, ekspresiju i premeštanje iz citoplazme na membranu efektornih molekula. To su kalmodulin-zavisna protein kinaza II (CaMKII), protein kinaza C (PKC), protein kinaza A (PKA), nereceptorska tirozin kinaza (*proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src, proto-oncogene c-Sr*), ekstracelularnim signalima regulisane kinaze (*extracellular signal-regulated kinases*, ERK) i transkripcioni faktor koji stimuliše transkripciju nakon vezivanja za DNK cAMP *response element* (*cyclic AMP-responsive element-binding protein - CREB*). Nakon oštećenja nerva povećana je ekspresija i oslobađanje citokina kao što su TNF, IL-1 i IL-6, koji mogu da menjaju pre- i post-sinaptičku funkciju. Postoje kontroverze da li nakon oštećenja perifernog nerva dolazi do gubitka inhibitornih neurona. Pokazano je da parcijalno oštećenje nerva smanjuje GABA-om posredovane inhibitorne postsinaptičke

struje u zadnjim rogovima. Već je rečeno da BDNF oslobođen iz mikroglije smanjuje inhibitorni efekt GABA-e. Ove lokalne promene praćene su smanjenom descendentnom kontrolom sinaptičke funkcije u zadnjim rogovima kičmene moždine od strane moždanog stabla. Takođe, pokazano je da lezija perifernog nerva može dovesti do nishodne regulacije presinaptičkih receptora koji smanjuju oslobađanje glutamata (opioidni, adenozinski A_1, $GABA_B$ i $GABA_A$ receptor) kao i ushodne regulacija $\alpha_2\delta_1$ subjedinica voltažno-zavisnih kalcijumovih kanala N tipa koje povećavaju oslobađanje glutamata.

Zbog reaktivnosti na subpragovne stimuluse nociceptivni neuroni zadnjih rogova kičmene moždine aktiviraju se kao odgovor na stimuluse iz okolnih perifernih regiona čime se širi senzitivnost van mesta oštećenja tj. nastaje sekundarna hiperalgezija (stimulusi van mesta oštećenja izazivaju bol; slika 17.6).

Periferni mehanizmi koji dovode do centralne senzitizacije su ektopična aktivnost oštećenih vlakana i abnormalna hiperekscitabilnost neoštećenih susednih vlakana i C vlakana klasifikovanih kao nema ili mehano-nesenzitivna vlakna. Štaviše, unakrsna depolarizacija C vlakana i fenotipske promene koje čine da Aβ vlakna eksprimiraju nociceptivne neurotransmitere obezbeđuju mehanizme gde neuroni drugog reda (neuroni zadnjih rogova kičmene moždine) mogu biti aktivirani stimulacijom nenociceptivnih aferentnih vlakana. Pored toga nishodna regulacija opioidnih i neopioidnih presinaptičkih inhibitornih receptora ima tendenciju da poveća signale u zadnjim rogovima kičmene moždine.

Spinalni mehanizmi koji doprinose centralnoj senzitizaciji su: 1) promene u konekciji terminala nenociceptivnih Aβ vlakana, 2) promene senzitivnosti postsinaptičkih receptora, 3) smanjenje spinalne inhibicije i selektivan gubitak neurona, 4) inflamacija, citokini i glija (22).

Promene u konekciji terminala nenociceptivnih Aβ vlakana

Ekscesivna produkcija nervnih faktora rasta i drugih neuroaktivnih supstanci izaziva stvaranje aksonskih kolaterala Aβ vlakana koja stvaraju sinaptičke kontakte u slojevima zadnjih rogova kičmene moždine (lamina I) koja primaju C vlakna. Aktivacija Aβ vlakna će izazvati odgovor u nociceptivnim neuronima drugog reda što se manifestuje kao taktilna alodinija. Druga varijanta hipoteze pogrešnog spajanja vlakana pretpostavlja stvaranje lokalnih krugova u kičmenoj moždini između spoljnih i srednjih lamina koji se demaskiraju nakon gubitka inhibicije sa GABA/glicin-om.

Promene senzitivnosti postsinaptičkih receptora

Oštećenje perifernog nerva dovodi do promene senzitivnosti postsinaptičkih receptora. Centralna nociceptivna transmisija se odigrava posredstvom AMPA/kainat receptora (depolarizacija membrane) i NMDA receptora (ulazak kalcijuma). Prekomerno povećanje nociceptivnih signala dovodi do povećanja AMPA receptora i facilitacije centralnih glutaminergičkih sinapsi i povećanje iRNK koja kodira AMPA i NMDA receptore. Prekomerna ekspresija AMPA receptora vremenski se podudara sa mehaničkom hiperalgezijom. Centralna senzitizacija zavisi od hipersenzitivnosti glutamatnih receptora i može se blokirati sa antagonistima NMDA receptora. Ketamin ne smanjuje osećaj paljenja neposredno naekon primene kapsaicina (ne deluje na aktivaciju TRPV1), ali značajno smanjuje mehaničku i termičku hiperalgeziju koje nastaju nakon toga.

Neglutaminergički postsinaptički receptori relevantni za neuropatski bol su receptori za supstancu P i CGRP. NK_1 je G protein- spregnuti receptor koji se nalazi u centralnom i perifernom nervnom sistemu. Postsinaptički je lociran skoro isključivo u spoljnim slojevima zadnjih rogova kičmene moždine (lamina I) i to većinom na nociceptivnim aferentnim vlaknima. Nakon vezivanja supstance P za NK_1 receptor, receptor podleže brzoj internalizaciji, a zatim se isto brzo vraća na plazma membranu. Za razliku od glutamata, supstanca P oslobađa se samo kod veoma jakih nociceptivnih stimulusa. Povreda nerva povećava ekspresiju NK_1 receptora u zadnjim rogovima i postoji korelacija između povećane ekspresije i vremena termičke hiperalgezije i alodinije. Supstanca P i glutamat se sintetišu u istim nociceptivnim centralnim nervnim završecima i verovatno je da dolazi do interakcija između njihovih receptora. Spora depolarizacija sa supstancom P može da otvori NMDA kanal i prekomerna ekscitacija zadnjih korenova kičmene moždine može da dovede do prekomerne ekspresije i NK_1 i NMDA receptora (preko ERK 1/2). Ova prekomerna ekspresija će dalje biti potencirana nishodnom regulacijom pre- i post-sinaptičkih opioidnih receptora.

Selektivna ablacija neurona lamine I koji eksprimiraju NK_1 receptor, putem spinalne primene supstance P konjugovane sa saporinom (SP-SAP), nije izmenila normalni nociceptivni odgovor na akutne štetne stimuluse, ali je smanjila bihejvioralne i elektrofiziološke znake za povećanu senzitivnost na bol kod animalnih modela inflamatornog i neuropatskog bola. Preveniranje aktivnosti ascendentnih nociceptivnih signala putem lezije NK1 neurona u spoljnim laminama rezultuje gubitkom descendentne facilitacije bola,

što vrši reverziju znakova povećanog bola. Ovaj nalaz upućuje na važnost spinalno-supraspinalnih neuronskih krugova za održavanje hroničnog bola.

Sama blokada NK_1 receptora nije dovoljna da blokira akutni i hronični bol. Stoga antagonisti NK_1 receptora nemaju za sada klinički značajne efekte na bol. Oni poseduju jedinstvena antidepresivna, anksiolitička i antiemetička svojstva. U kliničkoj je primeni aprepitant (antagonist supstance P) kao antiemetik.

Kao i supstanca P, CGRP se oslobađa iz peptidergičkih primarnih aferentnih nociceptora u zadnjim rogovima kičmene moždine. Oslobađanje CGRP povećano je u uslovima inflamacije i oštećenja nerava, dok manipulacije koje smanjuju bol, takođe smanjuju oslobađanje CGRP. Oslobađanje CGRP iz trigeminalnog neurona smatra se važnim za nastanak bola kod migrene. Pokazano je da su antagonisti CGRP efikasni u tretmanu bola kod migrene.

Smanjenje spinalne inhibicije i selektivan gubitak neurona

GABA je glavni inhibitorni neurotransmiter u CNS-u, kao i u kičmenoj moždini u lamina I i II. Receptori za glicin i GABA-u su kolokalizovani u zadnjim rogovima kičmene moždine. Gabergička i glicinergička inhibicija u zadnjim rogovima kičmene moždine snažno suprimiraju polisinaptički priliv impulsa iz primarnih aferentnih neurona u laminu I tako da se neuroni lamine I aktiviraju uglavnom iz primarnih aferentnih nociceptora. Farmakološka blokada $GABA_A$ receptora i receptora za glicin ili blokada KCC2 demaskira polisinaptičku ekscitatornu transmisiju koja uglavnom dolazi iz nenociceptivnih primarnih aferentnih neurona menjajući funkcionalni fenotip lamine I neurona od samo nociceptivnog u nociceptivni/nenociceptivni.

Smanjena GABA-om posredovana inhibicija doprinosi neuropatskom bolu. Nakon oštećenja nerva registruje se smanjen GABA-om posredovan postsinaptički inhibitorni potencijal i povećava se eksitabilnost nervnih vlakana i oslobađanje ekscitatornog neurotransmitera i neuropeptida u sinapsu što dovodi do ekscitotoksičnosti i smrti nerva. Za smrt je odgovoran azot monoksid (NO) i porast intracelularne koncentracije Ca^{2+}. Iako BDNF ima jak uticaj na sinaptičku plastičnost i povećava oslobađanje glutamata i GABA, pokazano je da BDNF ispoljava i neuroprotektivno dejstvo i sprečava apoptozu (22).

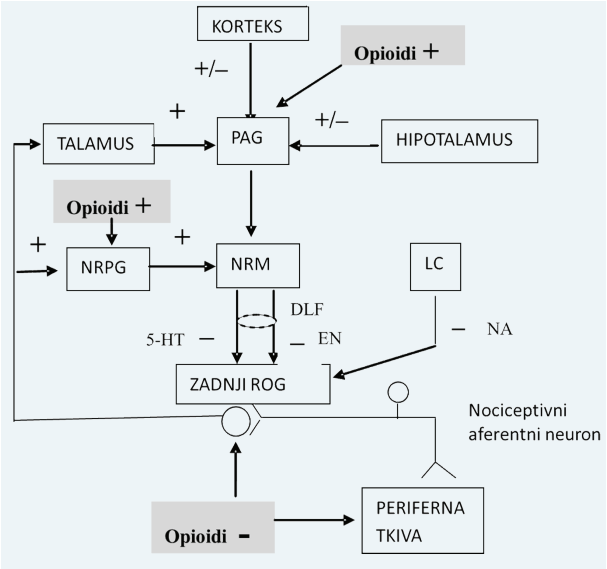
Sinaptičku transmisiju-plastičnost smanjuju blokatori kalcijumovih kanala (gabapentinoidi, zikonotid), blokatori natrijumovih kanala (okskarbazepin, lamotrigin), antagonisti NMDA receptora, opioidi, agonisti α_2-adrenergičkih receptora, COX-2 inhibitori, antitela na TNF-α.

DESCENDENTNI PUTEVI MODULACIJE BOLA

Projekcije neurona zadnjih rogova kičmene moždine u moždano stablo i talamus aktiviraju descendentne petlje koje se projektuju nazad ka zadnjim rogovima čime se moduliše spinalna nociceptivna transmisija. Ovi descendentni putevi polaze od prednjeg cinguluma (*anterior cingulate gyrus*), amigdala i hipotalamusa i preko jedara moždanog stabla u periakveduktalnoj sivoj masi i rostroventralnoj meduli pružaju se do kičmene moždine. Descendentna modulacija može biti pozitivna (npr. pojačava nocicepciju) ili negativna (npr. inhibiše nocicepciju). Descendentna inhibicija bola vrši se uglavnom posredstvom enkefalina, 5-hidroksi-triptamina (5-HT, serotonin) i noradrenalina (NA) (slika 8; 23). Descendentni serotonergički i noradrenergički putevi od donjeg dela moždanog stabla kroz dorzolaterani funikulus do zadnjih rogova kičmene moždine smatraju se glavnim mestom delovanja tricikličnih antidepresiva i takođe, delom su odgovorni za efekte periferne i spinalne neurostimulacije. Serotoniski receptori mogu biti pro- ($5\text{-}HT_3$) i antinociceptivni ($5\text{-}HT_1$/$5\text{-}HT_2$), dok su svi centralni noradrenergički receptori antinociceptivni čime se objašnjava superiornost inhibitora preuzimanja serotonina i noradrenalina u odnosu na selektivne inhibitore preuzimanja serotonina.

Brojni literaturni podaci ukazuju da neke od ovih petlji koje obuhvataju moždano stablo učestvuju u nastanku neuropatskog bola. Tako je pokazano da je jednom započetoj i održavanoj centralnoj senzitizaciji u zadnjim rogovima kičmene moždine potreban doprinos descendentne facilitacije iz moždanog stabla, a posebno iz ventrolateralne medule i da u ovim descendentnim putevima glavni neurotransmiter je serotonin koji deluje preko $5\text{-}HT_3$ receptora (23). Descendentni putevi modulacije bola u direktnoj su vezi sa višim kortikalnim i subkortikalnim centrima koji su odgovorni za emotivne, motivacione i kognitivne procese, što čini mehanističku osnovu za objašnjenje kako egzogeni faktori mogu uticati na nastanak hroničnog bola.

Nakon oštećenja perifernog nerava dolazi do promena i u descendentnim putevima kontrole bola. Tonička noradrenergička inhibicija koja se odvija preko α_2-adrenergičkih receptora smanjuje se, dok neto efekt descendentnog serotonergičkog priliva menja se od inhibicije ka facilitaciji. Nakon oštećenja perifernog nerva primarni aferentni neuroni smanjuju ekspresiju μ opioidnih receptora i zadnji rogovi kičmene moždine su manje osetljivi na inhibiciju agonistima μ receptora. Pored toga, nekoliko različitih mehanizama doprinosi gubit-



Slika 17.8. Descendentni putevi modulacije bola. Prikazana su glavna mesta delovanja opioida na transmisiju bola (mod. prema ref. 23). PAG= *periaqueductal grey matter* (periakveduktalna siva masa srednjeg mozga); NRPG= *nucleus reticularis paragigantocellularis*; NRM= *nucleus raphe magnus*; LC=*locus ceruleus*; 5-HT=5-hidroksi-triptamin; EN=enkefalin; DLF=dorzolateralni funikulus; NA=noradrenalin

ku pre- i postsinaptičke GABAergičke inhibicije u kičmenoj moždini. U nociceptivnim neuronima lamina I transmembranski gradijent za jone hlora menja se nakon oštećenja nerva tako da aktivacija $GABA_A$ receptora ne izaziva hiperpolarizaciju, već dovodi do depolarizacije izazivajući paradoksalnu ekscitaciju i spontanu aktivnost. BDNF oslobođen iz aktivne mikroglije izaziva nishodnu regulaciju kalijum hlor kotransportera. Nezavisno od toga, inhibicija u superficijalnim delovima zadnjih rogova kičmene moždine je kompromitovana gubitkom GABAergičkih interneurona, čime se smanjuju GABAergičke inhibitorne postsinaptičke struje izazvane stimulacijom aferentnih vlakana. Gubitak spinalnih inhibitornih interneurona može doprineti održavanju neuropatskog bola. Uprkos značajnoj GABAergičkoj dezinhibiciji, kod neuropatskog bola modulatori $GABA_A$ receptora kao što su benzodiazepini ili agonisti $GABA_B$ receptora retko se korste u tretmanu neuropatskog bola jer imaju malu terapijsku širinu. Ovi lekovi u dozama koje bi odgovarale tretmanu neuropatskog bola izazivaju značajnu sedaciju i poremećaj motorike.

Descendentni opioidergički putevi modulacije bola

Opioidi snažno deluju na descendentne moždane puteve koji imaju fiziološku ulogu u modulaciji bolnih signala (kontrolišu transmisiju u dorzalnim rogovima kičmene moždine). Glavna mesta delovanja opioida su periakveduktalna siva masa srednjeg mozga (PAG), *nucleus reticularis paragigantocellularis* (NRPG) i rostroventralna medula (RVM) sa *nucleus raphe magnus* (NRM).

Opioidi aktiviraju descendentne puteve tako što vrše inhibiciju inhibitornih interneurona (gabergički neuroni) koji su sa njima u vezi.

Descendentni serotonergički putevi modulacije bola

Rostroventralna medula sa *nucleus raphe magnus* (NRM) bogata je serotonergičkim neuronima sa spinopetalnim projekcijama. Stimulacija PAG ili RVM izaziva oslobađanje serotonina u spinalnoj moždini i sličan efekt dobija se sa spinalno primenjenim agonistima serotonergičkih (5-HT) receptora. Pokazano je da aktivacija spinalnih 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, i 5-HT_7 receptora inhibiše nocicepciju. S druge strane aktivacija 5-HT_{2A} i 5-HT_3 receptora olakšava nocicepciju. Antagonisti 5-HT_7 receptora blokiraju antinociceptivne efekte morfina datog u RVM, dok antagonisti 5-HT_3 receptora blokiraju hiperalgeziju izazvanu primenom holecistokinina (CCK) u RVM. Pokazano je da ovi putevi imaju ulogu i u nastanku tolerancije na opioide, kao i u nastanku hipersenzitivnosti na bol u sklopu apstinencijalnog sindroma (23).

Descendentni noradrenergički putevi modulacije bola

Slično 5-hidroksi-triptaminu, noradrenalin se oslobađa u cerebrospinalnoj tečnosti tokom antinocicepcije izazvane električnom stimulacijom PAG ili RVM. Antinocicepcija nastala stimulacijom PAG ili RVM blokira se spinalnim davanjem antagoniste α-adrenergičkih receptora, što ukazuje na ulogu noradrenalina u descendentnoj inhibiciji bola. Iako PAG i RVM nemaju noradrenergičke neurone, u vezi su sa strukturama koje su bogate sa ovim neuronima - A5, A6 (*locus ceruleus*) i A7(*Kolliker-Fuse*) jedra i oni doprinose antinocicepciji.

Od *locus ceruleusa* i A7 jedra polaze noradrenergičke projekcije do superficijalnih lamina zadnjih rogova kičmene moždine i inhibišu nociceptivne neurone preko α_2-adrenergičkih receptora koji se nalaze na centralnim završecima primarnih aferentnih neurona i neuronima drugog reda. Aktivacija spinalnih α_2-adrenergičkih receptora ispoljava jak antinociceptivni efekt (klonidin, deksmedetomidin). Slično opioidima, agonisti α_2-adrenergičkih receptora vrše hiperpolarizaciju neurona, smanjuju oslobađanje transmitera i odgovor na ekscitatorne neurotransmitere. Postoji sinergizam između opioida i agonista α_2-adrenergičkih receptora.

Triciklični antidepresivi i drugi inhibitori preuzimanja noradrenalina (npr. inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina) ispoljavaju slično dejstvo. Povećavaju raspoloživost noradrenalina na α_2-adrenergičkim receptorima u kičmenoj moždini. Gabapentin takođe aktivira descendentne noradrenergičke projekcije koje polaze od *locus ceruleus*-a i povećava koncentraciju noradrenalina u cerebrospinalnoj tečnosti.

PERCEPCIJA BOLA

Signali koji izlaze iz zadnjih rogova kičmene moždine prenose se u regije CNS-a odgovorne za senzornu, emocionalnu, kognitivnu, autonomnu i motornu reakciju na bol.

Projekcioni neuroni u zadnjim rogovima prenose nociceptivne stimuluse u moždano stablo, hipotalamus i talamus. Talamus prima samo mali deo senzornih informacija koje uđu u kičmenu moždinu kao rezultat stvaranja akcionih potencijala u neuronima zadnjih rogova kičmene moždine i zatim dalje prenosi informacije u korteks. Funkcionalna magnetna rezonanca i pozitron emisiona tomografija omogućavaju precizno slikanje oblasti korteksa koje su aktivirane štetnim stimulusima odgovornim za percepciju i averzivno iskustvo bola i ukazuju na aktivaciju korteksa, što predstavlja objektivni pokazatelj subjektivnog iskustva bola (1-2). Percepciju bola menjaju triciklični antidepresivi, inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina, opioidi, tramadol, tapentadol, kao i blokatori jonskih kanala.

LISTA SKRAĆENICA

5-HT: 5-hidroksi-triptamin.
AMPA: α-amino-3-hidroksil-5-metil-4-izoksazol-propionska kiselina (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid).
ASIC: *kanali osetljivi na nizak pH (acid-sensing ion channels)*
ATP: adenozin-trifosfat (endogeni ligand purinergičkih P_2 receptora)
BDNF: neurotrofni faktor poreklom iz mozga (*brain-derived neurotrophic factor*)
BK: bradikinin
CB_1: kanabinoidni-1 receptor.
CGRP: peptid poreklom od gena za kalcitonin (*calcitonin gene related peptide*). Potentan peptidni vazodilatator i ima ulogu u transmisiji bola.
CNS: centralni nervni system
CRPS: kompleksni regionalni bolni sindrom (*complex regional pain syndrome)*
DHA: dokosaheksaenoična kiselina (*docosahexaenoic acid*)
DLF: dorzolateralni funikulus.
EN: enkefalin.
EPA: eikosapentaenoična kiselina (*eicosapentaenoic acid*)
EPSP: ekscitatorni postsinaptički potencijali.
GABA: gama-aminobuterna kiselina (γ-aminobutyric acid).
GDNF: neurotrofni faktor poreklom iz glije (*glial cell-derived neurotrophic factor)*
IL-10: interleukin-10
IL-1β: *interleukin-1* beta
IL-6: interleukin-6
IPSP: inhibitorni postsinaptički potencijali.
KCC2: kalijum-hlor kotransporter (*potassium-chloride cotransporter*)
LC: Langerhansove ćelije
LC: locus ceruleus.
NA: noradrenalin.
$Na_v1.3$ voltažno-zavisan natrijumov kanal 1.3
$Na_v1.7$ voltažno-zavisan natrijumov kanal 1.7
$Na_v1.8$: voltažno-zavisan natrijumov kanal 1.8
$Na_v1.9$ voltažno-zavisan natrijumov kanal 1.9
neurokinin A: tahikinin, endogeni ligand za neurokinin-2 receptor
NGF: nervni faktor rasta (*nerve growth factor)*
NK_1: neurokinin-1 receptor (tahikininski receptor čiji endogeni ligand je supstanca P).
NMDA: N-metil-D-aspartatna kiselina (*N-methyl-D-aspartate*).
NRM: *nucleus raphe magnus.*
NRPG: *nucleus reticularis paragigantocellularis*.
NSAIL-nesteroidni antiinflamatorni lekovi (*Non-steroidal anti-inflammatory drugs*, *NSAIDs*)
PAG: periakveduktalna siva masa srednjeg mozga (*periaqueductal grey matter*).
PEPD: paroksizmalni bolni poremećaj (*paroxysmal extreme pain disorder)*
PGD_2: prostaglandin D_2
PGE_2: prostaglandin E_2
SNRIs: inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (*serotonine–norepinephrine reuptake inhibitors*).
SP: supstanca P, tahikinin, endogeni ligand za neurokinin-1 receptor
TCA- triciklični antidepresivi (*tricyclic antidepressants, TCAs*)
TGFβ: transformirajući faktor rasta beta (*tansforming growth factor beta*)
TNF-α - faktor nekroze tumora alfa (*tumor necrosis factor alpha*)
TRP: kanali za prolazne receptorske potencijale (*transient receptor potential channels*).
TRPA1: katjonski kanali za prolazne receptorske potencijale podfamilije A (ankirin) član 1 (*transient receptor potential cation channel subfamily A member 1*), receptor za iritanse iz spoljne sredine.
TRPM8: katjonski kanali za prolazne receptorske potencijale podfamilije M (melastatin) član 8 (*transient receptor potential cation channel subfamily M member 8*); receptor za hladnoću; receptor za mentol.
TRPV1: katjonski kanali za prolazne receptorske potencijale podfamilije V (vaniloid) član 1(*transient receptor potential cation channel subfamily V member 1*); receptor za kapsaicin; vaniloidni receptor 1.
TRPV3: katjonski kanali za prolazne receptorske potencijale podfamilije V (vaniloid) član 3 (*transient receptor potential cation channel subfamily V member 3*).
TRPV4: katjonski kanali za prolazne receptorske potencijale podfamilije V (vaniloid) član 4 *(transient receptor potential cation channel subfamily V member 3*).
VGCCs: voltažno-zavisni kalcijumovi kanali (*voltage-gated calcium channels*)
VGSCs: voltažno-zavisni natrijumovi kanali (*voltage-gated sodium channels*)

LITERATURA

1. Vučković S, Prostran M, Todorović Z, Nešić Z, Stojanović R. Eksperimentalno istraživanje bola kod životinja i ljudi. U knjizi: Prostran M, Stanulović M, Marisavljević D, Djurić D, urednici. Farmaceutska medicina. Vršac: Hemofarm; 2009. p. 92-111.
2. Vučković S, Savić-Vujović K, Džoljić E, Prostran M. Pain research in animals - ethical issues. In: Todorović Z, Prostran M, Turza K, urednici. Bioethics and Pharmacology: Ethics in Preclinical and Clinical Drug Development. Kerala, India: Transworld Research Network; 2012. p. 33-41.
3. Mao J, Gold MS, Backonja MM. Combination drug therapy for chronic pain: a call for more clinical studies. J Pain. 2011 Feb;12(2):157-66.
4. Bevan S, Quallo T, Andersson DA. TRPV1. Handb Exp Pharmacol. 2014;222:207-45.
5. Patapoutian A, Tate S, Woolf CJ. Transient receptor potential channels: targeting pain at the source. Nat Rev Drug Discov. 2009;8(1):55-68.

6. Srebro D, Vučković S, Prostran M. Participation of peripheral TRPV1, TRPV4,TRPA1 and ASIC in a magnesium sulfate-induced local pain model in rat.Neuroscience. 2016 Dec 17;339:1-11.
7. Srebro DP, Vučković SM, Savić Vujović KR, Prostran MŠ. TRPA1, NMDA receptors and nitric oxide mediate mechanical hyperalgesia induced by local injection of magnesium sulfate into the rat hind paw. Physiol Behav. 2015;139:267-73.
8. Journigan VB, Zaveri NT. TRPM8 ion channel ligands for new therapeutic applications and as probes to study menthol pharmacology. Life Sci. 2013;92(8-9):425-37.
9. Taylor-Clark TE, Undem BJ, Macglashan DW Jr, Ghatta S, Carr MJ, McAlexander MA. Prostaglandin-induced activation of nociceptive neurons via direct interaction with transient receptor potential A1 (TRPA1). Mol Pharmacol. 2008;73(2):274-81.
10. Deval E, Lingueglia E. Acid-Sensing Ion Channels and nociception in the peripheral and central nervous systems. Neuropharmacology. 2015 Feb 24. pii:S0028-3908(15)00056-8.
11. Coste B, Mathur J, Schmidt M, Earley TJ, Ranade S, Petrus MJ, Dubin AE, Patapoutian A. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. Science. 2010;330(6000):55-60.
12. Petho G, Reeh PW. Sensory and signaling mechanisms of bradykinin, eicosanoids, platelet-activating factor, and nitric oxide in peripheral nociceptors. Physiol Rev. 2012;92(4):1699-775.
13. Romero-Sandoval EA, Horvath RJ, DeLeo JA. Neuroimmune interactions and pain: focus on glial-modulating targets. Curr Opin Investig Drugs. 2008;9(7):726-34.
14. Ren K and Dubner R. Glutamate and GABA receptors in pain treansmission. In: Beaulieu, P., Lussier, D., Porreca, F., and Dickenson, A.H. Pharmacology of Pain. Seattle, WA: IASP Press; 2010. p. 207-239.
15. Bagal SK, Chapman ML, Marron BE, Prime R, Storer RI, Swain NA. Recent progress in sodium channel modulators for pain. Bioorg Med Chem Lett. 2014;24(16):3690-9.
16. Zamponi GW, Lewis RJ, Todorovic SM, Arneric SP, Snutch TP. Role of voltage-gated calcium channels in ascending pain pathways. Brain Res Rev. 2009;60(1):84-9.
17. Ocaña M, Cendán CM, Cobos EJ, Entrena JM, Baeyens JM. Potassium channels and pain: present realities and future opportunities. Eur J Pharmacol. 2004;500(1-3):203-19.
18. Noël J, Zimmermann K, Busserolles J, Deval E, Alloui A, Diochot S, Guy N, Borsotto M, Reeh P, Eschalier A, Lazdunski M. The mechano-activated K+ channels TRAAK and TREK-1 control both warm and cold perception. EMBO J. 2009; 28(9):1308-18.
19. Stemkowski PL, Smith PA. Sensory neurons, ion channels, inflammation and the onset of neuropathic pain. Can J Neurol Sci. 2012;39(4):416-35.
20. Marchand S. Applied pain neurophysiology. In: Beaulieu P, Lussier D, Porreca F, and Dickenson AH. Pharmacology of Pain. Seattle, WA: IASP Press; 2010. p. 3-26.
21. Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain:clinical manifestations and mechanisms. Lancet Neurol. 2014;13(9):924-35.
22. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. Annu Rev Neurosci. 2009;32:1-32.
23. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Analgetici. U: Farmakologija, izdanje V, Beograd: Data status, 2003 (SP Print: Novi Sad): 562-84 str.

18. POGLAVLJE

FARMAKOLOGIJA BOLA: PODELA I MEHANIZMI DEJSTVA ANALGETIKA

Sonja Vučković, Katarina Savić Vujović, Dragana Srebro, Milica Prostran

Analgetici se tradicionalno dele na neopioidne, opioidne i adjuvantne analgetike, dok se nove podele zasnivaju na mehanizmima dejstva.
U terapiji bola često se kombinuju lekovi sa različitim mehanizmima dejstva čime se postiže njihova veća efikasnost i bezbednost.
Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) blokiraju enzim ciklooksigenazu, inhibišu sintezu prostanglandina i sprečavaju perifernu i centralnu senzitizaciju. Između pojedinih NSAIL nema značajnih razlika u efikasnosti, ali postoje razlike u vrsti i incidenciji neželjenih dejstava.
Opioidi su veoma efikasni analgetici jer deluju putem više različitih mehanizama: inhibišu ekscitaciju nervnih završetaka na periferiji, inhibišu transmisiju bola u zadnjem rogu kičmene moždine, aktiviraju descedentne inhibitorne puteve bola i menjaju emotivnu reakciju na bol.
Kanabinoidni CB_1 receptor lokalizovan je presinaptički i njegova aktivacija inhibiše oslobađanje neurotransmitera i sinaptičku transmisiju. CB_2 receptori nalaze se pretežno na periferiji, inhibišu migraciju zapaljenskih ćelija, oslobađanje citokina/hemokina, deluju antiinflamatorno i modulišu hronični bol. Primena kanabinoida u tretmanu bola treba da bude rezervisana samo za refraktarne slučajeve hroničnog bola uz obavezan monitoring neželjenih efekata.
Kapsaicin aktivira TRPV1 kanale i izaziva analgeziju: 1) desensitizacijom kanala (efekt je kratkotrajan) ili 2) defunkcionalizacijom ili ablacijom aksona na mestu aplikacije (efekt duže traje).
Lokalni anestetici otklanjaju bol (blokadom voltažno-zavisnih natrijumovih kanala), hiperalgeziju (blokadom TRPV1 kanala) i imaju antiinflamatorno dejstvo (direktno ili inhibicijom neurogene inflamacije).
Glukokortikoidi inhibišu perifernu i centralnu senzitizaciju tako što modulišu transkripciju gena (za ciklooksigenazu-2, citokine, inducibilnu azot oksid sintazu) i smanjuje sintezu medijatora inflamacije i imunskog odgovora.
Antitela na receptor za faktor nekroze tumora alfa (TNF-α; etanercept), TNF-α (infliksimab i adalimumab) i nervni faktor rasta (NGF; tanezumab) smanjuju perifarnu i centralnu senzitizaciju koju izazivaju TNF-α, odnosno NGF.
Antagonisti N-metil-D-aspartat receptora (ketamin) smanjuju centralnu senzitizaciju.
Antikonvulzivi mogu da ispolje analgetičko dejstvo tako što blokiraju voltažno-zavisne natrijumove kanale (karbamazepin, fenitoin i lamotrigin), blokiraju kalcijumove kanale (gabapentinoidi, karbamazepin, lamotrigin), blokiraju glutaminergičku (gabapentinoidi, karbamazepin, lamotrigin, fenitoin) i potenciraju gabergičku transmisiju (benzodiazepini, levetiracetam, topiramat).
Agonisti adrenergičkih α_2 receptora ostvaruju analgetičko dejstvo u mozgu, kičmenoj moždini i na periferiji. Aktivacija presinaptičkih α_2 receptora inhibiše oslobađanje transmitera, a aktivacija postsinaptičkih α_2 receptora inhibiše postsinaptičke neurone kičmene moždine.
Antidepresivi inhibišu preuzimanja serotonina i noradrenalina u presinaptičke nervne završetke i time pojačavaju endogene descendentne inhibitorne puteve bola.
Botulinski neurotoksin smanjuje oslobađanje neurotransmitera i blokira premeštanje TRPV1 kanala na ćelijsku membranu. Takođe, smanjuje spazam mišića i oslobađa nervna vlakana od kompresije od strane kontrahovanog mišića, što indirektno smanjuje bol.
Alfa-lipoična kiselina ispoljava analgetičko dejstvo blokadom voltažno-zavisnih kalcijumskih kanala ($Ca_V3.2$) na primarnim aferentnim neuronima i suprotstavlja se povećanoj aktivnosti neurona u kičmenoj moždini koja nastaje zbog blokade kalijum-hlor kotransportera.

PODELA ANALGETIKA

Najjednostavnija podela analgetika je podela na neopioidne, opioidne i adjuvantne analgetike (1). Neopioidni analgetici su paracetamol i nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL). Koriste se u lečenju blagog do umerenog bola. Osnovni mehanizam dejstva neopioidnih analgetika je inhibicija enzima ciklooksigenaze (COX) na periferiji i u centralnom nervnom sistemu (CNS). Pored analgetičkog, ispoljavaju antipiretičko i antiinflamatorno dejstvo.

Paracetamol zajedno sa fenazonom i njegovim derivatima (propifenazon i metamizol) ima slabo antiinflamatorno dejstvo i pripada takozvanim an-

tipiretičkim analgeticima. Oni su slabi inhibitori COX i antipiretičko i glavno analgetičko dejstvo ostvaruju delujući pretežno na CNS. Danas se u kliničkoj praksi aspirin sve više smatra kardiovaskularnim lekom, mada prema mehanizmu dejstva pripada NSAIL. Koristi se povremeno kod glavobolje, prolaznog bola mišićno-skeletnog porekla, kao i povišene telesne temperature.

Opioidni analgetici stupaju u interakciju sa opioidnim receptorima i inhibišu nocicepciju na supraspinalnom, spinalnom i perifernom nivou i menjaju emocionalnu reakciju na bol. Koriste se u terapiji umerenog do jakog bola.

Adjuvantni analgetici su raznorodna grupa lekova među kojima većina ima različite primarne indikacije (npr. antidepresivi, antikonvulzivi, lokalni anestetici, glukokortikoidi, mišićni relaksansi, kalcitonin, bisfosfonati i dr.). Koriste se u terapiji određenih, najčešće hroničnih bolnih stanja, kada klasični analgetici ne pokazuju zadovoljavajuću efikasnost, ili se ne mogu primeniti. Kombinuju se sa klasičnim analgeticima ili drugim nemedikamentnim postupcima za otklanjanje bola, a u nekim slučajevima primenjuju se samostalno kao monoterapija (npr. neuropatski bol).

Sa boljim poznavanjem patogenetskih mehanizama bola, novije podele analgetika zasnivaju se sve više na mehanizmima dejstva. Jedna takva podela prikazana je u tabeli 18.1 (2).

Tabela 18.1. Podela analgetika.

Antinociceptivni analgetici
Neopioidi analgetici Paracetamol NSAIL Opioidi Kanabinoidi
Modulatori periferne transmisije, senzitizacije
Kapsaicin Lokalni anestetici Karbamazepin Okskarbamazepin Topiramat
Lekovi koji smanjuju centralnu senzitizaciju
Antagonisti NMDA receptora Gabapentinoidi (gabapentin, pregabalin) Levetiracetam Lamotrigin Nefopam Azot monoksid Koksibi
Modulatori descendentne inhibicije ili ekscitacije
TCAs SNRIs SSRIs Agonisti α_2 adrenergičkih receptora
Mešoviti: Antinociceptivni analgetici i modulatori descendentne inhibicije ili ekscitacije
Tramadol Tapentadol
Ostali
Bisfosfonati Kalcitonin

NSAIL- nesteroidni antiinflamatorni lekovi.
SNRIs – inhibitori preuzimanja noradrealina i serotonina.
SSRIs – selektivni inhibitori preuzimanja serotonina.
TCAs - triciklični antidepresivi.

MEHANIZMI DEJSTVA ANALGETIKA

ANTINOCICEPTIVNI ANALGETICI

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)

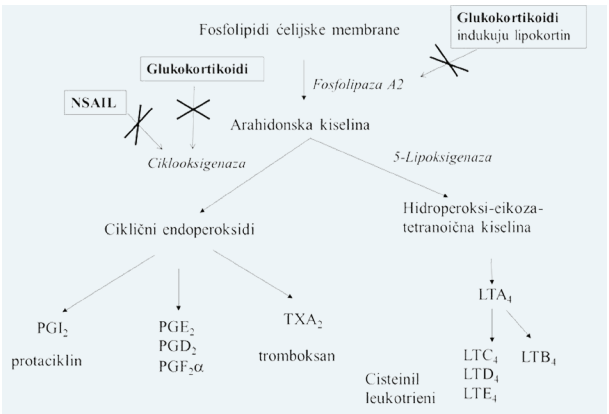
NSAIL mogu se klasifikovati prema hemijskoj strukturi ili mehanizmu dejstva. Stariji NSAIL bili su poznati pre otkrića mehanizma dejstva, pa je njihova klasifikacija zasnovana na hemijskoj strukturi, dok su noviji lekovi iz ove grupe klasifikovani prema mehanizmu dejstva (tabela 18.2).

Glavni mehanizam dejstva NSAIL je inhibicija sinteze prostanglandina na periferiji i u CNS-u (1,3) (slika 18.1). Prostanglandini (PG) doprinose perifernoj i centralnoj senzitizaciji i snižavaju prag za bol. PG ostvaruju ova dejstva preko prostanglandinskih receptora koji su vezani za G protein. Pronociceptivna dejstva ostvaruju PGE_2 i PGI_2, dok je $PGF_{2\alpha}$ nefikasan u većini modela bola. Takođe, u zapaljenju, dolazi do povećanog stvaranja PGE_2 i PGI_2, ali ne i $PGF_{2\alpha}$. NSAIL inhibišu enzim COX koji metaboliše arahidonsku kiselinu do PG i tromboksana (TXA_2). Postoje dva glavna izoenzima ciklooksigenaze, koji su nazvani ciklooksigenaza-1 (COX-1) i ciklooksigenaza-2 (COX-2). COX-1 je konstitutivni enzim koji je prisutan u većini tkiva i stvara prostanglandine koji imaju ulogu u održavanju homeostaze. COX-1 je odgovorna za sintezu tromboksana u trombocitima i prostanglandina u gastrointestinalnom traktu (stimulišu stvaranje sluzi i inhibišu lučenje hlorovodonične kiseline). Enzim COX-2 je inducibilan, što znači da se indukuje u zapaljenjskim ćelijama kada su one u stanju aktivacije. Međutim, COX-2 stvara se i u fiziološkim uslovima (sinteza prostaciklina), a neki prostanglandini koje stvara COX-1 imaju ulogu u inflamaciji. NSAIL mogu biti neselektivni inhibitori enzima COX-1 i COX-2 ili selektivni inhibitori COX-2 (koksibi).

U eksperimentalnim studijama pokazano je da TRPV1 jonski kanali mogu biti odgovorni za neke bolove koji ne reaguju na NSAIL (npr. težak oblik artri-

Tabela 18.2. Podela nesteroidnih antiinflamatornih lekova

Grupa	Generičko ime	
Para-aminofenoli	Paracetamol	
Derivati salicilne kiseline	Aspirin Holin-magnezijum-trisalicilat	Diflunisal Salsalat
Derivati propionske kiselin	Fenoprofen Flurbiprofen Ibuprofen Deksibuprofen Ketoprofen	Deksketoprofen Naproksen Oksaprozin Loksoprofen
Derivati sirćetne kiseline	Diklofenak Etodolak Indometacin Sulindak	Tolmetin Ketorolak Aceklofenak Nabumeton
Derivati fenaminske (antranilinske) kiseline (fenamati)	Meklofenamat Mefenaminska kiselina	Flufenaminska kiselina Tolfenaminska kiselina
Derivati enolinske kiseline (oksikami)	Meloksikam Piroksikam Tenoksikam	Droksikam Lornoksikam Fenilbutazon
Sulfonanilidi	Nimesulid	
Selektivni COX-2 inhibitori	Celekoksib Rofekoksib Valdekoksib Parekoksib	Lumirakoksib Etorikoksib Firokoksib
Ostali	Kloniksin	



Slika 18.1. Mehanizmi dejstva nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) i glukokortikoida. NSAIL inhibišu enzim ciklooksigenazu (COX) koji metaboliše arahidonsku kiselinu do PG i tromboksana (TXA2). Glukokortikoidi indukuju sintezu lipokortina-1 koji inhibiše fosfolipazu A2, enzim odgovoran za stvaranje arahidonske kiseline iz fosfolipida ćelijske membrane. Takođe inhibišu COX.

tisa i postherpetička neuralgija). Međutim, antagonisti TRPV1/ TRPA1 jonskih kanala nisu pokazali efikasnost kod nekih drugih bolova, kao ni NSAIL, ali je to pokazao lidokain, što ukazuje na druge mehanizme.

Neopioidni analgetici pored primarnog mehanizma dejstva preko inhibicije COX, aktiviraju i druge mehanizme. Naime, pokazano je da stupaju u interakciju sa endokanabinoidima, azot monoksidom, serotonergičkim, noradrenergičkim i holinergičkim sistemom (4). Takođe, NSAIL dejstvom na jonske kanale (voltažno-zavisne Na^+, voltažno-zavisne Ca^{2+} kanale L tipa, voltažno-zavisne i ligand-zavisne K^+ kanale, TRP jonske kanale i dr.) mogu da ostvare analgetička, ali i neželjena dejstva (5).

Između pojedinih NSAIL, nema značajnih razlika u efikasnosti, ali postoje značajne individualne varijacije u odgovoru. NSAIL se bitno razlikuju u vrsti i incidenci neželjenih dejstava. To je u većoj meri posledica razlike u selektivnosti ovih lekova prema izoenzimima ciklooksigenaze (COX-1, COX-2). Generalno, NSAIL ispoljavaju značajna neželjena dejstva na gastrointestinalnom, kardiovaskularnom sistemu i bubrezima. Takođe, mogu da produže vreme krvarenja i pogoršaju bronhijalnu astmu. Koksibi ispoljavaju manje neželjenih dejstava na gastrointestinalnom traktu od neselektivnih inhibitora ciklooksigenaze i ne inhibišu agregaciju trombocita. Takođe, koksibi su bezbedni kod pacijenata sa astmom izazvanom aspirinom. Pri izboru neopioidnog analgetika treba voditi računa o neželjenim dejstvima koja se javljaju pri terapijskim dozama (npr. gastrointestinalni, renalni i kardiovaskularni neželjeni efekti), stanju pacijenta (npr. trom-

bocitopenija, hipovolemija), pratećim oboljenjima (npr. astma, oboljenja kardiovaskularnog, gastrointestinalnog sistema, bubrega, jetre), kao i interakcijama sa drugim lekovima (npr. varfarin, aspirin).

Primena NSAIL udružena je sa kardiovaskularnim rizicima. To je prvo pokazano za koksibe, a poslednjih godina i za neselektivne (tradicionalne) NSAIL. Od 2005. god., svi NSAIL u uputstvu za lek sadrže upozorenje da mogu povećati rizik od ozbiljnog kardiovaskularnog događaja, infarka miokarda i moždanog udara. Rizik od infarka miokarda povećan je već u prvoj nedelji primene i raste sa povećanjem doze. Sa dužom primenom ovih lekova, rizik se povećava. Iako su svi pacijenti koji koriste NSAIL pod izvesnim rizikom od kardiovaskularnog događaja, on je najveći kod pacijenata koji već imaju kardiovaskularne faktore rizika ili oboljenje, a posebno kod onih koji su nedavno imali kardiovaskularni događaj. Stoga, nestabilna angina pektoris, srčana slabost, hipertenzija, hiperlipidemija i dijabetes; prethodni infarkt miokarda; nedavna *bypass* operacija na srcu; i nedavna ugradnja vaskularnog stenta povećaće rizik od kardiovaskularnih neželjenih događaja izazvanih NSAIL. Ne preporučuje se primena svih oralnih NSAIL unutar 3- 6 meseci od akutnog kardiovaskularnog događaja ili intervencije. U toku je velika prospektivna randomizirana klinička studija PRECISION (*Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen Or Naproxen*) koja poredi bezbednost dugotrajne primene celekoksiba, naproksena i ibuprofena kod pacijenata sa visokim kardiovaskularnim rizikom, ali bez akutnog koronarnog sindroma. Dok ne stignu rezultati ove studije FDA preporučuje primenu najmanjih doza NSAIL najkraće moguće vreme. Kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda, koronarnom bolešću, ili faktorima rizika za kardiovaskularno oboljenje, *American College of Cardiology/American Heart Association* preporučuje stepenasti pristup terapiji bola. Prvu stepenicu čine: paracetamol, aspirin, tramadol, opioidni analgetici (kratkotrajna primena); drugu stepenicu: neacetilovani salicilati; treću stepenicu: neselektivni NSAIL (naproksen); četvrtu stepenicu: NSAIL sa izvesnim stepenom COX-2 selektivnosti i na kraju, poslednja opcija su COX-2 selektivni NSAIL. I kod pacijenata sa niskim rizikom od trombotičnih događaja propisuje se najmanja doza NSAIL potrebna za kontrolu simptoma. Pacijentima sa povećanim rizikom od trombotičnih događaja propisuje se aspirin (81 mg) i dodaju se inhibitori protonske pumpe. Ipak, dodavanje aspirina možda neće biti dovoljno za sprečavanje trombotičnog događaja. Treba pratiti pojavu hipertenzije, edema, pogoršanje bubrežne funkcije i krvarenje iz gastrointestinalnog trakta (5). Ukoliko nastupe neželjena dejstva, treba razmotriti mogućnost smanjenja doze ili obustave leka i davanja drugog leka ili alternativnog tretmana, u zavisnosti od kliničkih okolnosti.

Stepen kardiovaskularnog rizika zavisi i od vrste NSAIL. Kardiovaskularni rizik kod primene visokih doza diklofenaka i verovatno ibuprofena sličan je riziku od koksiba, dok su visoke doze naproksena, prema nekim studijama, udružene sa manjim rizikom. Poslednjih godina sve je više dokaza koji povezuju i ibuprofen i naproksen sa povećanim rizikom od kardiovaskularnih događaja. Nedavno je PRECISION studija pokazala da u umerenim dozama celekoksib nije inferiorniji od ibuprofena ili naproksena u pogledu kardiovaskularne bezbednosti.U jednoj meta analizi primena ibuprofena je bila udružena sa najvećim rizikom od moždanog udara u odnosu na druge NSAIL. Incidencu ishemijskog moždanog udara povećavaju i rofekoksib i diklofenak. Studije na životinjama ukazuju da su neželjeni kardiovaskularni efekti COX-2 inhibitora posledica endotelne tromboze (posledica smanjenog stvaranja prostaciklina uz očuvano stvaranje tromboksana), retencije natrijuma i vode i gubitka protektivnog dejstva ushodne regulacije COX-2 kod infarkta miokarda, što rezultuje većim područjem infarkta i smanjenjem debljine zida leve komore u zoni infarkta. Još uvek nema dovoljno studija koje ispituju kardiovaskularnu bezbednost neselektivnih NSAIL da bi se mogli doneti definitivni zaključci o njihovoj kardiovaskularnoj bezbednosti.

Svi NSAIL antagonizuju antihipertenzivni efekt beta blokatora, vazodilatatora, inhibitora angiotenzin-konvertujućeg enzima i diuretika.

Ibuprofen ne sme se koristiti sa aspirinom jer značajno smanjuje efekt aspirina. Diklofenak i celekoksib ne stupaju u sličnu farmakodinamsku interakciju sa aspirinom, dok su za naproksen podaci o interakciji sa aspirinom kontroverzni. Da bi se ublažila interakcija između ibuprofena i aspirina preporučuje se da se koristi jedna doza ibuprofena najmanje 2 časa posle primene aspirina (aspirin ima kratko poluvreme eliminacije od 15-20 minuta). S druge strane, ibuprofen dat kao jedna doza dva sata pre aspirina, ili u više doza nakon aspirina, blokira antiagregaciono dejstvo aspirina. Primena celekoksiba kod žena umereno povećava rizik od kardiovaskularnih neželjenih događaja. Međutim, među onima koje koriste aspirin, istovremena primena selektivnih COX-2 inhibitora nije udružena sa povećanim rizikom od kardiovaskularnih događaja.

Primena svih oralnih NSAIL udružena je sa većim rizikom od komplikacija u gornjim partijama gastrointestinalnog trakta, ali postoje značajne razlike između NSAIL. Rizik je veći kod starijih pacijenata

(≥65 godina), sa istorijom peptičkog ulkusa, istorijom krvarenja iz gornjih partija gastrointestinalnog trakta, kao i kod istovremene primene drugih lekova (antitrombocitni lekovi, antikoagulanti, selektivni inhibitori preuzimanja serotonina, kortikosteroidi, pušenje, upotreba alkohola i istovremena infekcija sa *Helicobacter pylori*). Kad su u pitanju pacijenti sa osteoartritisom kolena ili kuka i oboljenjima gastrointestinalnog trakta, korist od primene celekoksiba prevazilazi rizik od kardiovaskularnih događaja.

Kod pacijenata sa istorijom krvarenja iz ulkusa u gornjim partijama gastrointestinalnog trakta, NSAIL nisu kontraindikovani, ali je najbolje izbeći ih, ako je to moguće. Preporučuje se primena COX-2 selektivnog inhibitora sa inhibitorom protonske pumpe. Kod pacijenata sa visokim rizikom od kardiovaskularnih i gastrointestinalnih neželjenih dejstava, najbolje je izbeći primenu NSAIL uopšte.

Incidenca neželjenih dejstava NSAIL može se smanjiti procenom rizika od pojave neželjenih dejstava kod svakog bolesnika, propisivanjem najbezbednijeg efikasnog NSAIL, u najmanjoj efikasnoj dozi i tokom što kraćeg vremenskog perioda, kao i obaveznim periodičnim proveravanjem krvnog pritiska, ureje, kreatinina, krvne slike i prisustva okultne krvi u stolici.

Paracetamol

Mehanizmi dejstva paracetamola još uvek nisu dovoljno razjašnjeni. Paracetamol inhibiše COX-1 i COX-2 i ispoljava periferna i centralna analgetička dejstva. Inhibicija enzima je slaba kada je koncentracija arahidonske kiseline i peroksida visoka, kao što je to slučaj na mestu zapaljenja. Zbog toga paracetamol ima pretežno centralno analgetičko i slabo antiinflamatorno dejstvo. Paracetamol ne može da suprimira značajnu inflamaciju (npr. reumatoidni artritis), ali je efikasan kad je u pitanju manja inflamacija (npr. ekstrakcija zuba) (8). U mnogim studijama paracetamol pokazuje selektivnost ka COX-2, a ona se odražava i kroz odsustvo inhibicije agregacije trombocita i neželjenih dejstava na gastrointestinalnom traktu. Paracetamol ispoljava analgetičko dejstvo i aktivacijom descendentnog puta modulacije bola (serotonergički, endokanabinoidni, opioidergički), ali i aktivacijom TRPA1 i TRPV1 jonskih kanala (6). Za razliku od NSAIL, paracetamol ne izaziva ozbiljna neželjena dejstva na gastrointestinalnom traktu, kardiovaskularnom sistemu, ne inhibiše agregaciju trombocita i ne izaziva pogoršanje bronhijalne astme. Međutim, ako se predozira (npr. 7,5-10 g/dan tokom 1-2 dana u odraslih, odnosno 150 mg/kg u dece) izaziva teško oštećenje jetre (1, 3). Antidoti su acetilcistein i metionin. Oštećenja jetre mogu se očekivati pri dužoj primeni doza većih od 4 g/dan u odraslih, odnosno 65 mg/kg/dan u dece. Kod starijih osoba, kao i osoba sa već prisutnim poremećajem funkcije jetre, ne preporučuje se dnevna doza veća od 2 g. Takođe, paracetamol može izazvati toksična dejstva na bubrege, pogotovo ako se veće doze koriste tokom dužeg vremenskog perioda.

Opioidni analgetici

Na osnovu interakcije sa receptorima, opioidni analgetici dele se na: agoniste (morfin, fentanil, hidromorfon, metadon, petidin), parcijalne agoniste (buprenorfin), agoniste-antagoniste (nalbufin, pentazocin, butorfanol) i antagoniste (nalokson i naltrekson). Najveći broj opioidnih analgetika, koji je danas u kliničkoj primeni, relativno je selektivan za μ opioidne receptore (agonisti) i ispoljava farmakološki profil sličan morfinu (tabela 18.3) (1, 7-12). Jaki opioidni analgetici su morfin, hidromorfon, oksikodon, fentanil i petidin. Slabi do umereno jaki

Tabela 18.3. Klinički efekti opioidnih analgetika.

Respiratorni	Depresija disanja, inhibicija refleksa kašlja, bronhospazam (posredovan histaminom).
Kardiovaskularni	Hipotenzija, periferna vazodilatacija, bradikardija, tahikardija.
Neurološki	Analgezija, sedacija, konfuzija, glavobolja, vrtoglavica, halucinacije, promena raspoloženja (euforija/disforija), mioklonus, konvulzije (npr. petidin, propoksifen), koma.
Gastrointestinalni	Mučnina, povraćanje, opstipacija, smanjena sekrecija u gastro-intestinalnom traktu, povećan pritisak u žučnim putevima.
Urogenitalni	Retencija urina, smanjenje libida, smanjenje volumena ejakulata, smanjenje motiliteta spermatozoida, izostanak ovulacije, amenoreja.
Oftalmološki	Mioza
Dermatološki	Crvenilo (histamin), svrab.
Endokrinološki	Smanjeno oslobađanje antidiuretičkog hormona, povećano lučenje prolaktina, smanjeno oslobađanje gonadotropina, smanjeno lučenje testosterona, kortizola.
Koštano-mišićni	Rigiditet skeletne muskulature (fentanil).
Termoregulacija	Poikilotermija

opioidni analgetici su kodein, dihidrokodein i tramadol. Za razliku od neopioidnih analgetika, kao i slabih opioidnih analgetika, jaki opioidni analgetici nemaju gornju granicu efikasnosti tj. mogu da otklone i najjače bolove. Njihova efikasnost limitirana je samo pojavom neželjenih dejstava od kojih je najopasnija depresija disanja. Svi do danas poznati opioidni analgetici prouzrokuju značajne neželjene efekte. Traganje za opioidnim analgetikom koji bi ispoljio manje neželjenih efekata tj. selektivnost, adekvatnu jačinu, i povoljna farmakokinetička svojstva je i dalje veoma aktuelno (9-12).

Mofin je prirodni alkaloid koji se dobija iz opijuma. Najčešće je korišćen opioidni analgetik u terapiji jakih bolova i predstavlja standard sa kojim se porede ostali analgetici. Oko 10 puta je jači od kodeina. Tokom primene morfina treba brižljivo pratiti popuštanje bola i eventualnu pojavu neželjenih efekata, a posebno depresiju disanja. Morfin često izaziva mučninu i povraćanje. Budući da je resorpcija iz gastrointestinalnog trakta spora i nepredvidljiva, oralne doze su oko 2 puta veće od parenteralnih. Koristi se u terapiji i akutnih i hroničnih bolova. U terapiji hroničnog bola koriste se oralni preparati sa produženim oslobađanjem. Koristi se i u terapiji dispneje kod osoba u terminalnoj fazi bolesti (kardiorespiratorna oboljenja, karcinom). U jetri morfin se metaboliše metabolizmom prvog prolaska, prevodi u glukuronat i izlučuje najvećim delom preko bubrega, a manjim delom preko žuči. Ne preporučuje se dugotrajna primena morfina kod osoba sa oštećenom funkcijom bubrega, jer može doći do kumulacije aktivnih metabolita (morfin-6-glukoronid). Poluvreme eliminacije iznosi 120 min. Morfin prolazi hematoencefalnu barijeru, ali to čini relativno slabo zbog male liposolubilnosti, značajnog vezivanja za proteine plazme, brze konjugacije sa glukuronskom kiselinom i što je pretežno u jonizovanom stanju. Diacetilmorfin je derivat morfina koji lakše prolazi hematoencefalnu barijeru i to ga čini potentnijim.

Hidromorfon je jak opioidni analgetik sa oko pet puta jačim dejstvom od morfina i brzim početkom dejstva. Liposolubilniji je od morfina i bolje prolazi hematoencefalnu barijeru. Metaboliše se u jetri do hidromorfon-3-glukoronida koji kod osoba sa oštećenom funkcijom bubrega može da se kumulira i izazove neurotoksična dejstva. Primenjuje se i.v., i.m., *per os* ili rektalno na 2-4 h. Oralni preparati sa produženim oslobađanjem obezbeđuju ravnomernu terapijsku koncentraciju leka tokom 24 h i koriste se u terapiji hroničnog bola.

Fentanil, sufentanil, alfentanil i remifentanil koriste se intravenski za intraoperativnu analgeziju. Fentanil je više liposolubilan i 50-100 puta jači od morfina, a dejstvo je brže. Moguće je da manje izaziva sedaciju i opstipaciju od morfina. Pretežno se metaboliše u jetri do neaktivnih metabolita i stoga je koristan kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega. U obliku transdermalnog flastera koristi se u terapiji dugotrajnih jakih bolova konstantnog intenziteta. Ovaj oblik nije pogodan za lečenje akutnog bola ili bola čiji se intezitet brzo menja, jer je potrebno dosta vremena za uspostavljenje stabilne koncentracije leka u plazmi i ne može se vršiti brzo podešavanje doze. Transdermalni flasteri fentanila obezbeđuju 72-časovnu analgeziju. Može se primenjivati transmukozno ili sublingvalno za lečenje proboja bola (brzo i kratko dejstvo) kod regularne primene flastera fentanila ili retard oblika morfina, hidromorfona i drugih agonista.

Oksikodon ima sličnu efikasnost i profil neželjenih dejstava kao morfin. Primarno se koristi u terapiji hroničnog bola u sastavu palijativne terapije. Može se koristiti umesto morfina. Odnos oralne: supkutane doze iznosi 3-2:1

Diacetilmorfin_(diamorfin,_heroin) je moćni opioidni analgetik iz grupe agonista. Zbog veće solubilnosti u odnosu na morfin, mogu se primeniti veće doze u manjem volumenu rastvora za injekcije (kontinuirana supkutana infuzija), što je od značaja kod mršavih osoba na palijativnoj terapiji. Sklonost zloupotrebi je veća nego kod drugih opioida, pa u mnogim zemljama nije odobrena njegova primena.

Metadon je agonist i jak opioidni analgetik. Kod nekih pacijenata koji ne reaguju najbolje na morfin kao analgetik, može se probati sa primenom metadona. Ima duže dejstvo od morfina i deluje manje sedativno. Može biti koristan kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom, posebno ako je bol neuropatski (deluje i kao antagonist N-metil-*D*-aspartat receptora). Metaboliše se u jetri i pretežno izlučuje fecesom. Kod bubrežne slabosti preporučuje se smanjenje doze za 50-75%. Koristi se kao supstituciona terapija u lečenju zavisnosti od heroina i drugih opioida. Primenjen jednom dnevno sprečava pojavu apstinencijalnih simptoma. Kod duže primene postoji rizik od kumulacije i predoziranja.

Oksimorfon je agonist opioidnih receptora koji se koristi u lečenju akutnog ili hroničnog umerenog do jakog bola.

Buprenorfin_je parcijalni agonist opioidnih μ, a antagonist opioidnih κ i δ receptora. Ima duže dejstvo od morfina. U obliku flastera može se koristiti u terapiji hroničnih bolova. S druge strane, kod osoba umereno zavisnih od opioida može se koristiti kao supstituciona terapija, umesto metadona. Kao i drugi opioidi, ima potencijal za zloupotrebu i može izazvati zavisnost. Za razliku od većine opioidnih

analgetika, efekti buprenorfina se samo delimično antagonizuju naloksonom.

Petidin (meperidin) je agonist. Deluje brzo i kratkotrajno. Manje izazva opstipaciju od morfina, ali čak i u velikim dozama ispoljava slabije dejstvo od morfina. Nije pogodan za dužu terapiju jer dolazi do kumulacije neurotoksičnog metabolita i pojave neželjenih efekata kao što su psihoza, mišićni spazmi, tremor i konvulzije. Efikasan je u kontroli bolova koji kraće traju.

Kodein je efikasan kod bolova blagog do umerenog intenziteta, ali ima snažan potencijal za izazivanje opstipacije, pa nije pogodan za dužu primenu. Postoje genetski uslovljene razlike u metabolizmu, pa stoga i u efikasnosti i podnošljivosti. Često se kombinuje sa aspirinom ili paracetamolom. Kodein ima mali afinitet za opioidne receptore i analgetički efekt kodeina uglavnom nastaje usled pretvaranja kodeina u morfin. Za konverziju kodeina u morfin neophodan je enzim citohrom P-450: CYP2D6. Budući da postoji veliki genetski polimorfizam u ekspresiji ovog enzima, analgetički efekt kodeina može značajno varirati od pacijenta do pacijenta. Lekovi koji inhibišu CYP2D6 (npr. triciklični antidepresivi) i ometaju pretvaranje kodeina u morfin, ne smeju se kombinovati sa kodeinom.

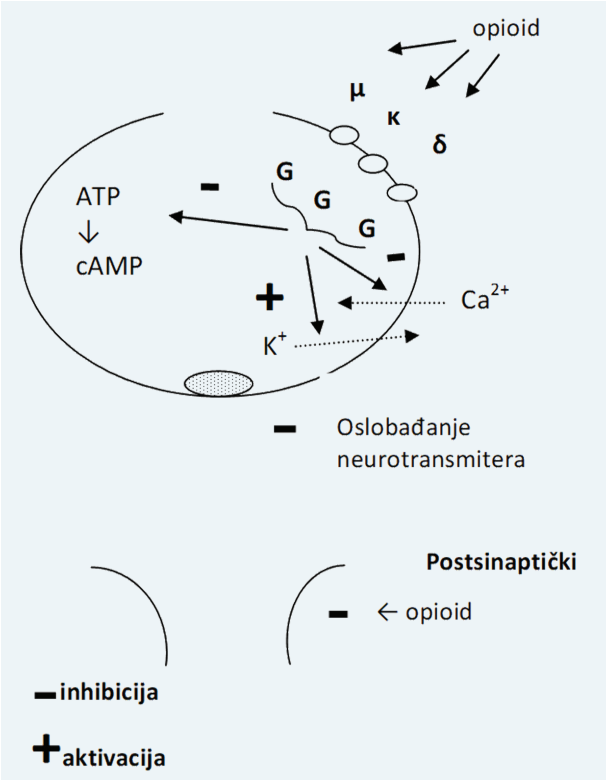
Dihidrokodein ima sličnu efikasnost kao kodein.

Dekstropropoksifen (propoksifen) slab je opioidni analgetik dugog poluvremena eliminacije. Smatra se da pojedinačna doza nije jača od ne-opioidnog analgetika. Uglavnom se nalazi u kombinaciji sa paracetamolom ili aspirinom. Preporuka Evropske agencije za lekove (EMEA) od juna 2009. god. je da se na teritoriji Evropske unije postepeno povuku preparati koji sadrže dekstropropoksifen jer je opasnost od fatalnog predoziranja veća nego korist od njihove primene. Treba imati na umu da, kod osoba se nedostatkom enzima jetre CYP2D6, dekstropropoksifen je jedini raspoloživ slab opioidni analgetik, jer su kod tih osoba kodein i tramadol neefikasni. Kodein i tramadol, ali ne i dekstropropoksifen zahtevaju metaboličku aktivaciju sa CYP2D6.

Nalbufin, pentazocin i butorfanol su agonisti-antagonisti (agonisti μ i antagonisti κ opioidnih receptora). Manje su efikasni u odnosu na agoniste. U analgetičkim dozama mogu da izazovu jaku sedaciju i psihomimetske efekte (npr. halucinacije, noćne more i anksioznost). Pokazuju nešto manju sklonost ka razvoju tolerancije i zavisnosti od μ agonista i izazivaju nešto manju depresiju disanja (1). Koriste su u terapiji kratkotrajnih bolova. Ne preporučuju se u terapiji jakih kontinuiranih bolova jer imaju manju efikasnost u odnosu na agoniste. Ako se kombinuju sa agonistima mogu da antagonizuju njihovo dejstvo, pa čak i da izazovu pojavu apstinencijalnog sindroma.

Tramadol poseduje opioidni (slab afinitet za μ receptore) i neopioidni mehanizam (inhibiše preuzimanje serotonina i noradrenalina u presinaptičke nervne završetke) dejstva. Postoji sinergizam između ova dva mehanizma. Po jačini sličan je kodeinu. Po jačini sličan je kodeinu. Za razliku od agonista μ receptora (morfin i njemu slični lekovi), tramadol manje izaziva depresiju disanja, opstipaciju i zavisnost. Tapentadol ima sličan mehanizam dejstva kao tramadol, ali ne inhibiše preuzimanje serotonina i zato ne izaziva serotoninske efekte (ne stupa u interakciju sa drugim lekovima koji ostvaruju dejstva preko serotonina). Ostale prednosti tapentadola u odnosu na tramadol su veća jačina i odsustvo aktivnih metabolita. Takođe, tapentadol, za razliku od tramadola, nije recemska smesa dva enantiomera sa različitim farmakološkim efektima. Tapentadol se koristi u terapiji umerenog do jakog hroničnog bola. Tapentadol ima 20 puta manji afinitet za μ receptor od morfina, ali ima samo tri puta manji analgetički efekt. Kliničke studije pokazale su komparativnu efikasnost tapentadola u odnosu na oksikodon i manja gastrointestinalna neželjena dejstva u poređenju sa fentanilom, hidromorfonom, morfinom, oksimorfonom i oksikodonom. Smatra se da tramadol i tapentadol ispoljavaju manji potencijal za zloupotrebu u odnosu na agoniste μ opioidnih receptora.

Opioidni receptori su G-protein-spregnuti receptori i njihova aktivacija inhibiše stvaranje cAMP-a. Prisutni su na primarnim aferentnim neuronima, transmisionim neuronima kičmene moždine i u različitim delovima mozga. Opioidi izazivaju analgeziju: inhibicijom ekscitacije nervnih završetaka na periferiji, inhibicijom transmisije bola u zadnjem rogu kičmene moždine i aktiviranjem silaznih puteva kontrole bola. Takođe, menjaju i emotivnu reakciju na bol. Aktivacija perifernih opioidnih receptora na senzornim nervnim završecima dovodi do smanjenog stvaranja cAMP-a, povećanog izlaska K^+ i smanjenog ulaska Ca^{2+} u ćeliju što smanjuje ekscitabilnost perifernog nervnog završetka, propagaciju akcionog potencijala i oslobađanje neuropeptida. Opioidi smanjuju transmisiju bola u zadnjem rogu kičmene moždine tako što inhibišu otvaranje voltažno-zavisnih Ca^{2+} kanala i oslobađanje ekscitatornih transmitera (npr. glutamat, supstanca P) iz primarnih aferentnih neurona. Takođe, direktno inhibišu postsinaptičke neurone zadnjih rogova kičmene moždine tako što otvaraju ulazno-ispravljačke K^+ kanale i izazivaju hiperpolarizaciju (slika 18.2). Opioidi aktiviraju descendentne inhibitorne puteve bola tako što vrše inhibiciju inhi-



Slika 18.2. Mehanizmi dejstva opioida. Aktivacija opioidnih receptora dovodi do smanjenja stvaranja cikličnog adenozin monofosfata (cAMP), inhibicije otvaranja voltažno-zavisnih Ca2+ kanala i oslobađanja ekscitatornih transmitera, kao i otvaranja K+ kanala i hiperpolarizacije neurona.

bitornih (gabergičkih) interneurona koji su sa njima u vezi. Pored toga, u inflamatornom bolu pokazano je da aktivacija μ receptora inhibiše aktivnost TRPV1 jonskog kanala preko G proteina i cAMP-a. Takođe, pokazano je da fentanil, tramadol i buprenorfin, ali ne i morfin, deluju, bar jednim delom, i kao blokatori voltažno-zavisnih natrijumovih kanala (koriste se u terapiji neuropatskog bola) (13). Opioidi su veoma efikasni analgetici jer deluju putem više mehanizama i simultano na više mesta u putevima bola (presinaptički i postsinaptički regioni, kao i u različitim delovima nervnog sistema).

Klonirana su 4 tipa opioidnih receptora: μ (OP_3 ili MOP), κ (OP_2 ili KOP), δ (OP_1 ili DOP) i N/OFQ (NOP). Pored ove primarne klasifikacije, farmakološkim studijama (primenom različitih antagonista i agonista) utvrđeni su različiti podtipovi receptora kao što su μ_{1-3}, δ_{1-2} i κ_{1-3}. Sa kliničkog aspekta to je bilo značajno jer pokazano je da aktivacija μ_1 izaziva analgeziju, a aktivacija μ_2 depresiju disanja, i dalo je nadu da se mogu sintetisati selektivni ligandi za podtipove receptora koji bi razdvojili željena od neželjenih dejstava opioida. Međutim, nakon eksperimenata sa *knock out* životinjama (genetski modifikovane životinje kod kojih je inaktivisan određen gen) utvrđeno je da ne postoje različiti geni za podtipove u okviru jednog tipa opioidnih receptora. Dakle, podtipovi utvrđeni farmakološkim studijama, nisu produkti različitih gena, već nastaju od jednog istog gena. Međutim, različitost opioidnih receptora u okviru jednog tipa (npr. μ opioidni receptori) pretpostavlja se da nastaje na sledeće načine:

1) Alternativnim procesiranjem gena (alternativno spajanje primarnih produkata transkripcije i alternativna translacija iRNK)*.
2) Dimerizacijom receptora.
3) Interakcijom produkta zajedničkog gena sa različitim drugim receptorima/signalnim molekulima.
4) Kombinacijom 1-3 (14).

* Alternativno splajsovanje (splajsovanje=modifikacija RNK nakon transkripcije) je proces kojem se introni uklanjaju, a egzoni proizvedeni transkripcijom gena (primarni genski transkript ili pre-iRNK) ponovno spajaju na više načina. Tako nastali različiti iRNK molekuli mogu biti translirani u različite proteinske izoforme; tim putem jedan gen može da kodira više proteina. Takođe, demonstrirano je stvaranje receptorskih dimera između opioidnih i neopioidnih receptora (κ opioidni i β_2-adrenergički receptori, δ opioidni i α_1-adrenergički receptori).

Danas se zna da ligandi kada se vežu za opioidni receptor mogu da ispolje selektivnost tako što favorizuju jedan ili više signalnih puteva unutar ćelije, što čini osnovu pristrasnog agonizma (*biased agonism*) ili ligandom usmerene signalizacije (15). Time se objašnjava kako individualni odgovor bolesnika može značajno da varira posle primene različitih agonista μ opioidnih receptora (morfin, fentanil, hidromorfon i dr.), kao i postojanje nepotpune ukrštene tolerancije (24). Zahvaljujući tome možemo da promenom opioida unutar grupe agonista μ opioidnih receptora (tzv. rotacija opioida) postignemo veću efikasnost i/ili smanjimo neželjena dejstava. Klinički uspeh rotacije opioida uključuje farmakokinetske i/ili farmakodinamske faktore koji u oba slučaja mogu biti uslovljeni farmakogenomikom. Bolje razumevanje raznolikosti signalizacije opioida može pomoći u pronalasku novog jakog opioidnog analgetika koji će imati bolju podnošljivost u odnosu na postojeće. Takođe, nove tehnološke inovacije u primeni opioida kao što su formulacije koji obezbeđuju produženo dejstvo (preparati morfina, hidromorfona i oksikodona za oralnu primenu, transdermalni flaster fentanila) ili brzo oslobađanje aktivne supstance (pastile fentanila namenjene za oralnu transmukoznu primenu), kao i infuzioni sistemi i mini pumpe za kontinuiranu intravensku i intraspinalnu primenu mogu pomoći da se individualizuje primena opioida u tretmanu akutnog i hroničnog bola i tako postigne veća efikasnost i bolja podnošljivost kod svakog bolesnika.

Kanabinoidi

Kanabis (konoplja) sadrži oko 100 aktivnih sastojaka, kanabinoida. Glavni psihoaktivni sastojak konoplje je Δ_9-tetrahidrokanabinol (Δ_9-THC). Fitokanabinoidi (Δ_9-THC), sintetski (nabilon, dronabinol) i endogeni (npr. anandamid) kanabinoidi ostvaruju svoja dejstva preko kanabinoidnih CB_1 i CB_2 receptora koji su vezani za G protein. Δ_9-THC deluje kao parcijalni agonist kanabinoidnih CB_1 i CB_2 receptora i imitira efekte endokanabinoida. Odgovoran je za većinu farmakoloških dejstava konoplje (analgetičko, miorelaksantno, antiemetičko, pospešuje apetit, psihoaktivno dejstvo) (16). Aktivacija CB_1 i CB_2 receptora izaziva inhibiciju enzima adenilatne ciklaze sa smanjenim stvaranjem cikličnog adenozin-monofosfata (cAMP), kao i aktivaciju mitogenom aktivirane protein kinaze (MAPK).

Kanabinoidni CB_1 receptori nalaze se pretežno u mozgu, kičmenoj moždini, a malo do umereno na periferiji, uključujući i primarne aferentne neurone. Nalaze se i u vezivnom tkivu, gonadama, žlezdama i nekim organima. Odgovorni su za dejstva kanabinoida na bol, psihu, memoriju i motoriku. Akutni *in vivo* efekti su kratkotrajni gubitak memorije, promena raspoloženja, hipomotilitet, smanjena motorna koordinacija, nagrada-motivacija, katalepsija i hipotermija. Nisu zastupljeni u produženoj moždini čime se objašnjava odsustvo depresivnog dejstva kanabinoida na disanje i kardiovaskularni sistem. CB_1 receptor je presinaptički heteroreceptor koji moduliše oslobađanje neurotransmitera i sinaptičku transmisiju. Postoji veliki broj interakcija između CB_1 receptora i drugih neurotransmitera i neuromodulatora u centralnom i perifernom nervnom sistemu. Aktivacija CB_1 receptora dovodi do aktivacije kalijumovih kanala i inhibicije voltažno-zavisnih kalcijumovih kanala i inhibicije oslobađanja neurotransmitera (acetilholin, dopamin, GABA, histamin, serotonin, glutamat, holecistokinin, D-aspartat, glicin i noradrenalin). Pretpostavlja se da je antiemetičko dejstvo kanabinoida delom posledica antagonističkog dejstva na serotonergičke 5-HT_3 receptore. CB_1 receptori takođe modulišu stvaranje azot monoksida i mobilišu arahidonsku kiselinu. Δ_9-THC ostvaruje analgetičko dejstvo jednim delom i kao agonist TRPA1 jonskih kanala.

Kanabinoidni CB_2 receptori su zastupljeni pretežno na periferiji; u tkivima i organima imunskog sistema, hematopoetskim ćelijama, keratinocitima, kostima, jetri, perifernim nervnim završecima i dr. Međutim, nalaze se i u mozgu (mikroglija). Inhibišu oslobađanje citokina/hemokina i migraciju neutrofila i makrofaga. Imaju antiinflamatorno dejstvo i modulišu hroničan bol. Ne deluju na jonske kanale (sinaptičku transmisiju) kao CB_1 receptori. Takođe, ne posreduju u dejstvu konoplje na psihu i kardiovaskularni sistem.

Endokanabinoidi su signalni molekuli koji se sintetišu po potrebi iz fosfolipida ćelijske membrane. Razlikuju se u afinitetu prema CB_1, CB_2 i $TRPV_1$. Imaju regulatornu ulogu u kontroli ekscitabilnosti neurona i održavanju homeostaze. Regulišu sinaptičku transmisiju, ekscitatornu i inhibitornu. Kao i fitokanabinoidi (poreklom iz konoplje, Δ_9-THC) i sintetski kanabinoidi (nabilon, dronabinol), endokanabinoidi su retrogradni inhibitori funkcije sinapsi; preko CB_1 receptora na presinaptičkom neuronu smanjuju oslobađanje neurotransmitera (GABA, glutamat i dr.) u sinapsama. Endokanabinoidi su odgovorni za supraspinalnu, spinalnu i perifernu analgeziju. Najviše su zastupljeni u periakveduktalnoj sivoj masi (PAG), talamusu, rostralnoj ventromedijalnoj meduli (RVM) i amigdalama.

Δ_9-THC moduliše oslobađanje neurotransmitera, percepciju bola, kao i funkciju kardiovaskularnog, gastrointestinalnog sistema i jetre. Međutim dobro poznato psihotropno dejstvo Δ_9-THC koje se ostvaruje preko CB_1 receptora u velikoj meri ograničava njegovu kliničku primenu.

Kanabidiol (CBD) je najvažniji nepsihotropni kanabinoid u konoplji. Ima mali afinitet prema kanabinoidnim receptorima. Ispoljava analgetičko, antiinflamatorno, anksiolitičko, antipsihotično, antikonvulzivno, antiemetičko, antioksidantno i neuroprotektivno dejstvo. Mehanizmi dejstva CBD su: indirektno antagonističko dejstvo na CB_1 receptor, stimulacija TRPV1 jonskih kanala, inhibicija hidrolize anandamida i aktivacija nuklearnih receptora aktiviranih proliferatorom peroksizoma gama (PPAR-gamma). Poslednjih godina ispituje se mogućnost primene CBD u terapiji Parkinson-ove bolesti, Alzheimer-ove bolesti, cerebralne ishemije, diabetes mellitus-a, reumatoidnog artritisa i drugih inflamatornih oboljenja, kao i mučnine i kancera.

Ekstrakt cele biljke –nabiksimol u obliku oralnog spreja koji sadrži THC i CBD u odnosu 1:1 (Sativex®) registrovan je kao pomoćni lek za simptomatsku terapiju spastičnosti kod odraslih pacijenata sa multiplom sklerozom koji ne reaguju na druge lekove. U Kanadi je takođe odobren kao pomoćni lek za simptomatsku terapiju bola kod multiple skleroze i odmaklog karcinoma. Američka agencija za hranu i lekove (FDA) odobrila je primenu dronabinola (sintetski THC) i nabilona (sintetski analog THC) za smanjenje mučnine i povećanje apetita kod osoba sa AIDS-om koje gube telesnu masu i smanjenje mučnine i povraćanja kod hemioterapije (28), ali nije odobrila primenu kanabinoida biljnog porekla ni za jednu indikaciju.

Poslednje decenije u brojnim državama SAD, kao i nekim drugim zemljama sveta legalizovana je primene konoplje u medicinske svrhe. Hroničan bol je najčešći razlog medicinske primene konoplje. Na klinikama za hronični bol, prevalenca upotrebe konoplje je 12% do 15%. Poslednjih godina vodi se intenzivna debata o primeni konoplje u medicinske svrhe, između ostalog i za simptomatsku terapiju hroničnog bola. Uprkos velikom interesovanju za legalizaciju i medicinsku primenu kanabinoida, klinički podaci su prilično konfuzni i ukazuju na ograničenu efikasnost kod izvesnih neuroloških oboljenja, uglavnom spastičnosti i nekih hroničnih neuropatskih bolova, posebno kod multiple skleroze i AIDS-a (17). Generalno kanabinoidi su manje efikasni u tretmanu akutnog u odnosu na hronični bol. U kliničkim studijama ispitivana je efikasnost različitih preparata koji sadrže Δ_9-THC kod pacijenata sa neuropatskim bolom. Glavni nedostatak kliničkih studija u kojima se ispituje efikasnost kanabinoida u terapiji hroničnog bola je što imaju mali broj ispitanika, populacija je heterogena, kratkog su trajanja i efekt je generalno umeren. Važno je istaći da trenutno raspoloživi kanabinoidi samo umereno smanjuju bol, slično drugim analgeticima koji se koriste za tretman hroničnog bola. Neophodno je sprovesti veće studije koje bi ispitale efikasnost pojedinih kanabinoida u homogenim populacijama pacijenata. U većini kliničkih studija neželjeni efekti su blagi do umereni, prolazni i dobro se podnose. Mali je broj ozbiljnih neželjenih efekata. Najčešći razlog prestanka uzimanja leka su njegova psihotropna dejstva. Akutni neželjeni efekti su: pospanost, umor, vrtoglavica, tahikardija, ortostatska hipotenzija, suvoća usta, smanjena lakrimacija, mišićna relaksacija, povećan apetit, euforija, disforija, anksioznost, gubitak memorije, smanjenje psihomotornih i kognitivnih funkcija. Pospanost i umor su najčešća neželjena dejstva (u više od 10% pacijenata) dok su vrtoglavica, suvoća usta, mučnina i psihološki i kognitivni efekti prijavljeni u većini studija.

Narušava se motorika, odnosno sposobnost upravljanja vozilom. Tolerancija se razvija tokom nekoliko dana i nedelja na neželjena dejstva kao što su umor, vrtoglavica, kardiovaskularna i psihoaktivna dejstva. Apstinencijalni sindrom se javlja samo nakon naglog prestanka korišćenja i retko je problem. Sličan je kao kod prestanka pušenja i karakterišu ga iritabilnost, nesanica i dr. Preporučuje se postepeno obustavljanje leka. Pri primeni kanabinoida postoji opasnost od interakcija sa drugim lekovima sa centralnim mehanizmom dejstva. Izvestan broj studija ukazuje na sinergizam između opioida i kanabinoida.

Kanabinoidi su kontraindikovani kad osoba kod kojih postoji preosetljivost, teži poremećaj ličnosti i psihoza. Hronični toksični efekti kao posledica primene konoplje u rekreacione (uživalačke) svrhe opisani su u literaturi. Dugotrajnu primenu konoplje prati rizik od razvoja zavisnosti. Takođe, mogući su ireverzibilni kognitivni poremećaji posle primene ekstremno visokih doza. Opisana je i pojava psihoza. Povećan je rizik od infarkta miokarda i moždanog udara kod pacijenata sa predispozicijom. Moguć je razvoj hroničnog bronhitisa kod pušenja konoplje.

Trenutno, u medicinskoj javnosti preovlađuje mišljenje da primena kanabinoida u tretmanu bola treba da bude rezervisana samo za refraktarne slučajeve hroničnog bola uz obavezan monitoring neželjenih efekata. Kanadski vodič za primenu kanabinoida u terapiji hroničnog neuropatskog bola predviđa upotrebu ovih lekova tek na III mestu, odnosno kad drugi lekovi ne deluju.

Tolerancija se razvija tokom nekoliko dana i nedelja na neželjena dejstva kao što su umor, vrtoglavica, kardiovaskularna i psihoaktivna dejstva. Apstinencijalni sindrom se javlja samo nakon naglog prestanka korišćenja i retko je problem. Sličan je kao kod prestanka pušenja i karakterišu ga iritabilnost, nesanica i dr. Preporučuje se postepeno obustavljanje leka. Pri primeni kanabinoida postoji opasnost od interakcija sa drugim lekovima sa centralnim mehanizmom dejstva. Izvestan broj studija ukazuje na sinergizam između opioida i kanabinoida.

Može se zaključiti da kanabinoidi danas predstavljaju relativno novu farmakološku opciju kao deo multimodalnog pristupa terapiji bola. Njihova primena kao adjuvantnih analgetika je još uvek kontroverzna. Dalja istraživanja treba da pokažu koji pacijenti najbolje reaguju na terapiju ovim lekovima.

Modulatori periferne transmisije, senzitizacije

Inhibitori TRP jonskih kanala

Brojni potentni inhibitori TRPV1, TRPV3, TRPV4, TRPA1 i drugih kanala ispituju se u kliničkim studijama kao potencijalno novi analgetici u lečenju neuropatskog, inflamatornog i visceralnog bola.

Inhibicija TRP kanala izaziva analgeziju tako što: 1) prevenira transdukciju na periferiji delujući na jonske kanale u keratinocitima ili nociceptorima, 2) smanjuje ektopičnu aktivnost koju stvaraju TRP kanali duž aksona primarnog aferentnog neurona, 3) smanjuje oslobađanje transmitera i 4) ispoljava dejstva i na centralne neurone.

TRP kanale mogu da inhibišu i agonisti i antagonisti TRP kanala. Aktivacija TRP kanala agonistima izaziva analgeziju: 1) desensitizacijom TRP kanala što smanjuje transdukciju (efekt je kratko-

trajan), 2) ulaskom dovoljno kalcijuma moguće su dugotrajne, ali potencijalno reverzibilne morfološke promene (ablacija aksona na mestu aplikacije) ili ablacija celog neurona kao rezultat smrti ćelije, kao i 3) aktivacijom inhibitornih neurona u zadnjim rogovima kičmene moždine preko aktivacije neurona koji eksprimiraju TRPM8 kanale osetljive na hladnoću (mentol) na perifernim nervnim završecima. Pod 1) i 2), agonisti mogu izazvati bol sve dok se ne postigne desenzitizacija ili ablacija neurona i može biti potrebna primena anestetika.

Funkcija TRPV1 jonskih kanala farmakološki se može menjati na dva načina: dejstvom stimulantnih/defunkcionalizujućih TRPV1 agonista i dejstvom TRPV1 antagonista. Farmakološki mehanizam i biološki rezultat ova dva pristupa potpuno se razlikuju. TRPV1 antagonisti specifično menjaju funkciju samo jonskog kanala dok TRPV1 agonisti mogu da deluju na celokupnu funkciju kapsaicin-senzitivnih aferentnih neurona. Danas postoji preko 1000 prirodnih i sintetskih jedinjenja koja deluju kao TRPV1 agonisti i antagonisti.

Agonisti TRPV1jonskih kanala

Agonisti TRPV1 jonskih kanala kao što su vaniloid kapsaicin (ljuti sastojak paprike) i njegov potentni prirodni analog resiniferatoksin (sastojak smole mlečike) dobro su poznati kao analgetici (18). U zavisnosti od vrste vaniloida, doze i mesta primene razvija se neostljivost nociceptora na stimuluse koja može trajati od nekoliko minuta do nekoliko meseci. Za to su odgovorni različiti mehanizmi, od kratkotrajne desenzitizacije TRPV1 jonskih kanala do kalcijumom izazvane citotoksičnosti neurona koji eksprimiraju TRPV1. Aktivacija TRPV1 recepora agonistima povećava koncentraciju intracelularnog Ca^{2+} što desenzitiviše TRPV1, tako da ponovna ekspozicija agonistima (toplota, kapsaicin, kiselina) ne aktivira receptor. Kalcijum aktivira kalmodulin, koji zatim aktivira fosfatazu koja vrši defosforilaciju i time desenzitizaciju TRPV1. Inaktivacija voltažno-zavisnih Na^+ kanala i desenzitizacija TRPV1 odgovorni su za smanjenje neuronske ekscitabilnosti neposredno nakon primene agonista. Međutim, visoke koncentracije kapsaicina ili ponavljana primena nižih koncentracija mogu izazvati dugotrajnije lokalne efekte na kutane nociceptore, koji se najbolje opisuju kao defunkcionalizacija i manifestuju se kao smanjena spontana aktivnost i gubitak reaktivnosti na razne senzorne stimuluse. Ranije se ovaj efekt pripisivao povećanom oslobađanju i na kraju nedostatku supstance P u nociceptorima. Međutim, danas se zna da nedostatak supstance P korelira sa tretmanom sa kapsaicinom, ali malo ili uopšte ne doprinosi analgeziji. Takođe, u koncentracijama znatno većim od onih koje aktiviraju TRPV1, kapsaicin u nervu remeti funkciju mitohondrija direktnom inhibicijom lanca transporta elektrona. Da bi se izbegla neželjena centralna dejstva TRPV1 agonista, njihova primena mora biti ograničena na region zahvaćen inflamacijom i hiperalgezijom.

Intravezikalna primena resiniferatoksina pokazala se kao efikasan tretman kod pacijenata sa neurogenim poremećajem bešike, mada su rezultati kliničkih studija nekonzistentni.

Antagonisti TRPV1jonskih kanala

Antagonisti TRPV1 jonskih kanala za sada su pokazali efikasnost u smanjenju bola na modelima zapaljenskog i neuropatskog bola kod glodara. Kod ljudi bi takođe mogli naći primenu u lečenju neuropatskog bola (multipla skleroza, hemoterapija, amputacija) i zapaljenskog bola kao što je osteoartritis. Ovi lekovi se poslednjih godina intenzivno istražuju, ali nijedan još nije odobren za kliničku primenu. Antagonisti blokiraju aktivaciju TRPV1 kanala na kompetitivan i nekompetitivan način. Budući da TRPV1 imaju važne homeostatske funkcije kao što je termoregulacija, antagonisti TRPV1 jonskih kanala izazivaju hipertermiju kao neželjeno dejstvo. Ovo neželjeno dejstvo može se izbeći sintezom blokatora TRPV1 koji ne prolaze hematoencefalnu barijeru, mada je pokazano da penetracija u mozak TRPV1 antagonista obezbeđuje veću efikasnost. Sa druge strane, pokazano je da delecija ili blokada TRPV1 jonskih kanala u mozgu utiče na kognitivne kao i emotivno-afektivne procese. Pored toga, blokada TRPV1 kanala narušava njihovu fiziološku funkciju da procenjuju fizičke i hemijske nokse i njihovu protektivnu ulogu.

Specifična terapija bola usmerena na TRPV1 jonske kanale koji su ushodno regulisani kod oboljenja, uz poštedu njihovih fizioloških funkcija, moguća je ako se: 1) ograniče dejstva TRPV1 agonista na mesta zahvaćena zapaljenskim procesom i hiperalgezijom, 2) razviju TRPV1 antagonisti koji će delovati samo na određene modalitete stimulusa, 3) razviju alosterni blokatori TRPV1 jonskog kanala koji deluju samo kad je kanal aktiviran, 4) razviju lekovi koji sprečavaju senzitizaciju ili stimulišu desenzitizaciju TRPV1 i 5) lekovi koji sprečavaju premeštanje TRPV1 iz citozola na membranu (v. poglavlje ciljna mesta dejstva lekova u terapiji bola).

Lokalni anestetici

Lokalni anestetici (LA) otklanjaju bol, hiperalgeziju i imaju antiinflamatorno dejstvo (19). Lokalno infiltrirani u tkivo inhibišu stvaranje i propagaciju akcionih potencijala, pre svega blokadom

voltažno-zavisnih natrijumovih kanala (blokada zavisna od upotrebe, *engl.* "*use-dependent*" blokada). Međutim, njihovo analgetičko dejstvo može nastati, bar jednim delom, i inhibicijom procesa transdukcije i periferne senzitizacije. Naime, izvesni LA kao što su bupivakain i ametokain, blokiraju TRPV1 kanale koji imaju ključnu ulogu u razvoju hiperalgezije nakon povrede i/ili inflamacije. Interesantno je da lidokain aktivira TRPV1 čime se objašnjava peckajući bol nakon supkutane injekcije ovog lokalnog anestetika. Pored toga, Ca^{2+} i K^{+} kanali su takođe osetljivi prema lokalnim anesteticima, i to u samo malo većim koncentracijama od onih koje blokiraju Na^{+} kanale. Antiinflamatorne karakteristike LA mogu se pripisati blokadi sprovođenja akcionog potencijala na mestu povrede čime se smanjuje neurogena inflamacija, ali i direktnim dejstvima ovih lekova. LA inhibišu inflamaciju i lokalnu senzitizaciju direktnom supresijom određenih faza inflamatornog odgovora (npr. aktivacija neutrofila), kao i blokadom određenih puteva u nervnim ćelijama koji se aktiviraju tokom zapaljenja, kao što su protein kinaza C i izvesni receptori vezani za G protein. Pored toga, na nivou kičmene moždine LA ispoljavaju i modulatorno dejstvo na NMDA receptore, pa se time, bar delom, može objasniti dejstvo ovih lekova na smanjenje centralne senzitizacije. Lidokain je lokalni anestetik koji se najčešće koristi za infiltracionu anesteziju, centralni neuroaksijalni blok i blok perifernih nerava. Intravenski koristi se u terapiji aritmija, hroničnog neuropatskog bola i za Bier-ov blok (intravenska regionalna anestezija). U terapiji lokalizovanog neuropatskog bola (npr. postherpetična neuralgija, dijabetesna neuropatija) koristi se 5% lidokain lokalno u obliku flastera (10 cm×14 cm). Farmakokinetske studije pokazale su da samo 3% lidokaina dospeva u sistemsku cirkulaciju, tako da su sistemska neželjena dejstva minimalna, čak manja nego kod primene pregabalina.

Glukokortikoidi

Glukokortikoidi su najjači antiinflamatorni lekovi i moćni imunosupresivi. Dejstva ostvaruju preko glukokortikoidnih receptora koji kontrolišu transkripciju gena, što se odražava na sintezu iRNK i različitih proteina (npr. medijatori inflamacije i imunskog odgovora, enzimi odgovorni za metabolička dejstva i dr.). Lek-receptor kompleks vezuje se za glukokortikoidni "response elements" na DNK i dovodi do povećane ili smanjene transkripcije određenog broja gena. Glikokortikoidi indukuju sintezu lipokortina-1 (odgovoran je za antiinflamatorno dejstvo preko inhibicije fosfolipaze A_2) (slika 18.1) i inhibitora faktora κB (vezuje nuklearni faktor κB u citozolu i sprečava njegovu translokaciju u jedro, a time i transkripciju gena za koje je odgovoran). Glikokortikoidni receptori mogu regulisati transkripciju gena i indirektno tj. preko interakcije sa drugim transkripcionim faktorima kao što su AP-1 (aktivator proteina-1) i NF-κB (nuklearni faktor κ B). Ovi transkripcioni faktori odgovorni su za transkripciju gena za ciklooksigenazu-2 (slika 18.1), citokine, adhezione molekule, inducibilnu formu azot oksid sintaze i dr.

Glukokortikoidi primenjeni intraartikularno otklanjaju bol u trajanju do 3 nedelje kod osteoartritisa, a do 2 meseca kod reumatoidnog artritisa. Činjenica da intraartikularna primena glukokortikoida smanjuje bol kod osteoartritisa i reumatoidnog artritisa ukazuje da periferni imunski sistem ima značajnu ulogu u nastanku bola.

Antitela na nervni faktor rasta

Nervni faktor rasta (NGF) oslobađa se pri inflamaciji i vezuje se za receptor koji se zove tropomiozinska receptorska kinaza A (TrkA) što vodi fosforilaciji TRPV1 kanala i olakšava aktivnost tetrodotoksin-rezistentnih voltažno-zavisnih natrijumovih kanala, čime se povećava aktivnost nociceptora. Antitela na NGF (tanezumab) smanjuju senzitizaciju C vlakana koju izaziva NGF. U kliničkim studijama faze III tanezumab se pokazao superiorniji od placeba u otklanjanju bola kod osteoartritisa kuka, ali nije pokazao značajno veću efikasnost od naproksena. U terapiji hroničnog bola u leđima pokazao se superiornijim u odnosu na placebo i naproksen. Generalno izaziva veću incidencu neželjenih dejstava nego NSAIL. Do sada je utvrđeno da tanezumab ne treba koristiti u velikim dozama i u kombinaciji sa NSAIL jer je u tim slučajevima uočena brza progresija osteoartritisa ili osteonekroze. Najčešća neželjena dejstva su artralgija, bol u ekstremitetima, glavobolja i parestezije. Ovaj lek bi možda mogao da nađe mesto u lečenju bola koji ne reaguje na konvencionalne analgetike (20).

Antitela na receptor za faktor nekroze tumora (TNF-α) (npr. etanercept) i **antitela na TNF-α** (npr. infliksimab i adalimumab) veoma uspešno smanjuju simptome, uključujući i bol kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom. Slično važi i za anakinra, rekombinantni antagonist receptora za interleukin-1 (IL-1) koji se takođe koristi u tretmanu reumatoidnog artitisa. Ovi lekovi imaju periferna dejstva budući da kao antitela ne mogu da prođu kroz krvno-moždanu barijeru. Takođe, antagonisti hemokina, molekuli koji imaju značajnu ulogu u neuroimunskoj interakciji, intenzivno se ispituju kao potencijalni lekovi u terapiji bola.

LEKOVI KOJI SMANJUJU CENTRALNU SENZITIZACIJU

Antagonisti N-metil-*D*-aspartat (NMDA) receptora

Aktivacija NMDA receptora postsinaptičkih neurona zadnjih rogova kičmene moždine otvara Ca^{2+} kanale što vodi senzitizaciji zadnjih rogova kičmene moždine. Uglavnom, blokada NMDA receptora ne izaziva antinocicepciju, ali smanjuje pojačanu neuronsku aktivnost tj. senzitizaciju. Ketamin, memantin ili dekstrometorfan, nekompetitivni antagonisti NMDA receptora klinički su korisni u terapiji bola. Ketamin, pored toga što u subanestetičkim dozama nekompetitivno blokira NMDA receptor, deluje i kao alosterni modulator ovih receptora. Međutim, ketamin ima i brojne druge mehanizme dejstva preko nikotinskih, muskarinskih, opioidnih, AMPA i kainatnih receptora. Takođe, inhibiše preuzimanje serotonina i dopamina i vrši nishodnu regulaciju jonskih kanala (21-24).

Na osnovu mehanizma dejstva očekuje se da ketamin ispoljava povoljno adjuvantno dejstvo u lečenju bola nastalog kao posledica centralne senzitizacije, kao što je slučaj sa jakim akutnim bolom, neuropatskim bolom i hiperalgezijom izazvanom opioidima. U otvorenim, nekomparativnim studijama pokazana je efikasnost ketamina u tretmanu akutnog neuropatskog bola (npr. povreda kičmene moždine) ili velike traume ekstremiteta ili opekotina, gde je pokazano da smanjuje *wind up* i sekundarnu hiperalgeziju. Sprečavajući hiperalgeziju, senzitizaciju i *wind up* može da smanji i incidencu hroničnog postoperativnog bola. Može da se koristi kao dodatak multimodalnoj analgeziji u postoperativnom i posttraumatskom periodu. U terapiji postoperativnog bola smanjuje toleranciju na opioide i smanjuje potrebu za opioidima, a time i neželjena dejstva (npr. postoperativna mučnina, povraćanje, smanjena saturacija krvi kiseonikom).

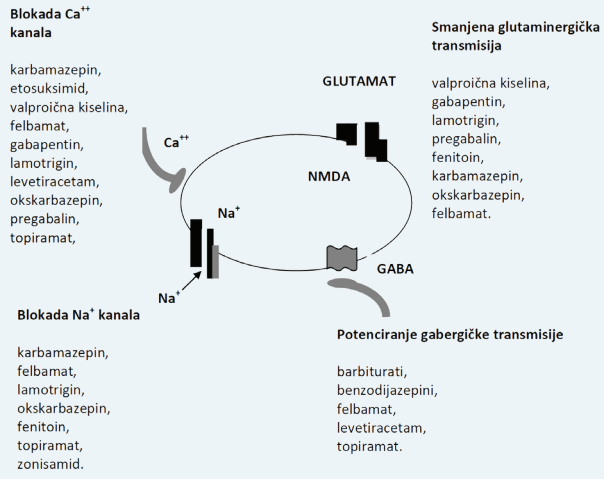
Ketamin se poslednjih godina sve više koristi kod hroničnih bolnih stanja (npr. fantomski bol, kompleksni regionalni bolni sindrom, kancerski bol koji slabo reaguje na opioide). Postoji interesovanje za lokalnu primenu ketamina, mada su podaci o efikasnosti i doziranju još uvek nedovoljni. Trenutno važi preporuka da se ketamin koristi u lečenju hroničnog neuropatskog bola koji ne reaguje na druge lekove (24). Kad se koristi ketamin treba imati na umu da postoji rizik od zloupotrebe. Mada je smrtni ishod kod primene ketamina redak, dugotrajna primena ketamina oštećuje brojne organe.

Magnezijum je fiziološki blokator jonskog kanala NMDA receptora koji vrši blokadu kanala na voltažno-zavisan način. Drugi mehanizmi dejstva magnezijuma su blokada kalcijumovih, modulacija natrijumovih i kalijumovih kanala, inhibicija oslobađanja transmitera i dr. Literaturni podaci ukazuju da kod ljudi magnezijum može da smanji neuropatski bol, bol kod migrene, kao i akutni bol. Nedavno smo u našoj laboratoriji pokazali da sistemski primenjen magnezijum sulfat može da smanji zapaljenski, somatski i visceralni bol kod pacova (25).

Antikonvulzivi

Gabapentinoidi (gabapentin i pregabalin) strukturni su analozi γ-aminobuterne kiseline (GABA), ali ne ispoljavaju dejstva preko receptora za GABA-u već se vezuju za $\alpha_2\delta_1$ podjedinicu presinaptičkih voltažno-zavisnih kacijumovih kanala i inhibišu ih. U stanjima neuropatskog bola postoji ushodna regulacija ovih kanala. $\alpha_2\delta_1$ podjedinica važna je za migraciju voltažno-zavisnih kalcijumovih kanala ka membrani neurona u cilju povećanja njihove funkcije. Inhibicijom ovih kanala smanjuje se oslobađanje ekscitatornih neurotransmitera kao što su glutamat, supstanca P i peptid poreklom od gena za kalcitonin (CGRP). Gabapentin i pregabalin mogu sprečiti centralnu senzitizaciju sa posledičnom hiperalgezijom i alodinijom pri čemu veoma malo deluju na normalne puteve nocicepcije. Gabapentinoidi mogu da ostvare bar jednim delom antinociceptivno dejstvo i preko aktivacije noradrenergičkih descendentnih puteva bola koji polaze od *locus ceruleus*-a. Gabapentin povećava koncentraciju noradrenalina u cerebrospinalnoj tečnosti. Indikovani su u lečenju hroničnog neuropatskog bola (postherpetična neuralgija, diabetesna neuropatija, bol izazvan oštećenjem kičmene moždine), fibromijalgije, epilepsije i anksioznosti (pregabalin samo), ali se sve više koriste i kod akutnih stanja kao što je akutni neuropatski bol (npr. opekotina) (26) ili u perioperativnoj analgeziji. Gabapentinoidi primenjeni perioperativno pojačavaju opioidnu analgeziju, smanjuju postoperativnu mučninu i povraćanje i preveniraju toleranciju na opioide (npr. posle histerektomije). Nemaju značaj kao monoterapija u lečenju akutnog postoperativnog bola, ali mogu da preveniraju hronični postoperativni bol, mada postoje kontradiktorni podaci zbog čega se još ne mogu doneti definitivni zaključci. Takođe, doze i dužina tretmana za indikaciju akutni postoperativni bol nisu usaglašene. U poređenju sa gabapentinom, pregabalin je potentniji (2 do 3 puta) i ima povoljniji farmakokinetski profil (brža resorpcija, veća biološka raspoloživost, kao i duže dejstvo). Takođe, oba ispoljavaju anksiolitičko dejstvo i olakšavaju nastupanje sna.

Karbamazepin, fenitoin i lamotrigin suprimiraju ektopičnu aktivnost neurona tako što stabilizuju Na^+



Slika 18.3. Mehanizmi dejstva antikonvulziva. GABA=γ-amino-buterna kiselina. NMDA= N-metil-D-aspartatni receptor.

kanale u stanju inaktivacije i sprečavaju repetitivnu (ponavljajuću) neuronsku aktivnost. Karbamazepin i lamotrigin inhibišu i voltažno-zavisne kalcijumove kanale. Fenitoin inhibiše i presinaptičko oslobađanje glutamata. Barbiturati i benzodiazepini su moćni antikonvulzivi, ali deluju u sinapsi, nisu stabilizatori membrane i ne smanjuju ektopičnu neuronsku aktivnost. Glavni mehanizmi dejstva antikonvulziva prikazani su na slici 18.3.

Klinička korist od antikonvulziva ograničena je pojavom neželjenih efekata centralnog porekla: glavobolja, konfuzija, sedacija, vertigo i dr. Budući da su željena analgetička dejstva u perifernom nervnom sistemu (supresija ektopične aktivnosti), dok se neželjena dejstva ispoljavaju u CNS-u, čine se pokušaji da se unapredi terapijski profil ovih lekova lokalnom primenom na periferiji (na nivou gangliona zadnjih korenova kičmene moždine) ili ograničenjem prolaska leka kroz krvno-moždanu barijeru (26-28).

Nefopam

Nefopam je neopioidni analgetik sa centralnim mehanizmom dejstva. Koristi se u zemljama Evrope za terapiju umerenog do jakog akutnog ili hroničnog bola, uključujući postoperativni, dentalni, muskulo-skeletni, traumatski i kancerski bol. Po jačini je sličan NSAIL. Mehanizam dejstva nije dovoljno poznat. Smatra se da inhibiše preuzimanje serotonina, dopamina i noradrenalina. Takođe, pokazano je da blokira voltažno-zavisne natrijumove kanale i moduliše glutaminergičku transmisiju. Kontraindikovana je primena nefopama kod osoba sa konvulzijama, na terapiji inhibitorima monoaminooksidaze i tricikličkim antidepresivima (može nastati serotoninski sindrom), kao i nakon infarkta miokarda. Stupa u aditivnu interakciju sa lekovima sa antiholinergičkim i simpatomimetskim dejstvom.

Modulatori descendentne inhibicije ili ekscitacije

Agonisti α_2-adrenergičkih receptora

Adrenergički α_2 receptori nalaze se u mozgu, kičmenoj moždini i na periferiji. Lokalizovani su i presinaptički i postsinaptički. Klonidin i deksmedetomidin su najčešće korišćeni analgetici iz ove grupe (29). Inhibišu otvaranje voltažno-zavisnih Ca^{2+} kanala N tipa koji su vezani za G protein i inhibišu oslobađanje transmitera iz primarnih aferentnih neurona.Takođe, aktiviraju ulazno ispravljačke K-kanale vezane za G protein i izazivaju hiperpolarizaciju postsinaptičkih neurona kičmene moždine. Na supraspinalnom nivou, α_2 adrenergički receptori prisutni su u velikom broju u *locus coeruleus*-u moždanog stabla. Od njega polazi medulospinalni noradrenergički put koji je važan modulator nociceptivne neurotransmisije na nivou zadnjih rogova kičmene moždine. Aktivacija presinaptičkih α_2 adrenergičkih receptora dovodi do inhibicije oslobađanja noradrenalina putem negativne povratne sprege. Aktivacija postsinaptičkih receptora u centralnom nervnom sistemu inhibiše simpatičku aktivnost. Primena klonidina je udružena sa izraženom intraoperativnom i postoperativnom hipotenzijom, a deksmedetomidina sa povećanom incidencom bradikardije. Agonisti α_2-adrenergičkih receptora primenjeni intratekalno ili epiduralno mogu biti korisni kao adjuvantna terapija postoperativnog, neuropatskog i kancerskog bola i obezbeđuju duže trajanje analgezije. U eksperimentalnim modelima bola pokazano je da nakon lokalne primene u perifernim tkivima ovi lekovi ispoljavaju i lokalno analgetičko dejstvo. Postoji sinergizam između opioida i α_2-adrenergičkih agonista. Slično agonistima α_2 -adrenergičkih receptora deluju triciklični antidepresivi i drugi inhibitori preuzimanja noradrenalina (npr. inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina - SNRIs). Ovi lekovi povećavaju raspoloživost noradrenalina na α_2-adrenergičkim receptorima u kičmenoj moždini.

Antidepresivi

Triciklični antidepresivi (TCAs), a posebno amitriptilin dugo se koriste u terapiji hroničnog bola. Mehanizam analgetičkog dejstva je inhibicija preuzimanja serotonina i noradrenalina u presinaptičke nervne završetke čime se pojačavaju endogeni descendentni putevi kontrole bola. Značajan profil neželjenih dejstava TCAs (posebno kod starijih osoba) izazvao je povećano interesovanje za druge antidepresive u ovoj indikaciji. Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRIs) nisu pokazali zadovoljavajuću efikasnost kod hroničnog bola, dok su inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRIs) poka-

zali da je inhibicija preuzimanja noradrenalina ključna za efikasnost ovih lekova. Triciklični, a u manjoj meri inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina su istovremeno i snažni blokatori natrijumskih kanala i stabilizatori ćelijske membrane. Nasuprot njima SSRIs neefikasni su kao stabilizatori membrane i stoga slabije efikasni kod neuropatskog bola.

Pored gore navedenih, antidepresivi imaju i brojne druge mehanizme analgetičkog dejstva kao što su: aktivacija endogenog opioidergičkog sistema, oslobađanje adenozina i aktivacija adenozinskih A_1 receptora, blokada NMDA, nikotinskih, histaminskih i serotonergičkih receptora, potenciranje dejstva GABA-e, antagonizovanje dejstva supstance P i dr. Danas se u terapiji bola često koriste kombinacije analgetika sa različitim mehanizmima dejstva, čime se može povećati efikasnost i/ili smanjiti neželjena dejstva.

OSTALI LEKOVI U TERAPIJI BOLA

Kalcitonin

Kalcitonin je polipeptidni hormon koji inhibiše resorpciju kosti od strane osteoklasta i koristi se u terapiji hiperkalcemije i osteoporoze. Pokazano je da smanjuje bol kod metastaza u kostima, akutni (ne hronični) fantomski bol nakon amputacije, kao i bol nakon kompresione frakture kičmenih pršljenova. Smatra se da analgetički efekt ne zavisi od efekta na remodelovanje kosti kod osteoporoze. Kalcitonin ispoljava analgetičko dejstvo i kod odmaklog kompleksnog regionalnog bolnog sindroma (CRPS) i migrene. Mehanizam kako kalcitonin izaziva analgeziju još uvek nije poznat. Pretpostavlja se da je centralnog porekla i uključuje serotonin, dok na periferiji kalcitonin smanjuje lokalno stvaranje prostanglandina i citokina.

Bisfosfonati

Koštane metastaze se javljaju u oko 65% pacijenata obolelih od raznih solidnih tumora. Bisfosfonati se mogu koristiti kao pomoćni lekovi u lečenju bola usled metastaza u kostima. Međutim, njihova primarna uloga kod pacijenata sa karcinomom je u prevenciji bolnih i onesposobljavajućih komplikacija kao što su patološke frakture, jak bol koji zahteva radioterapiju, hiperkacemija i kompresija kičmene moždine. Bisfosfonati inhibišu aktivnost osteoklasta smanjujući resorpciju kosti i stimulišući diferencijaciju osteoblasta i stvaranje kosti. Pamidronat, zolendronska kiselina, ibandronat i klodronat ispitivani su u kliničkim studijama kod pacijenata sa bolnim koštanim metastazama, nastalih većinom usled karcinoma dojke ili multiplog mijeloma. Nekoliko randomiziranih kliničkih studija pokazalo je efiksnost pamidonata u smanjenju bola u kostima i smanjenju doze opioida. Preporučena doza je 90 mg jednom mesečno u vidu intravenske infuzije. Zoledronska kiselina je 2-3 puta potentnija od pamidronata. U jednoj studiji zolendronska kiselina pokazala se jednako efikasnom i podnošljivom kao pamidronat u dozi 4 mg svake 3-4 nedelje. Prednost zolendronske kiseline je kraće vreme infuzije (15 min) u odnosu na pamidronat (2-4h). Neželjena dejstva kao što je hipokalcemija su slična i potreban je oprez kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega.

Alfa-lipoična kiselina

Alfa- lipoična kiselina (ALK), zajedno sa njenim redukovanim oblikom dihidro-lipoičnom kiselinom (DHLA), sintetiše se u organizmu i smatra se idealnim antioksidansom jer lako neutrališe slobodne radikale, helira teške metale, ulazi u sve ćelije i stupa u reakciju sa ostalim antioksidansima i regeneriše ih, a pritom ne izaziva značajne neželjene efekte.

Aktualne studije podupiru upotrebu ALK kao suportivne komponente u lečenju mnogih bolesti - npr. diabetes mellitus-a, kardiovaskularnih, neurodegenerativnih, autoimunih bolesti i dr. Mehanizmi dejstva ALK kod eksperimentalne dijabetesne senzorimotorne polineuropatije (DSPN) su: smanjenje oksidativnog stresa, poboljšanje prokrvljenosti i povećanje brzine sprovođenja u nervima. Pokazano je da ALK ispoljava i analgetičko dejstvo: periferno, blokadom voltažno-zavisnih kalcijumskih kanala $Ca_V3.2$ i spinalno, smanjenjem neuralne hiperaktivnosti nastale usled blokade kalijum-hlor kotransportera. ALA/DHLA takođe mogu da modulišu mnoge signalne puteve u kojima učestvuje insulin, nuklearni faktor kappa B (NFkB), azotni oksid i dr.

U randomiziranim, dvostruko-slepim, placebo-kontrolisanim studijama i meta-analizama pokazana je efikasnost i bezbednost primene ALK u simptomatskoj terapiji DSPN. U poređenju sa analgeticima, bolje se podnosi, ispoljava brže dejstvo, i pored neuropatskog bola popravlja i parestezije, utrnulost, senzorni deficit i mišićnu snagu (30). Iako se oralno dobro podnosi, ALK mora se dati intravenski za otklanjanje simptoma DSPN. Meta-analiza četiri placebo-kontrolisane studije pokazala je kliničko poboljšanje simptoma DSPN nakon primene 600 mg/dan ALK tokom 3 nedelje. U Nemačkoj ALK je odobrena za tretman bola kod dijabetesne neuropatije.

Botulinski neurotoksin

Botulinski toksin (BT) je produkt anaerobnih Gram pozitivnih štapičastih bakterija *Clostridium botulinum*. BT je kompleksna mešavina proteina koji sadrže botulinski neurotoksin i različite netoksične proteine.

Postoji sedam serotipova botulinskog neurotoksina (A-G). U terapijske svrhe koristi se botulinski neurotoksin tip A (BoNT-A), a poslednjih godina i botulinski neurotoksin tip B (BoNT-B). Botulinski neurotoksin izaziva flakcidnu (mlitavu) paralizu skeletnih mišića tako što blokira kalcijum-zavisno oslobađanje acetilholina iz motornih nervnih završetaka. On sprečava egzocitozu vezikula acetilholina u sinaptičku pukotinu, dok ne utiče na sprovođenje akcionog potencijala i/ili sintezu i deponovanje acetilholina. Botulinski neurotoksin vezuje se za ekstracelularne glikoproteinske strukture na holinergičkim nervnim završecima, biva preuzet u nervne završetke i intracelularno deluje kao proteaza koja razgrađuje presinaptičke proteine odgovorne za egzocitozu vezikula acetilholina u sinaptičku pukotinu. Paraliza se održava oko 3 meseca, nakon čega postepeno slabi. Kada je ciljno mesto dejstva toksina egzokrina žlezda, blokira se sekrecija žlezde.

Analgetički efekt može da nastane kao posledica paralize mišića i popuštanja spazma, boljeg protoka krvi i oslobađanja nervnih vlakana od kompresije od strane kontrahovanog mišića. U studijama na životinjama pokazano je da BoNT-A smanjuje oslobađanje drugih neurotransmitera (glutamat, supstanca P, CGRP), bol i lokalni edem bez izazivanja mišićne slabosti, što ukazuje na direktno analgetičko dejstvo. Takođe, BoNT-A smanjuje bol izazvan aktivacijom TRPV1 jonskih kanala tako što blokira premeštanje TRPV1 kanala na ćelijsku membranu i utiče na razgradnju kanala u citoplazmi (31). Za antidistonične efekte BT odgovorna je i inhibicija spinalnog refleksa na istezanje preko blokade holinergičkih završetaka γ motoneurona. Takođe, blokira eferentna autonomna vlakna za glatke mišiće i egzokrine žlezde. Sa druge strane, ne izaziva direktna dejstva na centralni nervni sistem budući da ne prolazi hematoencefalnu barijeru. Inaktiviše se tokom retrogradnog aksonskog transporta. Injekcija botulinskog neurotoksina A *m. detrusor vesicae urinaria*-e kod pacijenata sa neurogenom disfunkcijom mokraćne bešike smanjuje ekspresiju TRPV1 i purinergičkih P_2X_3 receptora u detrusoru i popravlja kliničke i urodinamske parametre.

Prečišćeni neurotoksin primenjuje se lokalno. Osim u kozmetičke svrhe, koristi se za tretman stanja udruženih sa nevoljnim mišićnim kontrakcijama, kao što su fokalna distonija i spastičnost (spastičnost na ekstremitetima, strabizam, blefarospazam, hemifacijalni spazam i idiopatska cervikalna distonija-spastični tortikolis). Američka agencija za hranu i lekove odobrila je sledeće indikacije (osim kozmetičkih) za BT: cervikalna distonija, strabizam, blefarospazam i teška primarna aksilarna hipehidroza. Godine 2016. odobrena je i primena BT za smanjenje teške ukrućenosti skočnog zgloba i palca noge kod odraslih osoba sa spastičnošću donjih ekstremiteta. Iako u početku nekompletno shvaćena i povremeno kontroverzna primena BT u lečenju stanja udruženih sa nevoljnim mišićnim kontrakcijama, ova indikacija podržana je prospektivnim, randomiziranim kliničkim studijama.

Pretragom MEDLINE baze podataka sa ključnim rečima "botulinum toxin" i "pain" za period 1966 – 2005. god. nađeno je 40 studija koje sadrže reč "pain" u naslovu rada ili apstraktu. Dejstvo BT na bol ispitivano je kod brojnih hroničnih bolnih stanja: teniski lakat, hronične analne fisure, bol usled mestektomije, hemoroidektomije, glavobolje (uključujući migrene), piriformis sindrom, facijalni bol, miofascijalni bol, sindrom temporomandibularnog zgloba, bol u donjem delu leđa, hronični bol u prostati i dr. Studije se međusobno značajno razlikuju po dozama, koncentracijama, načinu primene leka, pratećoj terapiji, dijagnozama, dužini trajanja oboljenja i dr. Broj prospektivnih, randomiziranih kliničkih studija je ograničen i nisu sve studije pokazale jasnu efikasnost primene BT.

Prema istraživanju Američke akademije za neurologiju, BT pokazao se efikasan kod bola u donjem delu leđa, ali verovatno nije efikasan kod migrene i hronične glavobolje tenzionog tipa. Prema rezultaima jedne nemačke studije BT nije značajno uticao na broj dana bez glavobolje kod pacijenata sa tenzionom glavoboljom, ali je značajno skratio dužinu trajanja glavobolje. BT pokazao se efikasan i u terapiji bola i unapređenju kvaliteta života kod pacijenata sa bolnim kutanim lejomiomima (32).

Primena BoNT-A za miofascijalni bol je van indikacionog područja. Ovi pacijenti mogu biti kandidati za botulinusni toksin ako ne reaguju na tradicionalne oblike lečenja, imaju hronični refraktarni problem u trajanju od 3 meseca i duže, isključeni su drugi nemišićni uzroci bola i imaju jasno definisane *trigger* tačke.

Botulinusni toksini se međusobno razlikuju po jačini i neophodan je oprez pri njihovom izboru da bi se izbegle medicinske greške. Na osnovu studija na primatima, procenjuje se da LD_{50} kod ljudi iznosi oko 3000 i.j. za osobu telesne mase 70kg. Uobičajene doze za veće mišićne grupe kreću se od 60 do 400 i.j. jednokratno. Zbog nedovoljnog poznavanja odnosa doze i odgovora primenjuje se maksimalno 360 i.j. u intervalima ne kraćim od 12 nedelja.

Budući da je mehanizam dejstva specifičan, neželjena dejstva su retka, kao i sistemski efekti. Moguć je sindrom sličan gripu koji je kratkotrajan. Prijavljivana su neželjena dejstva koja ne moraju uvek biti rezultat tretmana sa BoNT-A: bolna osetljivost mišića, glavobolja, povišena telesna tempera-

tura, drhtavica, hipertenzija, slabost, dijareja i bol u abdomenu. Mišićna slabost je željeni efekt, ali može biti i neželjen ako se proširi van mesta nameravane primene (botulizam).

Agonisti purinergičkih receptora

Postoje tri klase purinergičkih receptora (P1, P2X i P2Y). P_2X receptori su ligandom regulisani jonski kanali, dok P1 i P2Y receptori su vezani za G protein.

Ligandom regulisani jonski kanali su neselektivni katjonski kanali odgovorni za stvaranje ekscitatornog postsinaptičkog potencijala (EPSP), slično kao što to čine nikotinski i jonotropni glutamatni receptori. Brojni podtipovi P2 receptora angažovani su u putevima bola, bilo kao inicijatori ili modulatori bola. P2X receptori su rasprostranjeni u neuronima i ćelijama glije u perifernom i centralnom nervnom sistemu. Učestvuju u brzoj transmisiji u centralnim sinapsama i važni su za interakcije između ćelija mikroglije, neurona i vaskularnih ćelija u CNS-u. P1 receptore pretežno aktivira adenozin, dok P2 receptore aktivira adenozin-trifosfat (ATP).

Rezultati studija u kojima su korišćeni antagonisti P2 receptora sugerišu da ATP ima ulogu u započinjanju i održavanju hroničnog bola nakon izlaganja štetnom stimulusu. Veruje se da ATP deluje kao pronociceptivni transmiter na P2X i P2Y u smislu da započinje i održava neuronsku ekscitabilnost. Značajna je uloga P2X receptora na mikrogliji u nastanku neuropatskog i inflamatornog bola, a posebno $P2X_4$ i $P2X_7$ receptora, kroz kompleksne neuron-mikroglija interakcije ili putem senzitizacije (preko $P2Y_2$ receptora) drugih nociceptivnih receptora kao što su TRPV1 jonski kanali. Primena antagonista $P2X_3$, $P2X_4$, $P2X_7$ i $P2Y_{12}$ može imati značajnu ulogu u terapiji neuropatskog bola.

Postoje 4 podtipa P1 receptora: A_1, A_{2A}, A_{2B} i A_3, i oni su vezani za G protein. Kad je u pitanju adenozin, pretklinički podaci ukazuju na antinociceptivna dejstva agonista A_1 receptora i inhibitora metabolizma adenozina (posebno preko adenozin kinaze) u modelima inflamatornog i neuropatskog bola, sa potencijalnim spinalnim, supraspinalnim i perifernim mestom dejstva (33). Međutim, rezultati kliničkih studija sa agonistima A_1 receptora ili inhibitorima adenozin kinaze nisu ubedljivi. Najviše kliničkih studija odnosi se na perioperativnu intravensku primenu adenozina. Studije koje su poredile adenozin sa remifentanilom su prvo hvaljene, ali su kasnije kritikovane da je uočena razlika u dejstvu pre posledica akutne tolerancije na remifentanil, nego analgetičkog dejstva adenozina. U kliničkim studijama adenozin primenjen intratekalno ne iziva postoperativnu analgeziju. Nasuprot tome, postoje podaci da intravenska i intratekalna primena adenozina smanjuje neuropatski bol (34), što zahteva dalja istraživanja.

Holinergički lekovi

Acetilholin se oslobađa u zadnjim rogovima kičmene moždine iz intrinzičnih neurona ili iz suprasinalnih struktura i ostvaruje antinocicepciju dejstvom na nikotinske i muskarinske receptore. Mogući holinergički mehanizmi antinocicepcije su aktivacija neholinergičkih descendentnih inhibitornih puteva bola, descendentna inhibicija putem oslobađanja acetilholina iz descendentnih puteva, kao i antinocicepcija usled oslobađanja acetilholina iz inhibitornih interneurona u zadnjim rogovima kičmene moždine. Mehanizam ove analgezije nije dobro definisan jer aktivacija nikotinskih receptora na nivou kičmene moždine utiče na modulatorne transmitere kao što su inhibitorne amino kiseline, noradrenalin i serotonin. Intratekalna primena nikotina povećava glicinergičku transmisiju preko aktivacije holinergičkih receptora i smanjuje taktilnu alodiniju nakon lezije nerva. Efekt blokira antagonist glicina, strihnin.

Uloga centralnih muskarinskih i nikotinskih holinergičkih receptora u analgeziji i neuropatskom bolu nedovoljno je poznata. Aktivacija muskarinskih M_1 receptora indukuje analgeziju. Međutim, ne preporučuje se primena agonista muskarinskih i nikotinskih receptora jer njihova aktivacija daje snažne, nefiziološke efekte. Ispituju se supstance koje mogu da povećaju sintezu acetilholina (acetil-L-karnitin), delimično inhibišu acetilholinesterazu (inhibitori holinesteraze: rivastigmin, donepezil i dr.) ili selektivno blokiraju negativnu povratnu spregu oslobađanja neurotransmitera preko presinaptičkih autoreceptora (npr. antagonisti presinaptičkih muskarinskih M_2 receptora) ili heteroreceptora (dopaminski D_2 i adenozinski A_1 receptori) (35). Pokazano je da mnogi lokalni anaestetici (prokain, lidokain, bupivakain, tokainid) primenjeni sistemski ostvaruju analgeziju blokadom presinaptičkih muskarinskih autoreceptora i povećanjem oslobađanja endogenog acetilholina. Ovaj efekt se ostvaruje sa mnogo nižim koncentracijama lokalnih anestetika od koncentracija koje su potrebne za blokadu voltažno-zavisnih natrijumovih kanala.

Ligandi receptora za γ-amino-buternu kiselinu (GABA)

Neuroplastičnost u neuropatskom i zapaljenskom bolu karakteriše smanjenje inhibitorne glicinergičke i GABA-ergičke kontrole u zadnjim rogo-

vima kičmene moždine. Eksperimentalne studije na životinjama pokazale su da benzodiazepini preko $GABA_A$ receptora mogu da smanje hiperalgeziju (36). Drugi značajan nalaz je da ligandi selektivni prema α_2 i/ili α_3 podjedinici $GABA_A$ receptora (bez dejstva na α_1) mogu da smanje hiperalgeziju kod glodara bez sedacije, poremećaja motorike i razvoja tolerancije. Takođe, pokazano je da izvesni agonisti $GABA_B$ receptora izazivaju antinocicepciju, i to čak u dozama koje su značajno manje od onih koje izazivaju sedaciju. Svi ovi nalazi zajedno otvorili su mogućnost za dalji razvoj selektivnih liganada GABA receptora u lečenju bola.

Lista skraćenica

Δ_9-THC: Δ_9-tetrahidrokanabinol
5-HT: 5-hidroksi-triptamin
AIDS: sindrom stečene imunodeficijencije (acquired immune deficiency syndrome)
ALK: alfa-lipoična kiselina
AMPA: α-amino-3-hidroksil-5-metil-4-izoksazol-propionska kiselina (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid)
AP-1: aktivator proteina-1
ATP: adenozin-trifosfat (endogeni ligand purinergičkih P_2 receptora)
BoNT-A: botulinski neurotoksin tip A
BoNT-B: botulinski neurotoksin tip B
BT: botulinski toksin
cAMP: ciklični adenozin-monofosfat
CB_1: kanabinoidni-1 receptor
CB_2: kanabinoidni-2 receptor
CBD: kanabidiol
CGRP: peptid poreklom od gena za kalcitonin (calcitonin gene related peptide) Potentan peptidni vauzodilatator i ima ulogu u transmisiji bola
CNS: centralni nervni system
COX: ciklooksigenaza
COX-1: ciklooksigenaza-1
COX-2): ciklooksigenaza-2
CRPS: kompleksni regionalni bolni sindrom (complex regional pain syndrome)
DHLA: dihidro-lipoična kiselina
DNK: dezoksiribonukleinska kiselina
DSPN: dijabetesna senzorimotorna polineuropatija
EPSP: ekscitatorni postsinaptički potencijali
FDA: Američka agencija za hranu i lekove (Food and Drug Administration)
GABA: gama-aminobuterna kiselina (γ-aminobutyric acid)
IL-1: interleukin-1
iRNK: informaciona ribonukleinska kiselina
KCC2: kalijum-hlor kotransporter (potassium-chloride cotransporter)
LA: lokalni anestetik (local anesthetic)
MAPK: mitogenom aktivirane protein kinaze
NF-κB: nuklearni faktor κ B
NGF: nervni faktor rasta (nerve growth factor)
NMDA: N-metil-D-aspartat (N-Methyl-D-aspartate)
NSAIL-nesteroidni antiinflamatorni lekovi (Non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)
PAG: periakveduktalna siva masa
PG: prostanglandin
PGD_2: prostaglandin D_2
PGE_2: prostaglandin E_2
$PGF_{2\alpha}$: prostaglandin $F_{2\alpha}$
PGI_2: prostaglandin I_2
PPAR-gamma: receptori aktivirani proliferatorom peroksizoma gama
RVM: rostralna ventromedijalna medulla
SNRIs: inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (serotonine–norepinephrine reuptake inhibitors)
SSRIs: selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (selective serotonine reuptake inhibitors)
supstanca P: tahikinin, endogeni ligand za neurokinin-1 receptor
TCAs- triciklični antidepresivi (tricyclic antidepressants, TCAs)
TNF-α - faktor nekroze tumora alfa (tumor necrosis factor alpha)
TrkA: tropomiozinska receptorska kinaza A, neurotrofni tirozinski kinazni receptor tip 1, receptor za nervni faktor rasta (Tropomyosin receptor kinase A)
TRP: kanali za prolazne receptorske potencijale (transient receptor potential channels)
TRPA1: katjonski kanali za prolazne receptorske potencijale podfamilije A (ankirin) član 1 (transient receptor potential cation channel subfamily A member 1), receptor za iritanse iz spoljne sredine
TRPM8: katjonski kanali za prolazne receptorske potencijale podfamilije M (melastatin) član 8 (transient receptor potential cation channel subfamily M member 8); receptor za hladnoću; receptor za mentol
TRPV1: katjonski kanali za prolazne receptorske potencijale podfamilije V (vaniloid) član 1(transient receptor potential cation channel subfamily V member 1); receptor za kapsaicin; vaniloidni receptor 1
TRPV3: katjonski kanali za prolazne receptorske potencijale podfamilije V (vaniloid) član 3 (transient receptor potential cation channel subfamily V member 3)
TRPV4: katjonski kanali za prolazne receptorske potencijale podfamilije V (vaniloid) član 4 (transient receptor potential cation channel subfamily V member 3)

Literatura

1. Vučković S. Farmakologija bola. U: Klinička farmakologija: odabrana poglavlja. M Prostran, urednik. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, CIBID (Beograd : Planeta print); 2012. p.103-124.
2. Lussier D, Beaulieu P. Toward a rational taxonomy of analgesic drugs. In: Beaulieu P, Lussier D, Porreca F, and Dickenson, AH, editors. Pharmacology of Pain. Seattle, WA: IASP Press; 2010. p. 27-40.
3. Vučković S, Prostran M, Todorović Z. Neopioidni analgetici. U: Bošnjak S, Beleslin D, Vučković-Denić Lj, urednici. Farmakoterapija kancerskog bola. Beograd: Akademija medicinskih nauka Srpskog lekarskog društva; 2007. p. 79-93.
4. Hamza M, Dionne RA. Mechanisms of non-opioid analgesics beyond cyclooxygenase enzyme inhibition. Curr Mol Pharmacol. 2009;2(1):1-14.
5. Vučković SM, Savić Vujović KR, Srebro D, Medić B, Ilić-Mostić T. Prevention of Renal Complications Induced by Non- Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. Curr Med Chem. 2016;23(19):1953-64.
6. Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. Inflammopharmacology. 2013;21(3):201-32.
7. Vučković S, Prostran M, Ivanović M, Todorović Z, Stojanović R, Nešić Z et al. Opioid analgesics Vojnosanit Pregl. 2004; 61: 413-21.
8. Vučković S, Prostran M, Todorović Z, Stojanović R. Kardiovaskularni efekti opioidnih analgetika. Kardiologija 1999; 20: 21-7.
9. Vučković S, Prostran M, Ivanović M, Došen-Mićović Lj, Todorović Z, Nešić Z et al. Fentanyl analogs: structure-activity-relationship study. Curr Med Chem. 2009; 16:2468-74.

10. Vučković S, Prostran M, Ivanović M, Ristović Z, Stojanović R. Antinociceptive activity of the novel fentanyl analogue iso-carfentanil in rats. Jpn J Pharmacol 2000; 84(2):188-95.
11. Vučković S, Vujović-Savić K, Ivanović M, Došen-Mićović Lj, Todorović Z, Vučetić Č, Prostran M, Prostran Milica. Neurotoxicity evaluation of fentanyl analogs in rats. Acta veterinaria, 2012 62(1):3-15
12. Vučković S, Savić Vujović K, Srebro D, Ivanović M, Došen-Mićović Lj, Stojanović R, Prostran M. 3-alkil analozi fentanila: studija odnosa strukture i aktivnosti. Engrami 2013; 34: 15-26.
13. Leffler A, Frank G, Kistner K, Niedermirtl F, Koppert W, Reeh PW et al. Local anesthetic-like inhibition of voltage-gated Na(+) channels by the partial μ-opioid receptor agonist buprenorphine. Anesthesiology. 2012;116(6):1335-46.
14. Dietis N, Rowbotham DJ, Lambert DG. Opioid receptor subtypes: fact or artifact? Br J Anaesth. 2011;107(1):8-18.
15. Savić Vujović KR, Vučković S, Srebro D, Ivanović M, Došen-Mićović L, Vučetić Č et al. A comparison of the antinociceptive and temperature responses to morphine and fentanyl derivatives in rats. Arch Pharm Res. 2013;36(4):501-8.
16. Lynch ME, Ware MA. Cannabinoids for the Treatment of Chronic Non-Cancer Pain: An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials. J Neuroimmune Pharmacol. 2015;10(2):293-301.
17. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. Pain Res Manag. 2014;19(6):328-35.
18. Baranidharan G, Das S, Bhaskar A. A review of the high-concentration capsaicin patch and experience in its use in the management of neuropathic pain. Ther Adv Neurol Disord. 2013;6(5):287-97.
19. Becker DE, Reed KL. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. Anesth Prog. 2012;59(2):90-101
20. Brown MT, Murphy FT, Radin DM, Davignon I, Smith MD, West CR. Tanezumab reduces osteoarthritic hip pain: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. Arthritis Rheum. 2013;65(7):1795-803.
21. Vučković SM, Savić Vujović KR, Srebro DP, Medić BM, Stojanović RM, Vučetić CS et al. The antinociceptive efficacy of morphine-ketamine-magnesiumcombination is influenced by the order of medication administration. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015 Sep;19(17):3286-94.
22. Vujović KS, Vučković S, Vasović D, Medić B, Knežević N, Prostran M. Additive and antagonistic antinociceptive interactions between magnesium sulfate and ketamine in the rat formalin test. Acta Neurobiol Exp (Wars). 2017;77(2):137-146. PubMed PMID: 28691718.
23. Vučković SM, Savić Vujović KR, Srebro DP, Medić BM, Vučetić CS et al. Synergistic interaction between ketamine and magnesium in lowering body temperature in rats. Physiol Behav. 2014;127:45-53.
24. Niesters M, Martini C, Dahan A. Ketamine for chronic pain: risks and benefits. Br J Clin Pharmacol 2014;77:357-67
25. Srebro D, Vučković S, Milovanović A, Košutić J, Vujović KS, Prostran M. Magnesium in pain research: state of the art. Curr Med Chem. 2016 Dec 12. [Epubahead of print] PubMed PMID: 27978803.
26. Chaparro LE, Smith SA, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jul 24;(7):CD008307.
27. Vučković S, Tomić M, Stepanović-Petrović R, Ugrešić N, Prostran M, Bošković B. Role of alpha2-adrenoceptors in the local peripheral antinociception by carbamazepine in a rat model of inflammatory mechanical hyperalgesia. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2007; 29:689-96.
28. Vučković S, Tomić M, Stepanović-Petrović R, Ugrešić N, Prostran M, Bošković B. Peripheral antinociception by carbamazepine in an inflammatory mechanical hyperalgesia model in the rat: a new target for carbamazepine? J Pharmacol Sci. 2006; 100:310-4.
29. Vučković SM, Tomić MA, Stepanović-Petrović RM, Ugrešić N, Prostran MS, Bošković B. The effects of alpha2-adrenoceptor agents on anti-hyperalgesic effects of carbamazepine and oxcarbazepine in a rat model of inflammatory pain. Pain. 2006; 125:10-9.
30. Papanas N, Ziegler D. Efficacy of α-lipoic acid in diabetic neuropathy. Expert Opin Pharmacother. 2014;15(18):2721-31.
31. Shimizu T, Shibata M, Toriumi H, Iwashita T, Funakubo M, Sato H, et al. Reduction of TRPV1 expression in the trigeminal system by botulinum neurotoxin type-A. Neurobiol Dis. 2012;48(3):367-78.
32. Naik HB, Steinberg SM, Middelton LA, Hewitt SM, Zuo RC, Linehan WM, et al. Efficacy of Intralesional Botulinum Toxin A for Treatment of Painful Cutaneous Leiomyomas: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2015 Oct. 151 (10):1096-102.
33. Tomić MA, Vučković SM, Stepanović-Petrović RM, Ugrešić N, Prostran MS, Bošković B. The anti-hyperalgesic effects of carbamazepine and oxcarbazepine are attenuated by treatment with adenosine receptor antagonists. Pain. 2004;111(3):253-60.
34. Burnstock G and Sawynok J. Adenosine Triphosphate and Adenosine Receptors and pain. In: Beaulieu P, Lussier D, Porreca F, and Dickenson AH, editors. Pharmacology of Pain. Seattle, WA: IASP Press; 2010. p. 303-326.
35. Bartolini A, Di Cesare Mannelli L, Ghelardini C. Analgesic and antineuropathic drugs acting through central cholinergic mechanisms. Recent Pat CNS Drug Discov. 2011;6(2):119-40.
36. Knabl J, Witschi R, Hösl K, Reinold H, Zeilhofer UB, Ahmadi S et al. Reversal of pathological pain through specific spinal GABAA receptor subtypes.Nature. 2008 17;451(7176):330-4.

19. POGLAVLJE

NESTEROIDNI ANTIINFLAMATORNI LEKOVI

Nebojša Lađević, Dejan Nešić

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) ispoljavaju i periferno i centralno dejstvo, odnosno deluju tamo gde se stvaraju prostaglandini pod uticajem inflamacije i gde se javlja bol. NSAIL najviše deluju u području transdukcije i modulacije bola.
Periferno smanjuju produkciju prostaglandina na mestu inflamacije. Centralno prostaglandini deluju direktno na nivou kičmene moždine.
Proinflamatorni interleukin-1β (IL-1β) indukuje lokalno stvaranje ciklooksigenaze (COX-2). Veća količina IL-1β se stvara centralno i vodi ka povećanju COX-2 u neuronima i ostalim ćelijama u različitim područjima kičmene moždine.
COX-1 utiče na povećanu agregaciju trombocita i kontrakciju glatkih mišića krvnih sudova posredstvom tromboxana A_2, dovodi do vazodilatacije krvnih sudova i povećava sekreciju mukusa u gastrointestinalnom traktu i vrši protekciju služnice želuca posredstvom prostaglandina I_2 dok posredstvom prostaglandina E_2 povećava protok kroz bubrege i reguliše razmenu Na^+/K^+ u bubrezima.
Ciklooksigenaza 2 koja je inflamatorno indukovana posredstvom proteaza, prostaglandina i ostalih inflamatornih medijatora kao što su: bradikinin, serotonin i histamin, izaziva bol, inflamaciju i febrilnost.
Najveći broj neželjenih efekata se ispoljava u gastrointestinalnom traktu (GIT), kardiovaskularnom sistemu (KVS), na bubrezima, a to su ujedno i najopasnija neželjena dejstva.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) su najviše upotrebljavani analgetici na svetu i to pre svega zbog svog antidoloroznog i antiinflamatornog dejstva (1). Upravo zbog toga, najviše se koriste u terapiji povišene telesne temperature, bola i zapaljenja

Više od 100 godina se jako malo znalo o načinu delovanja ove grupe lekova. U poslednjih 30 godina se dosta saznalo o načinu kako NSAIL ispoljavaju svoje pozitivne efekte ali i kako izazivaju neželjene efekte. Većina efekata je povezana sa blokadom produkcije prostaglandina. Međutim, pronalazak prostaglandina je i tada ostavio nerešeno pitanje zašto acetil salicilna kiselina i njeni farmakološki srodnici (acidni NSAIL) ispoljavaju i analgetsko i antiinflamatorno dejstvo a neacidni NSAIL (fenazon i acetaminofen) su samo analgetici (2).

Da bismo razumeli kako i gde deluju NSAIL potrebno je da se ukratko podsetimo kako se prenosi bolni nadražaj u organizmu i da se podsetimo metabolizma arahidonske kiseline. Nociceptivni put je aferentan, ascedentan, tri-neuronski sistem, sa descedentnom modulacijom od strane korteksa i talamusa. Možemo ga grubo podeliti na sledeće komponente:

1. nociceptore, primarna aferentna vlakna, sinapse i biohemijske medijatore u dorzalnom rogu kičmene moždine
2. ascedentni nociceptivni tract – spinotalamički i spinohipotalamički trakt
3. viši centri u centralnom nervnom sistemu – uključeni u obradu bolnog stimulusa, afektivne komponente bola, memoriju bola, momentalne agresivne odgovore na bolnu draž
4. nishodni sistem - omogućava centralnom nervnom sistemu da modifikuje nociceptivnu informaciju na više nivoa.

Nociceptori su specijalni receptori perifernog nervnog sistema i slobodni završeci A-delta i C vlakana koji detektuju bolni stimulus (termalni, mehanički ili hemijski) i nalaze se u koži, mišićima, kostima i vezivnom tkivu. Oni prenose bolni signal u dorzalni rog kičmene moždine neuronom prvog reda a zatim uspostavljaju sinapse sa neuronima drugog reda i to primarno u laminnama I, II i IV gde oslobađaju ekscitatorne amino kiseline i neuropeptide.

Neuron drugog reda se sastoji iz nociceptivno specifičnih neurona (iz lamine I) i široko-dinamičkih (WDR) neurona (iz lamina V-VI). Aksoni neurona drugog reda prolaze kičmenu moždinu putem dorzalnih kolumni (medijalni lemniscus) i putem lateralnog spinotalamičkog trakta do nerona trećeg reda koji se nalazi u kontralateralnom talamusu gde uspostavljaju sinapse. Odatle se nociceptivni impuls projektuje u somatosenzorni korteks gde se doživljava kao bol. Oštećenje tkiva na periferiji dovodi do stimulacije nervnih završataka i aktivacije lokalnih inflamatornih ćelija (makrofaga, mastocita, limfocita i trombocita), dolazi do oslobađanja mnogih alogenih supstanci koje direktno izazivaju bol kao što su:

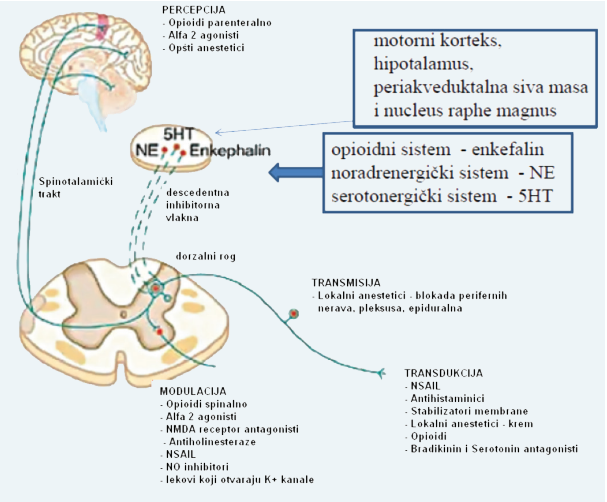
1. bradikinin, citokini (interleukini) i nervni faktor rasta NGF (*nerve growth factor*) iz makrofaga

2. serotonin i histamin iz trombocita i mastocita
3. adenozin i H^+ joni iz tkiva
4. prostoglandini iz tkiva i ciklooksigenznog puta
5. leukotrijeni iz tkiva i lipooksigenaznog puta
6. neurotransmiteri (glutamat, supstanca P) iz aferentnih vlakana antidromnim oslobađanjem

Spoznaja bola prolazi kroz 4 faze:

1. Transdukcija – kada se nociceptivni stimulus prevodi u akcioni potencijal
2. Transmisija – kada se akcioni potencijal prenosi kroz nervna vlakna, neurone prvog, drugog i trećeg reda, čija su tela locirana u dorzalnom ganglionu, dorzalnom rogu ili talamusu.
3. Modulacija – podrazumeva promenu akcionog potencijala koji se prenosi ka mozgu, dejstvom nishodnih sistema. Nishodni sistem ima 3 funkcionalne komponente: opioidni sistem, noradrenergički sistem i serotonergički sistem i on utiče na modulaciju bola na nivou dorzalnog roga kičmene moždine. To podrazumeva i augmentaciju i inhibiciju bolnog signala. Do aktiviranja descedentnog eferentnog puta dolazi od strane motornog korteksa, hipotalamusa, periakveduktalne sive mase i *nucleusa raphe magnusa* što rezultira oslobađanjem noradenalina, serotonina i endorfina u dorzalnim rogovima. Inhibitorna spinalna modulacija se dešava i putem oslobađanja inhibitornih neurotransmitera kao što su GABA i glicin iz spinalnih neurona.
4. Percepcija – je spoznaja bola u somatosenzornom i limbičkom području mozga.

NSAIL najviše deluju u području transdukcije i modulacije bola (slika 19.1). Periferno prostaglandini utiču na razvoj hiperalgezije i dugo godina se mislilo da je inhibicija na mestu inflamacije glavni mehanizam dejstva NSAIL. Prostaglandini nadražuju određeni broj primarnih aferentnih nervnih vlakana, takozvane "*silent*" nociceptore, i tako izazivaju primarnu hiperalgeziju i to preko tetrodoxin rezistentnih Na^+ kanala. Prostalandini na periferiji deluju na nociceptore tako da oni postaju osetljiviji na druge medijatore kao što su bradikinin i histamin ali i na draži koje nisu bolne. U skorije vreme došlo se do saznanja da se prostaglandini stvaraju i u dorzalnim rogovima kičmene moždine kao odgovor na perifernu inflamaciju i da doprinose razvoju takozvane sekundarne hiperalgezije i alodinije. U osnovi je molekularni mehanizam koji obuhvata direktnu aktivaciju dubokih neurona u dorzalnim rogovima i redukciju inhibitorne glicinergičke neurotransmisije u površinskim slojevima dorzalnih rogova kičmene moždine (3,4).



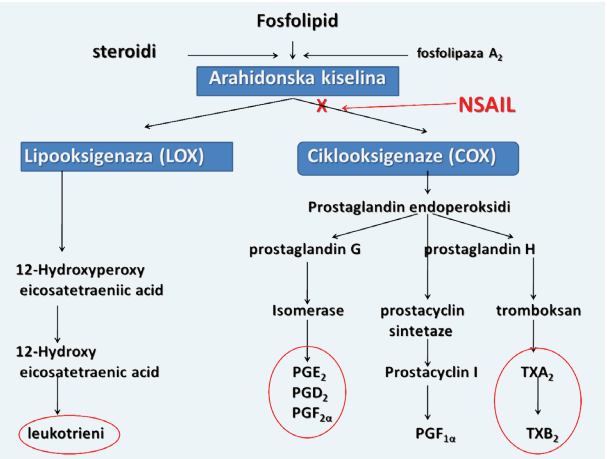
Slika 19.1. 4 faze spoznaje bola i lekovi koji deluju na određenu fazu spoznaje bola

Molekularni biolozi su 1991. godine otkrili da postoje dva različita genska koda za ciklooksigenaze: ciklooksigenazu 1 (COX-1) i ciklooksigenazu 2 (COX-2) (5).

Oba enzima su različito raspoređena u organizmu i različito regulisana. COX-1 su konstitutivno prisutni enzimi u većini tkiva u organizmu. Najverovatnije utiču da se proizvodi konstantna količina eikosanoida (prostaglandini i slične supstance), da se održi fiziološka homeostaza u mnogim organima kao što su bubrezi, pluća, želudac i ostali.

COX-2 se nalazi u makrofagima i u drugim ćelijama inflamiranog tkiva (6). Ekspresija ovog enzima je suprimirana sa glukokortikoidima (7). U nekim organima COX-2 se nalazi kao konstititivni enzim, kao što su centralni nervni sistem i urogenitalni trakt (macula densa bubrega, testis) (8). U ženskom genitalnom traktu aktivnost obe ciklooksigenaze je regulisana sa polnim steroidima.

Za razumevanje dejstva NSAIL potrebno je poznavati i metabolizam arahidonske kiseline (slika

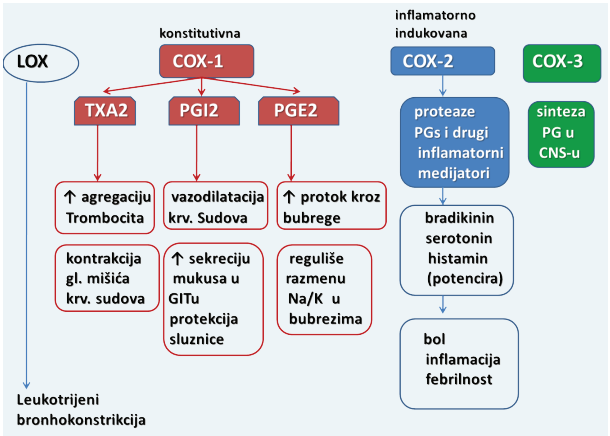


Slika 19.2. Metabolizam arahidonske kiseline, mesto dejstva NSAIL i krajnji bitni produkti

19.2) jer od nje nastaju mnogi medijatori dejstvom sledećih enzima:

1. **Lipooksigenaze (LOX)** koje učestvuju u sintezi leukotrijena
2. **Cikooksigenaze (COX):**
   a. Cikooksigenaza 1 (COX-1) – je konstitutivna i učestvuje u sintezi:
      i. Tromboksana A_2 (TXA_2) koji povećava
         - agregaciju trombocita
         - kontrakciju glatkih mišićnih ćelja krvnih sudova
         - kontrakciju glatkih mišića u bronhijama
      ii. Prostaglandina I_2 (PGI_2) koji
         - stimuliše sekreciju mukusa i reguliše protok krvi kroz sluznicu u GIT-u. To je protektivno dejstvo.
         - ima vazodilatatorno dejstvo
      iii. Prostaglandina E_2 (PGE_2) koji
         - reguliše protok kroz bubrege i razmenu Na^+/K^+
   b. Cikooksigenaza 2 (COX-2) – koja je indukovana inflamatornim stimulusom i koja:
      i. Utiče na sintezu proteaza
      ii. Utiče na sintezu prostaglandina (PG)
      iii. Potencira efekte drugih medijatora inflamacije i bola (serotonin, bradikinin i histamin)
      iv. Dovodi do febrilnosti, inflamacije i bola
   c. Ciklooksigenaza 3 (COX-3) – pretpostavlja se da se nalazi u CNS-u i da učestvuje u sintezi prostaglandina u CNS-u gde izaziva efekte kao i ostalii prostaglandina (PG).

Najvažnija dejstva ciklooksigenaza su prikazana na slici 19.3. Vidimo da COX-1 utiče na povećanu agregaciju trombocita i kontrakciju glatkih mišića

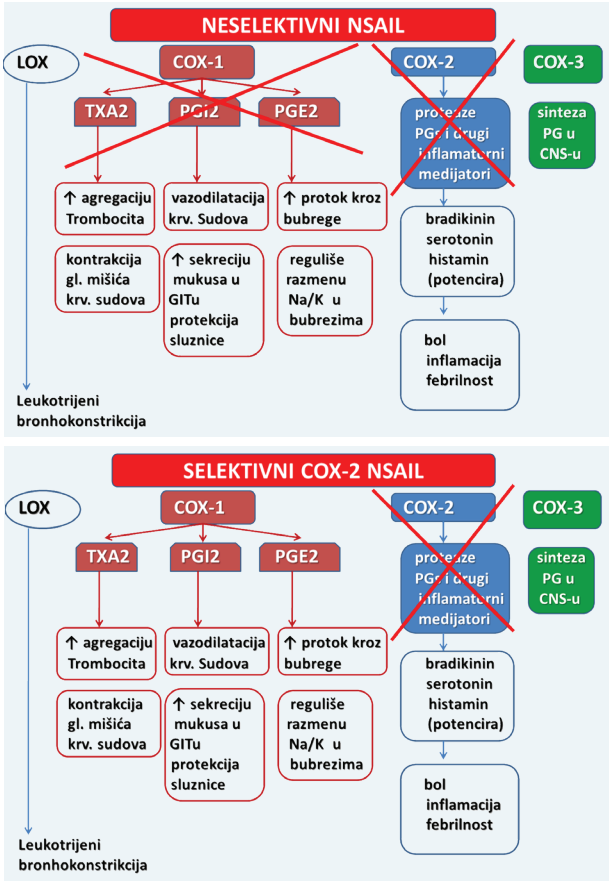


Slika 19.3. Najvažnija dejstva ciklooksigenaza

krvnih sudova posredstvom tromboxana A_2, dovodi do vazodilatacije krvnih sudova i povećava sekreciju mukusa u gastrointestiblnom traktu i vrši protekciju služnice želuca posredstvom prostaglandina I_2 dok posredstvom prostaglandina E_2 povećava protok kroz bubrege i reguliše razmenu Na^+/K^+ u bubrezima.

Ciklooksigenaza 2 koja je inflamatorno indukovana posredstvom proteaza, prostaglandina i ostalih inflamatornih medijatora kao što su: bradikinin, serotonin i histamin, izaziva bol, inflamaciju i febrilnost.

NSAIL sprečavaju formiranje ciklooksigenaza kao što je prikazano na slici 19.2. Neselektivni NSAIL inhibiraju dejstva i COX-1 i COX-2 a selektivni inhibiraju samo COX-2 (slika 19.4).



Slika 19.4. Mesto dejstva selektivnih i neselektivnih NSAIL

Iz prehodnog se može zaključiti da NSAIL ispoljavaju i periferno i centralno dejstvo, odnosno da deluju tamo gde se stvaraju prostaglandini pod uticajem inflamacije i gde se javlja bol.

Periferno smanjuju produkciju prostaglandina na mestu inflamacije i na taj način smanjuju ili sprečavaju primarnu hiperalgeziju. Centralno prostaglandini deluju direktno na nivou kičmene moždine jer se u ganglijama dorzalnih korenova kao i dorzalnoj i ventralnoj sivoj masi kičmene moždine nalaze konstitutivne i COX-1 i COX-2. Upravo na tim mestima NSAIL ostvaruju svoja dejstva. Značajno je reći da se

na lokalnom nivou, na periferiji stvara veća količina proinflamatornog citokina interleukina-1β (IL-1β) koji indukuje lokalno stvaranje COX-2. Veća količina IL-1β se stvara i centralno i smatra se da nije posledica senzorne inervacije već da signal stiže putem krvi i da taj molekul prolazi krvno-moždanu barijeru i podiže nivo IL-1β a on vodi ka povećanju COX-2 u neuronima i ostalim ćelijama u različitim područjima kičmene moždine (9).

Povišena telesna temperatura je izazvana visokim vrednostima PGE_2 koje utiču na brzinu odašiljana impulsa iz neurona hipotalamusa koji kontrolišu termoregulaciju, tako da antipiretički efekat NSAIL potiče od inhibicije produkcije prostaglandina.

COX-3 je enzim koji je determinisan COX-1 genom i predstavlja jedan izoenzim ciklooksigenaza. Razlika od COX-1 je u tome što je kod COX-3 ostao intron (nukleotidna sekvenca) unutar mRNA. Smatra se da se nalazi u centralnom nervnom sistemu ali da uloga COX-3 u finkcionisanju prostaglandina nije razjašnjena kod čoveka (2).

Farmakokinetika NSAIL

NSAIL se najčešće primenjuju oralnim putem ali postoji mogućnost da se oni primene i intravenski, intramuskularno, rektalno i topikalno. NSAIL se u plazmi vezuju za proteine u velikom procentu (>90%) tako da u plazmi zaostaje mala količina slobodnog leka. Volumen distribucije NSAIL je mali, od 0,1-0,3 L/kg, što je otprilike volumen plazme i što nam ukazuje na malo vezivanje ovih lekova u tkivima. Većina NSAIL su slabe kiseline sa pH<6 i kao takvi se 99% nalaze u jonizovanom obliku.

Obzirom da se najveći broj NSAIL primenjuje oralno, njihov pH favorizuje apsorpciju u želucu i tankim crevima. Najveći broj NSAIL se vrlo brzo apsorbuje u gastrointestinalnom traktu (GIT) i postiže pik koncentracije u serumu u toku 1-4h. Prisustvo hrane u GIT utiče na usporenu apsorpciju NSAIL. Parenteralna primena dovodi do brzog postizanja pika serumskih vrednosti i smanjuje direktno lokalno toksično dejstvo NSAIL u GIT ali ne i neželjene događaje koji su posledica sistemskog delovanja NSAIL zbog inhibicije ciklooksigenaza. Topikalna primena NSAIL deluje lokalno i ne dovodi do značajnih neželjenih efekata.

Obzirom da je većina NSAIL u visokom procentu vezana za proteine plazme, da su slabe kiseline, lipofilni i jonizovani, sve to određuje i njihovu distribuciju u organizmu. U područijima sa nižom pH vrednosti od normalne NSAIL se mogu akumulirati (inflamirano tkivo, GIT, bubrezi). Visok procenat vezivanja za proteine plazme je veoma značajan za dejstvo NSAIL posebno u stanjim hipoalbuminemije. Tada se pojačava efekat NSAIL ali i moguća toksičnost. Značajna je i kompeticija za vezivanje sa proteinima plazme sa nekim drugim lekovima, kao što je varfarin i posledično povećanje aktivnosti drugog leka koji će se manje vezati za proteine plazme.

Najznačajniji put eliminacije NSAIL je oksidacija i konjugacija u jetri. Poluživot NSAIL značajno varira u zavisnosti od leka do leka i zavisi i od prisustva aktivnih metabolita. Eliminacija može zavisiti i od frekvencije doziranja NSAIL tako da plazma poluvreme eliminacije NSAIL varira do 0,25-70h. Renalna ekskrecija nemetabolisanog leka je malo značajan put eliminacije za većinu NSAIL i odnosi se na manje od 10% primenjene doze (10).

Podela NSAIL

Podela NSAIL se može izvršiti na više načina i to prema hemijskim i farmakološkim karakteristikama kao i prema COX selektivnosti.

Jedna od podela je prema hemijskoj strukturi:

1. Grupa karboksilne i enolne kiseline (pKa 3-5.5)
   - A. Karboksilna kiselina se nalazi kod
     - a. Salicilata – acetilsalicilna kiselina, diflunisal, salicilna kiselina, natrijum salicilat, holin magnezijum trisalicilat
     - b. Derivati 2-propionične kiseline – naproksen, ibuprofen, ketoprofen, flurbiprofen, fenoprofen, carprofen
     - c. Derivati indolacetične kiseline – indometacin, suldinak
     - d. Derivati fenilacetične kiseline – diklofenak, alclofenak, fenclofenak
     - e. Derivati pirolacetične kiseline – ketorolak, tolmetin
     - f. Derivati N-fenilantranilične kiseline – mefenamična kiselina
   - B. Enolna kiselina se nalazi kod:
     - a. Derivati enol pirazolona – fenilbutazon, aminopirin, antipirin, piroksikam
2. Derivati benzensulfonične kiseline – celekoksib, rofekoksib, valekoksib
3. Fenolna grupa (pKa 9-10)
   - A. Derivati para amino fenola – paracetamol/acetaminofen, fenacetin

Farmakološke karakteristike kao što su potentnost, brzina apsorpcije, maksimalna plazma koncentracija, poluvreme aliminacije, bioraspoloživost dovode i do drugog načina podele NSAIL i to na:

I. Acidni antipiretski analgetici (tabela 19.1)
   - a. *NSAIL – nisko potentni sa kratkim vremenom polueliminacije* - prototip ove grupe je ibuprofen. U zavisnosti od galenske formulacije može se ostvariti brza ili spora apsorpcija. Bioiskoristljivost ibuprofena je potpuna a

eliminacija je uvek brza čak i kod pacijenta sa značajnom insuficijencijom bubrega ili jetre. Ibuprofen u malim dozama je pogodan za terapiju inflamatornog bola. U visokim dozama se može koristiti u terapiji hroničnih reumatskih bolesti. Ostali lekovi iz ove grupe su salicilati i fenamati koji ispoljavaju jače toksično dejstvo na CNS od ibuprofena.

b. *NSAIL - visoko potentni sa kratkim vremenom polueliminacije* - lekovi iz ove grupe su standard u terapiji reumatskog (artrotičnog) bola. Najčešće korišćen lek je diklofenak koji pokazuje manju aktivnost na COX-1 u odnosu na COX-2. Za diklofenak je karakterističan metabolizam prvog prolaza kroz jetru što mu ograničava oralnu bioraspoloživost (oko 50%). Zbog provog prolaska kroz jetru ispoljava se i hepatotoksičnost. U ovu grupu spadaju još i flubiprofen, indometacin i ketoprofen. Oni pokazuju dobru bioraspoloživost.

c. *NSAIL - intermedijarno potentni sa intermedijarnim vremenom polueliminacije* – pojedine forme migrene kao i grčevi i bolovi tokom menstruacije su indikacije za primenu ovih lekova kao što je naproksen ili diflunisal.

d. *NSAIL - visoko potentni sa dugim vremenom polueliminacije* – ovde se nalaze oxicami (meloksikam, piroksikam i tenoksikam). Oni se sporo eliminišu jer im je spor metabolizam i visoko su zastupljeni u enterohepatičnoj cirkulaciji. Oni nisu izbor za akutni bol već je indikacija za njih inflamatorni bol koji traje danima kao na primer bol kod hroničnog poliartritisa ili čak i koštane metastaze. Zbog dugog dejstva u organizmu mogu biti uzrok značajnih neželjenih efekata pre svega u GIT i bubrezima.

II. Neacidni antipiretski analgetici - acetaminofen

III. Fenazon i njegovi derivati – metilaminofenazon, propilfenazon, dipyron

Tabela 19.1. Acidni antipiretski analgetici – hemijske klase, struktura, fizičko-hemijski i farmakološki podaci, terapeutske doze[10]

Hemijske/farmakokonetske klase	Pka-vezivanje za plazma proteine	Tmax-vreme za postizanje mas plazma koncentracije	T1/2-vreme polueliminacije	Oralna Bioraspoloživost	Pojedinačna doza dnevna doza (max)
a) Nisko potentni/brza eliminacija					
Salicilati:					
Aspirin	3.5(>80%)	-0.25h	-20min	20-70%	(0.05-0.1g)-6g
Salicilna kiselina	2.9(>90%)	(0.5-2h)	2.5-7h	80-100%	(0.5-1g) 6g
Arilproplonska kiselina:					
Ibuprofen	4.4(99%)	0.5-2h	2-4h	80-100%	(0.2-0.4)3.2g
Antranilina kiselina:					
Mefenkaminska kiselina	4.2(>90%)	2-4h	1-2h		(0.25-0.5) 1.25g
b) Potentni/brza eliminacija					
Arilpropionska kiselina:					
Flurbiprofen					
Ketoprofen	4.2 (99%)	0.5-2h	1.1-4h	-90%	(15-100mg) 300mg
Arilacetična kiselina					
Diclofenak	4 (99%)	0.5-24h	1-2h	30-80%	(25-75mg) 200mg
Indometacin	4.5 (99%)	0.5-2h	2.6-(1.2)h	90-100%	(25-75 mg) 200 mg
Ketorolak					
Oksikam					
Lornoksikam	4.9 (99%)	0.5-2h	4-10h	-100%	(4-12mg) 16mg
c) Srednje potentni					
Srednje brza eliminacija					
Salicilati					
Diflunisal	3.8 (98-99%)	2-3h	8-12h	80-100%	(250-500mg) 1g
Arilpropionska kiselina					
Naproksen	4.15 (99%)	2-4h	13-15h	-95%	(0.5-1g) 2g
Arilacetična kiselina					
6-metoksi-2-naftiloctena kiselina (Nabumeton)	4.2	3-6h	20-24h	20-50h	(0.5-1g) 1.5g
d) Jako potentni/spora eliminacija					
Oksikams					
Meloksikam	5.1 (>99%)	3-5h	14-160h	-100%	(20-40 mg)
Piroksikam					Initially: 40 mg
Tenoksikam	5.0 (>99%)	3-5h	25-175h	-100%	(20-40mg)
					Initially: 40 mg

Adaptirano iz[10]: Bruune K, Zeilhofer U. Antipyretic analgesics. In: Melzak R, Wall P (ed). Pain management. Churchil Livingstone, Elsevier Limited, London 2003:342.

Kao lek od posebnog interesa izdvojena je acetilsalicilna kiselina (ASA) koja se sastoji iz dva dela: acetilne kiseline i salicilne kiseline. ASA je oko 100 puta potentniji inhibitor ciklooksigenaza nego samo salicilna kiselina koja je lišena tog efekta u analgetskim dozama. Acetat koji se oslobodi iz ASA, acetilira ostatke serina u aktivnom centru COX-1 i COX-2 i na taj način ireverzibilno inaktiviše oba enzima. Većina ćelija nedostatak COX-1 i COX-2 nadomesti novom sintezom ali to ne mogu da urade trombociti. Pojedinačna doza inhibira COX-1 i tromboksan danima. Ovo je izuzetno značajna karakteristika koja razlikuje ASA od ostalih NSAIL.

Razvoj selektivnih COX-2 inhibitora ponudio je mogućnost analgetskog dejstva lekova bez neželjenih efekata na gastrointestanom traktu GIT. Dve velike studije sa dva različita COX-2 inhibitora (celekoksib i rofekoksib), studije CLASS i VIGOR su pokazale da je došlo do smanjena neželjenih efekata u GIT-u kao što su: ulceracije, perforacija i krvarenja, u odnosu na ostale NSAIL (11,12).

Do sličnih rezultata se došlo i u studiji TARGET koja je upoređivala efekte lumiracoxiba sa naproksenom i pokazala je da je kod primene lumiracoxiba 3 puta manja incidenca pojave ulceracija u GIT(13)

Istovremena primena ASA u malim dozama zajedno sa selektivnim COX-2 inhibitorima neutrališe benefit od primene COX-2 inhibitora u odnosu na GIT. Ispitivanja na životinjama ukazuju na pretpostavku da je za formiranje ulceracija u GIT potrebna inhibicija oba enzima i COX-1 i COX-2 (14).

Bez obzira na povoljan efekat ove grupe lekova na mukozu GIT, koksibi povećavaju pojavu kardiovaskularnih komplikacija. Selektivni COX-2 inhibitori nemaju direktno dejstvo na produkciju tromboxana već uticajem na smanjenje produkcije PGI2 utiču da se poremeti prirodan balans između tromboxana i PGI2 a to povećava mogućnost tromboze. Povećani rizik za pojavu kardiovaskularne komplikacije pri primeni COX-2 inhibitora je povezan najverovatnije sa većim brojem mehanizama: smanjenjem PGI2, promenama u endotelijalnoj funkciji i produkciji NO, oksidativnim oštećenjima, povišenim arterijskim pritiskom, retencijom vode (15).

Posebno mesto u ovoj grupi lekova zauzima i paracetamol (acetaminofen). Pracetamol nije striktno antiinflamatorni lek ali je uključen u ovu grupu lekova zbog niza zajedničkih osobina sa ostalim NSAIL. Ono što ga izdvaja je njegova struktura jer on nije kiselina već derivat fenola i odlično prolazi kroz krvno-moždanu barijeru pa je glavno mesto njegovog dejstva centralni nervni sistem gde inhibicijom prostoglandina izaziva analgetičko i antipiretičko dejstvo ali nema antiinflamtorno dejstvo. Njegovo dejstvo na periferiji je slabo. Paracetamol ima ulogu u modulaciji akcionog potencijala koji je nastao bolnim nadražajem i on aktivira descedentni inhibitorni serotonergički put. Smatra se da je to jedan od glavnih mehanizama delovanja paracetamola a takođe deluje i na opioidni sistem, eikosanoidni sistem (16).

Najnovija istraživanja govore da je glavni mehanizam dejstva paracetamola njegov uticaj na endokanabinoidni sistem. U mozgu i kičmenoj moždini dolazi do deacetilacije paracetamola i nastanka primarnog amina (p-aminophenol) koji posle konjugacije sa arahidonskom kiselinom proizvodi jedinjenje N-arachidonoylphenolamine, poznato i kao AM404, koje predstavlja endogeni kanabinoid. Enzim koji učestvuje u ovom procesu je amid hidrolaze masne kiseline (*fatty-acid-amide-hydrolase)* (17).

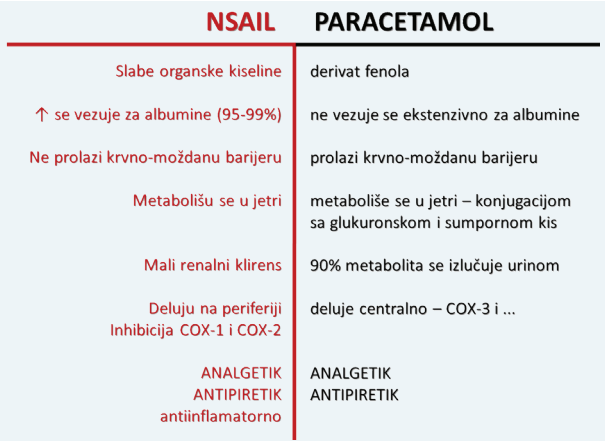
N-arahidoidoilfenolamin (*N-arachidonoylphenolamine*) je agonista TRPV1 katjonski kanal za prolazne receptorske kanale pod familije A član 1 (*Transient Receptor Potential Vanilloid 1*, TRPV1) i kanabinoidnih CB_1 receptora i inhibitor ćelijskog preuzimanja anandamida, što dovodi do povećanja nivoa endogenih kanabinoida a i inhibiše COX u mozgu. Trenutni podaci iz istraživanja govore da se preko TRPV1 i CB_1 ostvaruje analgetski efekat paracetamola a da se hipotermija izaziva dejstvom samo preko TRPV1 (18)

Mehanizam dejstva ovog leka je i inhibicija ciklooksigenaze 3 (COX-3), varijante COX-1, koja se nalazi u CNS što za posledicu ima smanjenje produkcije PG u CNS-u, mada se danas smatra da to nije glavni mehanizam anlgetskog dejstva paracetamola. Veoma malo deluje na COX-2. Zbog svog prevashodno centralnog dejstva i malog perifernog dejstva, u primeni paracetamola nema komplikacija kao kod drugih NSAIL kao što su ulceracije u GIT-u, smanjenje funkcije trombocita, promene u glomerularnoj filtraciji bubrega, smanjenje koštanog zarastanja posle ortopedskih operacija. Kao posledica svega napred rečenog i prikazanog možemo zaključiti da se paracetamol koristi kao antipiretik i analgetik. Kao samostalan analgetik se može koristiti za bolove koji se na Vizuelno analgonoj skali (VAS) nalaze od 0-6, što znači za bol blagog i umerenog intenziteta. Međitim, u postoperativnom periodu, paracetamol najčešće se koristi za bolove umerenog intenziteta u kombinaciji sa slabim ili jakim opioidima a može se koristiti i u kombinaciji sa jakim opioidima za bolove jakog intenziteta (19-21).

Značajno je da se on može koristiti i u kombinaciji sa drugim NSAIL jer imaju različit mehanizam analgetskog dejstva ali treba obratiti pažnju na posebne grupe bolesnika kao što su oni sa smanjenom bubrežnom i jetrinom funkcijom, ulceracijama u GIT-u i na bolesnike sa poremećajima koagulacije. Velika je

prednost i mogućnost njegove primene intravenskim putem. Paracetamol je odličan izbor analgetika i u terapiji hroničnog kancerskog bola kao analgetik koji se primenjuje samostalno u prvoj stepenici terapije. U drugoj i trećoj stepenici terapije hroničnog kancerskog bola se koristi zajedno sa opioidima. Njegovo dejstvo je izuzetno korisno jer ima i anipiretički efekat. Pažnju treba obratiti pre svega na bolesnike sa insuficijencijom jetrine funkcije (metastaze u jetri). Prednost paracetamola u odnosu na slabe opioide je što podjednako dobro deluje na bol a ne izaziva respiratornu depresiju, svrab, opstipaciju, mučninu i povraćanje što su najčeći neželjeni efekti opioida (22).

Slika 19.5 nam pokazuje razlike između paracetamola i ostalih NSAIL.



Slika 19.5. Osnovne karakteristike i razlike paracetamola u odnosu na ostale NSAIL

Tabela 19.2. Analgetsku efikasnost NSAIL i određenih opioida[23]

Analgetin i doze (mg)	Broj pacijenta	Procentualno pacijenti kod kojih se bol samnji oza bar 50%	NNT	Niža vrednost interval poverenja	Viša vrednost interval poverenje
Etorikoksib 180/240	248	77	1.5	1.3	1.7
Etorikoksib 120	500	70	1.6	1.5	1.8
Diklofenak 100	545	69	1.8	1.6	2.1
Celekoksib 400	298	52	2.1	1.8	2.5
Acetaminofen 1000 + kodein 60	197	57	2.2	1.7	2.9
Rofekoksib 50	675	54	2.3	2.0	2.6
Aspirin 1200	279	61	2.4	1.9	3.2
Ibuprofen 400	5456	55	2.5	2.4	2.7
Oxikodone IR 10+acetaminofen 650	315	66	2.6	2.0	3.5
Diklofenak 25	502	53	2.6	2.2	3.3
Ketorolak 10	790	50	2.6	2.3	3.1
Naproksen 400/440	197	51	2.7	2.1	4.0
Piroksikam 20	280	63	2.7	2.1	3.8
Lumirakoksib 400	370	48	2.7	2.2	3.5
Naproksen 500/550	784	52	2.7	2.3	3.3
Diklofenak 50	1296	57	2.7	2.4	3.1
Ibuprofen 200	3248	48	2.7	2.5	2.9
Tramadol 150	561	48	2.9	2.4	3.6
Morfin 10 (intramuskularno)	946	50	2.9	2.6	3.6
Naproksen 200/220	202	45	3.4	2.4	5.8
Ketorolak 30 (intramuskularno)	359	53	3.4	2.5	4.9
Acetaminofen 500	561	61	3.5	2.2	13.3
Celekoksib 200	805	40	3.5	2.9	4.4
Ibuprofen 100	495	36	3.7	2.9	4.9
Acetaminofen 1000	2759	46	3.8	3.4	4.4
Acetaminofen 600/650+kodein 60	1123	42	4.2	3.4	5.3
Aspirin 600/650	5061	38	4.4	4.0	4.9
Acetaminofen 600/650	1886	38	4.6	3.9	5.5
Ibuprofen 50	316	32	4.7	3.3	8.0
Tramadol 100	882	30	4.8	3.8	6.1
Tramadon 75	563	32	5.3	3.9	8.2
Aspirin 650+kodein 60	598	25	5.3	4.1	7.4
Acetaminofen 300+kodein 30	379	26	5.7	4.0	9.8
Tramadol 50	770	19	8.3	6.0	13.0
Kodein 60	1305	15	16.7	11.0	48.00
Placebo	>10.000	18	N/A	N/A	N/A

Adaptirano iz[23]: Williams B, Buvanendran A Nonopioid analgesics: NSAIDs, COX-2 inhibitors and acetaminophen. In: Benzon H et al. Essentials of Pain Medicine (3rd ed). Elsevier Sounders, Philadelphia, 2011:130-9.

Efikasnost NSAIL

Veoma koristan metod za procenu efikasnosti lekova je NNT (*number needed to treat*) koji evaluira efikasnost aktivnog tretmana u poređenju sa placebom. Klinički, NNT meri koliko je pacijenata potrebno da primi određeni tretman kako bi se bar kod jednog pacijenta pojavio značajno jasan benefit. Ako ovo merenje primenimo u terapiji bola onda govorimo o broju pacijenta koji treba da prime određeni analgetik kako bi bar kod jednog došlo do smanjenja intenziteta bola za 50%.

Tabela 19.2 prikazuje poređenje analgetske efikasnosti NSAIL i nekih opioida (23).

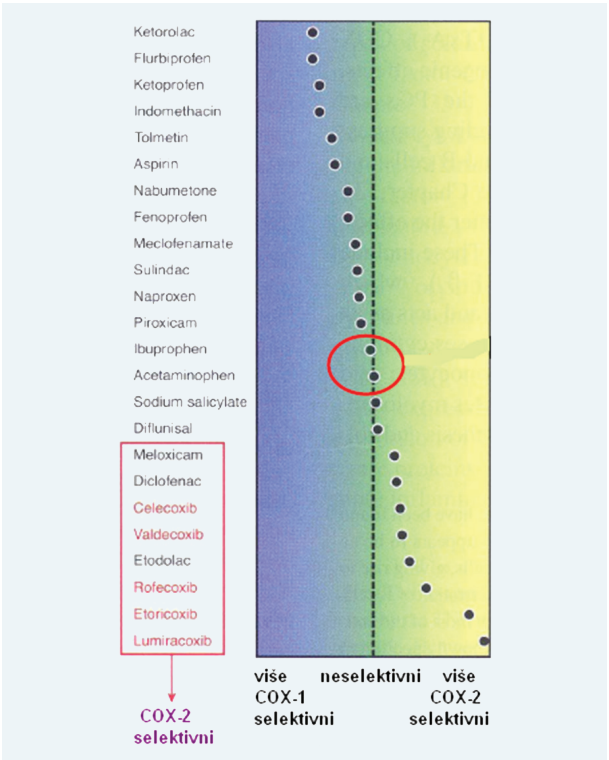
Značajno je prikazati i kako pojedini NSAIL deluju kao inhibitori ciklooksigenaza a to se može videti na slici 19.6.

Neželjena dejstva nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL)

NSAIL pokazuju veoma širok spektar neželjenih efekata, od kojih je većina zajednička za sve lekove iz ove grupe. Intenzitet njihovog ispoljavanja se razlikuje od leka do leka, i zavisi od osobina kao i od individualnih specifičnosti osobe.

Najveći broj neželjenih efekata NSAIL se ispoljava u: gastrointestinalnom traktu (GIT), kardiovaskularnom sistemu (KVS), bubrezima, a to su ujedno i najopasnija neželjena dejstva. Neka od njih su:

- Poremećaj vode i elektrolita (retencija natrijuma, edemi, hiperkalijemija)



Slika 19.6. NSAIL kao inhibitori ciklooksigenaza

- Akutna bubrežna insuficijencija
- Nefrotski sindrom
- Renalna papilarna nekroza
- Hipertenzija (posebno kod starijih pacijenata koji su na terapiji antihipertenzivima, i to indometacinom, naproksenom i piroksikamom)
- Kongestivna srčana slabost
- Protrombotični efekti (24-26).

Kao posebna grupa izdvajaju se neželjeni efekti u GIT-u.

NSAIL koji se nalaze u slobodnoj prodaji (ibuprofen, naproksen) ne treba smatrati manje toksičnim od NSAIL koji se propisuju na recept.

Neželjeni efekti NSAIL u kardiovaskularnom sistemu

Svi NSAIL imaju potencijal da izazovu neželjena dejstva na kardiovaskularnom sistemu.

Efekti na kardiovaskularni sistem se ogledaju kao:

- Smanjena produkcija prostaciklina u endotelnim ćelijama, koji ima vazodilatatorni i antiagregacioni efekat (posledica inhibicije COX-1) što dovodi do porasta krvnog pritiska i tromboze.
- Smanjena produkcija prostaglandina koji regulišu protok kroz bubrege, što dovodi do smanjenja jukstaglomerularne filtracije (JGF) i povećanog stvaranja renina (posledica inhibicije COX-1) što će dovesti do porasta krvnog pritiska.
- Povećana reapsorpcija vode i elektrolita u ushodnom delu Henloeve petlje, uz retenciju tečnosti (posledica inhibicije COX-2) što dovodi do pojave edema i porasta krvnog pritiska.

Toksičnost je dozno zavisna i povećava se sa dužinom terapije.

Pre uvođenja NSAIL treba razmotriti rizik od nastanka ovih neželjenih efekata i u tom smislu propisati najbezbedniji, u najmanjoj dozi, na što kraći vremenski period (27).

NSAIL i hipertenzija

NSAIL mogu da povise krvni pritisak svojim dejstvom na krvne sudove i bubrege. Hipertenzivne osobe su podložnije ovim efektima, pogotovo ako su na terapiji antihipertenzivima (beta blokatori, vazodilatatori, inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACEI) i diuretici). U većini slučajeva povišen krvni pritisak se registruje već pri kraju prve nedelje terapije. Njihova primena zahteva redovno praćenje krvnog pritiska. Paracetamol ne utiče na krvni pritisak, pa na početku terapije treba razmotriti mogućnost njegove primene.

NSAIL i protrombotični efekti

U normalnim okolnostima, neselektivni NSAIL ne bi trebalo ozbiljno da utiču na endovaskularnu

homeostazu. Ipak, oštećenje ćelija, aterosklerotski plakovi, selektivno vrše regulaciju ekspresije COX-2 od strane endotelnih ćelija u pokušaju održavanja homeostaze.

Stoga, u kliničkim simptomima povezanim sa aktivacijom trombocita, COX inhibicija od strane bilo kog NSAIL, a posebno koksiba, je povezan sa većim rizikom za nastanak kardiovaskularnih komlikacija (28).

COX-2 inhibitori, diklofenak (150 mg/dan) i ibuprofen (2,4 g/dan) imaju povećan rizik od tromboembolijskih poremećaja. Rizik za diklofenak (150 mg/dan) je sličan onom za etorikoksib (60 mg ili 90 mg/dan).

Naproksen (1g/dan) ima niži tromboembolijski rizik, a ibuprofen u dozi ≤ 1,2g/dan nije u vezi sa povećanim rizikom od nastanka infarkta miokarda.

NSAIL i kongestivna srčana slabost

Kongestivna srčana slabost je veoma ozbiljno neželjeno dejstvo NSAIL. Faktor rizika za nastanak srčane insuficijencije su prethodna oboljenja kardiovaskularnog sistema zbog čega ovakve osobe treba pažljivo pratiti (27).

NSAIL sami po sebi ne izazivaju pojavu srčane insuficijencije, već dovode do egzacerbacije oboljenja. Mogu indukovati sistemsku vazokonstrikciju, sa daljim smanjenjem kontraktilnosti srčanog mišića i minutnog volumena (28).

Takođe, može doći do retencije tečnosti i nastanka kongestivne srčane slabosti. NSAIL sa dužim poluvremenom eliminacije imaju veći rizik od onih sa kraćim poluvremenom eliminacije a efekat je dozno zavistan. Svi NSAIL su kontraindikovani kod teške srčane slabosti. Naproksen je najbezbedniji NSAIL kod osoba sa infarktom miokarda i koronarnom bolešcu (27).

U oktobru 2012. Evropska agencija za lekove je pokrenula dubinsku analizu KVS rizika primene diklofenaka. Prikupljeni su rezultati meta analiza iz više od 600 randomiziranih kliničkih istraživanja. Komitet za procenu rizika farmakovigilance je zaključio:

1. Korist primene diklofenaka veća je od rizika, međutim, trenutno dostupni podaci upućuju na povezanost primene diklofenaka i povećanog rizika od arterijske tromboembolije, uporedivog s rizikom selektivnih COX-2 inhibitora.
2. Diklofenak je od sada kontraindikovan kod bolesnika sa utvrđenom kongestivnom srčanom slabošću (*New York Heart Association*, NYHA, klasa II–IV), ishemijskom srčanom bolešću, perifernom arterijskom bolešću ili cerebrovaskularnom bolešću. Kod bolesnika s navedenim poremećajima treba ponovno razmotriti način lečenja.
3. Lečenje diklofenakom kod bolesnika sa značajnim rizičnim faktorima za kardiovaskularne događaje (hipertenzija, hiperlipidemija, šećerna bolest i pušenje) može se započeti samo nakon pažljive procene.

Tabela 19.3. Poređenje relativnih rizika od kardiovaskularnih efekata uključujući neselektivne i COX-2 selektivne NSAIL[28]

LEK	Zbirni relativni rizik za kardiovaskularne događaje (95% CI)
Naproksen	0.97 (0.87-1.07)
Celekoksib	1.06 (0.91-1.23)
Piroksikam	1.06 (0.70-1.59)
Ibuprofen	1.07 (0.97-1.18)
Meloksikam	1.25 (1.00-1.55)
Indometacin	1.30 (1.07-1.60)
Rofekoksib ≤ 25 mg	1.33 (1.00-1.79)
Diklofenak	1.40 (1.16-1.70)
Rofekoksib >25 mg	2.19 (1.64-2.91)

Neželjeni efekti NSAIL na bubrege

Veoma je značajno napomenuti da u bubrezima postoji ekspresija obe izoforme ciklooksigenaze i da postoji kortikalna i medularna produkcija prostaglandina. Prostaglandini imaju značajnu fiziološku uloga u bubrezima i ona se ogleda kroz:

- COX-1 ima ulogu u održavanju glomerularne filtracije
- COX-2 ima ulogu u održavanju hidroelektrolitne ravnoteže
- Prostaglandin zavisnim održavanjem renalnog krvnog protoka i stepena glomerularne filtracije

Efekti NSAIL na bubrege se mogu opisati kao:

- poremećaj acido-bazne ravnoteže
- akutna bubrežna insuficijencija (reverzibilna 2-7 dana po prestanku uzimanja leka). Ovi efekti su posledica inhibicije sinteze prostaglandina zaduženih za održavanje normalnog krvotoka u bubrezima (PGE_2 i PGI_2) (27).
- nefrotski sindrom
- papilarna nekroza

Kod oko 20% osoba koje uzimaju NSAIL razviće se jedan ili više poremećaja bubrežne funkcije. Rizik od pojave neželjenih dejstava je dozno zavistan, mada nema podataka da svakodnevna primena malih doza, sama po sebi, može biti opasna po funkciju bubrega. Nema razlike u odnosu da li se primenjuju selektivni i neselektivni NSAIL.

NSAIL redukuju urinarnu ekskreciju PG za više od 50% kada se primenjuju u anti-inflamatornim

dozama. Do maksimalne supresije renalne sinteze PG dolazi 24-48 sati posle uzimanja leka, reverzija dejstva 72 sata nakon obustavljanja primene NSAIL.

Osobe sa povećanim rizikom za razvoj ovih neželjenih dejstava su:

- starije osobe sa smanjenom glomerularnom filtracijom
- osobe sa hipovolemijom
- osobe sa oboljenjem bubrega
- kao i osobe na terapiji ACEI i nefrotoksičnim lekovima (diuretci, cisplatin, aminoglikozidi, amfotericin B).

Kod ovih pacijenata treba koristiti najmanju dozu. U cilju ranog otkrivanja poremećaja treba redovno pratiti ureu, kreatinin, krvni pritisak, pojavu edema i kongestvne srčane insuficijencije. Dobra hidratacija je veoma važna za smanjenje neželjenih efekata. U slučaju pojave bubrežne insuficijencije, primenu NSAIL treba odmah obustaviti (29).

Neželjeni efekti NSAIL u gastrointestinalnom sistemu

Najčešći neželjeni efekti NSAIL se ispoljavaju u gastrointestinalnom traktu i posledica su dejstva na COX-1. Inhibicijom gastrične COX-1 oni mogu dovesti do promene u krvotoku gastrične mukoze, koja za posledicu može imati ishemiju.

Pojava gastrointestinalnih komplikacija izazvanih primenom NSAIL zavisi od vrste leka, doze, dužine primene i karakteristika pacijenta.

Smatra se da, od neselektivnih NSAIL, ibuprofen nosi najmanji rizik od perforacije/krvarenja, pogotovo ako se daje u dozi ≤1200 mg/dan. Veće doze i duža primena nose veći rizik od komplikacija (29).

Prostaglandini fiziološki inhibiraju sekreciju želudačne kiseline, a ispoljavaju i protektivno dejstvo na mukozu, sintezom zaštitnom mukusnog i bikarbonatnog sloja. Kod jedne od pet osoba na hroničnoj terapiji NSAIL se javlja simptomatsko ili asiptomatsko oštećenje želudca (27).

NSAIL mogu ostvariti neželjene efekte na gornjim ili donjim delovima gastrointestinalnog trakta koji se razlikuju po opsežnosti a zavise pre svega od formulacije leka, kao i od njegovih osobina. Trebamo imati u vidu, da su efekti NSAIL sistemski, i da neželjeni efekti u gastrointestinalnom traktu nastaju nakon sistemske distribucije, a ne lokalnim delovanjem leka. Iz tog razloga promene u formulaciji u vidu enter obloženih tableta, ili rektalna ili intravenska primena, nisu dale očekivane rezultate, odnosno nisu dovele do izostanka oštećenja gastrične sluznice. Primena enter obloženih tableta je dovodi do izostanka upozoravajućih znakova koji prethode krvarenju u gornjim delovima gastrointestinalnog trakta, tj. do izostanka dispeptičkih tegoba (30).

Tabela 19.3. Neželjena dejstva NSAIL u GIT-u[31,32]

Gornji deo (jednjak, želudac, duodenum)	Donji deo (tanko i debelo crevo)
◆ dispepsija ◆ gastroezofagealni refluks ◆ epigastični bol ◆ erozije i ulkusi ◆ krvarenja ◆ perforacije	◆ hronična anemija ◆ prolivi ◆ enteropatija sa gubljenjem proteina ◆ ulceracije ◆ stenoze (dijafragme)

Veliki broj neželjenih efekata u GIT-u može podeliti u 3 grupe:

1. subjektivni simptomi: bol u predelu srca, dispepsija, nauzeja, bol u stomaku, su najčešći (15-40 %). Zbog toga 10% pacijenata menja ili prestaje sa upotrebom NSAIL
2. površne gastrointestinalne lezije kao što su erozije i ulceracije (5-20 %) koje mogu spontano da zarastu
3. ozbiljne ulceracije sa komplikacijama opasnim po život, kao što su perforacije, simptomatski ulceri, i krvarenje (1-2% hroničnih korisnika NSAIL) koji su povezani sa stopom mortaliteta od 10-15% (28).

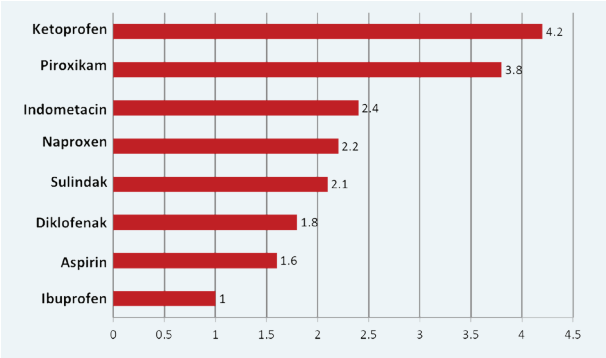
Brojni su faktori rizika za nastanak gastrointestinalnih neželjenih efekata, i oni se mogu podeliti na : ustanovljene, verovatne i kontraverzne (tabela 19.4). Ne smemo zaboraviti i individualnu osetljivost na lek, koja daje široku varijaciju u kliničkoj slici.

COX-2 inhibitori imaju najmanji rizik za gastrointestinalne neželjene efekte u NSAIL grupi zbog toga što ne deluju na COX-1 i ne utiču na barijeru gastrointestinalne sluznice niti na njen krvotok.

Svi COX-1 inhibitori pokazuju neki nivo ovih neželjenih efekata a razlika među NSAIL je u tome što

Tabela 19.4. Faktori rizika za krvarenje iz gornjeg GIT-a zbog primene NSAIL[33,34]

USTANOVLJENI	VEROVATNI	KONTRAVERZNI
◆ Starost > 65 god ◆ Prethodna ulkusna bolest ili komplikacija ◆ Visoke doze NSAIL-a ◆ Uzimanje 2 i vise NSAIL-a istovremeno ili NSAIL + Aspirin ◆ NSAIL + steroidi ◆ NSAIL + antikoagulantna th	◆ Ženski pol ◆ Artritisom uslovljeni invaliditet ◆ Kardiovaskularne bolesti	◆ Pušenje ◆ Helicobacter pylori ◆ Korišćenje antacida ili H_2 –blokatora ◆ Alkohol



Slika 19.6. Razlike u toksičnosti u dejstvu na gornji deo GIT između NSAIL[35]

nisu svi podjednako toksični. Ibuprofen je pokazao najmanju toksičnost, a ketoprofen najveću (slika 19.6).

Prevencija gastrointestinalnih neželjenih efekata se ostvaruje kombinacijom sa inhibitorima protonske pumpe i to najčešće: pantoprazol, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol.

H_2 blokatori se ne mogu koristiti u ovu svrhu.

Kod osoba sa visokim rizikom od nastanka ulkusa, perforacije ili krvarenja mogu se primeniti COX-2 selektivni NSAIL, ali se prethodno mora proceniti rizik od kardiovaskularnih neželjenih dejstava.

Istovremena primena aspirina u cilju profilakse kardiovaskularnih oboljenja poništava ovo povoljnije dejstvo koksiba na gastrointestinalni trakt i izjednačava rizik od krvarenja i perforacije sa neselektivnim NSAIL. Kod osoba koje koriste aspirin najbezbediji analgetici su paracetamol i slabi opioidi.

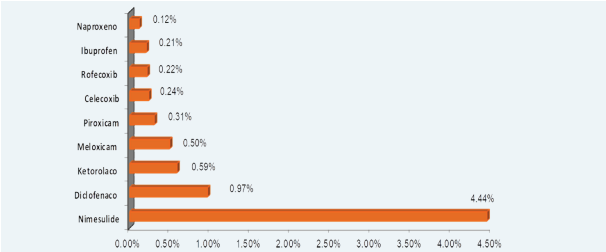
Kod ovih pacijenata primećena je dobra reakcija na kombinaciju koksiba i inhibitora protonske pumpe i smanjenje neželjenih efekata.

Hepatotoksičnost NSAIL

NSAIL pokazuju određen nivo hepatotoksičnosti koji se razlikuje među lekovima u grupi. Naproksen se pokazao kao najbezbedniji a nimesulid kao najtoksičniji.

Kožne reakcije na primenu NSAIL

Posebno su izražene u primeni mefenaminske kiseline (10-15%) i sulindaka (5-10%). Tip kožne reakcije varira od: blage ospe, urtikarije i fotosenzitivnih reakcija do mnogo ozbiljnijih i potencijalno fatalnih bolesti koje su na sreću retke (27).



Slika 19.7. Hepatotoksičnost NSAIL[36]

NSAIL i respiratorni sistem

Primećeno je da primena NSAIL može dovesti do promena na respiratornom sistemu i one mogu biti različite. Najčešće se vide znaci oboljenja gornjeg respiratornog trakta posle uzimanja acetilsalicilne kiseline ali nije retko da se inflamacija proširi i na donji respiratorni trakt.

Druga mogućnost hipersenzitivnosti na NSAIL je pojava hipersenzitivnog pneumonitisa i to retko sa pojavom izražene eozinofilije i plućnih infiltata sastavljenih od limfocita i eozinofila, praćeno kašljem i temperaturom. Ovo se opisuje kod primene mnogih NSAIL ali ne i kod acetilsalicilne kiseline.

NSAIL i acetilsalicilna kiselina mogu pogoršati astmu. Smatra se da ne deluju putem sistema antigen-antitelo već da dovode do brzog pada koncentracije COX-1 enzima jer se za njega brzo vezuju a to posledično dovodi i do pada koncentracije PGE2 koji je u normalnim uslovima bronhodilatator i inhibira 5-lipooksigenazu. Obzirom na inhibiciju 5-lipooksigenaze dolazi do porasta leukotrijena pa se kod osoba sa astmom koja je osetljiva na acetilsalicilnu kiselinu u urinu vide znatno veće vrednosti leukotrijen E4 (LTE4).

Selektivni COX-2 inhibitori su sigurni za primenu kod pacijenata sa aspirin indukovanom astmom (37).

Interakcije između NSAIL i ostalih lekova

NSAIL pokazuju povećan nivo toksičnosti kada se primenjuju zajedno sa sledećim lekovima: nefrotoksičnim, kardiotoksičnim, antineoplastičnim lekovima i mnogim drugim. U značajnoj meri antagonizuju efekte antihipertenziva, vazodilatatora i diuretika a potenciraju dejstvo antiagregacionih lekova i antikoagulanasa.

Rizične grupe pacijenata za primenu nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL)

Na osnovu mnogobrojnih studija pokazalo se da su rizične grupe pacijenata:

- Stariji od 60 godina
- pušači
- osobe sa anamnestički utvrđenom ulkusnom bolešću
- osobe na steroidnoj terapiji
- osobe na antikoagulantnoj terapiji
- osobe sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom i hepatičnom insuficijencijom
- osobe sa kardiomiopatijom

Na osnovu svega prikazanog možemo izvesti sledeće osnovne zaključke i preporuke za primenu NSAIL:

1. NSAIL treba koristiti u što nižim dozama i što kraćem vremenskom periodu.
2. Treba razmotriti sve kontraindikacije pre upotrebe.
3. Treba uočiti sve komorbiditete koje ima pacijent a na koje mogu uticati NSAIL.
4. Potrebu za dugotrajnom primenom NSAIL treba periodično preispitivati.
5. Multimodalni pristup u terapiji bola je mnogo bolji jer se primenjuju manje doze različitih analgetika.
6. Oprezno koristiti COX-2 inhibitore zbog njihovog protrombotičnog efekta.
7. U slučaju izrazitih kontraindikacija za NSAIL i kod GIT krvarenja mogu se koristiti metamizol i paracetamol koji imaju i mnogo višu granicu sigurnosti u primeni od NSAIL.

Reference:

1. Laine L. Aproaches to non steroidal anti-inflamatory drug use in the high risk patient. Gastroenterology 2001;120:594-606.
2. Bacchi S, Palumbo P, Sponta A, Coppolino MF. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflamatory drugs: a review. Anti-inflamatory&Anti-alergy Agents in Medicinal Chemistry 2012;11:52-64.
3. Baba H, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Direct activation of rat spinal dorsal horn neurons by prostaglandin E2. Journal of Neuroscience 2001;21:1750–1756.
4. Ahmadi S, Lippross S, Neuhuber WL, Zeilhofer HU. PGE2 selectively blocks inhibitory glycinergic neurotransmission onto rat superficial dorsal horn neurons. Nature Neuroscience 2002;5:34–40.
5. Kujubu DA et al. TIS 10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue. Journal of Biological Chemistry 1991;266:12866-1872.
6. Beiche F et al. Upregulation of cyclooxygenase- mRNA in the rat spinal cord following peripheral inflammation. FEBS letters 1996;390:165-169.
7. Masferrer JL, Seibert K, Zweifel BS, Needleman P. Endogenous glucocorticoids regulate an inducible cyclooxygenase enzyme. Proceedings of the National Academy of Science, USA 1992;89:3917–21.
8. Maihöfner C, Schlötzer-Schrehardt U, Gühring H, Zeilhofer HU, Naumann GOH, Pahl A, Mardin C, Tamm ER, Brune K. Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in normal and glaucomatous human eyes. Investigative Ophthalmology & Visual Science 2001:42:2616–24.
9. Buvanendran A, Kroin JS, Berger RA et al. Upregulation of Prostaglandin E2 and interleukins in the central nerous system and perpheral tissue during and after surgery in humans. Anesthesiology 2006;104:403-410.
10. Bruune K, Zeilhofer U. Antipyretic analgesics. In: Melzak R, Wall P (ed). Pain management. Churchil Livingstone, Elsevier Limited, London 2003:342.
11. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A. Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus nonsteroidal anti inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib long-term arthritis safety study. JAMA 2000; 284: 1247-1255.
12. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos- Vargas R, Davis B. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. N Engl J Med 2000;343:1520-8.
13. Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehrsam E. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: Randomised controlled trial. Lancet 2004;364:665-74.
14. Garcìa Rodrìguez LA, Barreales Tolosa L. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COX-IBs in the general population. Gastroenterology 2007;132:498-506.
15. García Rodríguez LA, Tacconelli S, Patrignani P. Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. J Am Coll Cardiol 2008;52:1628-36.
16. Pickering G, Estève V, Loriot MA, Eschalier A, Dubray C. Acetaminophen reinforces descending inhibitory pain pathways. Clin Pharmacol Ther 2008;84(1):47-51.
17. Caballero FJ, Navarrete CM, Hess S, Fiebich BL, Appendino G, Macho A, Muñoz E, Sancho R. The acetaminophen-derived bioactive N-acylphenolamine AM404 inhibits NFAT by targeting nuclear regulatory events. Biochem Pharmacol 2007;73(7):1013-23.
18. Rawls SM, Ding Z, Cowan A. Role of TRPV1 and cannabinoid CB1 receptors in AM 404-evoked hypothermia in rats. Pharmacol Biochem Behav 2006;83(4):508-16.
19. Smith HS. Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. Pain Physician 2009;12(1):269-80.
20. Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol. Am J Ther 2005;12(1):46-55.
21. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: new vistas of an old drug. CNS Drug Rev 2006;12(3-4):250-75.
22. Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. Br J Anaesth 2002:88(2):199-214.
23. Williams B, Buvanendran A Nonopioid analgesics: NSAIDs, COX-2 inhibitors and acetaminophen. In: Benzon H et al. Essentials of Pain Medicine (3rd ed). Elsevier Sounders, Philadelphia, 2011:130-9.
24. Pickering G, Estève V, Loriot MA, Eschalier A, Dubray C. Acetaminophen reinforces descending inhibitory pain pathways. Clin Pharmacol Ther 2008;84(1):47-51.
25. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. Arch Intern Med 1993;153(4):477-84.
26. Bleumink GS, Feenstra J, Sturkenboom MC, Stricker BH. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and heart failure. Drugs 2003;63(6):525-34.
27. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmakologija. Beograd, Data status, 2005:244-252
28. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. JAMA 2006;296(13):1633-44.
29. Dahners LE, Mullis BH. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on bone formation and soft tissue healing. Jurnal of the American academy Orthopedic Surgeon 2004;12:139-143.
30. Straube S, et al. Mortality with upper gastrointestinal bleeding and perforation: effects of time and NSAID use. BMC Gastroenterol 2009;9:41.
31. Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. Am J Gastroenterol 1995;90(2):206-10.
32. Longstreth GF. Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. Am J Gastroenterol 1997;92(3): 419-21
33. Battistella M, et all. Risk of upper gastrointestinal hemorrhage in warfarin users treated with nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitors. ArchIntern Med 2005;165:189–92.
34. Weil J et al. Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Gut 2000;46(1):27–31.
35. Henry D et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. Brit Med J 1996;312:1683-1688.
36. D. Sanchez-Matienzo, A. Arana, et all. Hepatic disorders in patients treated with COX-2 selective or nonselective NSAIDs: A case/noncase analysis of spontaneous reports. Clinical Therapeutics 2006;26(6):1123-1132.
37. Simon R. Adverse Respiratory Reactions to Aspirin and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. Curr Allergy Asthma Rep 2004; **4:**17–24

20. POGLAVLJE

OPIOIDI

Dušica Simić, Ivana Budić, Ana Mandraš, Marija Stević

Opioidi se koriste za lečenje umereno do izrazito jakog bola, kako akutnog tako i hroničnog.
Svoj efekat ostvaruju vezivanjem za specifične receptore u centralnom nervnom sistemu i perifernim tkivima.
Aktivacija opioidnih receptora inhibira centralno i periferno presinaptičko oslobađanje i postsinaptički odgovor na ekscitatorne neurotransmitere (Acetil-holin, supstancija P).
Receptori u perifernim tkivima su uglavnom odgovorni za sporedne efekte (opstipaciju, porast pritiska u bilijarnim putevima itd).
Po načinu dobijanja se dele na prirodne, semisintetske i sintetske. Prema jačini ili potentnosti dele se na jake, intermedijalne i slabe, a po načinu dejstva na čiste agoniste, parcijalne agoniste i antagoniste. Mogu se podeliti i na opioide sa brzim i sporim nastankom i prestankom dejstva.
Opioidi se mogu brzo i kompletno apsorbovati sa različitih mesta.
Svi opioidi (osim remifentanila) se metabolišu u jetri.
U tretmanu kancerskog bola treba koristiti čiste agoniste. Za tretman akutnog postoperativnog bola ili bola prouzrokovanog povredom opioidi se uglavnom primenjuju parenteralno.
Nagli prekid opioidne terapije može izazvati znake fizičke zavisnosti, te terapiju treba smanjivati postupno prvo za 50-75% pa za oko 20% na dan.

Opioidi predstavljaju veliku grupu lekova za tretman akutnog, hroničnog i neuropatskog bola te je znanje o njihovoj bezbednoj upotrebi neophodno za anesteziologe i lekare koji tretiraju bol.

Istorijat

Opijum su otkrili Sumeri u soku iz kapsule nezrelog maka (Papaver somniferum) tokom četvrtog veka pre nove ere. Prvobitno je prepoznato njegovo antidiaroično dejstvo, da bi se tokom šesnaestog veka širom Evrope počeo upotrebljavati kao analgetik, sedativ i antitustik. Morfin je početkom devetnaestog veka izolovao Sertürner, dok je 1939.god. izolovan meperidin.

Terminologija

Pod terminom **opioidi** se podrazumevaju endogeni, prirodni, semisintetski ili sintetički lekovi koji reaguju sa opioidnim receptorima. Termin "**opijati**" je manje specifičan i obično se ne može primeniti na prirodne opioidne alkaloide ili endogene peptide. Opioidi se koriste za lečenje umereno do izrazito jakog bola, kako akutnog tako i hroničnog.

Receptori

Opioidi se vezuju za specifične receptore iz familije receptora vezanih za G protein (guanozin trifosfat regulatorni protein) ćelijskih membrana u centralnom nervnom sistemu (CNS-u) i perifernim tkivima i tako ispoljavaju svoje dejstvo na senzorni i afektivni aspekt bola, kao i mnoge druge funkcije (termoregulaciju, disanje, neuroendokrinu funkciju, GI motilitet i imuni odgovor).

Oni:

- inhibiraju prenos bolnog impulsa do kičmene moždine
- aktiviraju descendentne inhibitorne puteve koji moduliraju transmisiju u kičmenoj moždini
- menjaju aktivnost limbičkog sistema

Opioidni receptori su glikoproteini koji se nalaze u ćelijskoj membrani ćelija CNS-a, gastrointestinalnog trakta (GIT), pluća, kardiovaskularnog sistema (KVS) i mokraćne bešike. Postoje 4 glavne grupe opioidnih receptora kao i razni subtipovi ovih receptora.

μ- (OP3, MOR, MOP) - mi receptori; Agonisti su morfin, met-enkefalin, β-endorfin i fentanil. Efekti koji se ostvaruju su: euforija, supraspinalna analgezija, respiratorna depresija, fizička zavisnost, mišićni rigiditet. Supraspinalna analgezija se ostvaruje preko μ1, a spinalna analgezija i respiratorna depresija preko μ2, dok se imuna supresija indukovana opioidima ostvaruje preko μ3 receptora.

κ (OP2, KOR, KOP) - kapa receptori; Agonisti su ketociklazocin, morfin, nalbufin, butorfanol, dinorfin, oksikodon. Efekti: spinalna analgezija, sedacija, zavisnost. κ3 je originalni receptor nalorfina.

δ (OP1, DOR, DOP) - delta receptori; Agonisti su leu-enkefalin i β-endorfin. Efekti: spinalna analgezija, promena ponašanja, epileptogena aktivnost. Identifikovani su u crevima i CNS-u.

Orfan opioidni receptori (ORL1, N/OFQ receptor, nociceptin/orfanin FQ) imaju sličnu strukturu opioidnim receptorima mada ne vezuju endogene peptide i opioidne analgetike.

Kao što je rečeno, opioidni receptori se nalaze u CNS-u ali i u perifernim tkivima. U centralnom i perifernom nervnom sistemu najviše ih ima na presinaptičkim mestima. U kičmenoj moždini se uglavnom nalaze u dorzalnim rogovima u s*ubstantia gelatinosa* (SG) i to najviše μ ali i κ i δ. U mozgu ih ima u "*periaqueductal gray matter*" (PAG), "*nucleus raphe magnus*" (NRM) i "*nucleus tractus solitarius*"(NTS) (koji prima aferentna vagalna vlakna). Nalaze se i u arei postremi, limbičnom sistemu, amigdalnim nukleusima, talamusu i cerebralnom korteksu.

Receptori u perifernim tkivima su odgovorni za sporedne efekte (opstipaciju, porast pritiska u bilijarnim putevima itd).

Aktivacija receptora nastaje kao rezultat vezivanja inhibitornog G proteina (Gi), GTP/GDP izmene i inhibicije adenil ciklaze te smanjene sinteze cAMP-a. Usled toga dolazi do sekundarnih promena:

1. inhibicije voltaž senzitivnih Ca^{2+} kanala te smanjenog influksa C^{2+} *presinapрички*. Usled ovoga dolazi do depolarizacije ćelijske membrane i smanjenog oslobađanja neurotransmitera i neuropeptida u sinaptičku pukotinu.
2. aktivacije K^{+} kanala i povećanog efluksa K iz ćelije *postsinaptički*, hiperpolarizacije ćelije i smanjenja prenosa bolnih impulsa
3. aktivacija descendentnog inhibitornog bolnog puta inhibicijom GABA-ergičke transmisije u mozgu.

Tako aktivacija opioidnih receptora inhibira centralno i periferno presinaptičko oslobađanje i postsinaptički odgovor na ekscitatorne neurotransmitere (Ach, supstancija P). Prenos bolnih impulsa se može menjati na nivou dorzalnih rogova kičmene moždine (kod spinalne i epiduralne primene) ili na nivou descendentnog inhibitornog puta od periakveduktalne sive mase do dorzalnih rogova (kod sistemskog davanja)

Različit efekat opioida nastaje pre usled različite distribucije određenih tipova receptora nego usled subcelularnih mehanizama. Efekat opioida varira i usled različitog trajanja povezanosti sa receptorima. Sama analgezija zavisi od afiniteta opioida za μ- receptore.

Opioidni receptori se nalaze ne samo na neuronima već i na imunim ćelijama. Trauma indukuje i otpočinjanje inflamatorne kaskade, ali i migriranje leukocita u povređeno tkivo. Leukociti predstavljaju osnovni izvor opioidnih peptida koji se onda vezuju za receptore na neuronima i izazivaju analgeziju. Inflamatorni proces takođe stimuliše ushodnu regulaciju opioidnih receptora te analgetski efekat opioidnih peptida oslobođenih iz imunih ćelija. Tako inflamacija u isto vreme izaziva i bol i analgeziju.

Klasifikacija opioida

Opioidi se mogu podeliti na više načina.

Po načinu dobijanja se dele na prirodne (morfin, kodein), semisintetske i sintetske.

Semisintetski se dobijaju iz morfina (buprenorfin, kodein, diamorfin,etorfin, heroin, hidromorfon, oksikodon i oksimorfon).

Sintetski se dele na piperidine (loperamid, meperidin, alfentanil, fentanil, sufentanil, remifentanil) i metadone (metadon, dekstropropoksifen).

Prema jačini ili potentnosti dele se na jake (za umeren do jak bol - etorfin, fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil), intermedijalne (morfin, metadon, oksikodon, hidromorfon, buprenorfin) i slabe (za tretman blagog do umerenog bola - kodein, dektropropoksifen, hidrokodon, tramadol). Levogiri izomeri su potentniji od desnogirih.

Takođe se dele na čiste agoniste (μ-morfin, piperidini, metadon), parcijalne agoniste (buprenorfin je parcijalni agonista na μ a puni agonista na NOP i δ, dok je na κ kompetitivni antagonista) i antagoniste (nalokson, naltrekson).

Agonisti uglavnom deluju preko μ receptora mada mogu ostvariti manji efekat i preko δ i κ. Osnovni deo njihove strukture je piperidinski prsten.

Neki opioidi su **agonisti** (ili parcijalni agonisti) na jednim a **antagonisti** na drugim receptorima (nalbufin, nalorfin, butorfanol, pentazocin) i oni su manje efikasni nego oni koji su isključivo agonisti (fentanil) i mogu antagonisati dejstvo čistih agonista u nekim okolnostima. Male molekularne promene u strukturi mogu agoniste pretvoriti u antagoniste.

Mogu se podeliti i na opioide sa brzim (remifentanil, alfentanil) i sa sporim nastankom i prestankom dejstva (morfin, buprenorfin).

Endogeni opioidi (endorfini, enkefalini, dinorfini, nociceptin/orfanin-FQ, endomorfini i drugi peptidi.) se vezuju za opioidne receptore u različitim delovima CNS-a, GIT-a i ostalim perifernim mestima. Aktiviraju se kod analgezije uzrokovane stresom, placebom i kod "uslovljene bolne modulacije" (conditioning pain modulation-CPM) tj. kada bol nastao iz jednog fokusa nestaje pri primeni druge bolne stimulacije.

Enkefalini imaju najveći afinitet za κ receptore, endorfini za μ, a dinorfini za δ. Nociceptin/orfanin ima afinitet samo za N/OFQ, a endomorfini za μ receptore. Endomorfini imaju ulogu u sledećim procesima:

Tabela 20.1. Farmakokinetika opioida

parametar	morfin	meperidin	fentanil	sufentanil	alfentanil	Remi fentanil
% nejonizovanog leka	23	7	8.5	20	89	58
Oktanol:voda Koeficijent	1.4	39	816	1757	128	17,9
Vezivanje za proteine (%)	35	70	84	93	92	66-93
Klirens (ml/min)	1050	1020	1530	900	238	4000
Volumen distribucije	224	305	335	123	27	30

- prenošenju nociceptivnih signala
- funkciji autonomnog nervnog sistema
- regulaciji telesne temperature
- imunitetu
- motilitetu GIT
- bubrežnoj i jetrenoj funkciji
- obrascu ponašanja
- ekstrapiramidalnoj aktivnosti
- srčanoj i respiratornoj funkciji
- odgovoru na stres
- regulisanju apetita i žeđi
- funkciji hipotalamusa i hipofize

Mada se endogeni opioidi mogu povezati sa nekim manifestacijama šoka (inhibicija efekta katehalamina na kontrakciju miokarda), ne preporučuje se davanje antagonista jer mogu dovesti do ozbiljnih sporednih efekata.

Apsorpcija

Opioidi se mogu brzo i kompletno apsorbovati sa različitih mesta i ispoljiti svoje dejstvo te se mogu primeniti:

- *oralno* (oksikodon, hidrokodon, kodein, tramadol, morfin, hidromorfon, metadon); preparati za oralno davanje često kombinuju opioide sa drugim lekovima. Oralni i transdermalni put se bira za lečenje hroničnog bola. Dostupnost opioida datih oralno je 20-40% zbog brzog efekta prvog prolaza (metabolizam u jetri).
- *rektalno* (sporo oslobađajući-SR morfin, rastvor metadona); doza je obično ista kao oralna, ali je povremeno potrebno prilagođavanje.
- *subkutano* (morfin, hidromorfon, oksikodon, diamorfin, fentanil, meperidin). Ovaj put se primenjuje često kod kancerskog bola gde oralni put nije više moguće koristiti. Subkutano se lek inicira obično na 5-7dana. Ovaj put se može koristiti i za kontinuiranu infuziju, i pacijentom kontrolisanu analgeziju (PCA).
- *intramuskularno* IM (hidromorfon, morfin, meperidin); najviši nivo u plazmi se dostiže za 20-60min. Nerado se koristi zbog bola koji izaziva injekcija, nepredvidive apsorpcije i fibroziranja tkiva.
- *transmukozno* (fentanilske lizalice); brza analgezija i sedacija (za oko 5min).
- *transdermalno* (fentanilski flasteri); efekat zavisi od površine flastera i kvaliteta kože; plato serumske koncentracije se dostiže za 14-24h i održava se 72h.
- *intravenski* IV (intermitentni bolusi, infuzija, PCA)
- *intratekalno* (čist lek bez konzervansa) u kombinaciji sa lokalnim anesteticima (fentanil-5-25mcg i traje kratko (1-6h) kao posle IV primene; morfin-100-300mcg, hidromorfon, diamorfin 100-250mcg; efekat morfina i diamorfina traje duže (12-24h) ali češće može doći do odložene respiratorne depresije, svraba i urinarne retencije); jednokratna primena daje malo prednosti u odnosu na ostale puteve primene, a kateter tehnika je povezana s potencijalnim brojnim komplikacijama;
- *epiduralno* (morfin, hidromorfon) u kombinaciji sa lokalnim anesteticima.

Distribucija

Posle IV davanja svi opioidi se brzo distribuiraju (za 5-20min). S obzirom na to da je morfin malo rastvorljiv u mastima, on slabo prolazi krvno moždanu barijeru te je nastanak dejstva sporiji a delovanje produženo. Opioidi koji su više rastvorljivi u mastima (fentanil i sufentanil) deluju brže i kraće nakon IV primene manjih doza.

Liposolubilnost nije jedina osobina koja utiče na distribuciju. Tako alfentanil koji je manje liposolubilan deluje brže i kraće zbog veće nejonizovane frakcije pri fiziološkom pH i manjeg volumena distribucije (Vd) koji povećavaju količinu leka koja je dostupna za vezivanje u mozgu.

Liposolubilni opioidi se u znatnoj meri zadržavaju u plućima tokom prvog prolaska. Plućno preuzimanje se smanjuje ukoliko postoji prethodna akumulacija druge supstance ili leka (duvan, primena inhalacionih anestetika). Kada opadne koncentracija opioida u sistemskoj cirkulaciji, oni se iz pluća vraćaju u krv.

Koncentracija leka u krvi se smanjuje isključivo zahvaljujući redistribuciji (posle manjih doza) ili i biotransformaciji (posle velikih doza).

Biotransformacija

Svi opioidi (osim remifentanila) se metabolišu u jetri (na citohromu P) i/ ili konjuguju sa glukuronskom kiselinom. Neki od njih imaju aktivne metabolite (morfin-6-glukuronid, normeperidin). Morfin-6-glukuronid je potentniji opioid sa dužim dejstvom od samog morfina i njegova akumulacija može izazvati produženu respiratornu depresiju. Akumulacija normeperidina može izazvati konvulzije na koje ne deluje nalokson.

Da bi ispoljili svoje dejstvo kodein i tramadol se moraju metabolisati na citohromu P do morfina / O-desmetiltramadola.

Remifentanil se razlaže nespecifičnim esterazama u eritrocitima tokom manje od 10min. Stoga trajanje infuzije ne utiče na buđenje a kontekst senzitivno poluvreme (vreme potrebno da se koncentracija leka u plazmi smanji za 50%) je manje od 3min. Insuficija jetre ne zahteva smanjenje doze, a deficit pseudoholinesteraze ne utiče na njegovo razlaganje.

Kontekst senzitivno poluvreme kod svih opioida osim remifentanila zavisi od dužine infuzije.

Izlučivanje

Metaboliti morfina i meperidina se uglavnom izlučuju preko bubrega te im kod bubrežnih obolenja treba smanjiti dozu. Oko 10% ovih lekova se izlučuje preko žuči. Norfentanil, metabolit fentanila, se može dugo izlučivati i poslužiti za otkrivanje zloupotrebe ovog opioida.

Na doze lekova sa agonističkim/antagonističkim delovanjem (butorfanol, nalbufin, buprenorfin) ne utiče bubrežna insuficijencija.

Farmakodinamika

KVS

Ukoliko se primenjuju sami, opioidi obezbeđuju dobru KV stabilnost. U velikim dozama mogu izazvati bradikardiju usled stimulacije vagusa. Jedino meperidin zbog svoje strukturne sličnosti atropinu izaziva tahikardiju. Opioidi ne deprimiraju kontraktilnost srca. Ukoliko dođe do pada krvnog pritiska to se objašnjava bradikardijom, vazodilatacijom i smanjenjem tonusa simpatikusa.

Ukoliko se uz velike doze opioida koriste i benzodijazepini, to može dovesti do hipotenzije i depresije miokarda.

Respiratorni sistem

Opioidi deprimiraju disanje, smanjuju frekvencu respiracija i smanjuju odgovor disanja na CO_2. Visoke doze opioida (50-100mcg/kg fentanila ili 15-25mcg/kg sufentanila) mogu tokom kardiovaskularnih operacija dovesti do neprihvatljivo velike incidence "awareness-a" , a postoperativno do prolongirane respiratorne depresije (12-24h).

Prebrza primena većih doza opioida (fentanila, sufentanila, remifentanila i alfentanila) može dovesti do mišićnog rigiditeta grudnog koša, abdomena i farinksa ali ova pojava retko može iziskivati primenu mišićnih relaksanata.

Respiratorna depresija se može podeliti na 2 komponente:

1. supresija centra za disanje
2. okluzija gornjeg disajnog puta direktnom supresijom neurona u mozgu odgovornih za tonus mišića ili gubitkom mišićnog tonusa usled sedacije

Respiratorna depresija se neće javiti bez drugih (upozoravajućih) simptoma predoziranosti (na pr. značajna i progredirajuća sedacija). Bol je efikasan antagonista respiratornoj depresiji.

Novorođenče je mnogo osetljivije na opioide zbog lakšeg prolaska krvno moždane barijere, povećane osetljivosti respiratornog centra, smanjene biotransformacije u jetri i smanjenog bubrežnog klirensa.

CNS

Opioidi blago smanjuju cerebralnu potrošnju O_2, cerebralni protok krvi, cerebralni volumen krvi i intrakranijalni pritisak (IKP). Kod nekih pacijenata sa intrakranijalnim tumorom može doći do porasta IKP posle primene sufentanila ili alfentanila usled pada krvnog pritiska i refleksne cerebralne vazodilatacije. To se može odraziti i na cerebralni perfuzioni pritisak.

Primena opioida ne menja EEG osim velikih doza koje mogu uticati na sporu aktivnost δ-talasa. Međutim male doze alfentanila (<50mg/kg) kod pacijenata sa epilepsijom mogu aktivirati epileptogene fokuse.

Stimulacija triger zone medularnih hemoreceptora dovodi do muke i povraćanja i to češće posle manjih doza leka. I samo napinjanje i povraćanje može izazvati bol u predelu rane. Neki pacijenti lakše trpe bol nego mučninu. Treba razmotriti koliko na muku i povraćanje utiču i opstipacija, metabolički poremećaji, povišen IKP, samo oboljenje itd. Ovi

problemi dobro odgovaraju na antiemetike (metoklopramid 10mg/4h, deksametazon 4mg, droperidol 0,625mg, ondansetron 4mg.) i obično spontano nestaju za 3-4 dana.

Meperidin primenjen IV u malim dozama (10-25mg) je veoma efikasan u suzbijanju postanestezijskog drhtanja. Njegov metabolit normeperidin može izazvati konvulzije, naročito kod bubrežnih bolesnika.

Morfin nije optimalan za anesteziju kod intrakranijalnih procedura zbog male rastvorljivosti u mastima, sporog ulaska u CNS, te prolongiranog sedativnog efekta.

Sedacija koja se može javiti kod uvođenja opioida u terapiju bola obično prolazi za par dana. Nalokson nije indikovan za tretman sedacije. Mogu se primeniti psihostimulanti koji potenciraju analgetski efekat a suzbijaju sedaciju (metilfenidat 10mg/dan, dekstroamfetamin 2,5mg/dan, pemolin 20mg/dan).

Centralnim dejstvom (ali i usled oslobađanja histamina) može nastati svrab koji se suzbija promenom opioida i antihistaminicima. Pokušana je terapija μ antagonistima, H_1 antagonistima, 5HT antagonistima (ondansetron), NSAIL, prednizonom i malim subhipnotičnim dozama propofola. Histamin oslobađaju morfin, kodein i meperidin ali ne i piperidini. Svrab se javlja naročito nakon spinalne primene. Opioidi koji deluju na κ receptore su antipruritici.

GIT

Kao što je rečeno, dejstvom na receptore u crevima opioidi smanjuju motilitet GIT i povećavaju tonus glatke muskulature sfinktera (izuzimajući donji ezofagealni sfinkter). Oni takođe inhibiraju intestinalnu i pankreatičnu sekreciju. Ukoliko se tokom operacije koriste velike doze opioida, to može dovesti do prolongiranog postoperativnog paralitičnog ileusa.

Bolesnici od malignih bolesti mogu razviti toleranciju na mnoge sporedne efekte opioida, ali retko na opstipaciju. Na nju utiču i dehidratacija, imobilnost, elektrolitni poremećaji itd.

Neophodno je uključiti i laksative.U ovome može pomoći periferni antagonista opioida –metilnaltrekson i alvimopan.

Morfin dovodi do kontrakcije Odijevog sfinktera te može provocirati bilijarne kolike što se može rešiti primenom naloksona ili glukagona.

Urinarni sistem

Tokom prvih dana primene opioida (naročito neuroaksijalne) može doći do retencije urina usled aktivacije opioidnih receptora u zidu mokraćne bešike i uretera te nemogućnosti uretralnog sfinktera da se relaksira. Leči se niskim IV dozama naloksona, metilnaltreksona ili povremenom kateterizacijom.

Endokrini sistem

Opioidi u velikim dozama inhibiraju oslobađanje stres hormona (kateholamina, ADH, ACTH, kortizola), somatostatina i gonadotropnih hormona.

Imuni sistem

Opioidi imaju imuno modularni efekat koji uključuje inhibiciju celularne i humoralne imune funkcije, depresiju aktivnosti "killer" ćelija, angiogenezu i inhibiciju apoptoze.

Agonisti

Morfin

Morfin je "zlatni standard" za opioidne analgetike. Ime je dobio po Morfeusu, grčkom bogu sna. Svoj efekat ostvaruje uglavnom preko μ receptora, ali ima i slabiji afinitet za κ i δ). Standardni je analgetik jer se može primeniti svim putevima, pruža dobru analgeziju, a i cena mu je niska.

Poluvreme u plazmi mu je 2-3h ako je bubrežna funkcija uredna, ali analgetski efekat traje 4-5h. Stariji pacijenti imaju duplo manji Vd.

Metaboliše se glukuronidacijom i M6G je aktivni metabolit koji može dovesti do toksičnih efekata kod bolesti bubrega (mamurluk, muka, povraćanje, koma, respiratorna depresija). S druge strane, M3G koji je lišen analgetske aktivnosti može izazvati agitaciju, mioklonus, delirijum i hiperalgeziju. M3G antagonizuje antinociceptivni efekat i respiratornu depresiju izazvanu morfinom i M6G-om.

Biotransformacija nije narušena kod bolesti jetre, ali kod ozbiljne insuficijencije treba smanjiti dozu ili produžiti interval između 2 doze. Poremećena funkcija bubrega dovodi do akumulacije M3G i M6G.

Smanjuje brzinu i dubinu disanja direktnim efektom na respiratorni centar. Takođe smanjuje respiratorni odgovor na CO_2. Naročito treba biti oprezan kod upotrebe uz ostale depresore CNS-a. Kao i ostali opioidi može dovesti do rigiditeta toraksa.

Muka i povraćanje nastaju stimulacijom dopaminskihi 5-HT3 receptora u CNS-u, dok je centar za povraćanje deprimiran, posebno nakon duže primene.

Ne deprimira direktno miokard, ali može dovesti do blage bradikardije (usled sedacije ili stimulacije vagusa) i hipotenzije kod hipovolemičnih pacijenata (usled inhibicije simpatikusa i oslobađanja histamina).

Oslobađanje histamina može dovesti i do bronhospazma i svraba.

Morfin izaziva opstipaciju i spazam glatkih mišića bilijarnog trakta i Odijevog sfinktera. Ponekad može izazvati bilijarne kolike i porast amilaza i lipaza u serumu. Takođe povećava tonus uretre što dovodi do retencije urina.

Morfin dovodi do mioze stimulacijom Edinger-Westfalovog jedra i depresijom supranuklearnih puteva i centralne simpatičke aktivnosti.

Smanjuje oslobađanje ACTH, prolaktina i gonadotropnih hormona a povećava oslobađanje ADH.

Morfin može izazvati sedaciju, ali i euforiju ili disforiju (posebno kada se primenjuje u odsustvu bola). Do konvulzija dolazi samo kod predoziranja.

Intramuskularna doza kod odraslih pacijenata je *10-15mg* nakon čega efekat nastaje za oko 30-60min. i traje oko 3-4h. Međutim IM primena nije najidealniji način za analgeziju.

S obzirom na to da je malo rastvorljiv u mastima, njegov IV efekat je samo neznatno brži.

Kod pacijenata u šoku treba ga davati sporo IV. Postoperativno su uobičajene IV doze od *10-40mcg/kg/h*. Nema razlike u analgetskom efektu kod kontinuirane i intermitentne primene. Kod nedijagnostikovanog akutnog abdomena savetuje se davanje *pola doze* radi ublažavanja bola a bez maskiranja kliničke slike.

Oralno primenjen je 2-3 puta manje potentan od parenteralno datog. Početna doza za oralni rastvor je *10mg* a interval 3-4h, a za sporo oslobađajuće (SR - slow releasing) preparate *15-30mg*, a interval u zavisnosti od preparata 8-24h. Nakon oralne primene samo 10-30% leka dospeva u sistemsku cirkulciju. Oralni preparati i to SR tablete se koriste za analgeziju pacijenata u terminalnim fazama malignih bolesti ukoliko mogu da gutaju. U protivnom, koristi se u obliku supozitorija.

Intratekalna primena (*0,1-0,5mg*) dovodi do dobre i prolongirane (4-6h) analgezije tokom prve faze porođaja. Međutim, nastanak dejstva je spor, a analgezija u ovim, bezbednim, dozama nedovoljna kod mnogih pacijenata, te se intratekalno često kombinuje sa fentanilom (12,5mcg), ili sufentanilom (5mcg) kada analgezija nastaje za 5min.

Za adekvatnu epiduralnu analgeziju bile bi potrebne veće doze (*7,5mg*), ali se ne preporučuje davanje više od 5mg zbog moguće odložene respiratorne depresije. Može se kombinovati manja doza morfina (*2,5mg*), sa fentanilom (25-50mcg) ili sufentanilom (7,5-10mcg). Kod epiduralne, kao i kod intratekalne primene treba misliti na mogućnost odložene respiratorne depresije usled spore kranijalne migracije unutar CST.

Koristi se najčešće u lečenju trajnog, loše lokalizovanog bola iz visceralnih i dubljih partija, posebno onog povezanog sa strahom i anksioznošću (akutni abdomen, postoperativni bol, velika trauma, infarkt miokarda, maligne bolesti).

Kod duže primene može nastati tolerancija (smanjen intenzitet i trajanje efekta) usled smanjenja oslobađanja endogenih opioida i nishodne regulacije opioidnih receptora. Zbog toga se savetuje multimodalni pristup analgeziji.

Kod naglog prekida primene mogu nastati apstinencijalni simptomi tipa uznemirenosti, pojačanog lučenja znojnih, suznih i pljuvačnih žljezda, bolnih mišićnih grčeva, povraćanja, proliva i nekontrolisanog uriniranja.

Hidromorfon

Semisintetski opioid koji je potentniji od morfina 4-6 puta. Primenjuje se oralno, rektalno, neuroaksijalno, subkutano i parenteralno. Početna oralna doza je *2-4mg* i primenjuje se na 4h. Jednokratna parenteralna doza je 5 puta potentnija od oralne, ali ako se hronično primenjuje onda je potentnija samo 2 puta.

Metaboliše se u jetri do inaktivnog hidromorfon-3- glukuronida koji se može akumulirati kod bubrežne insuficijencije. Sporedni efekti su ređi i manje intenzivni nego kod morfina.

Koristi se za postoperativnu analgeziju i za tretman kancerskog bola.

Papaveretum (Omnopon)

Predstavlja semisintetsku mešavinu morfina, kodeina i papaverina. Retko se koristi.

Tabela 20.2. Kontrolisana analgezija morfinom od strane pacijenta putem infuzione pumpe (PCA)

Parametri koje određujemo	Cilj primene	Početna doza ili vremenski interval
Prva doza	Brza kontrola bola	0,05-0,1 mg/kg max 10mg
Kontinuirana infuzija	Održavanje nivoa leka	0,01-0,02 mg/kg/h
Bolus doza	Doza koju aplikuje sam pacijent	0,01-0,02 mg/kg
Vremenski interval kada se ne može ponoviti bolus	Za prevenciju predoziranja	6-15 minuta
Maksimalna doza koja se može primeniti tokom 4 h	Za prevenciju predoziranja	0,25-0,35 mg/kg

Diamorfin (Heroin)

Potentniji je od morfina 1,5-2 puta, brže ali kraće deluje. Češće dovodi do euforije a ređe do hipotenzije muke i povraćanja. Njegova upotreba je nelegalna u većini zemalja. Jedina primena ostaje u nekim zemljama kod terminalnih malignih bolesti.

Kodein

Dobar je analgetik i antitustik. Ima mali potencijal za zloupotrebu, ali posle dužeg davanja dovodi do opstipacije. Analgetski efekat nastaje metaboliziranjem do morfina i kod određenog broja (7-10%) pacijenata kod kojih je ovaj metabolizam oslabljen, ne dovodi do analgetskog efekta ali mogućnost razvoja sporednih efekata nije smanjena.

Koristi se za umeren bol u kombinovanim preparatima (uz paracetamol, aspirin i NSAIL) u dozama od *8-30mg* na 4h. Po nekim autorima početna oralna doza može ići i do *60mg*. Nije preporučljiva IV primena kodeina zbog mogućeg hipotenzivnog efekta.

Takođe ima primenu i kao antitustik i antidiaroik. Ovi preparati ako sadrže antihistaminike i dekongestive mogu izazvati intoksikaciju kod neonatalnih pacijenata. Kod dece se više ne koristi.

Dihidrokodein se koristi za hronični bol.

Oksikodon

Semisintetski opioid sa poluvremenom od 2-4h. Analgetsko dejstvo mu je slično morfinu, ali je potencijal oralnih preparata oksikodona 1,5-2 puta veći. Početna oralna doza je *5-10mg* a preporučeni interval je 6h.

Koristi se za bolove terminalnih malignih bolesti jer ima visok potencijal za zloupotrebu. Kod dece izaziva značajniju respiratornu depresiju nego drugi opioidi.

Levorfanol

Sintetski agonista, 5 puta potentniji od morfina. Može se primenjivati i oralno (na 6-8h, početna doza *4mg*), mada je kada se da parenteralno 2 puta potentniji. Trajanje analgezije je 4-8h, a poluvreme mu je 12-16h.

Meperidin (Petidin)

Sintetski je agonista na μ receptorima i spada u slabe opioide. Analgetsko dejstvo parenteralne doze se registruje za 5min. i traje 2-4h. IV se daje *0,1- 1 mg/kg* radi analgezije, a

12,5 – 50 mg za smanjenje drhtavice postoperativno. Maksimalna dnevna doza ne sme da pređe 1000 mg.

Pored efekata sličnih morfinu na analgeziju, respiratornu depresiju, muku, povraćanje, toleranciju i zavisnost ima i izražene muskarinske efekte (tahikardija, suvoća usta). Ima i efekte lokalnog anestetika pa je pogodan za epiduralnu anesteziju.

Koristi se isključivo za suzbijanje akutnog bola.

Kod bubrežne insuficijencije metabolit normeperidin (norpetidin) koji ima poluvreme 12-16h može dovesti do konvulzija jer stimuliše CNS. Treba biti naročito oprezan kod neonatusa jer je eliminacija jako smanjena. Kontraindikovan je kod pacijenata koji primaju MAO inhibitore.

Fentanil

Fentanil je sintetski opioid, potentan μ agonista. Veoma je rastvorljiv u mastima i 80-100 puta potentniji od morfina. Volumen distribucije je značajno veći kod neonatusa (5,9l/kg) nego kod odraslih (1,6l/kg). Pruža dobru KV stabilnost mada u velikim dozama može dovesti do bradikardije. Kao i alfentanil i remifentanil, koristi se tokom uvoda u anesteziju radi suzbijanja KV reakcije na intubaciju, kao i tokom anestezije. Može se davati i kod bubrežne insuficijencije.

U malim dozama (*1-2mcg*) brzo i kratko deluje (do 20-30min.) i izaziva blagu sedaciju. U visokim ili multiplim dozama izaziva duboku sedaciju ili san. Manje izaziva opstipaciju od ostalih opioida.

Epiduralna primena *50-100mcg* uz 5-10ml 0,1% bupivakaina izaziva odličnu postoperativnu analgeziju.

Dostupan je i u pastilama (*200mcg*) za probijajući bol, flasterima (*25-100mcg*) i lizalicama.

Transmukozna primena može povećati količinu tečnosti u želucu.

Transdermalno mu treba 12-24h do analgetskog efekta koji traje do 72h (kod malog broja pacijenata 48h). Isporuka transdermalno datog fentanila je 12-100mcg/h i zavisi od debljine kože, subkutanog masnog tkiva i subkutane perfuzije. Najčešće se postavljaju na torzo i nadlaktice a mesto treba menjati.

Može se primeniti i intranazalno (*2mcg/kg*), ali ovaj put nije popularan.

Fentanil kao i ostali sintetski opioidi brže izaziva toleranciju (3-5d) nego morfin (2n) ili heroin (nedelje).

Kod terminski i prevremeno rođenih beba se koristi za analgeziju u infuziji *1,1mcg/kg/h*.

Sufentanil

Oko 1000 puta je potentniji od morfina i uglavnom se koristi u operacionoj sali. Visok potencijal sufentanila čini ga odličnim za epiduralnu analgeziju kod pacijenata zavisnih od opioida. Epiduralna primena *20-30mcg* uz 5-10ml 0,1% bupivakaina izaziva odličnu postoperativnu analgeziju.

Alfentanil

Brže i kraće deluje od fentanila i ima samo 10-20% njegovog potencijala. Nastanak dejstva je brz. Volumen distribucije je manji kod odojčeta nego kod odraslog, a vreme eliminacije duže. Kod neonatusa se ne može koristiti bez relaksanata zbog velike incidence rigiditeta.

Koristi se tokom anestezije ili za sedaciju pacijenata u JIL posebno onih na MVP. Početna doza je *15mcg/kg* a ponovljena *7-15mcg/kg*. Može biti praćena infuzijom od *0,2-2mcg/kg/min*.

Remifentanil

Ultrakratki sintetski opioid potencijala kao kod fentanila. Deluje na μ receptore. Brzo se razlaže nespecifičnim esterazama u eritrocitima i tkivima. Poluvreme eliminacije mu je 10-20min. a kontekst senzitivno vreme 3-5min.

Koristi se u infuziji (*0,05-2mcg/kg/min;* kod dece *0,1-1mcg/kg*) posle početne doze od *50-100mcg (1mcg/kg)*. Kod pacijenata koji spontano dišu infuzija treba da je sporija (*0,1-0,2mcg/kg/min*) uz adekvatan monitorig i prisustvo osobe koja može da uspostavi disajni put.

Nema akumulacije kod obolenja bubrega i jetre. Posle prekida infuzije nema rezidualne analgezije te se mora razmišljati o suzbijanju bola (morfin 0,1mg/kg 30-45min pre kraja operacije, bolus fentanila 50mcg ili ketamina 0,125mg/kg na kraju operacije). Ima dokaza i da može biti povezan sa razvojem opioidima indukovane hiperalgezije (OIH).

Metadon

Sintetski agonist na μ receptorima koji se koristi uglavnom kod odvikavanja od morfina jer se tolerancija na metadon razvija mnogo sporije. Istovremeno je i potentan NMDA antagonist a sprečava i preuzimanje serotonina i noradrenalina, pa ima primenu i u tretmanu hroničnog i neuropatskog bola.

Dejstvo mu nastaje sporo i traje dugo (3-6 sati posle jednokratne doze, mada postoji velika inter-individualna varijabilnost) te postoji rizik od kumultivne toksičnosti. Početna oralna doza je *20mg*, a preporučeni interval 6-8h. Može dovesti do svih opioidnih efekata uključujući miozu i respiratoru depresiju. Oko 90% leka se vezuje za proteine plazme. Metabolizuje se u jetri (na CYP450) te lekovi koji indukuju enzime (rifampicin) mogu izazvati apstinencijalnu krizu. Obično se na tržištu javlja kao racemat, dok je u nekim zemljama dostupna L forma koja ima duplo jači analgetski efekat od racemata.

Tramadol

Najveći deo aktivnosti ostvaruje preko μ receptora, mada se blago vezuje i za κ i δ. Inhibira preuzimanje noradrenalina i 5-HT od strane neurona te se oni akumuliraju u dorzalnim korenima kičmene moždine. Ostvaruje analgetsko dejstvo i inhibicijom transmisije nociceptivnih impulsa do mozga i to indirektnom aktivacijom centralnih descendentnih monoaminergičnih puteva. S obzirom na to, samo se delimično može antagonisati čistim opioidnim antagonistima. Zbog svega ovoga ga neki autori više ne ubrajaju u opioide.

Odlično se apsorbuje posle oralne primene te se oralna doza ne razlikuje mnogo od parenteralne.

Metaboliše se uglavnom u jetri. Neki metaboliti su mu snažni agonisti za μ receptor.

Kod bolesti bubrega i jetre dozu treba smanjiti za 50% da ne bi došlo do akumulacije tramadola i njegovih metabolita. Lekovi koji indukuju enzime (karbamazepam) mogu smanjiti njegovo analgetsko dejstvo.

Može se koristiti za tretiranje postoperativnog bola. Dobro kupira umereno jak bol ali je manje efikasan kod ozbiljnog postoperativnog ili neuropatskog bola.

Tokom prvog postoperativnog sata se daje *250mg* pa *50-100mg* na 4-6h. Može se koristiti i preko PCA kada ima istu efikasnost kao petidin.

Može izazvati neželjene efekte kao što su muka, povraćanje, pospanost, vrtoglavica. Retko može dovesti do respiratorne depresije, opstipacije i zavisnosti.

Ne treba ga davati kod pacijenata sa epilepsijom i onih koji primaju inhibitore MAO.

FDA ga više ne preporučuje za upotrebu kod pedijatrijskih pacijenata.

Tapentadol

Najnoviji opioid koji deluje na opioidnim μ receptorima 50% slabije nego morfin, izaziva inhibiciju preuzimanja noradrenalna i aktivaciju α_2 adrenergičkih receptora u dorzalnim rogovima kičmene moždine. Tako ima sinergistički opioidni efekat uz manje GIT i CNS sporednih efekata.

Koristi se za kupiranje akutnog bola umerenog do jakog intenziteta (na pr.bol u donjem delu leđa).

Agonist/antagonist

Ovo su lekovi koji ne dovode do potpunog efekta na svim tipovima opioidnih receptora. Kvalitet analgezije je slabiji zbog dostizanja platoa, a disforija je češća. Ne smemo ih davati pacijentima zavisnim od opioida jer mogu dovesti do akutne pojave apstinencijalnih simptoma (koji se pak mogu tretirati Klonidinom).

Dele se na 2 grupe:

- oni koji izazivaju analgeziju agonističkim dejstvom na κ receptore, ali su antagonisti na μ receptorima; postoje 2 podgrupe ovih lekova:

  - gde dominira agonistički/parcijalno agonistički efekat na κ receptore (pentazocin, meptazinol)
  - gde dominira antagonistički efekat na μ receptore (nalorfin)
- oni koji su parcijalni agonisti, ali mogu imati agonističko ili antagonističko dejstvo na μ receptore u različitim okolnostima (buprenorfin)

Pentazocin

Slab je kompetitivni antagonista na μ receptorima, a agonista / parcijalni agonista na κ i δ receptorima. Ima četvrtinu analgetskog potencijala morfina i ne stvara euforični efekat te se ne koristi za ozbiljan bol. Ukoliko ga damo sa čistim μ agonistima, efekat je nepredvidiv.

Intravenska primena može izazvati porast pritiska i pulsa kao i porast nivoa cirkulišućih kateholamina. Takođe može doći do porasta plućnog vaskularnog otpora i srednjeg pulmonalnog arterijskog pritiska te ga ne treba davati posle infarkta miokarda, tokom pulmonalne ili sistemske hipertenzije ili srčane insuficijencije. Kod malog broja pacijenata može izazvati uznemirenost, halucinacije i bizarne snove.

Ima nizak potencijal za izazivanje zavisnosti, ali antagonističkim efektom na μ receptorima može potencirati apstinencijalne simptome kod pacijenata koji primaju druge opioide.

Meptazinol

Ima samo 10% analgetskog dejstva morfina. Ima visok afinitet za μ receptore i dejstvo mu traje oko 3-4h. Manje se vezuje za κ i δ receptore. Analgetskom efektu doprinosi i njegovo olakšavanje holinergičke transmisije u cerebelumu, labirintu i vestibularnom aparatu.

Manje izaziva respiratornu deresiju i disforiju, ali češće dovodi do muke i povraćanja. Antimusarinski lekovi smanjuju muku ali i analgetski efekat.

Buprenorfin

Semisintetski opioid, parcijalni je agonista na μ receptorima a manje efekte ostvaruje preko κ i δ receptora. Analgetski potencijal mu je 25-50 puta veći od morfina a ima i duže dejstvo (jednokratna doza deluje 6-8h) jer sporo disosuje sa μ receptora za koje se snažno vezuje.

Zbog svoje izrazite rastvorljivosti u mastima dobro se apsorbuje iz sublingvalnog prostora (doze *0,2-0,4mg* na 6-8h, max 1,6mg/d). Međutim zbog efekta prvog prolaza i ekstenzivnog hepatičkog metabolizma malo je raspoloživ posle oralne primene. Može se dati i IV (*0,15-0,3mg/kg* na 6-8h, max 1,2mg/d), IM, neuroaksijalno (ED *0,15-0,3mg/kg* na 15-20h), subkutano i transdermalno (efekat flastera traje 7d). Ima i antiinflamatorni efekat pa se može davati intraartikularno.

Terminalno poluvreme mu je slično petidinu (3-4h). Klirens ne ometa bubrežna insuficijencija.

Ukoliko se da sa čistim agonistima, dejstvo mu dobija plato efekat za respiratornu depresiju ali ne i za analgeziju. Koristi se uz nalokson u tretmanu zavisnosti na opioide.

Može izazvati uobičajene sporedne efekte opioida mada su disforija i hemodinamski poremećaji retki. Ne može se potpuno antagonizovati naloksonom ili naltreksonom zbog visokog afiniteta za μ receptore. Ponekad može izazvati respiratornu depresiju koja se može antagonisati doksapramom.

Koristi se u terapiji akutnog bola kod pacijenata kojima se iz nekog razloga ne može dati morfin.

Antagonisti

Nalorfin

Nalorfin je prvi opioidni antagonista koji je korišćen. Antagonistička dejstva ostvaruje blokadom μ receptora. Određenu analgeziju i disforiju ostvaruje agonističkim efektom na κ receptorima.

Nalokson

Čist je antagonista. Najveći afinitet ima za μ receptore, ali se vezuje i za κ iδ. Samo parcijalno može poništiti dejstvo dugotrajnih opioida (buprenorfin). Kod pacijenata koji nisu primali opioide ("opioid naïve") može imati antianalgetsko dejstvo kao i izazvati hipotenziju, hipertenziju, edem pluća i ventrikularnu aritmiju. Ne zna se pouzdano da li ovi simptomi nastaju usled dejstva na opioidnim receptorima ili usled centralne ekscitacije.

Za reverziju respiratorne depresije se mora dati parenteralno jer se posle oralne primene brzo metaboliše. Zbog brzog metabolizma ima kratak poluživot (0,5-2h). Oralno dat može poništiti opstipaciju bez uticaja na analgeziju.

Zbog kratkog dejstva (30-45min) početna doza (100-400mcg) ponekad treba da bude ponovljena ili praćena infuzijom.

Doza od 0,5-1mcg/kg je dovoljna za reverziju respiratorne depresije bez uticaja na analgeziju.

Naltrekson

Takođe se vezuje jače za μ nego za κ i δ receptore. Ima duže dejstvo i može se davati i oralno (50mg) nakon čega ostaje aktivan najmanje 24h. Može izazvati ozbiljne apstinencijalne simptome kod zavisnih pacijenata.

Izbor i upotreba opioida

U tretmanu kancerskog bola treba koristiti čiste agoniste. S obzirom na prirodu, trajanje i intenzitet

Tabela 20.3. Ekvianalgetska konverzija opioida

Lek	Parenteralno (mg)	PO (mg)	Trajanje (h)
Morfin	10	30	2-4
Hidromorfon	1,5	7,5	2-4
Oksikodon		20	2-4
Fentanil	0,1		2-4
Metadon	5	10	6-8
Meperidin	75-100	300	2-4
Oksimorfon	1	10	7-9

kancerskog bola, nema maksimalne preporučene doze za morfin, već terapiju treba individualizovati prema svakom pacijentu. Pojava sporednih efekata može odrediti maksimalnu dozu.

Za tretman akutnog postoperativnog bola ili bola prouzrokovanog povredom opioidi se uglavnom primenjuju parenteralno (uz eventualnokorišćenje pacijentom kontrolisane analgezije-PCA). Do prave doze se uglavnom dolazi titriranjem do željenog efekta, a treba uzeti u obzir neophodno vreme od primene leka do ispoljavanja efekta, naročito kada se lek daje pre-emptivno.

Umeren bol se može lečiti slabim opioidima koji se obično kombinuju sa neopioidnim analgeticima. Snažan bol se tretira jakim opioidima po principu WHO lestvica.

Kod pacijenata sa bubrežnim problemima treba misliti na to da akumulacija toksičnih metabolita može dovesti do toksičnih efekata.

Uz opioide treba propisati antiemetike i laksative.

Lekove treba primenjivati u određenim vremenskim intervalima kako bi se održala analgetska koncentracija u plazmi. Prednost imaju dugo delujući ili opioidi koji se sporo otpuštaju (SR), ali kod njih postoji opasnost od akumulacije i toksičnih efekata. Ukoliko pacijent ima nestabilan bol ili se pojavio neki sporedni efekat opioida, treba preći na preparate koji se odmah otpuštaju (IR).

Ukoliko je potrebno dati i lek za "probijajući" bol, preporučuje se da to bude isti opioid koji se daje i "na sat" ali to nije uvek moguće.

Ukoliko se bol pojačava, ispitati njegove uzroke pa postepeno povećati dnevnu dozu opioida za 30% uz kontinuirano praćenje pacijenta.

Ako se stanje bola ne popravlja sa povećanjem doze, treba razmotriti da li postoji bolni sindrom koji ne odgovara na tretman opioidima, psihološki distres ili somatizacija.

Kod bola koji se teško kupira uprkos velikim dozama opioida ili kod razvoja tolerancije ili toksičnih efekata, treba razmišljati o promeni opioida (rotaciji). Treba započeti sa 30-50% od proračunate ekvivalentne doze drugog opioida.

Kod pacijenata koji su zloupotrebljavali opioide i druga sredstva, imali psihijatrijske ili poremećaje ličnosti opioide treba propisivati veoma oprezno.

Upotreba opioida kod pedijatrijskih pacijenata

Kod dece se opioidi koriste za tretman umerenog i ozbiljnog bola postoperativno, kod bolesti srpastih ćelija, kancerskog bola i kod palijativnog zbrinjavanja. Preporučene početne doze za decu stariju od 6m su date u tabeli, ali se one moraju prilagoditi individualnom pacijentu i kliničkim okolnostima. Kod mlađe dece treba započeti sa četvrtinom doza iz tabele. Neophodno je kontinuirano praćenje i učestala procena vitalnih parametara deteta.

Metadon se kod dece može akumulirati i izazvati produženu sedaciju u kom slučaju treba prekinuti davanje. Po popuštanju sedacije doze treba smanjiti ili produžiti interval između doza.

Kod neonatalnih pacijenata moramo strogo voditi računa o doziranju. Kod njih opioidi lakše prolaze krvnomoždanu barijeru i respiratorni centar je osetljivijina njihovo depresivno dejstvo. Metabolizam opioida je u ovom uzrastu usporen (nezrela je konjugacija u jetri, a CYP-450 sazreva krajem neonatalnog perioda). Takođe je zbog nezrelih bubrega eliminacija manja.

Tolerancija, zavisnost, OIH, OIN

Tokom prvih par nedelja primene može doći do tolerancije (usled tahifilaksije), ali se s nastavkom terapije potrebna doza stabilizuje. Uzrok je promena na opioidnim receptorima kao i metabolizmu opioida. Opioidni receptori se promenom koncentracije agonista mogu ushodno i nishodno regulisati (ovo poslednje objašnjava toleranciju na opioide tokom duže primene).

Hronična tolerancija se viđa kod zavisnika.

Pseudo-tolerancija se viđa kod hroničnog bola usled progresije bolesti, oštećenja nervnih struktura i nastajanja neuropatskog bola.

Ukrštena tolerancija je nepotpuna pa se jedan opioid može zameniti drugim.

Tabela 20.4. Doze opioida za pedijatrijske pacijente

lek	Parent. mg	PO mg	<50kg SC ili IV	>50kg SC ili IV	parenter :PO	<50kg PO	>50kg PO
Kodein	20	200			1:2	0,5-1mg/kg na 3-4h	30-60mg na 3-4h
Morfin	10	30 (long term) 60 (single dose)	0,1mg/kg na 2-4h 0,03mg/kg/h	5-6mg na 2-4h 1,5mg/h	1:3 1:6	IR: 0,3mg/kg na 3-4h SR: 20-35kg: 10-15mg na 8-12h 35-50kg: 15-30mg na 8-12k	IR: 15-20mg na 3-4h SR: 30-45mg na 8-12h
Oksikodon		15-20				0,1-0,2mg/kg na 3-4h	5-10mg na 3-4h
Metadon	10	10-20	0,1mg/kg na 4-8h	5-8mg na 4-8h	1:2	0,1-0,2mg/kg na 4-8h	5-10mg na 4-8h
Fentanil	100mcg		bolus 0,5-1mcg/kg na 1-2h infuzija 0,5mcg/kg/h	bolus 25-50mcg na 1-2h infuzija 25-100mcg/kg/h			
Hidromorfon	1,5-2	6-8	bolus 0,02mg na 2-4h inf. 0,006mg/kg/h	bolus 1mg na 2-4h inf: 0,3mg/h	1:4	0,04-0,08mg/kg na 3-4h	2-4mg na 3-4h
Meperidin	75-100	300	0,8-1mg/kg na 2-3h	50-75mg na 2-3h	1:4	2-3mg/kg na 3-4h	100-150mg na 3-4h

Nagli prekid opioidne terapije može izazvati znake fizičke zavisnosti, te terapiju treba smanjivati postupno prvo za 50-75% pa za oko 20% na dan. Simptomi zavisnosti su agitacija, tremor, febrilnost, diaforeza, tahikardija, midrijaza, abdominalni i mišićni grčevi.

Razvoj psihološke zavisnosti je izuzetno retka kod upotrebe opioida u tretmanu bola.

Ukoliko se opioidi primenjuju dugo u velikim dozama, kod nekih pacijenata se može razviti opioidima indukovana neurotoksičnost (OIN). Simptomi su kognitivni poremećaj, ozbiljna sedacija, halucinacije, delirijum, mioklonus, konvulzije, hiperalgezija, alodinija. Predisponirajući faktori su dehidratacija, bubrežna obolenja, prethodni kognitivni poremećaji, upotreba psihoaktivnih supstanci kao i opioidnih agonista/antagonista (pentazocin, butorfanol, nalbufin). Najbolja je prevencija suzbijanjem rizik faktora. Tretman OIN je hidratacija, ukidanje opioida, smanjenje doze ili rotacija, ukidanje ostalih lekova, primena haloperidola.

OIH (opioidima indukovana hiperalgezija) je redak fenomen kada pacijenti na opioidima iznenada osećaju paradoksalno jači bol. Javlja se naročito kod dugotrajne primene opioida, visokih doza, brzog podizanja doze ili primene opioida sa brzim nastankom i prestankom dejstva.

OIH nastaje usled aktivacije centralnog glutaminergičkog sistema, centralne produkcije NO i/ili facilitacije descendentnog pronociceptivnog sistema.

Promena opioida u derivate fenil piperidina (fentanil) mogu biti od pomoći. Oko 45-60min. pre kraja anestezije remifentanilom se može dati morfin (0,1-0,25mg/kg). OIH može poništiti antagonista na NMDA receptorima (infuzija ketamina 10-30mg/h).

Literatura

1. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: Goodmann & Gilman~s The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th ed. McGraw-Hill, 2010: Chap 18, 34.
2. Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology 5th ed. McGraw-Hill, 2013, Chap 10, 189.
3. Sweeney C, Bruera E. Opioids. In: Melzack R, Wall P. Textbook of pain, Churchil Livingston, 2003, Chap 24, 377-396.
4. Berry PH, Katz JA,Covington EC, Miaskowski C, Dahl JL. Pain: Current Understanding of Assessment, Management, and Treatments.2005, 36-38.
5. Dahan A, Niesters M, Olofsen E, Smith T, Overdyk F. Opioids. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC, Ortega R.Clinical Anesthesia, Lipincot, VIIth ed.2013, Chap 19, 501-522.
6. Simons Sinno HP, Anderson BJ, Tibboel D. Analgetic Agents. In: Sumner JY, Jacob VA. Neonatal and Pediatric Pharmacology, IVed. Lippincot, 2011, 678-693.

21. POGLAVLJE

ANTIDEPRESIVI KAO KOANALGETICI

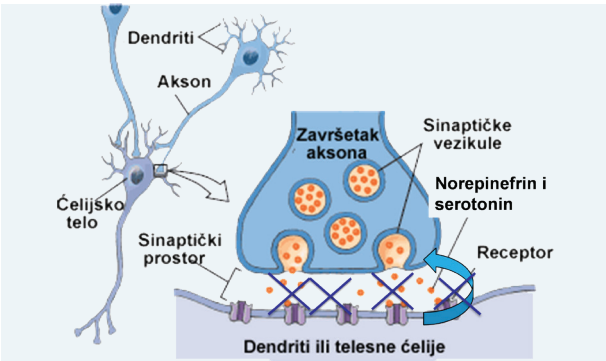
Lidija Dokmanović

Antidepresivi su lekovi koji se koriste kao koanalgetici u terapiji hroničnog i neuropatskog bola
Antidepresivi u terapiji bola se mogu svrstati u grupu tricikličnih antidepresiva (TCAD), selektivnih inhibitore ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI), selektivnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI) i inhibitora mono aminooksidaze (MAOI).
Doze TCAD za analgetske svrhe su niže nego doze za lečenje depresije, analgetski efekat se postiže brže od antidepresivnog a često je potrebna i terapija održavanja.
TCAD ispoljavaju mnogobrojna neželjena dejstva od kojih je najopasniji serotoninski sindrom.
SSRI i SNRI se manje koriste od TCADu terapiji bola i još uvek zahtevaju potvrdu analgetske efikasnosti. Primenjuju se kod postojanja rizika od neželjenih dejstva TCAD, jer većina nema antiholinergička, adrenergička i histaminergička dejstva.

Antidepresivi su grupa lekova koji se često koriste kao koanalgetici, najčešće u terapiji hroničnog i neuropatskog bola. Na osnovu hemijske strukture i mehanizama dejstva dele se na triciklične i policiklične antidepresive (TCAD), selektivne inhibitore ponovnog preuzimanja serotonina, eng. *selective serotonin reuptake inhibitors* (SSRI), selektivne inhibitore ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina, eng. *selective serotonin-epinephrine reuptake inhibitors* (SNRI) i inhibitore mono aminooksidaze (MAOI).

Analgetski mehanizami dejstva antidepresiva su još uvek nedovoljno istraženi, ali se smatra da analgetsku funkciju ostvaruju na nekoliko načina:

- centralna blokada centralnog nervnog sistema
- povećanje descendentne inhibitorne aktivnosti na nivou kičmene moždine koja redukuje bolne signale
- blokada receptora za biogene amine (noradrenalin i serotonin) i blokada ponovnog preuzimanja (slika 21.1)
- blokada drugih receptora uključenih u nociceptivnu obradu (α adrenergički, H1-histaminergički i *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) receptora)



Slika 21.1. Shematski prikaz delovanja antidepresiva

- blokada Ca i Na kanala i blaga stimulacija μ-opioid receptora

TCAD su antidepresivi prvog izbora u lečenju hroničnog bola. Ostali antidepresivi, SSRI, SNRI i MAOI, se uključuju u terapiju ukoliko TCAD nisu efikasni ili ukoliko ispolje značajna neželjena dejstva. Svi antidepresivi mogu izazvati mnogobrojna neželjena dejsva od kojih su najizraženija ona označena kao serotoninski sindrom, zbog kojih prosečno 10% bolesnika napušta lečenje bola antidepresivima.

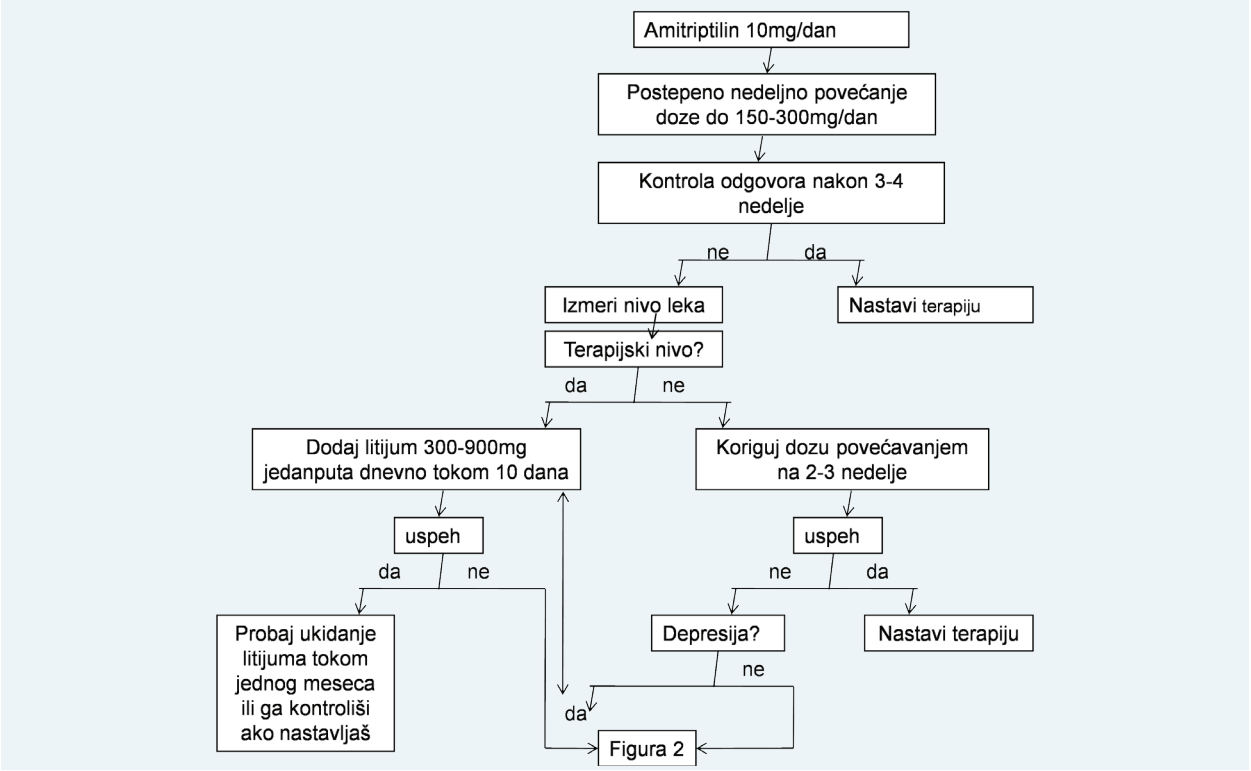
Triciklični antidepresivi

Triciklični antidepresivi su otkriveni pedesetih godina prošlog veka, tako da je i njihovo analgetsko dejstvo najbolje proučeno. TCAD prve generacije sa kombinovanim noradrenergičkim i serotonergičkim efektom su najefikasniji i najviše upotrebljavani u terapiji bola. Mada je oko 60% bolesnika sa hroničnim bolom najčešće i depresivno, TCAD analgetski efekat postižu i kod bolesnika koji nisu depresivni. Često se kombinuju i sa antikonvulzivima u svrhu smanjenja bola.

Doze TCAD za analgetske svrhe su znatno niže nego doze za lečenje depresije (tabela 21.1), analgetski efekat se takođe postiže brže od antidepresivnog. Naime, analgetski efekat TCAD se ispoljava za oko sedam dana, maksimum analgetkog dejsva postiže za par nedelja, dok se antidepresivni efekat postiže za 14-21 dan. Uobičajeno je da se terapija počinje najnižim dozama, potom se nedeljno doza povećava i nakon 3-4 nedelje procenjuje odgovor. Za amitriptilin je uobičajeno da se terapija započne sa 10mg jedan do dva sata pred spavanje, sledećeg dana se doza povećava na 25mg i potom svakog dana se podiže doza za 25mg,

ako se terapija dobro podnosi. Ovako se postiže doza od 150mg/dan i ako je postignut terapijski efekat ostaje se na ovoj dozi. U slučaju da su neželjena dejstva izražena daje se najniža tolerabilna doza sa terapijskim efekatom. Ukoliko je terapijski efekat izostao i istovremeno nisu prisutni značajni neželjeni efekti doza se može nedeljno povisivati za po 25mg do maksimalne. Ako i posle tri nedelje izostane terapijski efekat, određuje se nivo leka u plazmi (slika 1). Ukoliko je nivo leka u plazmi niži od uobičajenih antidepresivnih nivoa (za amitriptilin plus nortriptilin metaboliti >120ng/mL, imipramin >225ng/mL, nortriptilin 50-150ng/mL) treba proveriti komplijansu i pokušati da se dostignu ovi nivoi unutar tri do četiri nedelje. Ukoliko terapijski efekat pri dobrim nivoima leka izostane, ili se ne mogu postići željeni nivoi leka zbog neželjenih dejstava, onda se ili ukida lek za po 25mg na dan ili se prelazi na alternativnu terapiju (slika 21.2). U većini kliničkih studija je pokazano da terapijske doze TCAD, kao što je amitriptilin, ne prelaze 50-150mg/dan. Određene vrste bolova kao što su migrena, psihogeni bol glave i lica i hronična tenziona glavobolja odgovaraju i na manje doze kao što su 25-75mg/dan. Niže doze i postepenije povećanje terapije savetuje se za pacijente starije od šezdeset godina. Njima se najčešće terapija počinje sa 20-30mg/dan pa se povećava za po 10 mg do totalne dnevne doze od 50-150mg/dan. Sve dosadašnje preporuke se odnose na peroralno davanje terapije, ali ako se daje paranteralno onda je terapija izbora klomipramin 25-50mg/dan tokom tri do pet dana intravenski u hospitalnim uslovima a potom se prelazi na uobičajene oralne doze.

TCAD, kao i ostali antidepresivi, nemaju efekta kod akutnog i eksperimentalnog bola, već se koriste u terapiji hroničnog i neuropatskog bola. Najčešće su indikovani za terapiju artritisa, dijabetske neuropatije, postherpetičke neuralgije, neuropatskih bolova razne etiologije, tenzionih glavobolja i migrena, facijalnog bola, lumbalnog bola i pelvičnog bola. Efekat TCAD je ispitivan u velikom broju kliničkih studija kojima je potvrđeno da amitriptilin i imipramin imaju dejstvo kod hroničnog osteoartrita, reumatoidnog artrita i dijabetske neuropatije, amitriptilin kod fibromialgija i migrene i amitriptilin i mianserin kod hronične tenzione glavobolje. Pokazano je da je amitriptilin jednako efikasan kao i propranolol u terapiji hronične migrene. Takođe je pokazano da je amitriptilin efikasniji od karbamazepina kao i da se bolje podnosi od karbamazepina u terapiji centralnog bola nakon šloga. Niske doze amitriptilina su efikasnije od naproksena u smanjenju bola i umora kod fibromialgije. U jednoj studiji je ispitivana efikasnost amitriptilina u odnosu na spinalnu manipulaciju kod hronične tenzione glavobolje kada je pokazano njegovo bolje dejstvo nakon šestonedeljne terapije, ali je nakon četiri nedelje od isključivanja došlo do recidiva, dok je druga grupa pokazala kontinuirano poboljšanje. Druga studija, koja je ispitivala dejstvo amitriprilina u odnosu na kognitivnu bihevioralnu terapiju ili suportivnu tera-



Slika 21.2. Predlog upotrebe psihotropnih lekova kod hroničnog bola

piju kod hroničnog nekancerskog bola, nije pokazala razliku u korisnosti nakon šestomesečnog praćenja. Mnoge studije su pokazale da više od polovine pacijenata ima delimično ili potpuno odsustvo bola na primenu TCAD. Napuštanje lečenja je prisutno u manje od 10% pacijenata. Dve trećine pacijenata sa hroničnim nekancerskim bolom je imalo efekat na primenu TCAD, mada trećina do polovina njih zahteva kontinuiranu primenu leka. Pozitivan analgetski efekat TCAD korelira sa prisustvom klinički značajne depresije i porodične anamneze o postojanju depresivnog spektruma, bolom u glavi i nivoom TCAD i njihovih metabolita u krvi. Lošiji efekat korelira sa povećanom upotrebom analgetika i podatkom o postojanju bolnih poremećaja u porodici.

Terapija održavanja sa TCAD je potrebna kod određenog broja pacijenata i to tokom više meseci i godina. U većini slučajeva nakon mesec dana maksimalnih doza i dobrog kliničkog efekta smanjuju se doze terapije. Tokom narednih tri do šest meseci remisije pokušava se sa postepenim ukidanjem terapije uz pažljivo praćenje i traženje pojave relapsa bola ili depresije. Tokom terapije održavanja se preporučuje davanje TCAD u jednoj večernjoj dozi čime se postiže bolja komplijansa, smanjuje mogućnost pojave neželjenih efekata i postiže hipnotički efekat. Ipak, pacijentima sklonim noćnoj dizorijentisanosti i posturalnoj hipotenziji lek treba davati u podeljenim dnevnim dozama.

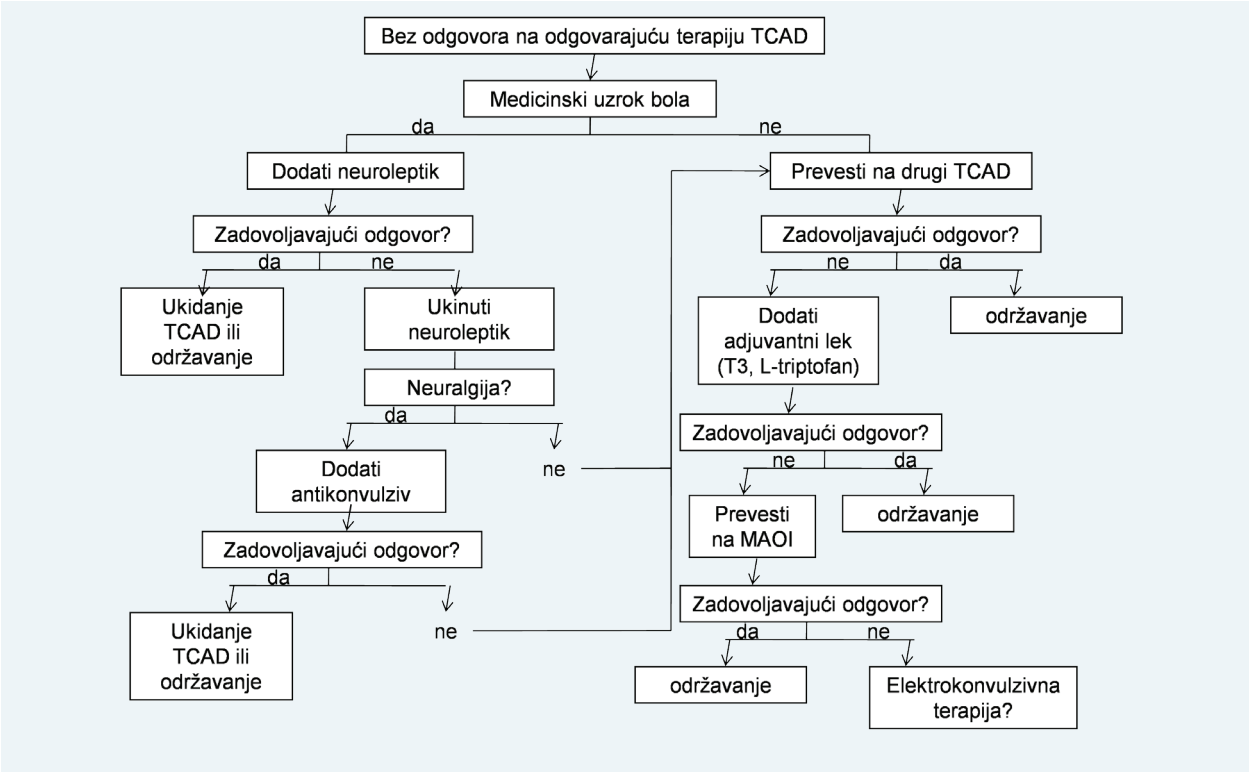
Odsustvo odgovora na terapiju i relaps su najčešće rezultat loše komplijanse ili neodgovarajuće sheme davanja leka. Za povećanje komplijanse bitno je posvetiti vreme pacijentu i porodici, minuciozno praćenje terapije na početku lečenja, davanje leka po jednostavnoj i tipiziranoj shemi kao i podrška porodice i lekara iz primarne zaštite. Kada izostane odgovor na terapiju primenjuju se druge strategije:

1. davanje litijuma posebno kod istovremenog prisustva depresije uz hronični bol. Lek se daje u dozi od 300-900mg/dan uz TCAD. Ako antidepre-

Tabela 21.1. Preporučene analgetske doze antidepresiva

	Doza (mg/dan)	Antiholinergičko dejstvo	OH	Sedacija
TCAD				
Amitriptilin	10-150	izraženo	umerena	visoka
Nortriptilin	10-150	umereno	umerena	umerena
Desipramin	25-300	blago	blaga	blaga
Doxepin	25-150	umereno	umerena	izražena
Imipramin	25-200	izraženo	izražena	umerena
Clomipramine	10-25-250	blago	glaga	izražena
Maprotilin	50-300	umereno	blaga	umerena
Nortriptilin	50-150	bez	bez	bez
Trazodon	50-600	blago	umerena	izražena
Trimipramin	50-300	umereno	umerena	izražena
SSRI				
Fluoxetin	5-40	bez	bez	bez
Paroxetin	20-40	blago	bez	bez
Sertralin	50	blago	blaga	blaga
Flavoxamin	50	blago	blaga	blaga
Ritanserin	10	bez	bez	bez
SNRI				
Venlafaxine	37,5-300	bez	bez	bez
Duloxetine	30-120	blago	blaga	blaga
Milnacipran	100-200	blago	blaga	blaga
MAOI				
Fenelzin	30-90	blago	izražena	bez
Tranilcipromil	10-40	blago	umerena	brz

OH: ortostatska hipotenzija; Triciklični antidepresivi: TCAD; selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina, eng. *selective serotonin reuptake inhibitors*: SSRI; selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i norepinefrina, eng. *selective serotonin-epinephrine reuptake inhibitors*: SNRI; inhibitori mono aminooksidaze: MAOI.



Slika 21.3. Preporučena upotreba psihotropnih lekova kod hroničnog bola. Nastavak slike 1

sivni efekat izostane nakon deset dana litijum se isključuje i primenjuju se alternativne strategije (slika 21.3). Ako je efekat terapije prisutan lek se može isključiti nakon mesec dana. Ako postoji samo antidepresivni efekat bez analgetskog, razmatra se druga terapija (figura 21.2).

2. promena TCAD, SSRI ili drugog antidepresiva se praktikuje kod jasno prisutne depresije, posebno ako je ona prisutna kao primarni problem nakon postepenog ukidanja prethodne terapije sa TCAD tokom 7-10 dana. Ako je prvo upotrebljen lek sa izraženim serotonergičkim efektom prelazi se na lek sa izraženim noradrenergičkim efektom (desipramin, imipramin, nortriptilin ili maprotilin). Ako zbog neželjenih dejstava ne može da se primenjuje manje selektivni TCAD, može se pokušati terapia sa SSRI (fluoksetin ili paroksetin) ili SNRI (venlafaksin).

3. kombinacija TCAD i neuroleptika se primenjuje kod bolesnika sa blagom ili odsutnom depresijom (slika 21.3). Neuroleptik se daje u najmanjoj dozi i potom postepeno smanjuje kad se postigne terapijski efekat. Ako terapijski efekat izostane nakon dve nedelje terapije, neuroleptik a potom i TCAD se postepeno smanjuju do ukidanja tokom 7-10 dana i testira novi TCAD (slika 21.3).

4. kombinacija TCAD i antiepileptika se primenjuje kod pacijenata sa neuralgijom kod kojih je efekat TCAD ili TCAD-neuroleptik kombinacije izostao. Daju se klonazepam, karbamazepin ili valproična kiselina. Zbog čestih neželjenih dejstava, posebno kombinacija sa karbamazepinom, preporučuje se određivanje nivoa lekova, a kod starijih inicijalna hospitalizacija. Ako je ova kombinacija uspešna daje se tokom tri meseca, a ako nije novi TCAD se može uvesti u terapiju.

5. ostale alternative podrazumevaju davanje adjuvantnih lekova poput trijodotironina (25-50μg/dan) uz delotvorni TCAD. L-triptofan (2-4g/dan) se daje sam ili u kombinaciji sa TCAD.

TCAD-SSRI kombinacija (amitriptilin-fluoksetin) takođe može da bude efektivna kod fibromialgije. Kod psihogenog bola se pokušava terapija sa MAOI nakon dva neuspela pokušaja sa TCAD i nakon perioda od 2 nedelje bez TCAD. Na kraju, elektrokonvulzivna terapija je sa uspehom primenjena kod malog broja pacijenata sa refrakternim hroničnim bolom, bilo uz TCAD bilo samostalno.

Ostali antidepresivi u terapiji bola

SSRI još uvek zahtevaju potvrdu analgetske efikasnosti ali se primenjuju kod osoba koje su u riziku da ispolje neželjena dejstva TCAD, jer većina nema antiholinergička, adrenergička i histaminergička dejstva. Ipak, mogu uzrokovati nesanicu, dijareju, mučninu, agitaciju, anksioznost, egzacerbaciju manije i psihoza, seksualne poremećaje, glavobolju i tremor. Takođe je i predozitranje manje opasno od predoziranja sa TCAD. SSRI se metabolišu preko citohrom 450 izozenzima, čiji geni su visoko polimorfni, zbog čega su individualne razlike u nivou leka i neželjenim

dejstvima veoma izražene. Većina studija pokazuje smanjenje bola u više od 50% pacijenata i to umerenog i jakog intenziteta. Pre uključivanja SSRI preporučuje se određivanje krvne slike i elektrolita, a kod bolesnika sa srčanim i jetrinim abnormalnostima i EKG i jetrine probe. Fluoksetin se preporučuje kod letargičnih pacijenata a paroksetin kod anksioznosti i psihomotorne agitacije. Doziranje fluoksetina se započinje sa 10 mg, ili 5 mg kod starijih, u jutarnjoj dozi da se izbegne nesanica, a potom se uoliko se dobro toleriše može podići na 20mg nakon jedne do dve nedelje, i na 40 mg nakon sledeće tri nedelje. Veće doze su potrebne kod prisustva opsesivno-kompulsivnih smetnji. Paroksetin se slično dozira ali se može davati u svako doba dana. Komplijansa, procenjena preko individualnog nivoa leka u krvi i procenta napuštanja terapije, je odlična. Ipak većina studija pokazuje bolju efikasnost TCAD u odnosu na SSRI.

Broj dobro definisanih kliničkih studija u upotrebi SNRI u terapiji bola je relativno mali, pa su i iskustva sa ovim lekovima znatno skromija. Pokazano je da venlafaksin izaziva nesanicu, pospanost, povišen arterijski pritisak i pogoršanje srčanih tegoba. Duloksetin, koji se koristi kod osteoartritičnog i muskuloskeletnog bola, fibromialgija i lumbalnog bola, dovodi do nesanice, mučnine, pospanosti, umora, suvoće usta i zatvora. Milnacipran se koristi uglavnom kod fibromijalgije, a može da prouzrokuje mučninu i pospanost. Iako je pokazano da je umereno do značajno smanjenje bola prisutno kod više od polovine pacijenata, većina studija pokazuje neadekvatnost terapije i prisustvo netolerabilnih neželjenih efekata, radi čega je napuštanje lečenja prisutno kod više od dvadeset posto pacijenata.

MAOI imaju relativno malo antiholinergičkih neželjenih dejstava i ne uzrokuju sedaciju. Zbog uskog antidepresivnog terapijskog dejstva i potencijalnih neželjenih efekata, daju se kod hroničnog bola rezistentnog na TCAD. Mnogi uzrokovati retenciju urina, ortostatsku hipotenziju, izraženu hepatotoksičnost, nesanicu, agitaciju, egzacerbaciju manije ili šizofrenije i krizu hipertenzije. Pokazano je da fenelzin ima pozitivno dejstvo kod sindroma hroničnog umora i kod facijalnog bola psihogenog porekla. Takođe je pokazano da kod fibromialgije MAOI sa 5-hidroksitriptofanom bolje deluju nego MAOI i amitriptilin pojedinačno. Više od polovine studija pokazuje pozitivno dejstvo na smanjenje bola i istovremeno smanjenje depresije. Iako nema studija o efikasnosti terapije održavanja, kliničko iskustvo ga preporučuje. Ako izostane efekat fenelzina može se dodati L-triptofan u dozi od 0,5-1g tri puta dnevno. Ova kombinacija se kod fibromijalgije pokazala kao efikasnija nego terapija fenelzinom i amitriptilinom pojedinačno. Ukoliko je terapija bola efikasna ali se jave usporenost, poremecaj govora ili ataksija, svaki lek se smanjuje za po trećinu.

Kombinacije antidepresiva i antikonvulziva mogu biti efikasne u terapiji neuralgija kad pojedinačno ovi lekovi nemaju efekat. Pokazano je pozitivno dejstvo TCAD i karbamazepina ili TCAD i difenilhidantiona kod hronične postherpetične neuralgije. Jedna studija je upoređivala efekat klomipramina i karbamazepina u odnosu na transkutanu nervnu stimulaciju i pokazala superioran analgetski efekat i manje napuštanja terapije u farmakološkoj grani studije. Kombinacija antidepresiva i neuroleptika se takođe primenjuje kad ovi lekovi pojedinačno nemaju efekta i to kod artritičnog bola, rezistentnih glavobolja, kancerskog bola i različitih neuroloških bolnih stanja kao što su kauzalgije, neuralgije i neuropatije. Jedna kontrolisana studija je pokazala da je klomipramin sa neuroleptikom superiornija kombinacija u odnosu na pojedinačno davanje neuroleptika i glede efikasnosti i glede procenta odbacivanja terapije. Pokazano je da nortriptilin i flufenazin imaju efekta kod dijabetesne neuropatije kod koje pokazuju jednak efekat kao i karbamazepin.

Neželjena dejstva antidepresiva

Neželjena dejstva TCAD su mnogobrojna. Antiholinergički autonomni efekti su najčešći, prolaznog su karaktera, ali ih pacijenti teško tolerišu. Tu spadaju suvoća usta, smanjenje oštrine vida, glaukom, retencija urina, zatvor, paralitički ileus, pojačan apetit i gojaznost, pospanost, pojačano znojenje i ortostatska hipotenzija. Ovi simptomi su posebno česti i izraženi kod bolesnika starijih od šezeset godina i onih koji su na antiholinergičkoj terapiji (neuroleptici, antiparkinsonici i drugo). Ređe se kao neželjena dejstva TCAD opisuju dezorijentisanost i konfuznost, posebno kod starijih, tremor, poremećaji srčanog ritma (tahikardija i disritmije), češće konvulzije kod epileptičara, erektilna disfunkcija i sniženje libida. Neželjena dejstva se mogu smanjiti ili čak izbeći primenenom leka u manjim početnim dozama koje se postepeno povećavaju do terapijskih. Kada se ispolje neželjena dejstva savetuje se smanjivanje doze do one koja se toleriše i ponovni pokušaj povećanja doze. Apstinecijalni sindrom se može javiti nakon naglog ukidanja terapije, mada retko. Lek treba postepeno ukidati, tokom 1-2 nedelje, da bi se izbegao apstinencijalni sindom. TCAD potenciraju dejstva drugih supsanci sa depresivnim dejstvom na centralni nervni sistem, kao što su alkohol, anksiolitici, narkotici i drugi antiholinergici. Oni antagonizuju dejstvo nekih antihipertenziva, a sa MAOI mogu da dovedu do letalne hipertenzije.

TCAD povremeno ispoljavaju značajniji neželjeni efekti u vidu posturalne hiopotenzije, gubitka svesti, pogoršanja glaukoma, retencije urina i paralitičkog ileusa. Najveći rizik od komplikacija imaju starije osobe i oni na terapiji antiholinergicinma (neuroloptici i antiparkinsonici). U prevenciji i terapiji ovih stanja se koristi postepeno povećanje doza TCAD, davanje manjih doza TCAD, ukidanje drugih lekova i davanje manje antiholinergičkih lekova. Mogući su i razni oblici seksualnih disfunkcionalnih problema, kao što su gubitak libida, impotencija i ejakulatorni problemi. Trazodon može da izazove prijapizam i trajnu impotenciju. Alergija i hipersenzitivna reakcija u vidu holestazne žutice, kožnih reakcija i agranulocitoze su retke. Antiholinergički i kinidinu slični kardiogeni efekti su značajna kontraindikacija za davanje TCAD kod osoba sa poremećajima srčane sprovodljivosti i ishemije. Ortostatska hipotenzija je česta kod TCAD koji blokiraju adrenergičke receptore. Imipramin je opasniji kod starijih pacijenata i ostalih sklonih padu i hipotenziji. Moguća je prevencija u smislu edukacije pacijenata da koriste stočić pored kreveta, noćno svetlo, elastične čarape i u težim slučajevima 0,025-0,05mg devet-alfa-fluorohidrokortizon dva puta dnevno. Veliki broj CNS neželjenih dejstava je takođe moguć kod primene TCAD. Sedacija, tremor, konvulzije, insomnija, egzacerbacija šizofrenije ili manije i delirijum sličan atropinskom, su neka od CNS toksičnosti. Posebno su im skloni stariji i oni sa prethodnim oštećenjem mozga ili istovremenim korišćenjem antiholinergika. TCAD potenciraju dejstvo CNS depresanata (alkohol, anksiolitici i narkotici) antiholinergika, antagonizuju dejstvo određenih antihipertenziva (alfa-metildopa, guanetidin) a sa MAOI mogu uzrokovati epizodu letalne hipertenzije. Akutno predoziranje TCAD može biti letalno, zbog čega se depresivnim pacijentima ne preporučuje doziranje za duže od nedelju dana. Dejstvo TCAD na trudnoću i laktaciju nije istraženo ali se ne preporučuju u prvom trimestru trudnoće. Naglo ukidanje terapije može da uzrokuje blag apstinencijalni sindrom pa se preporučuje postepeno ukidanje terapije. Ozbiljna neželjena dejstva TCAD su veoma retka, ali se opisuju delirijum i letargija, posebno kod većih doza i kada se koriste u kombinaciji sa neurolepticima i antikonvulzivima kod starijih osoba. Ne zna se mnogo o dejstvu dugotrajne terapije TCAD, ali jedna studija opisuje značajan broj depresivnih pacijenata na višegodišnjoj terapiji doksepinom kod kojih nisu opisana značajna neželjena dejstva niti efekat na smanjenje intelektualnih, socijalnih niti drugih funkcija.

SSRIsu grupa lekova sa daleko manje neželjenih efekata od TCAD. Ipak mogu uzrokovati nesanicu, mučninu, dijareju, agitaciju, anksioznost, egzarcerbaciju manije i psihoze, seksualne smetnje, glavobolju i tremor. Fluksetim može da izazove agitaciju, ekstrapiramidalne efekte, anorgazmiju i serumskoj bolesti slično stanje. Centralni hiperserotonergički sindrom sa autonomnom nestabilnošću, hipertermijom, rigidnošću, mioklonizmima i delirijumom mogu se javiti kada se SSRI upotrebljavaju sa drugim serotonergičkim lekovima kao što su litijum i MAOI. Nedavno su opisani ritmično klaćenje tela, sklonost ka padu, usporavanje sinusnog čvora, gubitak težine i hiponatremija. Značajne interreakcije mogu da nastanu sa drugim psihotropnim agensima, antiaritmicima, antikonvulzivima, terfenadinom, astemizolom, cisapridom, tolbutamidom i antikoagulansima. Daleko su najčešća gastrointestinalna neželjena dejstva koja se javljaju kod nešto manje od polovine bolesnika. Prosečni stepen napuštanja terapije je oko 10%.

Od SNRI je najviše ispitan venlafaksin koji blokira ponovno preuzimanje serotonina i noradrenalina uz relativno malo muskarinskih holinergičkih, histaminskih i alfa-adrenergičkih receptorskih efekata. Takođe daje malo interakcija. Ipak može da pogorša hipertenziju, povećava spremnost za konvulzije i uzrokuje maniju. Češće izaziva mučninu, asteniju, preznojavanje, anoreksiju, pospanost, vrtoglavicu i suva usta.

MAOI su relativno bez antiholinergičkih efekata ali uzrokuju retenciju urina, ortostatsku hipotenziju, tešku parenhimsku hepatotoksičnost, hipertentivnu krizu, CNS efekte (nesanicu, agitaciju, egzarcebraciju manije i šizofrenije) i interreakciju sa lekovima. Na sreću teška neželjena dejstva su retka ukoliko se izbegavaju lekovi, hrana i napci sa simpatomimetskim dejstvom. Narkotici, a posebno meperidin treba da se izbegavaju, a anestetici da se koriste sa velikom predostroznošću. Hipertenzivnu krizu treba rešavati sporom intravenskom injekcijom fentolamina od 5 mg ili hlorpromazina u dozi od 50-100mg intramuskularno. Fenelzin može da uzrokuje žuticu, impotenciju, nesanicu, ortostatsku hipotenziju i glavobolju. Dugotrajna terapija MAOI kod hroničnog bola nije ispitivana ali su efikasnost i prihvatljivost opisani kod njegove višegodišnje upotrebe zbog anksioznih poremećaja. Lekovi nove klase, takozvani reverzibilni inhibitori MAO tipa A (RIMA), kao što su moklobemid, brofaromin i toloksaton su efektivni antidepresivi bez, ili skoro bez hepatotoksičnosti, hipertenzivne krize i ortostatske hipotenzije. Ipak treba se držati uobičajene predostrožnosti kad su u pitanju ovi lekovi, a takođe nije poznato da li RIMA imaju bilo kakov analgetski efekat.

TCA, SSRI, SNRI i MAOI mogu da dovedu do značajnog simptomatkskog i potencijalno opasnog povišenja nivoa serotonina koji se manifestuje broj-

nim simptomima i znacima označenim kao **serotoninski sindrom**. Serotoninski sindrom je češće posledica sinergističkog dejstva antidepresiva, antimigrenoznih lekova (triptani), analgetika (meperidin), LSD i biljnih suplemenata (kantarion, ženšen, muskatno orašče...). Ispoljava se anksioznošću, agitacijom, preznojavanjem, konfuzijom, tremorom, diskoordinacijom, hiperrefleksijom, tahikardijom, mučninom, povraćanjem i prolivom. Težak oblik seroninskog sindroma, čiji su znaci visoka temperatura, konvulzije, poremećaji srčanog ritma i gubitak svesti, može da ima letalni ishod. Pacijentu sa izraženim serotoninskim sindrom treba ukinuti terapiju koja uzrokuje sindrom i zadržati ga u hospitalnim uslovima 24 sata radi brižljive opservacije. Terapija po potrebi uključuje primenu benzodijazepina radi sniženja agitacije, ciproheptadina koji blokira produkciju serotonina i intravensku rehidraciju. U teškim slučajevima indikovana je miorelaksacija sa intubacijom.

Zaključci

Antidepresivi su indikovani u terapiji hroničnog i neuropatskog bola, posebno ukoliko je i klinički ispoljena depresija. Mogu biti efikasni kod anksioznosti, panike i nesanice udružene sa bolom. Mogu pomoći u ranim stadijumima detoksikacije od narkotika i lekova sa antianksioznim i sedativnim dejstvom. Imaju analgetski efekat kod specifičnih oblika hroničnog bola kao što su hronični osteo i reumatoidni artritis, dijabetska neuropatija, fibromialgija, migrena, bol lica i glave psihološke osnove, postherpetična neuralgija i hronična tenziona glavobolja. TCAD su lekovi izbora kod hroničnog bola. SSRI i MAOI se primenjuju kad terapija sa TCAD nema efekta ili se ispolje neželjena dejstva. SNRI se takođe upotrebljavaju u terapiji bola zbog blažih neželjenih dejstava u odnosu na druge antidepresive.

Literatura

1. Monks R and Merskey H. Psychotropic drugs. In: Melzack R and Wall PD, editors. Handbook of pain management A Clinical Companion to Textbook of Pain. Churchill Livingstone, Edinburgh, UK; 2003. p.353- 376.
2. Flor H and Turk D. Chronic Pain: An Integrated Biobehavioral Approach. IASP press,Washington, USA; 2011.
3. O'Donnell JM and Shelton RC. Drug Therapy of Depression and Anxiety Disorders. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th ed.: China: McGraw-Hill Professional Beijing, China; 2011. p.397-41.
4. Tauben D: Nonopioid medications for pain. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2015 May;26(2):219-48.
5. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ: Amitriptyline for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 6;(7):CD008242.
6. Angst F, Verra ML, Lehmann S, et al. Refined insights into the pain-depression association in chronic pain patients. Clin J Pain. 2008;24:808-816.
7. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. Arch Intern Med. 2003;163:2433-2445.
8. Blier P, Abbott FV. Putative mechanisms of action of antidepressant drugs in affective and anxiety disorders and pain. J Psychiatry Neurosci. 2001;26:37-43.
9. Jann MW, Slade JH. Antidepressant agents for the treatment of chronic pain and depression. Pharmacotherapy. 2007;27:1571-1587.
10. Fava M, Mallinckrodt CH, Detke MJ, et al. The effect of duloxetine on painful physical symptoms in depressed patients: do improvements in these symptoms result in higher remission rates? J Clin Psychiatry. 2004;65:521-530.
11. Greco T, Eckert G, Kroenke K. The outcome of physical symptoms with treatment of depression. J Gen Intern Med. 2004;19:813-818.
12. Bradley RH, Barkin RL, Jerome J, et al. Efficacy of venlafaxine for the long term treatment of chronic pain with associated major depressive disorder. Am J Ther. 2003;10:318-323.
13. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. Pain. 2007;132:237-251.
14. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. JAMA. 2004;292:2388-2395.

22. POGLAVLJE

ANTIKONVULZIVI KAO KOANALGETICI

Miroslav Radenković

Antikonvulzivi (antiepileptici) predstavljaju grupu lekova čije indikaciono područje obuhvata i farmakološki tretman neuropatskog bola sa najvećim brojem naučno dokumentovanih rezultata vezanih za grupu gabapentinoida (gabapentin i pregabalin) i karbamazepin.

Gabapentin primarno ostvaruje svoje farmakološko dejstvo smanjenjem ekspresije alfa2-delta subjedinice presinaptičkih voltažno-zavisnih kalcijumskih jonskih kanala u CNS. Farmakokinetiku ovog leka odlikuje saturabilna resorpcija, zanemarljivo vezivanje za proteine plazme u fazi distribucije, odsustvo metabolizma u jetri i eliminacija putem bubrega u nepromenjenom obliku.

Gabapentin je na našem tržištu registrovan za lečenje perifernog neuropatskog bola, kao što je bolna dijabetična neuropatija i postherpetička neuralgija kod odraslih. Početna terapijska doza iznosi 300 mg, tri puta dnevno i može se postepeno povećavati do maksimalne dnevne doze od 3600 mg. Neophodno je korigovanje doze u odnosu na funkciju bubrega.

Generalno, neželjena dejstva gabapentina su blaga, od kojih su najčešća zabeležena pospanost i vrtoglavica. Gabapentin uglavnom ne ispoljava klinički značajne interakcije sa drugim lekovima.

Simptomi predoziranja gabapentinom uključuju vrtoglavicu, dvostruki vid, otežani govor, pospanost, letargiju i blagu dijareju. Terapija predoziranja je simptomatska, mada se gabapentin može ukloniti i hemodijalizom.

Pregabalin ima sličan mehanizam dejstva kao i gabapentin, ali je u farmakološkom smislu jači lek (šest puta veći afinitet za alfa2-delta 1 subjedinicu voltažno-zavisnih kalcijumskih jonskih kanala), dok je u farmakoekonomskom smislu jeftiniji. Farmakokinetski posmatrano, pregabalin se brzo i u potpunosti resorbuje iz gastrointestinalnog trakta, ne vezuje se za proteine plazme, ima zanemariv metabolizam i odlikuje se linearnom farmakokinetikom.

Pregabalin se propisuje kod bolesnika sa bolnom dijabetesnom neuropatijom, postherpetičnom neuralgijom, fibromijalgijom, trigeminalnom neuralgijom, povredom kičmene moždine, kao i neuropatijom uzrokovanom antikancerskom hemoterapijom.

Početna terapijska pregabalina doza iznosi 150 mg dnevno podeljeno u dve doze i može se postepeno povećavati do maksimalne dnevne doze od 600 mg. Neophodno je podešavanje doze kod bolesnika sa oslabljenom bubrežnom funkcijom.

Neželjena dejstva pregabalina su blagog do umerenog intenziteta, a najčešća su vrtoglavica i pospanost. U slučaju naglog obustavljanja terapije može se javiti sindrom obustave. Pregabalin uglavnom ne ispoljava klinički značajne interakcije sa drugim lekovima.

Simptomi predoziranja pregabalinom najšešće obuhvataju pospanost, stanje konfuzije, agitaciju i nemir. Terapija predoziranja je simptomatska, uključujući i hemodijalizu.

Karbamazepin je lek čiji mehanizam dejstva obuhvata blokadu voltažnih natrijumskih jonskih kanala i sprečavanje ponavljanih akcionih potencijala u depolarizovanim neuronima. Karbamazepin se skoro u potpunosti resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. U fazi distribucije oko 76% leka je vezano za serumske proteine. Najvećim delom se metaboliše u jetri putem mikrozomalnih enzima citohroma P450 3A4. U fazi eliminacije oko 72% leka se izlučuje putem urina i 28% putem stolice.

Karbamazepin je u lečenju neuropatija registrovan za tretman paroksizmalnog bola kod trigeminalne neuralgije. U tretmanu trigeminalne neuralgije početna terapijska doza karbamazepina je 100 mg jednom dnevno i dalje se postepeno može povećavati dok se ne postigne izostanak bola (obično 200 mg 3-4 puta dnevno). Doza se zatim postepeno smanjuje do najmanje doze održavanja.

Neželjena dejstva karbamazepina su dozno-zavisna i tipično obuhvataju neželjene reakcije na nivou CNS (vrtoglavica, glavobolja, ataksija, sanjivost, pospanost, duple slike), gastrointenstinalne smetnje (mučnina, povraćanje) ili alergijske kožne reakcije.

Karbamazepin je induktor mikrozomalnih enzima jetre i stupa u veliki broj interakcija sa drugim lekovima, što ukazuje na neophodnost posebnog opreza prilikom istovremenog propisivanja lekova različitih farmakoloških grupa.

Prilikom predoziranja karbamazepinom dominiraju znaci i simptomi od strane CNS, kardiovaskularnog, respiratornog i gastrointestinalnog sistema. Terapija predoziranja je simptomatska i obuhvata detaljni monitoring bolesnika sa primenom adekvatnih terapijskih postupaka u odnosu na individualno stanje svakog pacijenta pojedinačno.

1. Uvod

Antikonvulzivi (antiepileptici) predstavljaju grupu lekova koji su zbog svoje potvrđene efikasnosti u kliničkim studijama danas indikovani i u farmakološkom tretmanu neuropatskog bola perifernog porekla, kao što je npr. postherpetička, trigeminalna ili dijabetesna neuropatija (1). Kao forma hroničnog bola, neuropatski bol je prouzrokovan oštećenjem/povredom ili oboljenjem nervnog sistema na perifernom ili centralnom nivou, kojima su zahvaćeni putevi za sprovođenje bolnog nadražaja (2). Epidemiološka istraživanja ukazuju da značajan broj pacijenata sa neuropatskim bolom ne dobija adekvatnu terapiju (3). Ovo je u saglasnosti sa činjenicom da konvencionalni analgetici i antiinflamatorni lekovi ne prouzrokuju adekvatan klinički odgovor u ovom patološkom stanju (4). Ipak, razvoj različitih animalnih modela i sledstveni napredak u razumevanju osnovnih patofizioloških mehanizama u nastanku neuropatskog bola doveo je do povećane upotrebe tzv. adjuvantnih analgetika (koanalgetika) u kliničkoj praksi, pre svega zasnovanoj na rezultatima mnogobrojnih kliničkih studija u ovoj oblasti. Poseban napredak ostvaren je u ispitivanju postojećih, kao i razvoju novih antikonvulzivnih lekova u modulaciji nastanka i redukciji hiperekscitabilnog stanja zahvaćenih nervnih puteva. Uzimajući u obzir da je patofiziološka osnova paroksizmalnog bola u direktnoj vezi sa masivnim elktričnim pražnjenjem, tj. spontanim oslobađanjem ektopičnih impulsa iz oštećenih nerava, može se očekivati da primena antikonvulzivnih lekova bude efikasna u kupiranju neuropatskog bola (5). U prilog ovome govore i sistematizovana saznanja o značajnom poboljšanju kvaliteta života pacijenata sa neuropatskim bolom lečenih nekim od antikonvulzivnih lekova (6).

Antikonvulzivi se danas u terapiji neuropatskog bola, pored tricikličnih antidepresiva (nortriptilin, desipramin, amitriptilin, itd.), inhibitora preuzimanja noradrenalina i serotonina (venlafaksin i duloksetin) ili flastera 5% lidokaina za lokalnu primenu, takođe koriste kao lekovi prvog izbora, ali se to pre svega odnosi na gabapentinoide, kao što su gabapentin i pregabalin (4). Lekovi drugog izbora obuhvataju opioidne analgetike (morfin, oksikodon, metadon, itd.), mada se oni u određenim situacijama mogu koristiti i kao lekovi prve linije. Ostali antikonvulzivni lekovi, kao što su karbamazepin, valproat, lamotrigin, okskarbazepin ili topiramat, nisu uvek pokazali očekivanu kliničku efikasnost u sprovedenim kliničkim studijama, a sami rezultati kliničkih studija u odnosu navedene lekove bili su nekonzistentni, pa čak i kontradiktorni. Stoga se ovi antikonvulzivi danas svrstavaju u lekove treće linije u terapiji neuropatskog bola.

Bol može **imati izrazito negativan uticaj na** mnoge aspekte kvaliteta svakodnevnog života. Sa tim u vezi, kod pacijenata sa neuropatskim bolom učestlo se javljaju anksioznost, kao i poremećaji sna i raspoloženja (7). Stoga je neophodno da se tretman bola uvek oslanja na adekvatnu kliničku procenu, pravovremeno postavljanje dijagnoze, kao i kritičku evaluaciju primenjenih terapijskih postupaka (8). Uzimajući u obzir prethodne navode, u ovom poglavlju će biti opisana farmakološka svojstva antikonvulziva sa najvećim brojem adekvatno dokumentovanih rezultata u savremenoj terapiji neuropatskog bola, a to su gabapentin, pregabalin i karbamazepin.

2. Gabapentin

Gabapentin pripada grupi antiepileptika u tretmanu parcijalnih napada, sa i bez sekundarne generalizacije, kada se primenjuje samostalno ili u kombinaciji sa drugim antiepileptičkim lekovima u doznom opsegu od 300 – 3600 mg dnevno. Gabapentin se takođe primenjuje u lečenju neuropatskog bola u rasponu doza koji uobičajeno iznosi 300 – 600 mg tri puta dnevno (9).

2.1 Farmakodinamija

Gabapentin je po hemijskom sastavu 1-(aminometil)cikloheksan sirćetna kiselina i predstavlja strukturni analog inhibitornog neurotransmitera gama-amino buterne kiseline (GABA) (10). Gabapentin se u terapijskim dozama ne vezuje za $GABA_A$ ili $GABA_B$ receptore, niti za benzodiazepinske receptore, glutamatske, glicinske ili N-metil-d-aspartatske receptore (NMDA). Gabapentin ne utiče na preuzimanje ili metabolizam gama-amino buterne kiseline (11). Gabapentin ne ostvaruje interakciju sa natrujumskim jonskim kanalima.

Analgetičko dejstvo gabapentina vezuje se za inhibiciju presinaptičkih voltažno-zavisnih kalcijumskih jonskih kanala u CNS-u. Voltažno-zavisni kalcijumski jonski kanali Ca_V1 i Ca_V2 familije u svojoj strukturi obuhvataju tri subjedinice: alfa-1 subjedinicu, koja formira poru jonskog kanala, kao i dve pomoćne subjedinice označene kao beta i alfa2-delta (a_2-δ), koje povećavaju funkcionalnu ekspresiju jonskog kanala na površini membrane (12). U neuronima gangliona dorzalnih rogova kičmene moždine alfa2-delta 1 subjedinica predstavlja primarno eksprimirani oblik alfa2-delta proteina. Ekspresija alfa2-delta 1 subjedinice je ushodno regulisana različitim oblicima oštećenja perifernih nerava, što patološki predstavlja osnovu brzog razvoja mehaničke hipersenzitivnosti. Alfa2-delta 1 i alfa2-delta 2 subjedinice voltažno-zavisnih kalcijumskih jonskih

kanala pokazuju izraziti afinitet za vezivanje lekova iz grupe gabapentinoida, kao što su gabapentin i pregabalin. Signifikantna redukcija hiperalgezije vezuje se za dejstvo gabapentinoida na nivou alfa2-delta 1 subjedinice. Stoga se definiše da osnovni mehanizam dejstva gabapentinoida primarno obuhvata smanjenje ekspresije alfa2-delta subjedinice, a time i posledičnu redukciju funkcionalne ekspresije čitavog jonskog kanala. Naime, u ovom procesu redukovan je prenos alfa2-delta subjedinice iz citoplazme prema plazma membrani presinaptičkih završetaka dorzalnih korenova ganglijskih neurona i neurona dorzalnih rogova kičmene moždine (13). Pored ovoga, vezivanjem za kalcijumske jonske kanale smanjuje se i oslobađanje ekscitatornih neurotransmitera uz istovremenu modulaciju GABA-ergičke i glutaminergičke transmisije (14). Sa druge strane, antikonvulzivno dejstvo gabapentina objašnjava se vezivanjem ovog gabapentinoida za alfa2-delta subjedinice voltažno-zavisnih kalcijumskih jonskih kanala u neokorteksu i hipokampusu (10).

2.2 Farmakokinetika

Gabapentin se karakteriše kinetikom saturabilne resorpcije usled postojanja specifičnih transportera uključenih u intestinalni transport leka (15). Pasivni transport kroz ćelijske membrane je zanemarljivog obima. Sve ovo rezultuje dozno-zavisnom resorpcijom leka posle oralne primene, koja se najvećim delom obavlja u tankom crevu. Nakon oralne primene, maksimalne koncentracije u plazmi se postižu tokom 2 do 3 sata. S obzirom na kinetiku saturabilne resorpcije biološka raspoloživost se smanjuje sa povećanjem doze i apsolutna biološka raspoloživost posle oralne primene 300 mg gabapentina u obliku kapsule iznosi oko 60% (9). Istovremeni unos hrane ne utiče značajnije na brzinu ili obim resorpcije gabapentina. Isto tako, farmakokinetika gabapentina se ne menja ponovljenom primenom leka.

U fazi distribucije gabapentin se u veoma malom procentu (< 3%) vezuje za proteine plazme i njegov volumen distribucije iznosi 0,6 – 0,8 l/kg (11). Kod pacijenata sa epilepsijom, koncentracije gabapentina u cerebrospinalnoj tečnosti (CSF) su na nivou od oko 20% odgovarajućih koncentracija u ravnotežnom stanju (11). Gabapentin je identifikovan u mleku dojilja.

Za fazu metebolizma je karakteristično da se gabapentin kod ljudi ne metabolizuje (14). Ovaj gabapentinoid ne indukuje hepatičke mikrozomne enzime jetre (11).

Gabapentin se u potpunosti eliminiše u nepromenjenom obliku putem bubrega (5). Poluvreme eliminacije gabapentina ne zavisi od doze i u proseku iznosi 5 do 7 sati (9). Brzina eliminacije gabapentina je konstantna. Klirens leka iz plazme i bubrega je direktno proporcionalan klirensu kreatinina, što ukazuje na neophodnost korigovanja doze u odnosu na funkciju bubrega. Stoga treba voditi računa da je kod starijih pacijenata, kao i kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, klirens gabapentina iz plazme smanjen. Gabapentin se iz plazme uklanja hemodijalizom, te se preporučuje prilagođavanje doze kod pacijenata na hemodijalizi (11).

2.3 Indikacije i doziranje

Gabapentin se primenjuje oralnim putem i registrovan je za lečenje epilepsije i perifernog neuropatskog bola. Naime, ovaj lek se primenjuje kao monoterapija za lečenje parcijalnih napada sa i bez sekundarne generalizacije kod odraslih i adolescenata uzrasta dvanaest godina i starijih. Isto tako, kao dodatna terapija indikovan je za lečenje parcijalnih napada sa i bez sekundarne generalizacije kod odraslih i dece uzrasta šest godina i starijih. Gabapentin je takođe registrovan za lečenje perifernog neuropatskog bola, kao što je bolna dijabetična neuropatija i postherpetička neuralgija kod odraslih.

Uobičajena shema doziranja, tj. početna titracija terapijske doze gabapentina kod adolescenata uzrasta dvanaest godina i onih starijih obuhvata oralnu primenu 300 mg prvog dana tretmana, zatim 300 mg dva puta dnevno u toku drugog dana i na posletku, 300 mg tri puta dnevno u toku trećeg dana (16).

U tretmanu perifernog neuropatskog bola početna terapijska doza iznosi 300 mg, tri puta dnevno, a može se povećati zavisno od individualnog odgovora i tolerancije na lek za po 300 mg/dan na svaka 2-3 dana do maksimalne dnevne doze od 3600 mg (17). Preporučuje se poštovanje sledećeg vremenskog algoritma za dostizanje adekvatne terapijske doze: minimalno vreme za dostizanje doze od 1800 mg/dan iznosi jednu nedelju, za dostizanje doze od 2400 mg/dan neophodno je ukupno dve nedelje, dok je za dostizanje doze od 3600 mg/dan minimalno neophodno ukupno tri nedelje.

Za pacijente sa lošim opštim zdravstvenim stanjem, uključujući bolesnike sa malom telesnom masom, zatim posle transplantacije organa, kao i kod starijih pacijenata (≥ od 65 godina) potrebna je sporija titracija doze korišćenjem manjih doza ili dužih intervala između povećanja doze. Kao što je ranije napomenuto, posebno prilagođavanje doza je neophodno kod pacijenata na hemodijalizi. U slučaju da je potrebno, obustavljanje primene treba sprovoditi postepenim smanjivanjem doze tokom najmanje jedne sedmice.

Doza gabapentina se kod odraslih prilagođava u odnosu na funkciju bubrega prema sledećem algoritmu:

Klirens kreatinina (ml/min)	Ukupna dnevna doza (mg/dan)
≥ 80	900 - 3600
50 - 79	600 - 1800
30 - 49	300 - 900
15 - 29	150 - 600
< 15	150 – 300

2.4 Neželjena dejstva

Klinička ispitivanja primene gabapentina su pokazala da se kod oko 30% ispitanika registruju blaga neželjena dejstva, od kojih su najčešća pospanost i vrtoglavica (5). Pospanost, periferni edemi i astenija češće se beleže kod starijih pacijenata. U tabeli 22.1 sumirana su veoma česta (≥1/10) i česta (≥1/100 do < 1/10) neželjena dejstva gabapentina (16).

U toku primene gabapentina prijavljeni su slučajevi akutnog pankreatitisa, iako uzročno-posledična veza nije utvrđena. Ipak, ukoliko se u toku terapije gabapentinom pojave simptomi akutnog pankreatitisa, neophodno je razmotriti prekid terapije.

Kod pacijenata koji su zbog terminalnog stadijuma bubrežne insuficijencije na hemodijalizi, prijavljeni su slučajevi miopatije sa povišenim vrednostima kreatin-kinaze.

2.5 Interakcije

Generalno, gabapentin ne ispoljava klinički značajne interakcije sa drugim lekovima, što ga čini pogodnim za primenu kod pacijenata, kod kojih je indikovana istovremena primena većeg broja lekova (17). Ipak, morfin povećava koncentraciju gabapentina u plazmi. Stoga treba pažljivo pratiti pojavu simptoma depresije CNS poput pospanosti, a doze oba leka treba redukovati. Istovremena primena gabapentina i antacida koji sadrže Al ili Mg smanjuje biološku raspoloživost gabapentina za oko 24%. Preporučuje se uzimanje gabapentina najranije 2 sata posle primene antacida.

2.6 Toksikologija

Akutna toksičnost koja ugrožava život nije opisana ni posle primene gabapentina u dozama do 49

Tabela 22.1. Neželjena dejstva gabapentina

Organski sistemi / procesi	Neželjena dejstva udržena sa primenom gabapentina
Infekcije	Virusne infekcije (veoma česta)
	Pneumonija, respiratorne infekcije, urinarne infekcije, infekcije, upala srednjeg uha (česta)
Krv i limfni sistem	Leukopenija (česta)
Metabolizam i ishrana	Anoreksija, povećani apetit (česta)
Psihijatrijski poremećaji	Odbojnost, konfuzija, emocionalna nestabilnost, depresija, anksioznost, nervoza, neprilagođeno razmišljanje (česta)
Poremećaji nervnog sistema	Somnolencija, vrtoglavica, ataksija (veoma česta)
	Konvulzije, hiperkinezija, poremećaj govora, gubitak pamćenja, tremor, nesanica, glavobolja, poremećaji kao što su parestezija, hipoestezija, poremećaj koordinacije pokreta, nistagmus, pojačani, oslabljeni ili odsutni refleksi (česta)
Oko	Ambliopija i diplopija (česta)
Vaskularni sistem	Hipertenzija, vazodilatacija (česta)
Respiratorni sistem	Otežano disanje, bronhitis, faringitis, kašalj, rinitis (česta)
Gastrointestinalni sistem	Povraćanje, mučnina, gingivitis, dijareja, bol u stomaku, dispepsija, opstipacija, suva usta ili grlo, nadimanje (česta)
Koža i potkožno tkivo	Edem lica, crvenilo, osip, svrab, akne (česta)
Mišićno-skeletno, vezivno i kostno tkivo	Artralgija, mijalgija, bol u leđima, grčevi (česta)
Reproduktivni sistem	Impotencija (česta)
Opšti poremećaji	Umor, groznica (veoma česta)
	Periferni edem, poremećaj u hodu, astenija, bol, slabost, sindrom sličan gripu (česta)
Povrede	Zadesne povrede, prelomi, ogrebotine (česta)

Veoma česta neželjena dejstva (≥1/10)
Česta neželjena dejstva (≥1/100 do < 1/10)

g (16). Simptomi predoziranja uključuju vrtoglavicu, dvostruki vid, otežani govor, pospanost, letargiju i blagu dijareju. Terapija predoziranja je simptomatska, mada se gabapentin može ukloniti hemodijalizom i to posebno kod pacijenata sa značajno oslabljenom bubrežnom funkcijom. Poseban oprez je neophodan u slučaju predoziranja gabapentinom u kombinaciji sa drugim depresorima CNS usled mogućnosti nastanka izražene depresije CNS i kome.

3. Pregabalin

Pregabalin, kao i gabapentin pripada grupi gabapentinoida. Ovaj lek ima sličan mehanizam dejstva kao i gabapentin, ali je u farmakološkom smislu jači lek, dok je u farmakoekonomskom smislu jeftiniji medikament u odnosu na gabapentin (18). Pregabalin se koristi u lečenju parcijalnih napada, neuropatskog bola, neuropatskog bola udruženim sa dijabetesnom perifernom neuropatijom, povredom kičmene moždine i postherpetičkom neuralgijom, kao i u tretmanu fibromijalgije i generalizovanog anksioznog poremećaja (19). Generalno, pregabalin se brzo i u potpunosti resorbuje iz gastrointestinalnog trakta, ne vezuje se za proteine plazme, ima zanemariv metabolizam i odlikuje se linearnom farmakokinetikom. Klinička ispitivanja sprovedena u različitim starosnim grupama i različitim tipovima neuropatskog bola danas definišu pregabalin kao lek sa najizraženijom efikasnošću, bilo da je primenjen kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim lekovima, u odnosu na farmakoekonomske pokazatelje, bezbednosni profil i sveukupno poboljšanje simptoma neuropatskog bola (20).

3.1 Farmakodinamija

Pregabalin je analog gama-amino buterne kiseline (GABA), a po hemijskom sastavu (S)-3-(aminometil)-5-metilheksanočna kiselina. Iako strukturno sličan gama-amino buternoj kiselini, pregabalin se ne vezuje za GABA receptore, niti u farmakološkom smislu oponaša ili stimuliše dejstvo GABA.

Pregabalin se, kao i gabapentin, vezuje za pomoćnu subjedinicu (a_2-δ protein) P/Q tip voltažno-zavisnih kalcijumskih jonskih kanala u CNS čime blokira ne samo funkciju kalcijumskih jonski kanala, već i druge procese zavisne od intracelularne koncentracije kalcijuma (20). Tako je npr. pokazano da pregabalin blokira kalcijum-zavisni mehanizam oslobađanja eksitatornog neurotransmitera glutamata u sinaptičku pukotinu. Takođe, funkcionalni odgovor neurona i glija ćelija prema glutamatu redukovan je stimulativnim dejstvom pregabalina ka povećanoj ekspresiji specifičnih transportera ekscitatornih aminokiselina na plazma membrani, čija je uloga da redukuju povećanu ekstracelularnu koncentraciju glutamata i blokiraju njegovo dalje dejstvo. Jedan od mehanizama antinociceptivnog dejstva pregabalina obuhvata i aktivaciju ATP-senzitivnih kalijumskih jonskih kanala (K_{ATP}), čime se smanjuje eksitabilnost neurona, kao i oslobađanje različitih neurotransmitera, npr. supstance P. Na posletku, antinociceptivno dejstvo pregabalina u različitim modelima perifernog neuropatskog bola povezuje se sa njegovim antiinflamatornim dejstvom, usled blokade oslobađanja proinflamatornih citokina. U odnosu na gabapentin, pregabalin se za a_2-δ 1 subjedinicu voltažno-zavisnih kalcijumskih jonskih kanala vezuje šest puta većim afinitetom (7). Kod perifernog i centralnog neuropatskiog bola smanjenje bola je identifikovano u toku prve nedelje lečenja, a zatim i tokom čitavog perioda lečenja.

3.2 Farmakokinetika

Farmakokinetika pregabalina je linearna u okviru preporučenih doza sa interindividualnim odstupanjem < 20%, što sve čini odnos između unete doze i kliničkog efekta leka jasnim i predvidivim (4).

Pregabalin se brzo resorbuje unet na prazan želudac i maksimalna koncentracija leka u plazmi se dostiže u roku od jednog sata, kako posle primene jedne, tako i posle primene više doza leka (7). Prilikom paralelnog unosa sa hranom brzina resorpcije leka se usporava, ali ne i ukupni obim resorpcije, što ukazuje da hrana ne utiče u značajnijoj meri na farmakološku efikasnost tokom kliničke primene (19). Bioraspoloživost pregabalina posle oralne primene je ≥ 90% i ne zavisi od primenjene doze (21). Posle ponovljene primene stanje ravnoteže se postiže u roku od 24 do 48 časova.

U fazi distribucije pregabalin se ne vezuje za proteine plazme (22). Volumen distribucije posle oralne primene iznosi oko 0,5 l/kg kod ljudi (22). Pregabalin prolazi krvno-moždanu barijeru i u cerobro-spinalnoj tečnosti dostiže koncentraciju od oko 30% u odnosu na plazmu (22).

Pregabalin se praktično ne metaboliše, a približno 98% nepromenjenog pregabalina je identifikovano u urinu (19). Poluvreme eliminacije pregabalina je relativno kratko i iznosi oko šest časova (7). Klirens u plazmi i renalni klirens pregabalina su u direktnoj srazmeri sa klirensom kreatinina (21). Stoga je neophodno podešavanje doze kod pacijenata sa oslabljenom bubrežnom funkcijom ili kod onih na hemodijalizi. Slično, smanjenje doza pregabalina može biti indikovano kod starijih pacijenata, kod kojih je renalna funkcija redukovana usled starosti.

3.3 Indikacije i doziranje

Efikasnost pregabalina je pokazana u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa bolnom dijabetesnom

Tabela 22.2. Doziranje pregabalina u odnosu na bubrežnu funkciju

Klirens kreatinina (ml/min)	Ukupna dnevna doza (mg/dan)		Režim doziranja
	Početna doza (mg/dan)	Maksimalna doza (mg/dan)	
≥ 60	150	600	2 ili 3 puta dnevno
≥ 30 - < 60	75	300	2 ili 3 puta dnevno
≥ 15 - < 30	25 – 50	150	1 ili 2 puta dnevno
< 15	25	75	1 put dnevno
	Dopunska doza posle hemodijalize (mg)		
	25	100	1 pojedinačna doza

neuropatijom, postherpetičnom neuralgijom, fibromijalgijom, trigeminalnom neuralgijom, povredom kičmene moždine, kao i neuropatijom uzrokovanom antikancerskom hemoterapijom (20). Osim za lečenje perifernog i centralnog neuropatskog bola kod odraslih, pregabalin je registrovan i kao adjuvantna terapija parcijalnih konvulzija kod odraslih, sa ili bez sekundarne generalizacije, kao i za tretman generalizovanog anksioznog poremećaja kod odraslih.

U terapiji neuropatskog bola pregabalin se uobičajeno primenjuje u dozi od 300-600 mg/dan, podeljeno u dve pojedinačne doze (3). Početna doza iznosi 150 mg dnevno podeljeno u dve doze. Doza se može povećati do 300 mg dnevno posle perioda od 3–7 dana, a ukoliko je potrebno, do maksimalne doze od 600 mg dnevno posle dodatnog intervala od 7 dana (4). U slučaju naglog obustavljanja terapije može se javiti sindrom obustave koji se karakteriše sledećim simptomima: nesanica, glavobolja, mučnina, uznemirenost, dijareja, grip, nervoza, depresija, bol, konvulzije, pojačano znojenje i vrtoglavica. Stoga, ukoliko je neophodno obustaviti terapiju, to se mora učiniti postepeno u toku najmanje jedne nedelje (23).

Prilagođavanje doze pregabalina na osnovu bubrežne funkcije prikazano je u tabeli 22. 2 (24).

Pregabalin se efikasno uklanja iz plazme pomoću hemodijalize. Nakon četiri časa hemodijalize, terapijska koncentracija u plazmi smanjuju se za oko 50%. Stoga, kao dodatak na uobičajenu dnevnu dozu, dodatna pojedinačna doza se može dati odmah nakon četvoročasovne hemodijalize.

3.4 Neželjena dejstva

Najčešće opisane neželjene reakcije su vrtoglavica i pospanost (19). Neželjena dejstva su obično blagog do umerenog intenziteta, javljaju se u toku prve i druge nedelje tretmana i povlače se tokom sledeće jedne do dve nedelje. Najčešći neželjeni efekti koji dovode do prekida terapije su vrtoglavica i pospanost (7). U tabeli 22. 3 sumirana su veoma česta (≥1/10) i česta (≥1/100 do < 1/10) neželjena dejstva gabapentina (24).

3.5 Interakcije

S obzirom na to da se pregabalin predominantno izlučuje nepromenjen u urinu, da je metabolizam ovog leka zanemarljiv, da ne inhibiše metabolizam lekova u *in vitro* uslovima, da se ne vezuje za

Tabela 22.3. Neželjena dejstva pregabalina

Organski sistemi / procesi	Neželjena dejstva udržena sa primenom pregabalina
Metabolizam i ishrana	Povećanje apetita (česta)
Psihijatrijski poremećaji	Euforija, konfuzija, iritacija, smanjenje libida, nesanica (česta)
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica, pospanost (veoma česta)
	Ataksija, poremećaj koordinacije, tremor, dizartrija, oštećenje pamćenja, poremećaj pažnje, parestezije, sedacija, letargija, glavobolja (česta)
Oko	Zamućeni vid, diplopija (česta)
Gastrointestinalni sistem	Povraćanje, suvoća usta, opstipacija, nadutost (česta)
Koža i potkožno tkivo	Edem lica, crvenilo, osip, svrab, akne (česta)
Reproduktivni sistem	Erektilna disfunkcija (česta)
Opšti poremećaji	Nepravilan hod, osećaj pijanstva, umor, periferni edemi (česta)

Veoma česta neželjena dejstva (≥1/10)
Česta neželjena dejstva (≥1/100 do < 1/10)

proteine plazme, malo je verovatno da pregabalin može učestvovati u farmakokinetičkim interakcijama. Sa tim u vezi, u *in vivo* studijama je pokazano da istovremena primena pregabalina ne utiče na farmakokinetiku gabapentina, oralnih kontraceptiva, lorazepama, oksikodona ili etanola (7). Ipak, neophodna je opreznost jer pregabalin pod određenim okolnostima može da potencira efekte etanola i benzodiazepina, kao i drugih deperesora CNS (20). Pacijentima sa dijabetesom, koji dobijaju u telesnoj masi tokom lečenja pregabalinom, neophodno je dodatno prilagođavanje doze antidijabetika.

3.6 Toksikologija

Kod unosa doza do 15 g nisu zabeleženi neočekivani neželjeni efekti. Kod predoziranja pregabalinom najčešće se javljaju pospanost, stanje konfuzije, agitacija i nemir. Terapija predoziranja obuhvata opšte mere uključujući i hemodijalizu.

4. Karbamazepin

Karbamazepin je antikonvulzivni lek, koji se dugi niz godina koristi u tretmanu idiopatske trigeminalne neuralgije (25). Lečenje se uobičajeno započinje primenom manjih doza jednom do dva puta dnevno, a zatim se doza lagano povećava do postizanja adekvatnog kliničkog odgovora (26). Karbamazepin je induktor mikrozomalnih enzima jetre i stupa u veliki broj interakcija sa drugim lekovima, što ukazuje na neophodnost posebnog opreza prilikom propisivanja leka starijim osobama, kod kojih se obično u isto vreme koristi veći broj lekova različitih farmakoloških grupa (27). Zabeleženi broj neželjenih dejstava i potencijalna toksičnost su učestaliji kod žena, kao i u gerijatrijskoj populaciji (28). Stoga se preporučuje redovna kontrola koncentracije karbamazepina u serumu u periodima od 1-3 meseca, kao i redovna kontrola krvne slike i funkcije jetre (29).

4.1 Farmakodinamija

Blokada voltažnih natrijumskih jonskih kanala i sprečavanje ponavljanih akcionih potencijala u depolarizovanim neuronima karakterišu mehanizam dejstva karbamazepina. Ovime karbamazepin stabilizuje prenadražene nervne membrane, inhibira ponavljana pražnjenja neurona i redukuje sinaptičku propagaciju ekscitatornih impulsa (18). Pored ovoga, smanjeno je oslobađanje glutamata uz dalju stabilizaciju neuronske membrane (antiepileptično dejstvo), a postoji i negativni efekat na promet dopamina i noradrenalina (antimanična svojstva).

4.2 Farmakokinetika

Karbamazepin se skoro u potpunosti resorbuje iz gastrointestinalnog trakta, ali relativno sporije kada je primenjen u obliku tablete. Tako se maksimalna koncentracija u plazmi posle primene leka u obliku tablete postiže posle 12 časova, a posle primene pojedinačne doze u obliku oralne suspenzije ovo vreme iznosi 2 sata. Srednja vrednost maksimalne koncentracije nepromenjenog karbamazepina u plazmi iznosi oko 4,5 μg/ml. Ravnotežne koncentracije u plazmi postižu se za oko 1-2 nedelje, što je individualno. Biološka raspoloživost tableta za oralnu primenu kreće se u rasponu od 70 - 80% (1). Hrana nema značajnijeg uticaja na brzinu i količinu resorpcije.

U fazi distribucije oko 76% leka je vezano za serumske proteine (1). Koncentracija nepromenjene supstance u cerebrospinalnoj tečnosti i pljuvački predstavlja nevezanu frakciju leka i kreće se u rasponu od 20-30%. Koncentracija leka u majčinom mleku iznosi 25 do 60% u odnosu na onu u plazmi. Karbamazepin prolazi placentarnu barijeru.

Karbamazepin se metaboliše u jetri (98%) putem mikrozomalnih enzima citohroma P450 3A4 (1). Posle pojedinačne oralne doze poluvreme eliminacije nepromenjenog karbamazepina iznosi 36 časova, a usled indukcije mikrozomalnih enzima jetre poluvreme eliminacije se posle ponovljenih unosa smanjuje na 16-24 časova. Nakon unosa pojedinačne oralne doze od 400 mg, 72% leka se izlučuje putem urina i 28% putem stolice (1). U urinu se oko 2% od unete doze pojavljuje u nepromenjenom obliku, a oko 30% leka se u mokraći pojavljuje u obliku epoksi derivata.

4.3 Indikacije i doziranje

Karbamazepin je registrovan za lečenje sledećih poremećaja: epilepsija – generalizovani tonično-klonični i parcijalni napadi, profilaksa manično-depresivnih poremećaja kod izostanka terapijskog efekta litijuma i paroksizmalni bol kod trigeminalne neuralgije (30). Kao kontraindikacije za primenu karbamazepina navode se ranija preosetljivost na lek, AV blok, depresija kostne srži u anamnezi, hepatička porfirija u anamnezi i istovremeno kombinovanje sa inhibitorima monoamino oksidaze.

U tretmanu trigeminalne neuralgije primenu karbamazepina započeti sa 100 mg jednom dnevno, a zatim dozu nedeljno povećavati za po 200-400 mg dnevno i dalje postepeno povećavati dok se ne postigne izostanak bola (obično 200 mg 3-4 puta dnevno) (25). Potom postepeno smanjivati dozu do najmanje doze održavanja. Kod starijih pacijenata preporučuje se početna doza od 100 mg dva puta dnevno.

4.4 Neželjena dejstva

Neželjena dejstva karbamazepina se karakteristično javljaju na početku lečenja, zatim ukoliko su početne doze prevelike ili kod starijih pacijena-

Tabela 22.4. Neželjena dejstva karbamazepina

Organski sistemi / procesi	Neželjena dejstva udržena sa primenom karbamazepina
Krv i limfni sistem	leukopenija (veoma česta),
	trombocitopenija, eozinofilija (česta)
Endokrinološki poremećaji	otoci, zadržavanje tečnosti, porast telesne mase, hiponatriemija i sniženje osmolariteta plazme zbog dejstva slična antidiuretskom hormonu (ADH), što vodi retkim slučajevima trovanja vodom (česta)
Poremećaji nervnog sistema	vrtoglavica, ataksija, sanjivost, umor (veoma česta)
	glavobolja, duple slike (česta)
Oko	poremećaji akomodacije vida - zamućenje vida (česta)
Gastrointestinalni sistem	mučnina, povraćanje (veoma česta)
	suvoća usta, kod primene supozitorija rektalna iritacija (česta)
Hepatobilijarni poremećaji	povećanje gama-glutamil transferaze (usled indukcije enzima jetre) (veoma česta)
	povišena alkalna fosfataza (česta)
Koža i potkožno tkivo	alergijski dermatitis, urtikarija (veoma česta)
Opšti poremećaji	Umor (veoma česta)

Veoma česta neželjena dejstva (≥1/10)
Česta neželjena dejstva (≥1/100 do < 1/10)

ta. Obično se registruju neželjene reakcije na nivou CNS (vrtoglavica, glavobolja, ataksija, sanjivost, pospanost, duple slike), gastrointenstinalne smetnje (mučnina, povraćanje) ili alergijske kožne reakcije. Neželjene reakcije su dozno-zavisne i obično iščezavaju za nekoliko dana. Neželjene reakcije na nivou CNS tipično su manifestacija relativnog predoziranja ili značajnije fluktuacije nivoa leka u plazmi.

U tabeli 22. 4 sumirana su veoma česta (≥1/10) i česta (≥1/100 do <1/10) neželjena dejstva karbamazepina (30).

4.5 Interakcije

Karbamazepin je snažan induktor CYP3A4 izoenzima i drugih enzimskih sistema faze I i II biotransformacije u jetri. Ovime se ubrzava metabolizam i redukuje dejstvo drugih lekova, koji se takođe metabolišu pomoću CYP3A4 (25).

Povećanje nivoa karbamazepina u plazmi mogu prouzrokovati sledeći lekovi: izoniazid, verapamil, diltiazem, ritonavir, dekstropropoksifen, fluoksetin, fluvoksamin, paraoksetin, cimetidin, omeprazol, acetazolamid, danazol, nikotinamid, trazodon, vigabatrin, makrolidni antibiotici (npr. eritromicin, klaritromicin), azoli (npr. itrakonazol, ketokonazol, flukonazol, vorikonazol), loratadin, olanzapin, sok od grejpfruta ili inhibitori HIV proteaze (npr.ritonavir) (27). Sa druge strane, lekovi koji mogu smanjiti nivo karbamazepina u plazmi obuhvataju fenobarbiton, fenitoin, fosfenitoin, teofilin, aminofilin, rifampicin, cisplatin ili doksorubicin. Kantarion *(Hypericum perforatum)* takođe smanjuje nivo karbazepina u serumu.

Pored prethodno navedenih interakcija, neophodno je obratiti posebnu pažnju prilikom kombinovanja karbamazepina sa nekim od sledećih lekova. Tako npr. levetiracetam može povećati toksičnost karbamazepina. Istovremena upotreba karbamazepina sa izonijazidom pojačava hepatotoksičnosti izonijazida. Kombinovana upotreba sa litijumom može prouzrokovati pojačanu neurotoksičnost litijuma. Istovremena primena karbamazepina i haloperidola povećava broj neuroloških neželjenih dejstava. Kombinovana upotreba sa hidrohlortiazidom ili furosemidom može dovesti do hiponatrijemije. Primenu inhibitora monoamino oksidaze treba obustaviti najmanje dve nedelje pre upotrebe karbamazepina. Karbamazepin može antagonizovati dejstvo nedepolarizujućih mišićnih relaksanasa (npr. pankuronijum). Karbamazepin, kao i drugi depresori CNS redukuje toleranciju prema etanolu.

4.6 Toksikologija

Prilikom predoziranja karbamazepinom dominiraju znaci i simptomi od strane CNS, kardiovaskularnog, respiratornog i gastrointestinalnog sistema (30).

Na nivou centralnog nervnog sistema mogu se javiti depresija CNS - poremećaj orijentacije, sanjivost, agitiranost, halucinacije, koma; zatim zamagljen vid, smetnje u govoru, dizartrija, nistagmus, ataksija, diskinezija, početna hiperrefleksija, a zatim hiporefleksija; konvulzije, psihomotorne smetnje, klonus mišića, hipotermija ili proširenje zenica. Na nivou respiratornog sistema se beleže depresija disanja ili plućni edem, dok se na nivou kardiovaskular-

nog sistema mogu pojaviti tahikardija, hipotenzija, povremeno hipertenzija, poremećaji sprovođenja impulsa sa proširenjem QRS kompleksa ili sinkopa udružena sa zastojem srca. Znaci predoziranja na nivou gastrointestinalnog sistema obuhvataju povraćanje, odloženo pražnjenje želuca ili redukovani motilitet debelog creva. Poremećaj bubrežne funkcije se odlikuje retencijom urina, oligurijom ili anurijom, kao i retencijom tečnosti ili intoksikacijom vodom usled dejstva karbamazepina sličnom ADH. Laboratorijski nalazi mogu ukazivati na hiponatrijemiju, moguću pojavu metaboličke acidoze, hiperglikemiju ili porast nivoa mišićne kreatinin fosfokinaze.

Terapija predoziranja karbamazepinom je simptomatska i obuhvata evakuaciju želudačnog sadržaja, lavažu želuca i primenu medicinskog uglja. Kardiološki monitoring, korekciju elektrolitnog disbalansa i primenu lekova u odnosu na specifične znake i simptome trovanja neophodno je primeniti u odnosu na individualno stanje svakog pacijenta pojedinačno.

Literatura

1. Eisenberg E, River Y, Shifrin A, Krivoy N. Antiepileptic drugs in the treatment of neuropathic pain. Drugs. 2007;67(9):1265-89.
2. Tremont-Lukats IW, Megeff C, Backonja MM. Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes: mechanisms of action and place in therapy. Drugs. 2000;60(5):1029-52.
3. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2015;14(2):162-73.
4. Szczudlik A, Dobrogowski J, Wordliczek J, Stepien A, Krajnik M, Leppert W, et al. Diagnosis and management of neuropathic pain: review of literature and recommendations of the Polish Association for the study of pain and the Polish Neurological Society - part one. Neurol Neurochir Pol. 2014;48(4):262-71.
5. Bennett MI, Simpson KH. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain. Palliat Med. 2004;18(1):5-11.
6. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice AS, et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2013;11:CD010567.
7. Pérez C, Margarit C, Gálvez R. A Review of Pregabalin for the Treatment of Peripheral and Central Neuropathic Pain and Its Place in the Treatment of Chronic Pain. Clin Med Rev Ther. 2011;3:325-46.
8. Hagen EM, Rekand T. Management of Neuropathic Pain Associated with Spinal Cord Injury. Pain Ther. 2015;4(1):51-65.
9. Tjandrawinata RR, Setiawati E, Putri RS, Yunaidi DA, Amalia F, Susanto LW. Single dose pharmacokinetic equivalence study of two gabapentin preparations in healthy subjects. Drug Des Devel Ther. 2014;8:1249-55.
10. 10. Chang CY, Challa CK, Shah J, Eloy JD. Gabapentin in acute postoperative pain management. Biomed Res Int. 2014;2014:631756.
11. Rose MA, Kam PC. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. Anaesthesia. 2002;57(5):451-62.
12. Lana B, Schlick B, Martin S, Pratt WS, Page KM, Goncalves L, et al. Differential upregulation in DRG neurons of an alpha 2 delta 1 splice variant with a lower affinity for gabapentin after peripheral sensory nerve injury. Pain. 2014;155(3):522-33.
13. Kukkar A, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Implications and mechanism of action of gabapentin in neuropathic pain. Arch Pharm Res. 2013;36(3):237-51.
14. Thomas BM, Farquhar-Smith P. Gabapentin enacarbil extended release for the treatment of postherpetic neuralgia in adults. Ther Clin Risk Manag. 2013;9:469-75.
15. Larsen MS, Frølund S, Nøhr MK, Nielsen CU, Garmer M, Kreilgaard M, Holm R. In vivo and in vitro evaluations of intestinal gabapentin absorption: effect of dose and inhibitors on carrier-mediated transport. Pharm Res. 2015;32(3):898-909.
16. Gabapentin. Summary of Product Characteristics - Updated 03-Aug-2015; The electronic Medicines Compendium (eMC); https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24646; Last accessed on 13-Jan-2016.
17. Ziegler D, Fonseca V. From guideline to patient: a review of recent recommendations for pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy. J Diabetes Complications. 2015;29(1):146-56.
18. Javed S, Petropoulos IN, Alam U, Malik RA. Treatment of painful diabetic neuropathy. Ther Adv Chronic Dis. 2015;6(1):15-28.
19. Chew ML, Plotka A, Alvey CW, Pitman VW, Alebic-Kolbah T, Scavone JM, et al. Pharmacokinetics of pregabalin controlled-release in healthy volunteers: effect of food in five single-dose, randomized, clinical pharmacology studies. Clin Drug Investig. 2014;34(9):617-26.
20. Verma V, Singh N, Singh Jaggi A. Pregabalin in neuropathic pain: evidences and possible mechanisms. Curr Neuropharmacol. 2014;12(1):44-56.
21. Shoji S, Suzuki M, Tomono Y, Bockbrader HN, Matsui S. Population pharmacokinetics of pregabalin in healthy subjects and patients with post-herpetic neuralgia or diabetic peripheral neuropathy. Br J Clin Pharmacol. 2011;72(1):63-76.
22. Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. Clin Pharmacokinet. 2010;49(10):661-9.
23. Kanbayashi Y, Hosokawa T. Predictive Factors for Postherpetic Neuralgia and Recent Pharmacotherapies. In: Peripheral Neuropathy - A New Insight into the Mechanism, Evaluation and Management of a Complex Disorder; Souayah N. Ed.; InTech 2013; pp. 147-64.
24. Lyrica. Summary of Product Characteristics - Updated 27-Apr-2015; The electronic Medicines Compendium (eMC); https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/14651; Last accessed on 13-Jan-2016.
25. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, et al.Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. Pain Res Manag. 2014;19(6):328-35.
26. Szczudlik A, Dobrogowski J, Wordliczek J, Stepien A, Krajnik M, Leppert W, et al. Diagnosis and management of neuropathic pain: review of literature and recommendations of the Polish Association for the Study of Pain and the Polish Neurological Society - Part Two. Neurol Neurochir Pol. 2014;48(6):423-35.
27. Oomens MA, Forouzanfar T. Pharmaceutical Management of Trigeminal Neuralgia in the Elderly. Drugs Aging. 2015;32(9):717-26.
28. Besi E, Boniface DR, Cregg R, Zakrzewska JM. Comparison of tolerability and adverse symptoms in oxcarbazepine and carbamazepine in the treatment of trigeminal neuralgia and neuralgiform headaches using the Liverpool Adverse Events Profile (AEP). J Headache Pain. 2015;16:563.
29. Punyani SR, Jasuja VR. Trigeminal neuralgia: An insight into the current treatment modalities. J Oral Biol Craniofac Res. 2012;2(3):188-97.
30. Tegretol. Summary of Product Characteristics - Updated 22-Jul-2015; The electronic Medicines Compendium (eMC); https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/1328; Last accessed on 13-Jan-2016.

23. POGLAVLJE

TOPIKALNI LEKOVI U TERAPIJI BOLA

Sonja Vučković, Dragana Srebro, Katarina Savić Vujović, Milica Prostran

Topikalni analgetik/anestetik primenjuje se na telesnim površinama kao što su koža ili sluzokoža.
Lokalni efekt nastaje usled apsorpcije leka u okolna tkiva, dok je koncentracija leka u serumu niska i iznosi do 15% od koncentracije koja se potiže nakon sistemske primene.
Topikalni analgetici/anestetici indikovani su za otklanjanje bola kod manjih medicinskih procedura (dijagnostičke, hirurške) i za simptomatsko popuštanje bola koji se javlja kod različitih lokalizovanih oboljenja mišića, zglobova i kože/sluzokože.
U kliničkim studijama pojedini nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) za topikalnu primenu (ibuprofen, diklofenak) pokazali su veću efikasnost od placeba ili komparabilnu efikasnost i bolju podnošljivost u poređenju sa oralnim oblicima istih lekova kad je u pitanju lokalizovan osteoartritis ili povreda koštano-mišićnog tkiva.
Lidokain 5% u obliku flastera indikovan je kao lek prvog izbora za tretman bola kod postherpetičke neuralgije (PHN). Može se koristiti i kod drugih lokalizovanih neuropatskih bolova (dijabetesna neuropatija-DN, posthirurški neuropatski bol), ali ne i kod hroničnog bola u leđima.
Kombinacija lidokaina i prilokaina (eutektična mešavina 2,5% lidokaina i 2,5% prilokaina-EMLA krema) obezbeđuje lokalnu dermalnu analgeziju i primenjuju se pre punkcije krvnih sudova i bolnih procedura koje zahvataju kožu.
Topikalno primenjen lek može da obezbedi i sistemsko dejstvo; fentanil u obliku transdermalnog flastera pogodan je za terapiju hroničnog kancerskog i nekancerskog bola jer obezbeđuje stabilnu koncentraciju leka u plazmi.
Kontrairitans (npr. metal-salicilat, mentol, ulje eukaliptusa, kapsaicin) je supstanca koja kad se nanese na kožu stvara iritaciju ili blagu inflamaciju na jednom mestu u cilju smanjenja nelagodnosti i /ili inflamacije na drugom mestu. Koristi se za kratkotrajni tretman blagog akutnog i hroničnog bola u mišićima i zglobovima. Efikasnost kontrairitanasa (osim kapsaicina u visokim koncentracijama) generalno je mala i kratko traje.
Kapsaicin je agonist katjonskih kanala za prolazne receptorske potencijale podfamilije V (vaniloid) član 1 (TRPV1). Nakon inicijalne stimulacije TRPV1 i nastalog osećaja paljenja, kapsaicin vrši kratkotrajnu desenzitizaciju kanala, dok ponavljana primena i veće doze izazivaju regresiju neurona u koži koji sadrže TRPV1 i dugotrajniji gubitak funkcije.
Kapsaicin u nižim koncentracijama (0,025%-0,075%, krema) odobren je za simptomatsku terapiju bola kod PHN, DN i osteoartritisa. Kapsaicin u visokim koncentracijama (8%) u obliku flastera pokazao se efikasnim kod PHN i neuropatije udružene sa HIV-om.
Pokazano je da topikalno primenjen nitroglicerin (donor azotnog oksida) može da smanji bol kod tromboflebitisa, tendinitisa i osteoartritisa.
Izvesni sistemski analgetici kao što su triciklični antidepresivi (npr. doksepin), antagonisti NMDA receptora (npr. ketamin), agonisti α_2-adrenergičkih receptora (npr. klonidin, tizanadin) imaju potencijal da ispolje analgetičko dejstvo nakon topikalne primene.

Topikalni lek je lek koji se primenjuje na telesnim površinama kao što su koža ili sluzokoža. Oblici analgetika/anestetika za topikalnu primenu su: kreme, masti, gelovi, rastvori, flasteri, tablete za sisanje, a postoje i različiti oblici za rektalnu primenu. Topikalni analgetici i anestetici najčešće imaju lokalno periferno dejstvo i indikovani su za terapiju bola kod manjih medicinskih procedura (npr. dijagnostičke, hirurške) i za simptomatsko popuštanje bola koji se javlja kod različitih lokalizovanih oboljenja mišića, zglobova i kože/sluzokože, uključujući opekotine, abrazije, gušobolju, postherpetičnu neuralgiju, artritis i hemoroide. Kada se primene na kožu/sluzokožu u neposrednoj blizini bolnog mesta izazivaju analgetski efekat tako što se apsorbuju u okolna tkiva, dok je koncentracija leka u serumu niska. Međutim, značajan broj topikalno primenjenih lekova ima sistemsko dejstvo. Tako, flastere koji obezbeđuju lokalno periferno dejstvo treba razlikovati od flastera koji obezbeđuju sporo i postepeno oslobađanje leka u sistemsku cirkulaciju i održavaju relativno konstantnu koncentraciju leka u krvi tokom određenog vremenskog perioda (fentanil, transdermalni flaster).

Prednosti topikalnog dejstva leka u odnosu na sistemsko dejstvo su: postizanje efekta sa manjom ukupnom sistemskom dnevnom dozom, ciljano dopremanje leka na određeno mesto na periferiji, izbegavanje metabolizma prvog prolaska kroz jetru, jednostavna primena, jednostavna obustava primene leka ako je potrebno, veća komplijansa, izbegavanje/smanjenje neželjenih dejstava i drugih rizika koji postoje kod oralne i intravenske primene (značajne interakcije lekova, infekcije) (1).

Nedostaci topikalne primene lekova su iritacija kože, slab prolazak nekih lekova kroz kožu, mogućnost alergijskih reakcija, kao i činjenica da se topikalno mogu primenjivati samo lekovi koji postižu terapijski efekt u niskim koncentracijama (1). Generalno, ne preporučuje se dugotrajna primena topikalnih analgetika.

Lekovi za topikalnu primenu po pravilu imaju malu biološku raspoloživost. Koncentracija leka u plazmi iznosi do 15% od koncentracije nakon sistemske primene. Različiti faktori mogu da utiču na penetraciju i apsorpciju leka, uključujući hemijske karakteristike aktivnog sastojka leka, podloge, karakteristike kože, temperaturu, kao i interindividualne razlike u resorpciji kroz kožu. Okluzivni zavoj povećava resorpciju leka kroz kožu. Kad lek dospe u donje slojeve kože može se apsorbovati u krvotok i putem krvotoka transportovati do mesta dejstva ili direktno prodreti u tkiva.

Stratum corneum, najpovršniji sloj kože sastoji se od orožalih mrtvih keratinocita koji su barijera za hidrosolubilne lekove. Topikalni analgetici moraju proći kroz ovaj sloj da bi dospeli do perifernih završetaka senzornih neurona u epidermisu i dermisu, kao i u dublja tkiva. Postoje tri načina da lek prodre kroz *stratum corneum* i to su injekcije, pasivna difuzija i aktivno dopremanje leka primenom različitih tehnologija. Za pasivnu difuziju (krem, gel) potrebno je da lek ima molekulsku masu manju od 500 Da i hidrofobnu komponentnu za prolazak kroz *stratum corneum*, ali i hidrofilne karakteristike potrebne za prolazak kroz epidermis. Dimetil-sulfoksid olakšava prolazak kroz kožu i hidrofilnim i lipofilnim lekovima, a i sam poseduje izvesno blago analgetsko dejstvo, pa se često koristi kao sastojak lekova za topikalnu primenu. Prolazak leka kroz kožu može se ubrzati primenom toplote, konstantne jednosmerne struje (efektroforeza, jonoforeza), ultrazvuka (sonoforeza), lasera (laserom potpomognut transdermalni prolaz lekova), električnog polja (elektroporacija, elektropermeabilizacija) i dr.

Analgetici za oralnu primenu često izazivaju sistemska neželjena dejstva od kojih neka mogu biti veoma ozbiljna. Pretpostavlja se da bi analgetici za topikalnu primenu mogli da obezbede jednaku efikasnost kao oralni analgetici, ali uz manje neželjenih dejstava. Međutim, komparativne kliničke studije koje ispituju topikalne analgetike i anestetike su malobrojne i većina dokaza zasniva se na placebo kontrolisanim studijama. Nedavnim pretraživanjem baze podataka MEDLINE/PubMed korišćenjem ključnih reči analgetik, hronični bol ili akutni bol ili neuropatski bol, identifikovani su članci na engleskom jeziku koje su se odnosili na pojedine kliničke studije od kojih je 65 ispunilo kriterijume da uđe u sistematski pregled efikasnosti analgetika za topikalnu primenu (2). Najčešće ispitivani analgetici bili su: nesteroidni anti-inflamatorni lekovi (n=27), lidokain (n=9), kapsaicin (n=6), amitriptilin (n =5), gliceril trinitrat (n=3), opioidi (n=2), mentol (n=2), pimekrolimus (n=2), fenitoin (n=2) (2). Postoje ubedljivi dokazi o efikasnosti lokalno primenjenog diklofenaka i ibuprofena u tretmanu akutnih povreda mekih tkiva i hroničnih oboljenja zglobova, kao što je osteoartris. Takođe, postoje dokazi o efikasnosti lidokaina u tretmanu postherpetične neuralgije (PHN) i dijabetesne neuropatije (DN). Međutim, dokazi koji podržavaju primenu drugih analgetika za topikalnu primenu u lečenju akutnog i hroničnog bola za sada su ograničeni (2).

Postoji veoma malo podataka o primeni topikalnih analgetika i anestetika kod dece i starih. Ove dve populacije pacijenata karakteriše veći rizik od pojave neželjenih dejstava zbog većeg prolaska leka kroz kožu (tanka koža i smanjena mogućnost za brz metabolizam leka). Stoga, neophodan je oprez kad se topikalni analgetici primenjuju u ovim populacionim grupama. Analgetici/anestetici za topikalnu primenu mogu izazvati lokalna i sistemska neželjena dejstva. Lokalna neželjena dejstva najčešće su osećaj paljenja ili bockanja, dok sistemska neželjena dejstva su konvulzije, depresija centralnog nervog sistema i kardiovaskularna toksičnost.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)

Najviše ispitivani topikalni NSAIL su diklofenak, ibuprofen, ketoprofen, piroksikam i indometacin (2). Odnos koristi i rizika je povoljan kod kratkotrajne upotrebe lokalnih NSAIL kod akutnih povreda koštano — mišićnog tkiva ili hroničnih oboljenja zglobova. Važno je istaći da primenu svih NSAIL, uključujući i NSAIL za topikalnu primenu prati upozorenje o povećanom riziku od kardiovaskularnih neželjenih događaja, kao i mogućem po život opasnom krvarenju iz gastrointestinalnog trakta. Takođe, NSAIL kontraindikovani su u terapiji postoperativnog bola nakon hirurškog premošćavanja (bypass) koronarnih krvnih sudova (3).

NSAIL namenjeni za topikalnu primenu mogu da stupe u slične interakcije sa drugim lekovima kao NSAIL koji se unose *per os*.

U kliničkim studijama pojedini NSAIL za topikalnu primenu pokazali su veću efikasnost od placeba ili komparabilnu efikasnost i bolju podnošljivost u poređenju sa oralnim oblicima kad je u pitanju lokalizovan osteoartritis ili povreda koštano-mišićnog tkiva. Međutim, kod akutnog i hroničnog bola u leđima, rasprostranjenog mišićno-skeletnog bola, kao i perifernog neuropatskog bola postojeći dokazi ne podržavaju primenu ovih lekova (4). Kod osteoartritisa i reumatoidnog artritisa, postoje velike varijacije u efikasnosti koja se kreće od 18 do 92%. To može biti posledica placebo efekta kod reumatskih oboljenja, korišćenja dodatnih lekova, značajne varijabilnosti u apsorpciji lekova kroz kožu i dr.

NSAIL u obliku estara bolje se apsorbuju kroz kožu. Maksimalna koncentracija (C_{max}) u plazmi je značajno niža nakon topikalne u odnosu na oralnu primenu i iznosi 0,2% do 8%. Vreme za postizanje C_{max} je oko 10 puta duže kod topikalne u odnosu na oralnu primenu NSAIL i kreće se od 2,2 do 23 h. Koncentracija u sinovijalnoj tečnosti je takođe niža, jer je sinovija jako vaskularizovana, ali je koncentracija u meniskusu ili hrskavici 4-7 puta veća nego nakon oralne primene, što je posledica direktnog prodiranja leka kroz kožu u tkiva zgloba. Nakon topikalne primene, koncentracija u ovojnicama tetiva je nekoliko stotina puta veća nego u plazmi. Niske koncentracije NSAIL u plazmi nakon topikalne primene su najverovatnije zaslužne za nižu incidencu neželjenih dejstava ovih lekova na gastrointestinalni trakt. NSAIL za topikalnu primenu ne treba koristiti istovremeno sa NSAIL za oralnu primenu.

Diklofenak

Diklofenak se topikalno primenjuje u obliku flastera (diklofenak epolamin 1,5%), gela (diklofenak natrijum 1,5%) i rastvora (diklofenak natrijum 1%).

Topikalno primenjen diklofenak pokazao se efikasnijim od placeba i jednako efikasnim kao oralni diklofenak kod pacijenata sa osteoartritisom kolena, ali sa nižom incidencom neželjenih dejstava na gastrointestinalnom traktu (1). Kod pacijenata sa osteoartritisom kolena i šake, American College of Rheumatology podjednako preporučuje i sistemsku terapiju (paracetamol, oralni NSAIL, tramadol i intraartikularni kortikosteroidi) i topikalne NSAIL. Međutim, kod osoba sa rizikom od gastrointestinalnog krvarenja ili starijih od 75 god prednost se daje topikalnim lekovima (1).

Diklofenak u obliku flastera odobren je za tretman akutnog bola kod povrede koštano-mišićnog tkiva (uganuće, istegnuće, kontuzija), dok se diklofenak rastvor i gel koriste za tretman osteoartritisa (3).

Diklofenak je prvi NSAIL odobren za primenu u obliku flastera. U kliničkim studijama pokazao se superiornijim u odnosu na placebo u tretmanu bola kod akutnih povreda mekog tkiva i miofascijalnog bolnog sindroma (2). Diklofenak u obliku flastera ispoljava farmakološko dejstvo pre zahvaljujući lokalnoj akumulaciji na mestu primene, nego sistemskoj resorpciji. Biološka raspoloživost iznosi oko 1% od raspoloživosti nakon oralne primene, sa poluvremenom eliminacije od 12 h u poređenju sa 1,2 do 2 h koliko iznosi poluvreme eliminacije oralno primenjenog diklofenaka. Podnošljivost je dobra i najčešće prijavljivani neželjeni događaji su eritem, svrab, dermatitis i plikovi. Ne sme se aplikovati na oštećenu kožu ili rane (3). Za sada nema dovoljno studija koje porede diklofenak flaster sa drugim NSAIL namenjenim za topikalnu ili oralnu primenu. Oralno primenjen ibuprofen ili paracetamol su i dalje najčešće korišćeni lekovi za tretman bola kod uganuća i istegnuća.

Diklofenak u obliku rastvora za topikalnu primenu pokazao je veću efikasnost od placeba i sličnu efikasnost kao oralno primenjen preparat diklofenaka u dozi od 50 mg, tri puta na dan, u terapiji osteoartritisa kolenog zgoba. Takođe, bolje se podnosi od oralnog oblika kad su u pitanju gastrointestinalna neželjena dejstva (3). Kod bola u temporomandibularnom zglobu pokazano je da je topikalno primenjen diklofenak rastvor jednako efikasan kao oralno primenjen diklofenak u dozi 50 mg dva puta na dan (2). Međutim, češće ispoljava lokalna neželjena dejstva kao što su suvoća kože, raš, svrab, vezikule i bule.

Diklofenak u obliku gela pokazao je veću efikasnost u odnosu na placebo u terapiji osteoartritisa kolena (3).

Ibuprofen

Kod hroničnog bola u kolenu ili akutne povrede mekog tkiva pokazana je komparabilna efikasnost topikalne i oralne primene ibuprofena. Ibuprofen u obliku pene pokazao je značajan analgetski efekt kod hroničnih ulkusa na nogama (2, 5).

Ketoprofen

Ketoprofen 2,5% u obliku gela pokazao se efikasnijim u odnosu na placebo u terapiji bola kod akutne povrede mekog tkiva, dok se ketoprofen u obliku flastera pokazao jednako efikasnim kao diklofenak gel (2). Takođe, pokazao se boljim od placeba i jednako efikasan kao oralno primenjen celekoksib u smanjenju bola kod osteoartritisa kolena (1).

Salicilati

Akutna herpetička neuralgija ili postherpetička neuralgija uspešnije se otklanjaju topikalno primenjenom mešavinom aspirina i dietil etra u poređenju sa placebom ili oralno primenjenim aspirinom. Međutim, to ne važi za mešavinu indometacina ili diklofenaka sa dietil etrom (2).

Anestetici

Topikalni anestetici su lidokain, benzokain, tetrakain, prilokain, dibukain i proparakain.

Lidokain se topikalno primenjuje na kožu, oralnu sluzokožu, konjuktivu i može se naći u obliku flastera, gela, rastvora, kreme ili masti.

Lidokain 5% u obliku flastera indikovan je kao lek prvog izbora za tretman bola kod PHN. Može se koristiti i kod drugih lokalizovanih neuropatskih bolova (npr. DN, posthirurški neuropatski bol), pogotovo kod pacijenata koji ne mogu da uzimaju lekove *per os* (1, 6). Lidokain je pokazao efikasnost i u tretmanu kompleksnog regionalnog bolnog sindroma i neuropatskog bola kod kancera, mada rezultati kliničkih studija nisu konzistentni (1). Kad se lidokain flaster primeni na kožu nastupa analgezija, a ne kompletna blokada nerva (nije namenjen za bolne procedure). Nije pokazao veću efikasnost u odnosu na placebo u tretmanu hroničnog bola u leđima (7). Flaster sadrži 700 mg lidokaina, ali se samo 1% do 5% apsorbuje kroz kožu. Preostalih 95% (665 mg) ostaje u flasteru zbog čega je neophodan oprez pri odlaganju upotrebljenog flastera (čuvati van domašaja dece i kućnih ljubimaca). Ako se za vreme korišćenja lidokain flastera javi potreba za primenom drugog lokalnog anestetika neophodno je predvideti njihovu ukupnu ekspoziciju. Takođe, neophodan je oprez kod pacijenata koji istovremeno primaju antiaritmike iz I grupe (tokainamid, meksiliten) jer efekti mogu biti aditivni i izazvati toksičnu reakciju. Kao i drugi flasteri za topikalnu primenu ne sme se primenjivati na oštećenu kožu jer može doći do prekomerne apsorpcije leka i pojave toksičnih efekata. Treba izbegavati kontakt sa očima i nakon rukovanja flasterom obavezno oprati ruke.

U kliničkim studijama, lidokain flaster pokazao je veću efikasnost u odnosu na placebo u terapiji PHN (8). Takođe, u odnosu na pregabalin, pokazao se efikasnijim kod PHN, odnosno jednako efikasan kod DN (9). U izvesnim studijama pokazano je da lidokain flaster obezbeđuje bolji kvalitet života i nižu incidencu neželjenih događaja u poređenju sa pregabalinom (8). Međutim, za sada je broj studija ograničen da bi se doneli definitivni zaključci i potrebno je sprovesti nove randomizirane, kontrolisane dvostruko-slepe studije. Najčešće neželjena dejstva su plikovi, modrice, depigmentacija i osećaj pečenja na mestu primene. Sistemska neželjena dejstva nisu česta mada se mogu javiti nervoza, glavobolja, konfuzija, euforija ili poremećaj rada srca.

Kombinacije lidokaina-tetrakaina ili lidokaina-prilokaina (eutektična mešavina 2,5% lidokaina-2,5% prilokaina: EMLA krema) obezbeđuju lokalnu dermalnu analgeziju i primenjuju se pre punkcije krvnih sudova i drugih bolnih procedura koje zahvataju kožu (npr. debridman venskih ulkusa) (5). Kod primene kombinacije lidokain/tetrakain češće se javlja eritem, dok EMLA krem više izaziva bledilo kože.

Opioidi

Pored centralnog nervnog sistema, opioidni receptori su prisutni i na periferiji i njihova gustina se povećava sa oštećenjem tkiva i zapaljenjem. Pokazano je da topikalno primenjen diamorfin može da smanji bol kod spazma bešike, kao i da morfin u sastavu vode za ispiranje usta smanjuje bol u usnoj duplji nastao kao posledica hemoterapije ili radioterapije (10). Morfin u amorfnom gelu ili metadon u inertnom prašku, oba u koncentraciji 1%, kad se primene na rane na koži značajno smanjuju bol.

Fentanil je jak opioidni analgetik sa brzim i kratkim dejstvom koji je inicijalno razvijen za parenteralnu primenu. Zbog ekstenzivnog metabolizma tokom prvog prolaska kroz jetru nije pogodan za oralnu primenu. Međutim, njegova izuzetna potentnost i lipofilnost omogućile su da se može primenjivati topikalno. Transdermalni flaster fentranila je formulacija pogodna za primenu u terapiji hroničnog kancerskog i nekancerskog bola jer obezbeđuje stabilnu koncentraciju leka u plazmi (11). Kontraindikovan je kod akutnog i postoperativnog bola jer se ne može brzo podešavati doza prema bolu i stoga postoji opasnost od predoziranja i depresije disanja. Trasdermalni flaster sporo oslobađa fentanil kroz kožu u cirkulaciju tokom 48-72h. Doze zavise od veličine flastera, pri čemu je brzina transdermalne resorpcije konstantna pri konstantnoj temperaturi kože. Na brzinu resorpcije mogu da utiču: telesna temperatura, karakteristike kože, masno tkivo i način postavljanja flastera. Flasteri fentanila preporučuju se kod osoba koje su već na terapiji opioidima. Pri prelasku sa drugih opioida (formulacije sa brzim i kratkim dejstvom kao što su morfin, oksikodon i dr.) na flaster sa fentanilom, potrebno je prema priloženom uputstvu za lek, preračunati i primeniti dozu fentanila koja je ekvianalgetska sa prethodnom terapijom. Puni efekt postiže se tek posle 12-24h, zbog čega se uz flaster tokom prvih 12h primenjuju prethodni opioidi na regularnoj bazi, a tokom sedećih 12h ovi lekovi se daju prema potrebi. Nema dovoljno kliničkog iskustva sa prime-

nom flastera kod osoba koje nisu ranije bile na terapiji opioidima. Kod ovih osoba preporučuje se da se prvo bol titrira sa brzodelujućim opioidom (morfin, hidromorfon, oksikodon, tramadol i kodein), a zatim se uvede flaster sa fentanilom u ekvianalgetskoj dozi. Takođe, ne preporučuje se početna doza fentanil flastera veća od 25 mcg/h. Budući da se maksimalna koncentracija postiže posle 12-24h, praktikuje se praćenje neželjenih efekata tokom najmanje 48h od uvođenja flastera, ili sve dok se doza leka podešava. Po prestanku primene flastera koncentracija leka postepeno opada i smanji se za 50% tokom 17h. Stoga, zamena fentanila sa drugim opioidom treba da bude postepena; počinje se sa malim dozama koje se sporo povećavaju. Ne treba koristiti flastere fentanila drugog proizvođača, iako su iste jačine, bez prethodne konsultacije sa lekarom.

Flaster je pogodan za osobe na terapiji opioidima koji imaju problem sa gutanjem ili ne podnose druge parenteralne načine primene, kao što je supkutana primena, za osobe sa umerenom do teškom insuficijencijom bubrega, kao i osobe koje imaju neželjena dejstva sa oralnim opioidima (morfinom, hidromorfonom, oksikodonom) koja ne mogu da tolerišu. Iako je potentniji od morfina, fentanil manje izaziva mučninu od morfina, kao i svrab posredovan histaminom. Treba imati u vidu da fentanil može da izazove dužu depresiju disanja u odnosu na druge opioide i ističe se u izveštajima o smrtnim ishodima usled predoziranja opioidima. Prema nedavnom izveštaju Američke agencije za lekove, nepravilno propisivanje flastera fentanila od strane lekara i nepravilna upotreba od strane pacijenata glavni su uzroci po život opasnih neželjenih dejstava i smrtnih ishoda izazvanih ovim lekom.

Osoba na terapiji flasterom fentanila ne sme da primenjuje flaster na oštećenu kožu ili da se izlaže visokim temperaturama, jer se time ubrzava resorpcija leka i povećava incidenca neželjenih dejstava. Takođe, upotrebljen flaster mora se bezbedno odložiti jer može biti toksičan za ljude, decu i kućne ljubimce. Flaster se mora promeniti svaka 72h. Nedavno je rezervoar za lek u flasteru zamenjen matriksom čime je nov flaster postao pogodniji i bezbedniji za primenu, a pri tome je bioekvivalentan prethodnom (12). S druge strane, najnoviji jonoforetski trandermalni sistem namenjen za terapiju postoperativnog bola omogućuje da pacijent, sam sebi, po potrebi, daje bolus dozu fentanila (13).

Postoje formulacije transmukoznog fentanila za oralnu bukalnu primenu (bukalete), oralnu sublingvalnu primenu (lingvalete), oralnu primenu u obliku lizalice, kao i intranazalnu primenu (14). Ovi preparati brzo oslobađaju aktivnu supstancu i obezbeđuju brzu resorpciju i visoke koncentracije u plazmi potrebne za suzbijanje probojnog bola kod pacijenata koji su na dugotrajnoj terapiji opioidima. Takođe, mogu da se koriste u terapiji akutnog bola. Treba imati u vidu da kod ovih preparata brz početak dejstva i visoke koncentracije u krvi mogu nepovoljno da utiču na bezbednost njihove primene.

Kontrairitansi

Kontrairitans (npr. metal-salicilat, mentol, ulje eukaliptusa, kapsaicin) je supstanca koja kad se nanese na kožu stvara iritaciju ili blagu inflamaciju na jednom mestu u cilju smanjenja nelagodnosti i /ili inflamacije na drugom mestu. Termin kontrairitans (*counterirritant*) potiče od ideje da iritacija senzornih nervnih završetaka menja ili prekida osećaj bola u susednim mišićima i zglobovima koji imaju istu inervaciju. Mehanizam dejstva je aktivacija inhibitornih puteva (mehanizama) bola u kičmenoj moždini (v. poglavlja Farmakologija bola: nociceptori i zadnji rogovi kičmene moždine). Pod imenom rubefacijensi pominju se lekovi (npr. metil-salicilati, nikotinamid) koji pored iritacije izazivaju i crvenilo kože usled dilatacije krvnih sudova i stvaraju osećaj toplote. Nema dokaza da su salicilati efikasni kod akutnih povreda koštano-mišićnog sistema, dok su kod hroničnih stanja slabije efikasni od NSAIL (15).

Efikasnost kontrairitanasa (osim kapsaicina u visokim koncentracijama) generalno je mala i kratko traje. Većina se ne propisuje na recept, već se nalaze u slobodnoj prodaji. Koriste se za kratkotrajni (ne duže od 7 dana) tretman blagog akutnog i hroničnog bola u mišićima i zglobovima. Tokom primene kontrairitanasa treba izbegavati zagrevanje mesta aplikacije leka da bi se izbegla prekomerna iritacija kože. Većina ovih supstanci ima i druge mehanizme dejstva. Metil-salicilat ima direktno analgetičko dejstvo (NSAIL) i zagreva kožu putem vazodilatacije. Pri primeni metil-salicilata može doći do sistemske resorpcije (znaci trovanja salicilatima su zujanje u ušima, mučnina i povraćanje), a moguće je i pojačanje dejstva oralnih antikoagulanasa. Mentol izaziva lokalni efekt hlađenja aktivacijom TRPM8 receptora (v. poglavlje: Farmakologija bola: podela i mehanizmi dejstva analgetika). Generalno postoje ograničeni dokazi o efikasnosti ovih lekova. Međutim, flaster koji sadrži 10% metil salicilata i 3% mentola pokazao je veću efikasnost od placeba u randomiziranoj dvostruko-slepoj multicentričnoj studiji koja je obuhvatila 208 odraslih osoba sa istegnućem mišića (16). Trenutno, klinički se ispituje efikasnost mentola u tretmanu hroničnog bola različite etiologije: osteoartritis, mišićni bol i neuropatija izazvana hemoterapijom.

Kapsaicin

Kapsaicin je agonist katjonskih kanala za prolazne receptorske potencijale podfamilije V (vaniloid) član 1 (TRPV1). Nakon inicijalne stimulacije TRPV1 i nastalog osećaja paljenja, kapsaicin vrši kratkotrajnu desenzitizaciju TRPV1 (v. poglavlje: Farmakologija bola: podela i mehanizmi dejstva analgetika), dok ponavljana primena i veće doze izazivaju regresiju neurona u koži koji sadrže TRPV1 i dugotrajniji gubitak funkcije nociceptora (17). Odsustvo bola u određenoj regiji može trajati i nekoliko meseci, ali ako dođe do reinervacije, bol se može vratiti. Danas se još uvek polemiše koliko kapsaicin smanjuje bol putem desenzitizacije, a koliko dejstvom kao kontrairitans. Poznato je da postoje iritansi koji smanjuju bol, a ne izazivaju desenzitizaciju (npr. ulje senfa).

Nekoliko kliničkih studija faze II i III ispitivalo je efikasnost i bezbednost primene kapsaicina za sledeće indikacije: PHN, neuropatija udružena sa HIV-om, klaster glavobolja, migrena, osteoartritis, mišićno skeletni bol, kao i postoperativni bol (18).

Do danas postoje ograničeni dokazi o efikasnosti ponavljane primene niskih koncentracija (<1%) kapsaicina kod neuropatskih i reumatskih bolova (19-22). Kapsaicin u obliku krema (0,025%-0,075%) odobren je za simptomatsku terapiju bola kod PHN, DN i osteoartritisa (22). Efekt je uglavnom blag i ovi preparati se većinom koriste kao dodatak drugim lekovima. Utrljavaju se 3-4 puta dnevno na intaktnu kožu iznad bolnog mesta. Bol se smanjuje već tokom prve nedelje primene, a efekt se povećava tokom regularne primene sledećih 2-8 nedelja. Izaziva peckanje i paljenje na mestu primene koje iščezava posle dve nedelje. Kapsaicin ne sme da dođe u dodir sa sluzokožom i očima i zato se ne primenjuje na licu i blizu sluzokoža i savetuje se obavezno pranje ruku posle rukovanja lekom. Tretman DN vrši se pod nadzorom specijaliste. Kod ovih pacijenata se posle 8 nedelja primene leka savetuje kompletni klinički pregled pacijenta pre produženja terapije.

Kapsaicin u visokim koncentracijama (8%) u obliku flastera pokazao se efikasnim kod PHN i neuropatije udružene sa HIV-om (17). Flaster koji sadrži 8% kapsaicina indikovan je za terapiju perifernog neuropatskog bola kod osoba koje nemaju dijabetes melitus. Koristi se sam ili u kombinaciji sa drugim lekovima. Primenjuje se na intaktnu kožu i drži 30 min (na stopalu kod neuropatije udružene sa HIV-om) ili 60 min (kod PHN), a zatim se skida. Kod DN postoje ograničena iskustva sa primenom flastera i nema iskustava sa ponavljanom primenom flastera. Pre primene flastera potrebno je primeniti lokalni anestetik (lidokain 4%, lidokain 2,5% + prilokain 2,5%) ili oralni analgetik, uključujući opioid (npr. 50 mg tramadola) da bi se smanjio bol. Može pomoći i lokalna aplikacija leda. Pri rukovanju flasterom potrebno je nositi specijalne zaštitne rukavice, masku i naočare i koristiti specijalni gel kojim se nakon skidanja flastera odstranjuju ostaci leka sa kože. Tokom primene flastera opisani su simptomi iritacije disajnih puteva i porast krvnog pritiska koji je direktna posledica bola koji se javlja na mestu aplikacije. Lokalne reakcije su eritem, bol, svrab, raš, ljuštenje kože. Istovremeno se mogu primeniti maksimalno 4 flastera. Do smanjenja bola dolazi tokom prve nedelje, a efekt se održava oko 12 nedelja, nakon čega se primenjuje nov flaster.

Najnovija eksperimentalna istraživanja pokazala su da osim agonista kanala za prolazne receptorske potencijale (TRP), i njihovi antagonisti mogu se koristiti kao analgetici za topikalnu primenu (23)

Nitroglicerin

Organski nitrati kao što je nitroglicerin su donori azot monoksida (NO) koji ima snažno vazodilatatorno dejstvo i koristi se u ishemijskoj bolesti srca. Eksperimentalne studije pokazale su da NO može da ispolji i pronociceptivno i antinociceptivno dejstvo. Pokazano je da topikalno primenjen nitroglicerin (flaster, mast, sprej i dr.) smanjuje bol kod tromboflebitisa nastalog posle infuzije, tendinitisa i osteoartritisa (24). Deluje drugačijim mehanizmom od NSAIL i može se koristiti kad su NSAIL kontraindikovani ili kao dodatak NSAIL. Glavno neželjeno dejstvo je glavobolja. Takođe, ispituje se primena donora NO u tretmanu bola kod DN i postoperativnog bola.

Ostali lekovi

Literaturni podaci ukazuju da sistemski analgetici kao što su triciklični antidepresivi (npr. doksepin), antagonisti NMDA receptora (npr. ketamin), agonisti α_2-adrenergičkih receptora (npr. klonidin, tizanadin) i drugi, imaju izvestan potencijal da ispolje analgetičko dejstvo nakon topikalne primene (25).

Zahvaljujući lokalnom dejstvu i niskim koncentracijama u plazmi, topikalni analgetici mogu izazvati značajno manje neželjenih efekata i interakcija sa drugim lekovima u poređenju sa sistemski primenjenim analgeticima. Sve je više studija koje ispituju efikasnost i bezbednost topikalno primenjenih analgetika kod različitih bolnih stanja, uključujući i neuropatske bolove koji se teško leče konvencionalnim lekovima.

Lista skraćenica

DSPN: dijabetesna senzorna polineuropatija
EMLA: eutektička mešavina lokalnih anestetika (Eutectic Mixture of Local Anesthetics)
HIV: virus humane imunodeficijencije (Human Immunodeficiency Virus)
NO: azot-monoksid
NSAIL: nesteroidni antiinflamatorni lekovi (Non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)
PHP: postherpetična neuralgija
TRP: kanali za prolazne receptorske potencijale (transient receptor potential channels)
TRPV1: katjonski kanali za prolazne receptorske potencijale podfamilije V (vaniloid) član 1(transient receptor potential cation channel subfamily V member 1); receptor za kapsaicin; vaniloidni receptor 1

Literatura

1. Stanos SP, Galluzzi KE. Topical therapies in the management of chronic pain. Postgrad Med. 2013 Jul;125(4 Suppl 1):25-33.
2. Argoff CE. Topical Analgesics in the Management of Acute and Chronic Pain. Mayo Clin Proc. 2013;88(2):195-205
3. Moody ML. Topical Medications in the Treatment of Pain. Pain Med News. 2010;8(12):15-21.
4. Haroutiunian S, Drennan DA, Lipman AG. Topical NSAID therapy for musculoskeletal pain. Pain Med. 2010;11(4):535-549.
5. Briggs M, Nelson EA, Martyn-St James M. Topical agents or dressings for pain in venous leg ulcers. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Nov 14;11:CD001177.
6. Brix Finnerup N, Hein Sindrup S, Staehelin Jensen T. Management of painful neuropathies. Handb Clin Neurol. 2013;115:279-90.
7. Hashmi JA, Baliki MN, Huang L, Parks EL, Chanda ML, Schnitzer T, Apkarian AV. Lidocaine patch (5%) is no more potent than placebo in treating chronic back pain when tested in a randomised double blind placebo controlled brain imaging study. Mol Pain. 2012;8:29.
8. Binder A, Bruxelle J, Rogers P, HansG, Bösl I, Baron R. Topical 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster treatment for postherpetic neuralgia: results of a double-blind, placebo-controlled,multinational efficacy and safety trial. Clin Drug Investig. 2009; 29(6):393-408.
9. Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Serpell M. 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study. Curr Med Res Opin. 2009;25(7):1663-76.
10. Vayne-Bossert P, Escher M, de Vautibault CG, Dulguerov P, Allal A, Desmeules J et al. Effect of topical morphine (mouthwash) on oral pain due to chemotherapy- and/or radiotherapy-induced mucositis: a randomized double-blinded study. J Palliat Med. 2010 Feb;13(2):125-8.
11. Hadley G, Derry S, Moore RA, Wiffen PJ. Transdermal fentanyl for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Oct 5;(10):CD010270.
12. Hair PI, Keating GM, McKeage K. Transdermal matrix fentanyl membrane patch (matrifen): in severe cancer-related chronic pain. Drugs. 2008;68(14):2001-9.
13. Hartrick CT, Pestano CR, Ding L, Danesi H, Jones JB. Patient considerations in the use of transdermal iontophoretic fentanyl for acute postoperative pain. J Pain Res. 2016 Apr 19;9:215-22.
14. Romualdi P, Candeletti S. Fentanyl citrate sublingual formulation (Vellofent®) for quick BTcP hindering. Minerva Med. 2016 Apr;107(2):114-22.
15. Matthews P, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Topical rubefacients for acute and chronic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8;(3):CD007403.
16. Higashi Y, Kiuchi T, Furuta, K. Efficacy and safety profile of a topical methyl salicylate and menthol patch in adult patients with mild to moderate muscle strain: a randomized double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicenter study. Clin Therap. 2009;32;34-43.
17. Baranidharan G, Das S, Bhaskar A. A review of the high-concentration capsaicin patch and experience in its use in the management of neuropathic pain. Ther Adv Neurol Disord. 2013;6(5):287-97.
18. Szallasi A, Cortright DN, Blum CA, Eid SR. The vanilloid receptor TRPV1: 10 years from channel cloning to antagonist proof-of-concept. Nat Rev Drug Discov. 2007;6(5):357-72.
19. Altman RD, Barthel HR. Topical therapies for osteoarthritis. Drugs. 2011;71(10):1259-79.
20. Richards BL, Whittle SL, van der Heijde DM, Buchbinder R. Efficacy and safety of neuromodulators in inflammatory arthritis: a Cochrane systematic review. J Rheumatol Suppl. 2012;90:28-33.
21. Schreiber AK, Nones CF, Reis RC, Chichorro JG, Cunha JM. Diabetic neuropathic pain: Physiopathology and treatment. World J Diabetes. 2015;6(3):432-44.
22. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J et al. American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(4):465-74.
23. Srebro D, Vučković S, Prostran M. Participation of peripheral TRPV1, TRPV4, TRPA1 and ASIC in a magnesium sulfate-induced local pain model in rat. Neuroscience. 2016 Sep 28;339:1-11.
24. Hunte G, Lloyd-Smith R. Topical glyceryl trinitrate for chronic Achilles tendinopathy. Clin J Sport Med. 2005 Mar;15(2):116-7.
25. Gary J. McCleane. Pain Management, Expanding the Pharmacological Options. West Sussex: Wiley-Blackwell; 2008. 192 p.

24. POGLAVLJE

INTERAKCIJE ANALGETIKA SA DRUGIM LEKOVIMA

Dragana Srebro, Sonja Vučković

U interakcijama učestvuje lek čiji se efekt menja (tzv. *object drug*) i lek koji pokreće interakciju (tzv. *precipitant drug*).
Prema mehanizmu nastanka interakcije se mogu klasifikovati na farmakokinetske i farmakodinamske.
Interakcija lekova se klinički može ispoljiti kao sinergizam, aditivnost, antagonizam.
Kako je bol pratilac mnogih stanja i bolesti, istovremena primena analgetika sa drugim lekovima je više pravilo nego izuzetak.
Analgetici predstavljaju veliku grupu lekova, njihove interakcije sa drugim lekovima su česte, a u terapijskom smislu njihove posledice mogu biti povoljne i nepovoljne.
Iako interakcije lekova predstavljaju veliki klinički problem, nisu sve interakcije klinički značajne.
Klinička značajnost interakcija zavisi od karakteristika leka (njegove farmakokinetike, terapijske širine), pacijenta (pridruženih bolesti, genetske varijacije) i mehanizma nastanaka interakcija.
Veliki broj analgetika (paracetamol i NSAIL) nalazi se u slobodnoj prodaji i mogu se kupiti bez recepta što povećava rizik za razvoj klinički značajnih nepoželjnih intereakcija.
Neke analgetike treba veoma oprezno primenjivati kod kardiovaskularnih i bubrežnih bolesnika.
Interakcije se uglavnom odnose na grupu analgetika, ali ima izuzetaka.

Istovremena primena nekoliko lekova postala je uobičajena terapijska praksa. Ne može se izbeći kod bolesti ili stanja koja zahtevaju dugotrajnu kontinuiranu primenu lekova (dijabetes melitus, epilepsija, arterijska hipertenzija, osteoartritis) i kod nekih akutnih stanja (infarkt miokarda, postoperativno). Uz to, upotreba više lekova u isto vreme je česta jer su mnogi lekovi (najčešće analgetici) dostupni bez recepta tj., na tržištu se nalaze u slobodnoj prodaji (tzv. *OTC* preparati – *Over-The-Counter*).

Interakcija lekova je pojava da pri istovremenoj ili prethodnoj primeni jedan lek menja farmakološke ili toksikološke efekte drugog leka. U interakcijama učestvuje glavni lek i lek izazivač.

Glavni lek (tzv. *object drug*) je:

- Lek male terapijske širine, pa toksični efekti nastaju pri malom povećanju farmakološki aktivne koncentracije leka u plazmi
- Lek kod koga i mala promena doze u velikoj meri utiče na efekt leka

Gore naveden uslov/e ispunjavanju sledeći lekovi: oralni antikoagulansi, antikonvulzivi, citostatici, imunosupresivi, kardiotonični glikozidi, antiaritmijski lekovi, antihipertenzivi, antidijabetici, aminoglikozidni antibiotici.

Lek izazivač (tzv. *precipitant drug*) može biti:

- Lek koji se u visokom procentu (90%) vezuje za proteine plazme (npr. aspirin, sulfonamidi) – zbog čega glavni lek može biti potisnut sa proteina plazme, što je praćeno porastom njegove slobodne frakcije u plazmi i pojačanim farmakološkim efektom
- Lek koji deluje na metabolizam drugih lekova u jetri i tako vrši inhibiciju ili indukciju mikrozomalnih enzima u jetri zbog čega farmakološki efekt glavnog leka može biti povećan do ispoljavanja toksičnosti ili smanjen do gubitka efikasnosti (ređe povećan, kod prolekova).
- Lek koji menja funkciju bubrega, a time i bubrežni klirens drugih lekova.

Posledice interakcija analgetika sa drugim lekovima mogu biti klinički korisne kada se povećava efikasnost i bezbednost primene analgetika ili klinički nepovoljne kada su praćene neželjenim dejstvima od strane analgetika ili lekova sa kojima se analgetici kombinuju.

Sa farmakološkog aspekta, prema mehanizmu nastanka interakcije se mogu klasifikovati na farmakokinetske i farmakodinamske. Interakcije koje uključuju farmakodinamske mehanizme su češće od farmakokinetskih reakcija.

U farmakokinetskim interakcijama jedan lek menja koncentraciju drugog leka koja dospeva na željeno mesto dejstva. Ove interakcije se mogu dogoditi tokom procesa resorpcije, raspodele, metabolizma ili izlučivanja lekova. Analgetici mogu stupiti u interakcije sa drugim lekovima na nivou:

- *resorpcije:* opioidi usporavajući motilitet gastrointestinalnog trakta i smanjuju resorpciju drugih lekova
- *distribucije:* aspirin i ostali nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) potiskuju sa proteina plazme oralne antikoagulanse, oralne hipoglikemike, fenitoin, metotreksat, što za posledicu ima pojačavanje njihovog dejstva i toksičnosti
- *metabolizma:* fluoksetin inhibiše metabolizam varfarina dovodeći do produženja protrombinskog vremena i posledičnog pojačanog krvavljenja; induktori mikrozomalnih enzima jetre (karbamazepin, fenitoin...) povećavaju hepatotoksičnost paracetamola povećanim stvaranjem njegovog toksičnog metabolita; karbamazepin indukcijom mikrozomalnih enzima smanjuje dejstvo varfarina; karbamazepin, fenitoin i barbiturati indukcijom mikrozomalnih enzima jetre mogu smanjiti dejstvo opioida koji podležu hepatičnom metabolizmu; eritromicin inhibicijom mikrozomalnih enzima može povećati, a rifampicin indukcijom smanjiti efekte opioida; cimetidin inhibicijom metabolizma opioida može povećati efekte opioida povećanjem trajanja njihovog dejstva
- *izlučivanja:* aspirin i ostali NSAIL inhibišu sekreciju diuretika u lumen tubula što umanjuje njihovo diuretičko dejstvo ili smanjuju izlučivanje metotreksata čime se povećava toksičnost metotreksata. Alkalizacija urina povećava izlučivanje slabih kiselina (acetilsalicilne kiseline).

Farmakokinetske interakcije na nivou metabolizma su najčešće. One se mogu predvideti, ali zbog postojanja velikih interindividulnih varijacija ne može se predvideti njihov klinički značaj. Tako, iako lekovi koji se metabolišu preko CYP2D6 enzima (hidrokodon, kodein) imaju niži potencijal za interakcije u odnosu na lekove koji se metabolišu pomoću CYP3A4 enzima (morfin, fentanil), genetski faktori koji utiču na aktivnost CYP2D6 enzima mogu doprineti značajnoj varijabilnosti u metabolizmu hidrokodona, kodeina i u manjoj meri oksikodona.

Klinička posledica farmakokinetskih interakcija je smanjena efikasnost ili povećana toksičnost leka.

Farmakodinamske interakcije lekova se odigravaju na mestu dejstva lekova i kod njih nema promene koncentracije lekova u telesnim tečnostima. Klinička posledica ovih interakcija je da:

- se dejstva lekova sabiraju (***aditivost ili aditivna interakcija,*** tj. 1+1 = 2) ili
- jedan lek potencira dejstvo drugog leka (***sinergizam***, tj. 1+1 > 2) ili
- jedan lek poništava dejstvo drugog leka (***antagonizam,*** tj. 1+1 < 2).

Mehanizmi ovih interakcija su brojni, zbog čega je od pokušaja njihove klasifikacije korisnije navesti neke primere koji imaju praktični značaj.

- Kombinacija aspirina i paracetamola ima praktičan značaj jer se analgetska dejstva sabiraju, a neželjena ne jer su različita.
- Antipsihotici kao što su fenotiazini potenciraju analgetičko dejstvo fentanila što se koristi za neuroleptanalgeziju (sinergizam).
- Nalokson je antagonist morfina i drugih opioida jer konkurišu za μ opioidne receptore, što je bitno kod predoziranja morfina.
- Kombinacija aspirina (inhibicija biosinteze tromboksana A_2 u trombocitima i koji može oštetiti želudac) i varfarina povećava rizik od krvarenja, premda se ova kombinacija može bezbedno primenjivati uz pažljiv monitoring.
- Primena aspirina u malim kardioprotektivnim dozama sa neselektivnim ili COX-2 selektivnim NSAIL povećava rizik od neželjenih dejstva na gastrointestinalni trakt. U takvim situacijama se preporučuje istovremena primena inhibitora protonske pumpe.
- NSAIL povećavaju rizik od toksčnosti kad se primenjuju zajedno sa lekovima koji su nefrotoksični, mijelosupresivni ili lekovima koji imaju neželjena dejstva na gastrointestinalni trakt.
- NSAIL antagonizuju efekte mnogih diuretika, vazodilatatora i antihipertenziva.
- NSAIL smanjuju efikasnost ACE (angiotenzin konvertujući enzim) inhibitora. Ova kombinacija lekova povećava nefrotoksično dejstvo NSAIL i rizik od hiperkalijemije.
- Kombinacija opioida (tramadol, petidin, dekstrometorfan i dr.) i lekova koji povećavaju monoaminergičku transmisiju (selektivni inhibitori preuzimanja serotonina, inhibitori enzima monoaminooksidaze, triciklični antidepresivi) može dovesti do serotoninskog sindroma (karakterišu ga simptomi ekscitacije i depresuje CNS: ataksija, nistagmus, hipertermija i tremor).

Postoje i **farmaceutske interakcije lekova**. One su rezultat fizičkih ili hemijskih reakcija između lekova, a dešavaju se u boci za infuziju ili u injekcionom špricu.

Učestalost potencijalnih lek-lek interakcija kod hospitalizovanih pacijenata iznosi 2-30%, dok kod nehospitalizovanih pacijenata iznosi 9-60%. Kod pacijenata koji duže vreme upotrebljavaju opioidne

analgetike ukupna prevalenca interakcija opioida sa drugim lekovima iznosi 27%. Iako su interakcije veliki klinički problem, nisu sve interakcije klinički značajne. Klinička značajnost interakcija zavisi od karakteristika leka (njegove farmakokinetike, terapijske širine), pacijenta (pridruženih bolesti, genetske varijacije) i mehanizma nastanaka interakcija. Klinički značajne interakcije se najčešće dešavaju sa varfarinom, digoksinom, ciklosporinom, metotreksatom, litijumom, teofilinom.

Prema nivou značajnosti interakcije se mogu klasifikovati na:

- **Klinički veoma značajne interakcije*** – mogu dovesti do teških poremećaja, česte su i predvidljive
- **Klinički umereno značajne interakcije** – izazivaju oštećenja manjeg inteziteta, manje su česte i predvidljive
- **Klinički minimalno značajne interakcije** – ne izazivaju ozbiljna oštećenja

* Klinički značajne interakcije lekova su one koje u značajnoj meri utiču na zdravlje pacijenta, bezbednost i efikasnost terapije. Nisu sve klinički značajne interakcije štetne, ponekad mogu biti poželjne i korisne. U savremenoj farmakoterapiji bola kombinovana primena analgetika klinički može biti veoma značajna jer unapređuje efikasnost, smanjuje neželjena dejstva, produžava dejstvo i ispoljava druge korisne efekte. U osnovi kombinovane primene analgetika može biti farmakodinamska ili farmakokinetska interakcija. Često se kombinuju analgetici koji imaju različit mehanizam dejstva i profil neželjenih dejstava. U tom slučaju kombinovana primena analgetika je farmakodinamski opravdana, jer komponente u kombinaciji ispoljavaju aditivnu ili sinergističku analgeziju i svaka komponenta u kombinaciji može se primeniti u manjim pojedinačnim dozama, čime se smanjuje incidenca dozno-zavisnih neželjenih dejstva.

Na primer:

- kombinacija paracetamola i tramadola povećava analgetsku efikasnost i izjednačava je sa 10 mg morfina datog intramuskularno,
- aditivni analgetski efekt između paracetamola i NSAIL u lečenju postoperativnog bola, bola mišićno-skeletnog porekla, kao i bola u stomatologiji.
- fiksne kombinacije analgetika – paracetamola ili aspirina sa kofeinom i/ili kodeinom. Koriste se za lečenje bola blagog do umerenog inteziteta (glavobolja, mijalgija, zubobolja). Nepovoljno je što kofein ima stimulativno dejstvo na centralni nervni sistem i što slabi opioidi u malim dozama mogu izazvati neželjena dejstva (posebno opstipaciju!), dok u punim terapijskim dozama mogu izazvati veliki broj neželjenih dejstva karakterističnih za opioide (mučnina, povraćanje, opstipacija, pospanost, depresija disanja) i dodatno potencirati depresivno dejstvo lekova (npr. antidepresiva, antikonvulziva) na centralni nervni i/ili respiratorni sistem.

Kombinovanje analgetika je racionalno i sa farmakokinetskog aspekta kada se ubrzava i/ili produžava njihovo dejstvo:

- kombinacija paracetamola i tramadola – obezbeđuju analgeziju koja počinje za oko 10-20 minuta (vreme za koje paracetamol nakon *per os* primene postiže maksimalnu koncentraciju u krvi) i koja traje oko 4 sata (vreme kada se održava maksimalna koncentracija tramadola i njegovog aktivnog metabolita u krvi nakon *per os* primene).

Iz praktičnih razloga detaljniji prikaz interakcija analgetika sa drugim lekovima u daljem tekstu je prikazan u vidu tabela (24.1-24.3) i zasnovan je na podeli analgetika.

Poslednjih godina se u lečenju bola pored nesteroidnih antiinflamatornih lekova i opioida sve više koriste adjuvantni analgetici. Adjuvantni analgetici su lekovi čija primarna indikacija nije lečenje bola, ali oni mogu imati analgetski efekt u određenim situacijama ili povećavaju efekt analgetika. Iako su to tzv. pomoćni analgetici i oni mogu stupiti u klinički značajne interakcije sa drugim lekovima. U adjuvantne analgetike spadaju antiepileptici, anksiolitici, antidepresivi, hipnotici, NMDA antagonisti, lokalni anestetici, kortikosteroidi, bisfosfonati i brojni drugi lekovi.

Antiepileptici se koriste kao adjuvantni analgetici u terapiji neuropatskog bola (neuralgije n. trigeminusa, postherpetičke neuralgije, dijabetesne polineuropatije). Karbamazepin dovodi do klinički značajnih interakcija jer je snažan induktor enzima jetre zbog čega ubrzava razgradnju lekova koji se metabolišu preko mikrozomalnih enzima jetre. Klinički značajne interakcije ispoljavaju se u kombinaciji sa analgeticima, antiaritmicima, drugim antiepilepticima, antimikrobnim lekovima, antivirusnim lekovima, antidepresivima, antipsihoticima, antikoagulansima, antimikoticima, blokatorima Ca^{2+} kanala, kortikosteroidima, polnim hormonima i dr. Gabapentin, pregabalin i levetiracetam ne ulaze u interakcije sa drugim lekovima i imaju povoljne farmakokinetske osobine. Antiepileptici pojačavaju sedativno delovanje antipsihotika, a posebno onih starije generacije.

Tabela 24.1. Interakcije neopioidnih analgetika sa drugim lekovima

INTERAKCIJE PARACETAMOLA SA DRUGIM LEKOVIMA	
Lek sa kojim se dešava interakcija	*Posledica interakcije*
Karbamazepin	Ubrzan metabolizam paracetamola
Metoklopramid	Ubrzana resorpcija paracetamola
Varfarin	Pri dužoj redovnoj primeni paracetamola povećan antikoagulantni efekt varfarina
Holestiramin	Smanjena resorpcija paracetamola
Zidovudin	Povećana toksičnost zidovudina na krvnu sliku
INTERAKCIJE NSAIL SA DRUGIM LEKOVIMA	
Lek/ovi sa kojim/a se dešava interakcija	*Posledica interakcije*
NSAIL	Ne koristiti istovremeno dva NSAIL
Aspirin	Izbegavati ovu kombinaciju zbog veće učestalosti neželjenih dejstva
Blokatori alfa adrenergičkih receptora	Antagonizuju hipotenzivni efekt
Blokatori beta adrenergičkih receptora	Antagonizuju hipotenzivni efekt
ACE inhibitori	Antagonizuju hipotenzivni efekt i povećan rizik od oštećenja bubrega
Nitrati	Antagonizuju hipotenzivni efekt
Hidralazin	Antagonizuju hipotenzivni efekt
Varfarin	Povećan antikoagulantni efekt
Heparin	Povećan rizik od krvarenja
Klopidogrel	Povećan rizik od krvarenja
Dabigatran	Povećan rizik od krvarenja
Diuretici	Antagonizuju diuretički efekt i povećan rizik od nefrotoksičnosti
Diuretici koji štede kalijum	Moguć rizik od hiperkalijemije
Litijum	Smanjeno izlučivanje litijuma i povećan rizik od toksičnosti
Digoksin	Smanjeno izlučivanje digoksina i povećan rizik od toksičnosti
Ciklosporin	Povećan rizik od nefrotoksičnosti ciklosporina
Metotreksat	Smanjeno izlučivanje metotreksata i povećan rizik od toksičnosti
Takrolimus	Povećan rizik od nefrotoksičnosti
Fenitoin	Potenciranje efekta fenitoina
Antidepresivi (selektivni inhibitori preuzimanja serotonina-SSRI)	Povećan rizik od krvarenja
Antidepresiv venlafaksin (selektivni inhibitor preuzimanja serotonina i noradrenalina)	Povećan rizik od krvarenja
Flukonazol	Povišena koncentracija celokoksiba u plazmi
Zidovudin	Povećana toksičnost zidovudina na krvnu sliku
Ritonavir	Povišena koncentracija NSAIL u plazmi
Hinoloni	Povećan rizik od konvulzija
Derivati sulfonilureje	Povećan efekt derivata sulfonilureje

*Napomena: Posebno opasne interakcije su naglašene podebljanim slovima.

Tabela 24.2. Interakcije opioidnih analgetika sa drugim lekovima

Lek sa kojim se dešava interakcija	Posledica interakcije
Derivati kumarina	Dekstropropoksifen i tramadol povećavaju antikoagulantni efekt kumarina
Klopidogrel	Povišena koncentracija opioida u plazmi
Ciprofloksacin	Snižena koncentracija ciprofloksacina u plazmi
Eritromicin	Rizik od povišene koncentracije fentanila u plazmi
Rifampicin	Ubrzan metabolizam metadona i smanjen efekt
Ritonavir	Rizik od povišene koncentracije dekstropropoksifena, fentanila i petidina u plazmi
Zidovudin	Metadon može da povisi koncentraciju zidovudina
Vorikonazol	Povišena koncentracija metadona i alfentanila u plazmi
Ketokonazol	Povišena koncentracija buprenorfina, fentanila
Cimetidin	Povišina koncentracija opioida (posebno petidina) u plazmi zbog inhibicije metabolizma opioida
Metoklopramid i domperidon	Poništavaju gastrointestinalne efekte opioida
Sedativni antihistaminici	Potenciraju sedativno dejstvo
Antipsihotici	Povećano sedativno i hipotenzivno dejstvo
Anksiolitici i hipnotici	Povećano sedativno dejstvo
Alkohol	Povećano sedativno i hipotenzivno dejstvo
Lekovi u terapiji demencije	Povećan rizik od toksičnosti na CNS kada se memantin daje sa dekstrometorfanom
Antiepileptici	Dekstropropoksifen povećava efekt karbamazepina
Triciklični antidepresivi	Mogu da potenciraju sedativno dejstvo opioida U kombinaciji sa tramadolom postoji povećan rizik od nastanka konvulzija
Stimulansi CNS	Kombinacija metadona i atomoksetina povećava rizik od nastanka ventrikularnih aritmija
Inhibitori enzima monoaminooksidaze (MAOI)	Ekscitacija ili depresija CNS-a (npr. hipertenzija ili hipotenzija) Primenu opioida izbegavati dve nedelje po obustavi MAOI
Moklobemid	Ekscitacija ili depresija CNS-a (npr. hipertenzija ili hipotenzija)
Selegilin	Ne kombinovati sa tramadolom i petidinom
Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI)	U kombinaciji sa tramadolom povećan rizik od toksičnih efekta na CNS (konvulzija)
Amjodaron	Povišena koncentracija opioida u plazmi

*Napomena: Posebno opasne interakcije su naglašene podebljanim slovima.

Različiti **antidepresivi** (triciklični, inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina) mogu smanjiti neuropatski bol (postherpetičnu neuralgiju, dijabetesnu neuropatiju), a dodatno utiču na bolesnikovo raspoloženje i kvalitet sna što doprinosi kvalitetnijem lečenju. Amitriptilin ima izražen antimuskarinski i sedativni efekt koji se može potencirati sa drugim depresorima centralnog nervnog sistema (npr. antipsihoticima). Snažno se vezuje za poteine plazme (82 – 96%) zbog čega može stupiti u kompeticiju sa drugim lekovima koji se vezuju za proteine plazme. Metaboliše se u jetri u aktivni metabolit nortriptilin, zato induktori enzima jetre mogu povećati toksičnost amitriptilina (može doći do depresije disanja, agitacije, konvulzija i različitih poremećaja srčanog ritma). Duloksetin i venlafaksin se koriste kao adjuvantni analgetici u terapiji neuropatskog bola i fibromijalgije. Venlafaksin se u znatnoj meri metaboliše u jetri putem CYP2D6, pri čemu nastaje aktivni metabolit, zato induktori enzima jetre mogu dovesti do neuro- i kardiotoksičnih efekata ovih lekova (može se javiti nesanica, agitiranost, glavobolja, mučnina, hipertenzija i tahikardija). Duloksetin se u visokom procentu vezuje za proteine plazme (97%), a intenzivno se metaboliše u jetri putem CYP2D6 i CYP1A2, zbog čega induktori enzima jetre mogu u

značajnoj meri da smanje koncentraciju duloksetina u krvi i njegov terapijski efekt. Fluoksetin može promeniti koncentraciju mnogih antiepileptika, dok sertralin nema veće interakcije sa antiepilepticima. Antidepresivi u kombinaciji sa antipsihoticima ili tramadolom mogu dovesti do nastanka konvulzija.

Da bi izbegli klinički značajne nepoželjne interakcije analgetika treba:

- Pažljivo razmotriti **sve lekove** koje pacijent uzima, uključujući i one koji se nalaze u slobodnoj prodaji
- Izbegavati **istovremenu** primenu lekova koji stupaju u značajne interakcije
- Primeniti **alternativni lek** kada je to moguće
- Pratiti **koncentraciju leka** u krvi.

Tabela 24.3. Interakcije adjuvantnih analgetika sa drugim lekovima.

Lek ili grupa lekova	Lek/ovi sa kojim/a se dešava interakcija	Posledica interakcije
Karbamazepin	Makrolidni antibiotici	Povećan rizik od toksičnih efekata karbamazepina zbog inhibicije metabolizma
Karbamazepin	Doksiciklin	Smanjena efikasnost doksiciklina zbog indukcije metabolizma
Karbamazepin	Varfarin	Smanjen antikoagulantni efekt varfarina zbog indukcije metabolizma
Karbamazepin	Cimetidin	Povećan rizik od toksičnih efekata karbamazepina zbog inhibicije metabolizma
Karbamazepin	Kortikosteroidi	Smanjen efekt kortikosteroida zbog indukcije metabolizma
Karbamazepin	Oralni kontraceptivi	Smanjen efekt kontraceptiva zbog indukcije metabolizma
Karbamazepin	Litijum	Povećana neurotoksičnost
Karbamazepin	Loratadin	Smanjen efekt loratadina zbog indukcije metabolizma
Karbamazepin	Analgetici (fentanil, metadon, paracetamol, petidin, tramadol)	Snižena koncentracija analgetika u plazmi i smanjena efikasnost
Karbamazepin	Imunosupresivi (ciklosporin, takrolimus)	Smanjena efikasnost imunosupresiva
Karbamazepin	Blokatori kalcijumskih kanala	Izrazito snižene koncentracije blokatora kalcijumskih kanala u plazmi
Amitriptilin	Tramadol	Povećan rizik od depresije respiratornog i centralnog nervnog sistema (konvulzija)
Amitriptilin	Antiaritmici Ia i III klase (prokainamid, sotalol, amjodaron)	Povećan rizik od ventrikularnih aritmija i produženja QT intervala
Amitriptilin	Ramipril	Povećan hipotenzivni efekt ramiprila
Amitriptilin	Fentanil	Povrćan rizik od depresije respiratornog i centralnog nervnog sistema (pospanost, konfuzija, poremećaj motorne kordinacije)
Amitriptilin	Amantadin	Izraženi parasimpatički efekti (dezorjentisanost, halucinacije, hipertermija, retencija urina)
Amitriptilin	Linezolid	Povećan rizik od nastanka serotoninskog sindroma; U toku dve nedelje posle prestanka uzimanja amitriptilina ne uvoditi linezolid
Amitriptilin	Cisaprid	Povećan rizik od ventrikularnih aritmija i produženja QT intervala
Fluoksetin	Diazepam	Povišena koncentracija diazepama u krvi
Fluoksetin	Klozapin, Haloperidol	Povišena koncentracija antipsihotika u krvi

Lek ili grupa lekova	Lek/ovi sa kojim/a se dešava interakcija	Posledica interakcije
Fluoksetin	Antiaritmici Ia i III klase (prokainamid, sotalol, amjodaron)	Povećan rizik od ventrikularnih aritmija i produženja QT intervala
Fluoksetin	Varfarin	Povećan antikoagulantni efekt varfarina i povećan rizik od krvarenja
Fluoksetin	Klopidogrel	Smanjen antiagregacioni efekt klopidogrela
Paroksetin	Cimetidin	Povišena koncentracije paroksetina u plazmi za 50%
Paroksetin	Fenitoin, karbamazepin	Snižena koncentracije paroksetina
Sertralin	Varfarin	Povećan rizik od krvarenja
Sertralin	Tolbutamid	Povećan hipoglikemijski efekt tolbutamida
Inhibitori monoaminooksidaze	Buspiron	Hipertenzija
Inhibitori monoaminooksidaze	Teofilin, aminofilin	Blago povišenje krvnog pritiska
Inhibitori monoaminooksidaze	Diuretici, Blokatari Ca^{2+} kanala, Propranolol, Prazosin	Pojačano hipotenzivno dejstvo
Ketamin	Metamizol	Smanjen efekt ketamina zbog indukcije metabolizma
Ketamin	Cetirizin	Povećan depresivni efekt na centralni nervni sistem (vrtoglavica, pospanost, poremećaj motorne kordinacije)
Ketamin	Amjodaron	Poremećaj srčanog ritma; Potreban je kardiorespiratorni monitoring tokom operacije
Ketamin	Morfin	Povećan rizik od depresivnog dejstva na centralni nervni sistem i/ili respiratorni sistem
Ketamin	Selegilin	Hiper ili hipotenzija; Dve nedelje pre hirurške intervencije i anestezije sa ketaminom obustaviti primenu MAO inhibitora
Kortikosteroidi	Aspirin, NSAIL	Povećan rizik od krvarenja i ulceracija u gastrointestinalnom traktu
Kortikosteroidi	Fluorohinoloni	Povećan rizik od rupture tetiva
Kortikosteroidi	Vigabatrin	Oštećenje vida (retinopatija)
Kortikosteroidi	Natalizumab, infliksimab	Povećan rizik od infekcija
Kortikosteroidi	Blokatori Ca^{2+} kanala	Smanjenje antihipertenzivnog dejstva blokatora Ca^{2+} kanala
Kortikosteroidi	Sartani	Smanjenje antihipertenzivnog dejstva sartana
Kortikosteroidi	Diuretici koji ne štede kalijum Amfotericin B	Povećan rizik od hipokalijemije; Suplementacija kalijumom može biti neophodna
Kortikosteroidi	Insulin i oralni hipoglikemici	Smanjen efekt hipoglikemika
Kortikosteroidi	Teofilin	Hipokalijemija i povećan rizik od toksičnosti teofilina (mučnina, povraćanje, glavobolja, poremećaj srčanog ritma); Pratiti koncentracije kalijuma i teofilina u krvi.
Kortikosteroidi	Makrolidni antibiotici (klaritromicin, eritromicin)	Povišene koncentracije kortikosteroida u plazmi i povećan farmakološki efekt kortikosteroida
Kortikosteroidi	Itrakonazol	Povišene koncentracije kortikosteroida u plazmi i povećan farmakološki efekt kortikosteroida
Kortikosteroidi	Ritonavir	Povišene koncentracije kortikosteroida u plazmi i povećan farmakološki efekt kortikosteroida

*Napomena: Posebno opasne interakcije su naglašene podebljanim slovima.

Literatura

1. Katzung B, Masters S, Trevor A. Basic and Clinical Pharmacology. McGraw Hill Medical. 12. izd., 2011.
2. Vučković S. Farmakoterapija bola. U: Klinička farmakologija, urednik M. Prostran. Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, 2012. str. 103-124.
3. Drug Interactions Checker https://www.drugs.com/drug_interactions.php
4. Hamilton K, Davis C, Falk J, Singer A, Bugden S. High risk use of OTC NSAIDs and ASA in family medicine: A retrospective chart review. Int J Risk Saf Med. 2015;27(4):191-199.
5. Dahl JB, Nielsen RV, Wetterslev J, Nikolajsen L, Hamunen K, Kontinen VK, et al. Scandinavian Postoperative Pain Alliance (ScaPAlli). Post-operative analgesic effects of paracetamol, NSAIDs, glucocorticoids, gabapentinoids and their combinations: a topical review. Acta Anaesthesiol Scand. 2014;58(10):1165-1181.
6. Ekstein D, Tirosh M, Eyal Y, Eyal S. Drug interactions involving antiepileptic drugs: assessment of the consistency among three drug compendia and FDA-approved labels. Epilepsy Behav. 2015;44:218-224.

NEFARMAKOLOŠKI NAČINI LEČENJA BOLA

25. POGLAVLJE

NEFARMAKOLOŠKE METODE U LEČENJU BOLA

Ljubica Konstantinović

U užem smislu nefarmakološkim metodama pripadaju komplementarne i alternativne metode (KAM).
Postoji veliki broj KAM metoda a za lečenje bola najvažnije su akupunktura, manuelna terapija i terapijske intervencije vežbi duha i tela (engl. *mind body interventions*)
Mehanizam delovanja je heterogen i polimodalan.
Njihova glavna prednost je bezbednost i mali broj neželjenih efekata kada se primenjuje od strane obučenih lekara.
Klinička primena je široko raspostranjenja uz nizak stepen preporuka što ukazuje na potrebu daljih kliničkih istraživanja.
Neophodna je individualna procena koristi.

Nefarmakološke metode (NFM) su nekoherentna grupa različitih terapijskih intervencija koje se u literaturi bez jasne podvojenosti upotrebljavaju za dve glavne grupe tretmana:

- svih tretmana bez lekova (hiruške, anestezioloških, psiholoških metode, fizikalni agensi, komplementarna medicina i herbalna terapija)
- ili usko vezano za komplementarne i alternativne metode

Komplementarne i alternativne metode

Komplementarne i alternativne metode (KAM) (1) lečenja su ***heterogena grupa metoda i postupaka*** u prevenciji, lečenju, dijagostičkoj proceni i rehabilitaciji koje imaju blagotvorno dejstvo na čovekovo zdravlje ili njegovo zdravstveno stanje i koji, u skladu sa važećom doktrinom, nisu obuhvaćeni metodama i postupcima konvencionalne medicine (2).

Postoji veliki broj KAM metoda, od kojih su neke zasnovane na posebnim sistemima shvatanja zdravlja i bolesti, a neke su zasnovane na principu delovanja.

Glavne metode KAM su:

1. Posebni sistemi (TKM -akupunktura, homeopatija, ajurveda, naturopatija)
2. "Mind body" Medicina uma i tela (joga, meditacija, "tai chi", hipnoza)
3. Herbalni preparati i suplementi (fitoterapija[3], apiterapija, aromaterapija)
4. Manipulativna terapija (hiropraksa, osteopatija)
5. Energetska medicina (reiki)

Statistički podaci pokazuju da je tokom jedne godine 60% populacije u USA bilo podvrgnuto nekoj od metoda KAM. Polovina tih slučajeva imalo je medicinski problem (bol u leđima, bol u vratu i anksiozno depresivna stanja) i 60% ispitanika smatralo je da je neophodno da se KAM metode dodaju njihovom konvencionalnom lečenju (1). Akupunktura i manipulacije su dve najćešće preporučivane komplementarne terapije (2). U Britaniji akupunktura se primenjuje u 34% primarnih zdravstvenih centara, 37% bolnica i 84% centara za bol. Efekti primene kod bolnih stanja su pokazale na velikom broju pacijenata superioronost u odnosu na veliki broj fizikalnih agenasa i grupu pacijenata bez tretmana (3, 4).

Nažalost selekcija metoda uglavnom nije zasnovana na poznatom mehanizmu delovanja, a dve trećine pacijenata koji koriste KAM metode su pacijenti sa težim kliničkim oblicima osnovnih oboljenja i često primenivane od strane nelicenciranih praktičara. Glavni faktori u selekciji metoda su verovanje pacijenata u holističke pristupe i verovanje da su KAM metode neškodljive i "prirodne", kao i nezadovoljstvo pacijenata rezultatima lečenja konvencionalnom medicinom i neizvesnim ishodom lečenja. Kako bi se obezbedila bezbednost pacijenata u korišćenju KAM metoda u mnogim zemljama su zakonom regulisane metode i licence za obavljanje prakse. Najčešći model primene KAM je primena konvencionalne medicine uz selektivnu primenu metoda prema dokazima i od starne obučenih zdravstvenih radnika, pre svega lekara.

I pored velikog broja kliničkih studija sa povoljnim efektima preporuke su nekonzistentne i niskog stepena. Velika prepreka u dokazivanju kliničke

1 Termin koji je u upotrebi je i tradicionalna medicina
2 Po važećim zakonima i pravilniku za obavljanje metoda KAM potrebna je dozvola Ministarstva zdravlja RS.
3 Obavezno prethodno informisanja o preparatu (online komptetentni izvori informacija, za pacijente MedlinePLus)

efikasnosti je teško diferenciranje placebo efekta, obzirom na način aplikacije većine KAM metoda (5). Placebo efekat[4] je psihobiološki fenomen koji podrazumeva smanjenje ili otklanjanje simptoma nastalih kao posledica pacijentovog doživljaja terapijske intervencije, a ne delovanjem metode lečenja. Placebo efekat je rezultat neurobioloških procesa koji moduliraju integrisanje nocioceptivnih signala u CNS-u, on je poželjan, ali je preporučljivo da se proceni njegov efekat pri primeni određene terapije. Prihvatljivo je da placebo efekat pri primeni bilo koje metode pa i KAM metode bude do 30%. Helsinška deklaracija o pravima čoveka posebnu pažnju posvećuje etičnosti i stepenu prihvatljivosti primene placeba u kliničkoj praksi.

Slika 25.1. Akupunktura kod bola u vratu

Slika 25.2. Akupunktura kod lumbalnog bola

Akupunktura i srodne tehnike

Nažalost, preovlađuju dva međusobna oprečna mišljenja o primeni akupunkture. Prvo je fascinacija tradicionalnom medicinom i "beg" od savremene medicine, a drugo je potpuna negacija. Potreba za racionalnim pristupom je sve veća kako je metoda prisutnija u praksi.

Koreni akupunkture su u dalekoj istoriji Kine. Krajem 19 veka Soulier de Morant je primenjivao akupunkturu u Francuskoj, a Osler je pominje u knjizi Principi i medicinska praksa 1912god. Veći interes za ovu tehniku nastupio je početkom sedamdesetih godina, kada nastaje veći broj bazičnih i kliničkih istraživanja. SZO je 1979 publikovala tzv. Banermanovu listu sa indikacijama za primenu akupunkture u kliničkoj praksi od strane edukovanih lekara. Američki Nacionalni institut za zdravlje i Britanski nacionalni institut za akupunkturu je 2002 godine, na osnovu analize stotine kliničkih studija dao preporuke za primenu akupunkture koje su obuhvatile postoperativni bol i mučnina, mučninu posle hemoterapije, glavobolje, karpal tunnel sindrom i kao pomoćnu metodu u rehabilitaciji hemiplegija, koja je u neposredno kratkom periodu nakon preporuka potvrđena pozitivnim kliničkim efektima (6).

Akupunktura je deskriptivni naziv metode ubadanja specijalnih iglica u određene tačke na površini tela nazvanih *akupunkturnim tačkama, kojom se ostvaruju određeni klinički efekti u prvom redu analgezija* (slika 25.1 i 25.2). Akupunkturne tačke su zapravo polja na površini kože koja se drugačije nazivaju refleksogenim zonama ili biološki aktivnim tačkama. Razlikuju od neposredne okoline po nekoliko osobina: manjim otporom, većim kapacitetom, gušće raspoređenim nervnim i limfnim formiranim elementima i ćelija sa bogatijem prisustvom gap junction i drugim oblicima neposrednog prenosa.

Tradicionalna teorija

Tokom duge istorije primene akupunktura je trpela promene pod uticajem različitih kultura, ali je bazična osnova ostala ista i deo je opšte filozofije (konfučionizam, taoizam i budizam). Glavni sadržaj filozofije tradicionalnog koncepta (TC) je da su sve stvari u prirodi sačinjene od energije (Qi), a da komuniciraju međusobno u Jin Jang relacijama i relacijama pet elemenata, kojima se bliže određuje priroda materijalnog i funkcionalnog statusa pojava (pojavnih oblika Qi). U svojoj suštini koncept TC je abstraktno učenje o celini, njenim delovima i međusobnim vezama. Najpoznatija relacija je Jin Jang relacija koja se sasvim pogrešno opisuje kao dva opozitna pojma od kojih je jedan aktivan a drugi pasivan, označavajući tako njihovu glavnu karakteristiku, iako se zapravo radi o stalnom i dinamičnom odnosu između materije i njenih pojavnih oblika (7).

Glavna ideja tradicionalne teorije na polju fiziologije ima dva bazična koncepta:

1. Koncept ogranizma kao celine, koji ima dva aspekta: **aspekt celine unutar samog sebe**, odnosno organizam se sastoji iz međusobno blisko povezanih delova, a osnov komunikacije je sistem kanala i kolaterala na kojima se nalaze akupunkturne tačke a koje zapravo reflektuju Qi organa. Ima 409 tačaka u 14 kanala 12 regularnih i 2 ekstrakanala. Area tačke nije jasno defiunisana, to je prostor oko tačke veličine 25 mm x 2,5mm u dubini od 2,5 do 65mm ; **aspekt celine sa okolinom-prirodom**, odnosno svaka promena u okolini-prirodi ima svoje fiziološke ili patofiziološke konsekvence na organizam.

4 Eefekat suprotan placebu je nocebo efekat. U slučaju placebo analgezije aktiviran je endogeni opioidni sistem, dok je u slučaju noceba aktiviran sistem holecistokinin-a uz smanjenje dopaminske neurotransmisije

2. Koncept dijagnostike: određenim metodama pregleda skupljaju se informacije o patološkim događajima, a njihovom analizom (konsekvenca abstraktnih relacija) utvrđuje se u svetlu tradicionalne teorije (patofiziologije) sindrom odnosno energetski poremećaj, na koga se utiče punktiranjem određenih tačaka.

Abstraktni koncept tradicionalne medicine i akupunkture je unutar filozofskog okvira taoizma, i na sadašnjem stepenu interpolacije u stručnu i naučnu medicinu ne može se mehanički primeniti. Stoga se u komplementarnoj primeni akupunkture sledi tradicionalna teorija na nivou dijagnostičke procene energetskog poremećaja i odabira tačaka (8).

Multipli modeli fizioloških efekata koji uključuju citokine, hormone, imunu reakciju, elektromagnetne efekte i efekte na somatski i autonomni nervni sistem su razmatrani ali bez jasnih zaključaka. Transdukcija akupunkturnog postupka u biološki relevantan signal je uslovljena reakcija višestrukim somatosenzornim polimodalnim stimulacijama za koje se smatra da nastaju kontrakcijom mišića što dovodi do nadražaja mehanoreceptora (preko A delta i C vlakana), a ne primarno noksičnim delovanjem. Konsekventno, nastaju segmentne modulacije somatosenzornih i vegetativnih refleksa u čemu određena uloga pripada i endogenim opijatima. Ima radova koji ukazuju da dolazi i do promena na nivou genetske ekspresije za pojedine neurotransmitere pre svega za preprodinorfin. Pokazane su fiziološke rekacije na akupunkturnu stimulaciju u vidu promena u signalima nad vizuelnom korom mozga kod stimulacije udaljene tačke za koju se smatra da utiče na vizuelne sposobnosti (fNMR). Takođe su prikazane promene u talamusu, hipotalamusu i drugim subkortikalnim strukturama, bez jasnih implikacija na mehanizme delovanja i kliničku primenu (9,10).

Mehanizam kojim se tumači analgetski efekat je povećanje endogenih opioida na spinalnom i suprapspinalnom nivou (11), a efekat se može suprimirati prethodnim davanjem naloksona (12).

Prednostima metode smatraju se jednostavnost postupka, ekonomičnost i mali broj neželjenih dejstava i kontraindikacija u koje praktično spada samo "strah od igle". Neželjena dejstva odnose se na komplikacije kod punktiranja u vidu loma igle ili pojave krvarenja i na mogućnost infekcije o čemu se mora posebno voditi računa. Igle za jednokratnu upotrebu ili sterilizacija individulanih kompleta je metoda izbora.

Terapijski principi akupunkturnog tretmana u lečenju bolnih stanja su isti kao principi stimulacije senzornih receptora: princip trigger-a kod miofascijalnog bola, princip segmentne stimulacije refleksogenih tačaka kod nocioceptivnog bola, princip prvog susednog segmenta van hiperalgezične zone kod neuropatskog bola, princip anestezije i sedacije kod akutnih bolova. Primenjuje se 2-5 tretmana nedeljno u sesijama od 10-15 tretmana, pojedinačnog trajanja do 30min

Najvažnija indikacija za primenu akupunkture su bolna stanja. Kontraindikacije za prmenu akupunkture su stanja ekstremne uzbuđenosti, akutno pijanstvo, terapija velikim dozama kortikosteroida i psihotropnim lekovima, uz veliki oprez u primeni kod trudnica i dece.

Srodne tehnike akupunkturi su transkutana električna nervna stimulacija (TENS), perkutana električna nervna stimulacija (PENS) i laseropunktura.

Manuelna terapija

Sve tehnike manuelne terapije su pasivni modaliteti bez aktivnog učešća pacijenta. U manuelnu terapiju spadaju manipulacija i mobilizacija. U manuelnu terapiju se takođe mogu ubrojati masaža i trakcija. Pozitivni klinički efeti zabeleženi su kod spinalnih bolova u različitim fazama oštećenja (13). **Manipulacija** je rukom učinjeni trzajni pokret velike brzine i male amplitude na zglobove odmah nakon pasivnog pokretanja. **Mobilizacija** je primena manuelne sile na zglobove tokom pasivnog obima pokreta u zglobu.

Masaža je manipulacija mekim tkivima upotrebom ruke terapeuta, ili uz pomoć mehaničkih naprava ili vode, odnosno kombinacije vode i vazduha. Lokalne biomehaničke promene izazvane masažom utiču na lokalni protok krvi i oksigenaciju, na pokretanje limfe, na poboljšanje mišične fleksibilnosti i adhezija vezivnog tkiva, što može dovesti do smanjivanja bola ukoliko su izazvane ovim promenama. Drugi mehanizmi analgetskog efekta uključuju nadražaj mehanoreceptora i spinalnu kompeticiju sa nocio impulsima (kontrola ulaza) kao i mehanizmi opšte relaksacije (14). U kliničkoj praksi su prisutne mnoge tehnike takozvane klasične masaže koje se zasnivaju na pokretima glađenja, gnječenja, lupkanja i sličnim pokretima. Kao podtipovi klasične masaže poznate su akupresura (šijacu masaža) i neuromišićna (engl. *trigger point*) masaža. Masaža je uopšteno govoreći bezbedna metoda, ali je kontra indikovana za primenu kod postojanja flebotromboze, krvarenja ili sklonosti ka krvarenju i kod postojanja patoloških promena na kostima kao što su frakture, tumori ili teška osteoporoza.

I pored široke rasprostranjenosti ovih metoda njihova primena nije utemeljena na jasnim dokazima o efikasnosti. Pretpostavka je da se analgetsko

dejstvo može ostvariti putem kontrole ulazne kapije kroz nadražaj mehano receptora. Takođe, interakcija terapeut – pacijent, može imati uticaj na efekat terapije (15).

Vežbe poboljšanja funkcije duha i tela

Vežbi poboljšanja funkcije duha i tela (engl. *Mind body interventions*) "Mind body" intervencije su heterogena grupa intervencija koja je upravljena ka promeni mentalnog ili emocionalnog stanja pacijenta ili koristi voljno kontrolisan pokret uz usmerenu pažnju i time izazove defokusiranje i relaksaciju. Primena u lečenju lumbalnog bola dala je pozitivne klinike efekte (16).

LITERATURA

1. Barnes PM, Powell-Griner E, McFann K, Nahin RL. Complementary and alternative medicine use among adults: United States, 2002. Adv Data. 2004;343:1-19.
2. Ernst E. Musculoskeletal conditions and complementary/alternative medicine. Best Pract Res Clin Rheumatol 2004; 18:539–556.
3. Vickers AJ, Cronin AM, Maschino AC, et al. Acupuncture for chronic pain: individual patient data meta-analysis. Arch Intern Med 2012;172:1444-53.
4. Furlan AD. A systematic review and meta-analysis of efficacy, cost-effectiveness, and safety of selected complementary and alternative medicine for neck and low-back pain Evid Based Complement Alternat Med. 2012;2012:953139
5. Madsen MV, Gotzsche PC, Hróbjartsson A. Acupuncture treatment for pain:systematic review of randomised clinical trials with acupuncture, placebo acupuncture, and no acupuncture groups. BMJ. 2009;338:a3115.
6. Birch S, Hesselink JK, Jonkman FA, Hekker TA, Bos A. Clinical research on acupuncture. Part 1. What have reviews of the efficacy and safety of acupuncture told us so far? J Altern Complement Med. 2004;10:468-80.
7. Huai, L, Broffman, M, Pei, S. A Comprehensive Textbook. China Acupuncture and Moxibustion Supplies, Taiwan 1976.
8. Kaptchuk TJ. Acupuncture: theory, efficacy, and practice. Ann Intern Med 2002; 136:374–83.
9. Napadow V, Kettner N, Liu J, Li M, Kwong K,Vangel M, et al. Hypothalamus and amygdala response to acupuncture stimuli in carpal tunnel syndrome. Pain 2007; 130: 254-266.
10. Shen J. Research on the neurophysiological mechanisms of acupuncture: review of selected studies and methodological issues. J Altern Complement Med. 2001;7 Suppl 1:S121-7.
11. Ulett GA, Han S, Han JS. Electroacupuncture: mechanisms and clinical application. Biol Psychiatry. 1998;44:129-38.
12. Pomeranz B, Chiu D. Naloxone blockade of acupuncture analgesia: endorphin implicated. Life Sci. 1976;19:1757-62.
13. Paige NM, Miake-Lye IM, Booth MS, Beroes JM, Mardian AS, Dougherty P,et all. Association of Spinal Manipulative Therapy With Clinical Benefit and Harm for Acute Low Back Pain: Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2017;317:1451-1460.
14. Wright A, Sluka KA. Nonpharmacological treatments for musculoskeletal pain. Clin J Pain. 2001;17:33-46.
15. Sluka KA. Mechanisms and management of pain for physical therapist, IASP Press, 2009.
16. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2017;166:514-530.

26. POGLAVLJE

FIZIKALNA TERAPIJA I REHABILITACIJA U LEČENJU BOLA

Ljubica Konstantinović, Dejan Nešić, Aleksandra Vidaković

Fizikalni agensi i kineziterapija su široko rasprostranjenje metode u lečenju bolnih sindroma, kao deo multimodalnog i/ili multidiscplinarnog tretmana bola.
Mogu da deluju polimodalno na svim etapama obrade bolnih signala.
Njihova glavna prednost je bezbednost i mali broj neželjenih efekata.
Klinička primena uz nizak stepen preporuka ukazuje na potrebu daljih kliničkih istraživanja.

Uvod

Terapija bola je deo kompleksnih multimodalnih i/ili multidiciplinarnih terapijskih programa velikog broja kliničkih bolnih sindroma, koji obuhvataju medikamentoznu terapiju, metode fizikalne medicine i rehabilitacje (FMR) i edukaciju bolesnika. Kako je bol simptom mnogobrojnih mišićno skeletnih i neuroloških fizijatrijskih sindroma, terapija bola je sastavni deo rehabilitacionog programa. Rehabilitacioni terapijski programi su zasnovani na poznavanju procesa oštećenja i regeneracije što zahteva stalnu funkcionalnu procenu i prilagođavanje postupaka fazi oporavka. Glavna prednost FMR metoda je visoka bezbednost i mali broj kontraindikacija.

Metode

Metode fizikalne medicine i rehabilitacije (FMR) su fizikalni agensi, vežbe i radno okupaciona terapija, ortoze i balneoklimato-terapijske metode[5].

Metode FMR mogu da ostvare analgetsko delovanje putem više mehanizama (1):

1. Kontrola bola putem uticaja na kutane senzorne receptore:
   a. Smanjenje aktivnosti nocioceptivnih vlakana (krioterapija, laser male snage, terapijski ultrazvuk, elektroterapija)
   b. Povećanje transmisije kroz Aβ sistem dovodi do stimulacije supstancije gelatinoza koja zatim inhibira prenos iz nocioceptivnih puteva u zadnjim rogovima kičmene moždine-teorija kontrole ulaza[6] (masaža, TENS, laser male snage)
   c. Povećanje u Aα i Aβ preko enkefalina dovodi do blokade prenosa iz nocioseptivnih puteva (TENS, toplota, vežbe)
   d. Prolongirano povećanja aktivnosti i Aδ i C vlaknima posredno preko centralnog nervnog sistema dovodi do pojačane aktivnosti enkefalina u zadnjim rogovoima kičmene moždine i do pojačane aktivnosti centralnih modulatora bola (TENS, laser male snage).
2. Kontrola bola putem redukcije otoka i inflamacije (galvanska struja, laser male snage, magneto terapija, krioterapija)
3. Kontrola bola putem nehiruške dekompresije (trakcija, vežbe)
4. Kontrola bola putem poboljšanja mikrocirkulacije (laser male snage, toplota i elektro terapija)

Posebni analgetski potencijal imaju krioterapija, tople procedure, terapijski ultrazvuk, različiti oblici elektro terapije, transkutana električna neuralna stimulacija (TENS), laser male snage, hidroterapija, masaža i vežbe (2).

Fizikalni Agensi

Fizikalna medicina primenjuje mnoge oblike fizičke energije, kako one koje srećemo u prirodi (svetlost, toplota, svojstva vode), tako i potpuno arteficijalne, kao što je laser.

a) Termo terapija

Termoterapija je zbirni naziv za primenu toplote i hladnoće u terapijske svrhe. Fiziolški pojmovi toplote i hladnoće označavaju subjektivni osećaj osobe odnosno odstupanje od indiferentne zone koja za vazduh iznosi 29-34 °C.

Krioterapija je terapijska procedure pri kojoj se od tela odvodi toplota i to primenom leda ili vode čija je temperatura blizu tačke mržnjenja (0-4 °C). Može se primeniti u obliku krio masaže, krio pakovanja ili krio kinetičkih procedura koje podrazumevaju pri-

5 Balneoklimatološki faktori zbog sinegističkog efekta više terapijskih faktora mogu da imaju analgetski efekat, ali su mehanizmi delovanja i terapijski efekti slabo istraženi.
6 Engl. gate control theory

menu u hladnoj vrtložnoj lokalnoj kupki. Pad lokalne temperature dovodi do usporavanja bioloških procesa, vazokonstrikcije i inhibicije nervne razdražljivosti. To na više načina može smanjiti bol, pre svega u akutnim oštećenjima, jer se primenom hlađenja može smanjiti otok, krvarenje, inflamacija, a direktnim uticajem na ekscitabilne strukture i nociocepcija i spazam mišića (3,4). Trajanje krioterapijske procedure je od nekoliko sekundi da maksimalno 30 minuta.

Kontraindikacije za primenu krioterapije su oboljenja perifernih krvnih sudova, preosetljivost na hladnoću, prethodne promrzline na mestu aplikacije i oštećen senzibilitet.

Toplotne procedure mogu biti primenjene direktno kao konduktivni materijali (zagrejani materijali velikog toplotnog kapaciteta), kao radijaciona (infra crveno zračenje) i konduktivna zagrevanja (terapijski ultrazvuk i elektro terapija). Toplota dovodi do povećanja lokalnog metabolizma za 13% za svaki stepen povećanja temperature, što je čini nepoželjnom u akutnim oštećenjima. Pri primeni toplote dolazi do vazodilatacije i povećanja elastičnosti kolagena. Toplota može da ostvari analgetski efekat kroz relaksirajući spazmolitični efekat jer smanjuje ekscitablinost mišićnog vretena a povećava nadražljivost Goldžijevog tetivnog aparata što uz promenu elastičnosti kolagena može da bude korisno u stanjima gde je spazam mišića uzrok bola. Analgetski efekat takođe može da se objasni teorijom kontrole ulaza jer se aferentni termalni nadražaji prenose bržim senzornim putevima te tako u zadnjim rogovima kičmene moždine zatvaraju ulaz za sporiji prenos nocioceptivnih nadražaja. To je zapravo jedino prihvatljivo objašnjenje za analgetsko delovanje konduktivne i radijacione toplote koja ne penetrira dublje od 1 cm (4-6).

Kontraindikacije za primenu toplotnih procedura su lokalne infekcije, upale i poremećaji cirkulacije.

b) Elektro terapija

U elektro terapiji se koriste jednosmerna struja (konstantna i impulsna), naizmenična struja (nisko, srednje i visoko frekventna) kratki talasi i mikro talasi. Najviše se u modulaciji bola koriste transkutana elektroneuralna stimulacija[7] i interferentne struje, a ređe galvanska struja, i dijadinamske struje.

Galvanska struja

Galvanska struja je jednosmerna struja konstantne jačine. U terapijske svrhe se koristi struja male jačine od 0 do 100 mikro ampera. Galvanska struja deluje na naelektrisane čestice u ljudskom organizmu izazivanjem kretanja pozitivnih jona (katjoni) ka katodi (negativna elektroda) a negativnih jona (anjoni) ka anodi (pozitivna elektroda) što dovodi do smanjenja ekscitabilnosti u tkivima ispod anode i povećanja ekscitabilnosti u tkivima ispod katode. Za maksimalni efekat analgezije važno je postavljanje elektroda koje može biti poprečno i uzdužno tako da obuhvati mesto bola. Osim smanjenja nadražljivosti galvanska struja ima i druge efekte koji mogu doprineti analgetskom efektu poput antiedematoznog i spazmolitičkog efekta (6).

Galvanskom strujom se mogu unositi i lekovi u jonskom obliku kroz nepovređenu kožu (jontoforeza ili elektroforeza lekova) poput antireumatika, glukokortikoida i lokalnih anestetika (u 1-2 % rastvoru sa elektrode istog naelektrisanja)

Dijadinamske struje

Dijadinamičke struje **s**u nisko frekventne, impulsne, jednosmerne sinusoidne struje frekvence 50-100 hz. Koriste se u nekoliko modulacija različitih po obliku, amplitudi i frekvenci električnog impulsa. Kombinovanjem različitih modulacija postiže se analgetski, antiedematozni, vazodilatatorni i simpatokolitičkii efekat.

Interferentne struje

Interferentne struje su naizmenične sinusoidalne struje frekvence oko 4000 Hz kod kojih se ukrštanjem 2 električna kola u dubini tkiva dobijaju struje niske frekvence slične dijadinamskim strujama. Glavni efekti interferentnih struja su analgezija (izražena u opsegu od 0-100 Hz), vazodilatacija (1-200 Hz), antiinflamatorni i antiedematozni efekat (1-100 Hz) i poboljšanje regenerativnih sposobnosti tkova (10-20 Hz). Mogu da izazovu mišićnu kontrakciju (20-50 Hz). Efekti se ispoljavaju u zoni geometrijskog poklapanja ukrštenih polja, što treba imati u vidu prilikom postavljanja elektroda (7).

c) Ultrazvuk

Terapija ultrazvukom (UZ) podrazumeva primenu zvuka iz opsega ultrazvučnih talasa, odnosno zvučnih talasa frekvence iznad čujnosti ljudskog uha (od 16Khz – 20 KHz). Ultrazvuk je oblik mehaničke energije koja se prenosi česticama materije kretanjem molekula u smeru talasa. U polju širenja ultrazvučnog talasa nastaju zone kompresije i dekompresije koje se menjaju u ritmu dolazne frekvence oscilacija. Zbog različitog akustičkog otpora tkiva može da dođe do stvaranja stojećih talasa, toplih tačaka, kada zbog većeg otpora tkiva dolazi do refleksije i spajanja sa nadolazećim talasom. Ultrazvučna terapija ima termički i netermičke biološke efekte. Termički efekat zavisi od vrste tkiva, stepena vasku-

7 Opisana u posebnom podpoglavlju

larizacije i trajanja zagrevanja. Netermički efekti[8] su kavitacije, akustično mikro strujanje, stojeći talasi i mikro masaža.

Ultrazvuk ima kratkotrajni analgetski efekat, za koga se prepostavlja da je posledica terapijskih efekata UZ. Terapijski efekti ultrazvuka su vazodilatacija, poboljšanje mikro cirkulacije sa ubrzanjem lokalnog metabolizma i povećanom resorpcijom metabolita i patoloških produkata kao i spazmolitički i fibrinolitički efekat, ali i zbog mehanizama sličnih superficijalnom delovanju (dubinsko zagevanje). Sličnog delovanja su i elektroterapijske procedure visoke frekvence i kratki i mikrotalasi (5, 8).

Kontraindikacije za primenu ultrazvuka su akutne infekcije i akutne povrede kao i primena u predelu srca, gonada, mozga, kičmene moždine i u zonama rasta kod dece.

Terapija udarnim talasima

Poseban oblik ultrazvučne terapije je terapija udarnim talasima. Terapija udarnim talasima (engl. *extracorporeal shock wave therapy-ESWT*) primenjuje se u lečenju kalcifikantnih i ostalih tendinopatija[9] i dovodi do minimalne redukcije bola, nejasnog mehanizma delovanja (9). Teorija fascijalne manipulacije zasniva se na alteraciji fibroznog tkiva koje stvara tenziju u mekim tkivima i dovodi do aktivacije nocioceptora i pojave odraženog bola. Kod primene ESWT dolazi do redukcije tenzije u fasciji kod plantarog facitisa (10).

d) Laser terapija

Laser je akronim od engleskog naziva za pojačanje svetlosti putem stimulisane emisije zračenja (*engl. Light Amplified by Stimulated Emition of Radiation*). U FMR se koriste uglavnom laseri male snage (*engl Low Power Laser – LPL, 10 do 500 mW*) i od nedavno laseri velike snage (*engl High Power Laser – HPL, 500 do 15000 mW*). Laser male snage podrazumeva primenu stimulisanih svetlosnih zraka iz crvenog i infra crvenog opsega talasne dužine od 600 do 1000 nano metara. Suštinu fotobioloških efekata čini apsorpcija svetlosne energije od strane fotoreceptora u koje spadaju važne molekule ćelijskog metabolizma. Efekat zračenja zavisi od karakteristika zračenja (talasna dužina, frekvenca i energija) i od osobina tkiva (stanje prokrvljenosti i prisustvo pigmenta). Glavni mehanizam delovanja lasera su promene aktivnosti celularnih fotoreceptora u mitohondrijama (citohrom C oksidaza) i membranskim kanalima za kalcijum što dovodi do porasta ATP-a i intracelularne koncentracije kalcijumovih jona i konsekutivnih membranskih i metaboličkih promena.

Slika 26.1. Laser kod cervikalnog bola

Slika 26.2. Laser kod teniskog lakta

Glavni efekti lasera su stimulativni efekat, antiinflamatorni i analgetski efekat (11) Pretpostavka je da se klinički analgetski efekat ostvaruje promenama u ekscitabilnosti neuralnih membrana, antiiflamatornim efektom i promenom celularne metaboličke aktivnosti koje dovode do porasta nespecifične otpornosti na depolarizaciju. Neki podaci ukazuju i da se laserom moze izazvati formiranje citoplazmatskih vezikula[10], sličnih kao kod primene anestetika koje dovode do tranzitornog konduktivnog bloka u spovođenju nervnih impulsa (12). Za postizanje maksimalnog analgetskog efekta od velike je važnosti kod primena lasera male snage izbor talasne dužine, frekvence, doze i mesta aplikacije (slika 26.1 i 26.2). Na osnovu velikog broja kliničkih studija, preporuka za ukupnu dnevnu dozu za lasere sa izvorom zračenja iz crvenog spektra je 25 džula (J), a 10 J za infracrveni izvor zračenja.

Indikacija za primena lasera male snage su bolni sindromi u oblasti reumatologije, ortopedije i neurologije i zapaljenska i degenerativna oboljenja kičmenog stuba, zglobova i mekih tkiva. Kontraindikacije za primenu lasera male snage su primena u zoni epifiznog rasta, predeo očiju i štitne žlezde, kao i u predelu abdomena u trudnica, hemoragični sindromi, maligna obolenja, epilepsija. Laseri visoke snage su novijeg datuma i nema dovoljno podataka u literaturi za definisanje jasnih terapijskih preporuka. Karakteriše ih udruženost više izvora laserske svetlosti, kraće vreme aplikacije i pojava termičkog efekta koja zahteva modifikaciju tehnike aplikacije.

8 Kavitacije su mikro šupljine koje nastaju pri prolasku UZ kroz tečnost u kojoj ima gasova; zavisno od pritiska koji se stvara u tkivima, mogu biti stabilne i nestabilne; stabilne vibriraju i vrše podražaj lokalnih ćelija, dok nestabilne kolabiraju razarajući okolno tkivo. Akustičko mikro strujanje u tkivima dovodi do promene jonske ravnoteže. Na mestima stojećih talasa može doći do oštećenja tkiva. Mikro masaža je efekat koji se dobija zbog smene zona kompresija i dekompresija u tkivu.

9 Podaci potiču iz kliničkih istraživanja na ramenu, lateralnom kondilu lakta, Ahilovoj i patelarnoj tetivi.

10 Efekat se pripisuje inhibitornim efektima lasera

Transkutana električna nervna stimulacija

Transkutana električna nervna stimulacija je terapijski postupak primene pravouglih impulsa niske voltaže različitog trajanja, broja ponavljanja (frekvencije) i intenziteta. TENS je jedna od najčešće korišćenih analgetskih metoda u fizikalnoj terapiji (5,6).

U odnosu na parametre stimulacije razlikuje se više tipova TENS terapija. Najpoznatije su visoko frekventni ili standardni (konvencionalni) TENS i nisko frekventni akupunkturi sličan AL-TENS (engl Acupuncture-like TENS).

Mehanizam analgetskog delovanja visoko frekventnog TENS-a ostvaruje se putem uticaja na kutane senzorne receptore. Povećanje transmisije kroz Aβ sistem, koji ima niži prag nadražaja i veću brzinu provođenja, dovodi do zatvaranja ulaza iz nociogenih puteva u zadnjim rogovima kičmene moždine

Najvažnije karakteristike ova dva tipa TENS terapije date su u tabeli 26.1.

Tabela 26.1: ***Karakteristike tipova TENS terapije***

Terapija	Impuls			Vreme aplikacije i efekat	Mehanizam analgetskog delovanja
	Frekvenca (Hz)	Trajanje (μsec)	Intenzitet (mA)		
Visoko frekventni TENS	80-200	30-200	10-40	Aplikacija: 30 min do nekoliko sati Efekat: Nastaje za 30 minuta, traje 2 sata	Stimulacija Aβ (kontrola ulaza)
Nisko frekventni AL-TENS*	1-20 tipično 1-5	200-500	50-100	Aplikacija: 30 do 45 minuta Efekat: Nastaje za 2 sata, traje 6-18 sati	Supraspinalni mehanizam preko Aδ i C vlakana

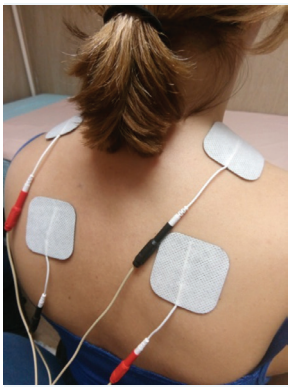
*AL-TENS može da bude neprijatan za pacijenta pa se kombinuje sa salvama visoko frekventnih izbijanja

Mehanizam delovanja nisko frekventnog TENS-a ostvaruje se putem aktivacije opioidnog sistema. Povećanje aktivnosti u Aδ i C vlaknima, posebno prolongiranog trajanja dovodi do oslobađanja centralnih modulatora bola β endorfina i dinorfina koji svojim delovanjem u CNS i kičmenoj moždini dovode do analgezije (13).

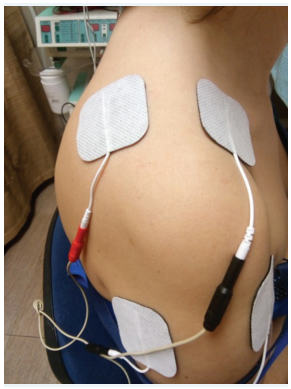
Kao i za većinu aparaturnih tehnika važan aspekt delovanja su očekivanja i verovanje pacijenata (engl. *Belief to relieve*) te se iz tog razloga u kliničkim istraživanjima porede rezultate sa placebo procedurom. TENS je jednostavna i neinvazivna metoda analgezije.

Postoji niz uređaja malih dimenzija sa sopstvenim napajanjem koji se mogu koristiti i u kućnim uslovima. Elektrode su izrađene od silikonske gume i mogu biti različitog oblika i veličine. Od velike važnosti je da elektrode ostvare potpuni kontakt sa površinom tela, što se postiže dodatnom upotrebom gela, fiksacijom ili lepljenjem. Elektrode se najčešće postavljaju na mesto najjačeg bola, ali mogu biti postavljene i unutar dermatoma zahvaćenog segmenta, ali i uzduž živca, na akupunkturnim tačkama, na kontralateralni homologni segment ili ekstra segmentalno. Tokom aplikacije selektuju se tip TENS-a i intenzitet stimulacije. Kod oba tipa TENS-a dozira se na osnovu subjektivnog osećaja pacijenta do prijatnog osećaja mravinjanja kod visokofrekventnog TENS-a ili do prijatnog osećaja lupkanja (tapkanja, engl.*tapping*), kod niskofrekventnog TENS-a.

Indikacije za TENS terapiju su sve vrste bolova (slika 26.3 i 26.4). Kontraindikacije su poremećaji rada srca, srčani elektrostimulator, epilepsija, oštećenja kože kao i primena na područje abdomena i krsta i trudnica, primena na karotidnom sinusu, očima i sluznicama. I pored široke kliničke primene i velikog broja kliničkih studija sa povoljnim efektima, počevši od od 1990 (14), ne postoje jasne preporuke za primenu TENS-a. Rezultati meta analiza nisu pokazale jasnu efikasnost TENS-a u bolnim sindromima, ali se smatra da je to posledica neujednačenosti studija u pogledu izbora bolesnika i parametara TENS-a.



Slika 26.3. TENS kod bola u vratu



Slika 26.4. TENS kod bola u vratu

Kineziterapija (vežbe)

Kineziterapija je primena pokreta u cilju lečenja i prevencije bolesti usklađenog sa terapijskim zahtevima i pacijentom u celini.

Efekti vežbanja su mnogobrojni i mogu da budu lokalnog ili opšteg karaktera.

Lokalni efekti vežbanja su povećanje obima pokreta, jačanje muskulature i poboljšanje koordinacije.

Opšti efekti vežbanja su: poboljšanje aerobne sposobnosti, metabolički efekti (poboljšana tolerancija šećera, povećanje HDL frakcije lipoproteina, smanjenje triglicerida, podrška potrošnji kalorija), redukcija rizika od nastanka šećerne bolesti, visokog krvnog pritiska, moždanog udara, redukuje rizik od srčane smrti, pojave kancera kolona, pomaže u izgradnji i održavanju koštane mase, mišića i zglobova, dovodi do redukcija padova, redukcije anksioznosti i smanjenje depresivnosti (15). Propisivanje vežbi zahteva tačnu dijagnozu, posebno patoanatomsku/biomehaničku dijagnozu, poznavanje načina delovanja propisane vežbe, tačnu preskripciju vežbe u pogledu početnog položaja, trajanja, intenziteta i broja ponavljanja, kao i poznavanja nuspojava i kontraindikacija (16). Niz vežbi koje su prilagođene određenim fazama bolesti ili povrede čini takozvane protokole vežbi. Vežbe su neizostavni deo kompleksnog rehabilitacionog plana u lečenju velikog broja mišićno-skeletnih bolnih sindroma, jer značajna uloga u patofiziološkom supstratu ovih sindroma su artrokinematski poremećaji, slabost mišića i posturalne promene (17).

Analgetski efekat vežbanja ostvaruje se polimodalnim delovanjem:

a. Dejstva na nivou nocioceptora: smanjenje artikularnog stresa (mobilizacije, vežbe istezanja i vežbe jačanja muskulature), restitucije anatomskih prostora i stabilnosti anatomskih položaja tokom aktivnosti;
b. Dejstva na nivou transdukcije: proprioceptivna interferencija sa bolnim signalima;
c. Dejstva na nivou modulacije: kod vežbanja zabeleženo je povećanje moždano neurotrofičkog faktora (engl. *Brain-derived neurotrophic factor*, BDNF),[11] koji igra veliku ulogu u mehanizmima centralne senzitizacije. Takođe dolazi do aktivacije endogenih opioida i endokanabinoida, uz održavanja balansa između ekscitatornih (glutamat) i inhibitornih neurotransmitera (GABA) (18).

Vežbama izazvan bol može se javiti tokom ili posle vežbanja kao posledica zamora, povrede ili fenomena centralne senzitizacije. Rizici kod vežbanja postoje zbog mišićno-skeltnih povreda i retkih ali ozbiljnih aritmija, infarkta miokarda i iznenadne srčane smrti. Zbog toga je neophodna procena kapaciteta za vežbanje pre propisivanja opštih odnosno aerobnih vežbi.

Kineziterapija je najvažnija metoda FMR u tretmanu bola u leđima vratu, OA bolu, fibromialgiji i drugim mišićnoskeletnim sindromima i može biti upravljena kao korekciji biomehnaičkog deficita ili kao fenomenima centralne senzibilizacije. Na žalost stepen učešća pacijenata i pridržavanje programima vežbi nakon završetka institucionalne faze rehabilitacije je veoma nizak (20-30%) i obavezuje nas na maksimalnu optimalizaciju medicinskog vežbanja i davanja preporuka za sportske i rekreativne aktivnosti.

Hidrokineziterapija

Kod primene kineziterapije u vodi povoljnim efektima doprinose mehanička svojstva vode i toplotni efekat u u zavisnosti od temperature vode.

Biološka povratna sprega (engl. Bio feedback)

Biološka povratna sprega je voljna svrsishodna kontrola neke funkcije organizma. Terapijska primena se izvodi uz pomoć instrumenata koji beleže fiziološke funkcije, te obučavanjem pacijenta da u povratnoj sprezi sa slikovitim ili slušnim prikazom te aktivnosti usvoji uspešno izvedene operacije. Metoda se primenjuje u lečenju bola u mišićno skeletnim bolnim sindromima, uglavnom za kontrolu mišićne napetosti. Kod EMG povratne sprege omogućen je slikovit i slušni prikaz mišićne kontrakcije a pacijent se obučava kako da modifikuje kontrakciju, tako što uspešno izvedene motorne naloge vezuje za određen vizuelni ili slušni obrazac.

Pozitivna klinička iskustva zabeležena kod primene ove metode zabeležena su kod bola u leđima, bola u vratu, oboljenjima temporomandibularnog zgloba i fibromialgije.

Ortoze

Ortoze su tehnička pomagala koja treba da omoguće položaj ili funkciju kod različitih tipova oštećenja lokomotornog aparata. Izbor ortoze određen je biomehanikom funkcionalnog deficita. Funkcija ortoze može biti imobilizacijska (korekcija položaja, stabilizacija), potporno rasteretna (potpora slabih mišića, kontrola ne fizioloških pokreta) i korektivna (korekcija deformiteta). U pomagala spadaju i pomagala za kretanje poput štapova, štaka i invalidskih kolica koja olakšajavu samozbrinjavanje i aktivnosti

11 Posebno izraženo na nivou hipokampusa

dnevnog života. Ortoze mogu biti deo kompleksnih rehabilitacionih programa kod pacijenata sa bolnim sindromima.

Hiperbarična oksigenacija

Hiperbarična oksigenacija (HBO) je terapija kiseonikom pod povišenim pritiskom sa povećanjem parcijalnog pritiska kiseonika u krvoj plazmi. Delovanja su višestruka smanjenje krvnog protoka bez tkivne hipoksije, snažan antiedematozni efekat, obnova i poboljšanje ćelijskih funkcija zavisnih od kiseonika, direktno bakteriostatsko i baktericidno delovanje na anaerobne mikroorganizme, podizanje nivoa antioksidativnih mehanizama, sa posledičnim samnjenjem intenziteta oksidativnog stresa. Indikacija za njenu primenu su akutna i hronična tkivna hipoksija. Sprečavanje ili ublažavanje hipoksije znači ublažavanje patološkog sleda tkivne povrede ishemijom.

Novi pristupi u rehabilitaciji bolnih stanja

Kod nekih pacijenata restitucija mišićne snage i perifene artrokinematike ne dovode do potpunog povlačenja prethodno uzrokovane senzomotorne reorganizacije, što se klinički manifestuje perzistencijom tegoba i funkcionalne nesposobnosti u odsustvu primarnog oštećenja. ***Smatra s da kod bolnih stanja sa centralnom senzitizacijom nastaje senzomotorna disocijacija usled izmenjenog senzornog priliva signala iz perifernih oštećenih regija, kao i izmenjenog senzornog priliva signala iz neuromatriksa bola koji dovode do reorganizaciju senzomotorne kore i kortikalne dezinhibicije posredovane oštećenjem GABA intrakortikalne inhibicije*** (19). Promene zahvataju sve kortikalne delove koje su uključene u obradu bolnih signala sa narušenom ravnotežom ekscitatornih i inhibitornih mehanizama uz patološku hiperaktivaciju od perifenrih nerava preko spinalnih neuronskih krugova do talamusa i talamokortiklanih veza. Senzomotorna reorganizacija ima upliv na motornu kontrolu i u uslovima psiholoških faktora kao što su strah ili katastrofični stavovi o ishodu, ozbiljno remete motornu kontrolu i uvode pacijenta u začarani krug. Takođe su zabeležena i preklapanja promena kod postojanja fenomena centralne senzitizacije sa mehanizmima disregulacije hipotalamusno hipofizne adrenalne osovine sa promenom neuroimunog i endokrinog odgovora. Patofiziološki i neurobiološki faktori koji determinišu da li će se neki patološki genotip eksprimirati ili ne i dalje su nepoznati.

Iako je patofiziologija nedovoljno objašnjena pokušaji terapije upravljeni ka ovim centralnim disfunkcijama daju povoljne kliničke rezultate.

Terapije koje mogu da dovedu do reverzije senzomotornih prezentacije i ostvaruju uticaj na HPA osovinu su različite tehnike redukcije stresa, tzv. (engl. *Mind body interventions*), vežbe, periferne senzorne i električne stimulacije (koje remete postojeći obrazac senzornog priliva iz perifernih tkiva, a nameću novi "neuropotpis" motorne aktivnosti bez bola), trankranijalna magnetna stimulacija, transkranijalna galvanizacija i kognitivno bihejvioralna terapija (20).

Transkranijalna magnetna stimulacija

Transkranijalna magnetna stimulacija (TMS) je primena kratkotrajnih snažnih magnetnih pulseva kroz strukturu poglavine koje izazivaju električne impulse u površinskim slojevima kore velikog mozga. Repetitivnom primenom TMS pulseva može

Tabela 26.2: Pregled delovanja terapijskih intervencija u FMR na procese nastanka bola

Proces	Terapijski mehanizam	Terapijske intervencije
Transdukcija	Redukcija oštećenja Smanjenje ekscitabilnosti nociorectora	Zaštitni položaji, vežbe koje redukuju artikularni stres i obnavljaju funkciju krioterapija, laser male snage, ultrazvuk, elektro-terapija
Transmisija	Kompeticija (nadražaj senzornih receptora sa bržim provođenjem "gate control") Smanjenje transmisije (smanjenje hipekscitabilnosti na nivou spinalnih ganglija i zadnjih rogova KM)	TENS, masaža, toplota, laser, akupunktura
Percepcija	Kognitivni uvid Motivacioni-emotivni procesi	Informacija, edukacija, podrška
Modulacija	Jačanje DIS	Informacija, edukacija, podrška, vežbe, elektroterapija, akupunktura

Tabela prema podacima iz Sluka KA (6)

se izazvati dugoročnije promena ekscitabilnosti[12] i sinaptičke aktivacije u stimulisanoj i udaljenim funkcionalno povezanim oblastima. Kod transkranijalne stimulacije galvanskom strujom dolazi do polarizacije neuronskih membrana ispod elektroda. Kod obe metode klinička istraživanja su prikazala povoljne rezultate, ali i dalje se ispituju mogućnosti sekvencijalne i simultane stimulacije različitih oblasti koja daju održive dugotrajne korekcije patofizioloških promena (21).

Većina metoda FMR ima polimodalno dejstvo na bol. Pregled delovanja metoda FMR dat je na tabeli 26.2.

Literatura

1. Goodyer P.Techniques in musculoskeletal rehabilitation, McGraw Hill, 2001
2. Minor M, Sanford M. The role of physical therapy and physical modalities in pain management. Rheum Dis Clin of North Am 2009;25:233-48.
3. Ernst E, Fialka V. Ice freezes pain? A review of the clinical effectiveness of analgesic cold therapy. J Pain Symptom Manage. 1994; 9:56-9.
4. Malanga GA, Yan N, Stark J. Mechanisms and efficacy of heat and cold therapies for musculoskeletal injury. Postgrad Med. 2015;127:57-65.
5. Wright A, Sluka KA. Nonpharmacological treatments for musculoskeletal pain. Clin J Pain. 2001;17:33-46.
6. Sluka KA. Mechanisms and management of pain for physical therapist, IASP Press, 2009.
7. Fuentes JP, Olivo SA, Magee DJ, Gross DP. Efectiveness of Interferential current therapy in the management of musculoskeletal pain: A systematic review and metaanalysis. Phys Ter 2010; 90: 1219-38.
8. van der Windt DA, van der Heijden GJ, van den Berg SG, ter Riet G, de Winter AF, Bouter LM. Ultrasound therapy for musculoskeletal disorders: a systematic review. Pain. 1999;81:257-71.
9. Mani-Babu S, Morrissey D, Waugh C, et al. The effectiveness of extracorporeal shock wave therapy in lower limb tendinopathy: a systematic review. Am J Sports Med 2015; 43:752.
10. Yuan X, Zhou F, Zhang L, Zhang Z, Li J. Analgesic Effect of Extracorporeal Shock Wave Treatment Combined with Fascial Manipulation Theory for Adhesive Capsulitis of the Shoulder: A Retrospective Study. BioMed Research International. 2018;2018:3450940.
11. Hamblin MR. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. AIMS biophysics. 2017; 4:337-361.
12. Chow RT, Armati PJ. Photobiomodulation: Implications for Anesthesia and Pain Relief. Photomed Laser Surg. 2016;34:599-609.
13. Cheing GL, Hui-Chan CW. Transcutaneous electrical nerve stimulation:nonparallel antinociceptive effects on chronic clinical pain and acute experimental pain. Arch Phys Med Rehabil. 1999;80:305-12.
14. Deyo RA, Walsh NE, Martin DC, Schoenfeld LS, Ramamurthy S. A controlled trial of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) and exercise for chronic low back pain. N Engl J Med. 1990;322:1627-34.
15. Vina J, Sanchis-Gomar F, Martinez-Bello V, Gomez-Cabrera MC. Exercise acts as a drug; the pharmacological benefits of exercise. British journal of pharmacology. 2012;167:1-2.
16. O'Donovan G, Blazevich AJ, Boreham C, Cooper AR, Crank H, Ekelund U, et al. The ABC of Physical Activity for Health: a consensus statement from the British Association of Sport and Exercise Sciences. J Sports Sci. 2010;28:573–591.
17. Kroll HR. Exercise Therapy for Chronic Pain. Physical medicine and rehabilitation clinics of North America. 2015;26:263-81.
18. Nijs J, Meeus M, Versijpt J, Moens M, Bos I, Knaepe K.n et all. Expert Opinion on Therapeutic Targets 2015; 19: 565-76.
19. Parker RS, Lewis GN, Rice DA, McNair PJ. Is Motor Cortical Excitability Altered in People with Chronic Pain? A Systematic Review and Meta-Analysis. Brain Stimul. 2016; 9:488-500.
20. Eller-Smith OC, Nicol AL, Christianson JA. Potential Mechanisms Underlying Centralized Pain and Emerging Therapeutic Interventions. Frontiers in Cellular Neuroscience 2018; 12: 35.
21. Attal N, Ayache SS, Ciampi De Andrade D, Mhalla A, Baudic S, Jazat F, et all. Repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct-current stimulation in neuropathic pain due to radiculopathy: a randomized sham-controlled comparative study. Pain. 2016;157:1224-31.

12 U zavisnosti od parametara može da izazove hipo ili hiperekscitabilnost.

27. POGLAVLJE

PALIJATIVNA RADIOTERAPIJA U LEČENJU KANCERSKOG BOLA

Sandra Radenković, Vesna Plešinac-Karapandzić, Suzana Stojanović-Rundić

Većina pacijenata obolelih od karcinoma se leči radioterapijom kao jedanim od terapijskih modaliteta i 80% pacijenata ima benefit od zračenja. Radioterapija osim što redukuje veličinu tumora i smanjuje simptome, ima i antiinflamatorno, antisekretorno, antiedematozno i analgetičko dejstvo. Primena radioterapije je sigurna i efikasna uz razvoj kontrolisanog broja neželjenih dejstava. Bolne koštane metastaze predstavljaju najčešću indikaciju za palijativnu radioterapiju. Najčešće su porekla kacinoma dojke, pluća ili karcinoma prostate i mogu biti osteolitične, osteoblastne ili mešane. Radioterapija koštanih metastaza se sprovodi u cilju smanjenja bola, stabilizacije osteolitične kosti ili da bi se smanjio rizik od patoloških fraktura i od paraplegije. Koriste se palijativne doze zračenja sa različitim režimima frakcionisanja. Frakcionisani režimi radioterapije značajno su efikasniji nego single shoot tehnika u stabilizaciji pacijenata i prevencije patoloških fraktura. Opcija hiruške dekompresije i stabilizacije udružena sa postoperativnom zračnom terapijom se primenjuje kod pacijenata sa kompresijom kičmene moždine na jednom nivou, očekivanim dužim preživljavanjem i nestabilnošću kičmenog stuba. Bisfosfonati zajedno sa transkutanom zračnom terapijom koštanih metastaza deluju efikasno i sinergistički u kontroli bola.

Radioterapija predstavlja jedan od modaliteta lečenja bolesnika sa malignim tumorima koji imaju bol i deluje lokalno. Koštane metastaze su najčešći uzrok bola kod pacijenata obolelih od karcinoma. Bol nastaje kao posledica kompresije nervnih završetaka, periostealno istezanja nerava ili rasta unutar nerava i u okolnom tkivu. Bolovi mogu biti različitog karaktera intermitentni ili konstantni, povezani sa fizičkom aktivnošću, a takođe se mogu pogoršavati u toku dana (1, 2).

Koštane metastaze se javljaju u 30% do 70% pacijenata obolelih od karcinoma. Istraživanja su pokazala da su kod 75% pacijenata koštane metastaze udružene sa bolom. Najčešće su porekla kancera **dojke, prostate i pluca** i čine 50-80% svih koštanih metastaza. Sledeći tumori po učestalosti pojave koštanih metastaza su kanceri bubrega i tiroidee.

Hematološki maligniteti kao sto su **limfom i multipli mijelom** mogu dovesti do destrukcije kosti. Najčešće mesto koštanih metastaza predstavlja aksijalni skelet (kičmeni stub, rebra, lobanja) i čini 70% svih koštanih metastaza (3).

Po lokalizaciji najčešće skeletne metastaze su u kičmenim pršljenovima (69%), karlici (41%), butnoj kosti (25%) i kostima krova lobanje (14%). Gornji ekstremiteti su ređe zahvaćeni sa incidencom od 10% do 15% svih koštanih metastaza.

Dijagnostka koštanih metastaza

Postoji vise dijagnostičkih metoda kojima vizualizujemo koštane metastaze kao što su radiografija koštanog sistema, scintigrafija skeleta, kompjuterizovana tomografija, magnetna rezonanca ili PET skener. Koštane metastaze u vidu litičnih lezija, sklerotičnih ili patoloških fraktura se mogu vizualizovati radiografijom skeletnog sistema, koja predstavlja jednu od najstarijih dijagnostičkih metoda. Sklerotične ili blastne lezije se detektuju i scintigrafijom skeleta. Kompjuterizovanom tomografijom se mogu detektovati i litične i blastne koštane promene. Ipak, magnetna rezonanca kostiju predstavlja zlatni standard u detekciji koštanih metastaza i doprinosi boljoj evaluaciji metastaza. PET skener je takođe, jedna od dijagnostickih metoda kojom je moguće detektovati koštane metastaze, ali manje dostupna. Biopsija koštanih metastaza se retko primenjuje u detekciji koštanih metastaza, najčešće u slucajevima kada nije moguce utvrditi poreklo tumora (1, 4).

Uloga radioterapije

Mnogobrojne studije su potvrdile da radioterapija predstavlja efekan i adekvatan način lečenja koštanih metastaza (5, 6). 80% do 90% zračenih pacijenata navodi smanjenje bola, a 50% tretiranih pacijenata navodi potpuni gubitak bola nakon radioterapije (7).

Palijativna terapija podrazumeva sprovođenje terapije kao lokalne ili regionalne, sistemske i suportivne terapije. **Lokalna terapija** je bazirana na radioterapiji i hiruškom lečenju metastaza. **Sistemska terapija** uključuje hemioterapiju, hormonoterapiju i primenu bisfosfonata. **Suportivna terapija** podrazumeva analgetike i psihosocijalnu negu.

Indikacije za tretman koštanih metastaza radioterapijom su

1) tretman bolnog sindroma
2) prevencija preteće fracture
3) preveniranje neuroloških kompresija
   a) **korena nerava**
   b) **kaude ekvine**
   c) **kičmene moždine**

Kompresija kičmene moždine i pretećih fraktura predstavlja urgentno stanje koje zahteva hitnu radioterapiju. Glavni ciljevi radioterapije koštanih metastaza su smanjenje bola, smanjenje upotrebe analgetika, poboljšanje neuroloških ispada i pokretljivosti pacijenta, preveniranje komplikacija patoloških fraktura i kompresije kičmene moždine (5, 7).

Transkutana radioterapija- režimi frakcionisanja

Transkutana radioterapija je lečenje jonizujućim zračenjem gde se između izvora zračenja i mete (tumora tela) nalazi distanca od 5cm do 2m. Najčešće se sprovodi na linearnom akceleratoru (LINAC) supervoltažnim elekromagnetnim zračenjem (X zraci, fotoni), ređe elektronima. Za pojedine lokalizacije, može se koristiti i lečenje ortovoltažnom terapijom (rentgen zraci viših energija do 450KeV).

Transkutana megavoltažna zračna terapija je standardna terapija u palijativnom tretmanu koštanih metastaza. Brojna istraživanja ispitivala su različite režime frakcionisanja radioterapije. U praksi se koristi više režima frakcionisanja kao što su 30 Gy u 10 seansi, 20 Gy u 8 seansi, 20 Gy u 5 seansi, 16 Gy u 4 seansi i 8 Gy u 1 seansi tzv. single shoot. Na izbor režima frakcionisanja koji će biti primenjen utiče performans status pacijenta, očekivano vreme preživljavanja, prisustvo oligometstatske bolesti ili multiple metastaze. Pojedine studije su pokazale da duži režimi frakcionisanja kao što je 30 Gy u 10 seansi obezbeđuju dužu vremensku kontrolu bola (5).

Grupa radijacionih onkologa (RTOG) sprovela je prospektivnu randomizovanu studiju (RTOG 74-02) koja je poredila 11 različitih režima frakcionisanja. Pacijenti su stratifikovani u grupu sa solitarnim koštanim metastazama i grupu sa multiplim koštanim metastazama. Pacijenti sa solitarnim metastazama su podeljeni u podgrupe u odnosu na primarni tumor i mesto metastaza, a zračeni su dozom 40,5 Gy u 15 frakcija ili 10 Gy u 5 frakcija. Pacijenti sa multiplim koštanim metastazama su podeljeni na isti način, zračeni su sa režimima frakcionisanja: 30 Gy/10 frakcija, 15 Gy/5 frakcija, 20 Gy/5 frakcija i 25 Gy u 5 frakcija. Kod pacijenata sa oligometstatskom bolešću nije bilo razlike u odgovoru na radioterapiju, odnosno efekti radioterapije bili su jednaki kod primene različitih režima frakcionisanja. U pacijenata sa multiplim koštanim metastazama takođe, nije bilo razlike u efektima radioterapije između različitih režima frakcionisanja. Naime, od svih tretiranih pacijenata 83% je imalo delimičan odgovor, odnosno smanjenje bola nakon radioterapije, dok je 53% tretiranih pacijenata imalo potpuni gubitak bola. Do ponovnog javljanja bola, nakon više meseci, došlo je kod 54% prethodno tretiranih pacijanata (8). Rezultati su ukazali da su niskodozni kraći režimi frakcionisanja jednako efikasni kao i visokodozni režimi frakcionisanja.

Blitzer i autori su ponovo analizirali podatke RTOG 74-02 studije koristeći multivarijantnu regresionu analizu i konstatovali da produženi režimi frakcionisanja (40,50 Gy/15 frakcija i 30 Gy/10 frakcija) su efikasniji u kontroli bola u poređenju sa kraćim režimima fracionisanja. Analizom logističke regresije pokazano je da je broj frakcija povezan sa kompletnom kontrolom bola. Potpuni nestanak bola je imalo 55% pacijenata sa koštanim metastazama nakon 40,5 Gy u 15 frakcija u poređenju sa 37% pacijanata koje su primili 20 Gy u 5 frakcija (9).

Patofiziološki proces smanjenja bola nakon radioterapije deluje na više načina. Zračenje smanjuje tumorsku masu tako što dovodi do ćelijske smrti putem apoptoze. Zračenjem se uništavaju i inflamatorne ćelije apoptozom čime se smanjuje oslobađanje medijatora citokina koji dovode do pojave bola. Rano smanjenje bola se dešava na bazi, pre svega direktnog oštećenja osteoklasta, smanjenjem oslobađanja citokina i oštećenjem nervnih završetaka zračenjem. Direktna devitalizacija tumorskih ćelija najverovatnije nije glavni mehanizam kojim se pacijent oslobađa bola nakon radioterapije. Pokazano je da pacijenti navode nakon 24h od završenog zračenja smanjenje bola, što ukazuje da smanjenje tumorske mase mase nije mehanizam kojim se pacijentu ublažava bol. Treba imati takođe, u vidu da je pokazano da i male doze zračenja mogu dovesti do smanjenja tumorske mase (10).

Analgetski efekat radioterapije se obično javlja nakon jedne do tri nedelja nakon zračne terapije. Kod pojedinih pacijenata može doći do pojačanja bola takozvani "flare fenomen" koji se prevenira uvođenjem kortikosterioda (deksametazona) tokom zračne terapije. Medikamentoznu terapiju bola (analgetici) koju pacijent inače koristi treba korigovati da bi se izbeglo prekomerno doziranje ili subdoziranje (11). U ove svrhe se najčešće koriste stdardizovani testovi za procenu bola.

Kod 22% pacijenata lečenih single shoot tehnikom zbog rekurentne pojave bola vrši se re-

tretman zračnom terapijom u poređenju sa 7% pacijenata sa potrebom za retretmanom zbog rekurentnog bola nakon frakcionisane radioterapije (12). Jedna od najnovijih meta analiza, koja je uključivala 5000 pacijenata pokazala je da stopa patoloških fraktura nakon jedne frakcije i nakon frakcionisanog zračenja je ista (3% *v* 2.8%) (13). Kada je u pitanju rekurentni bol, retretman zračnom terapijom je imao isti efekat kontrole bola u 63% pacijenata, kao i kod prvog zračnog tretmana (14).

U zaključku možemo reći da je frakcionisana radioterapija značajno efikasnija nego single shoot tehnika kada je u pitanju stabilizacija pacijenta i prevencija patoloških fraktura, ali mogućnost izvođenja fiksacije, opšte stanje i pridružene bolesti znatno utiču na izbor režima (15).

Planiranje radioterapije bolnih koštanih metstaza se vrši na konvencionalnom simulatoru (2D tehnika zračenja) ili CT simulatoru (3D tehnika zračenja). Nakon planiranja radioterapije pacijent se zrači na linearnom akceleratoru pomoću X zraka foronima visokih energija.

Evaluacija odgovora koštanih metastaza na palijativnu radioterapiju

Klasične biohemijske i radiološko-scintigrafske metode često nisu u korelaciji sa kliničkim benefitom i poboljšanjem performans statusa.

Kriterijumi za evaluaciju podrazumevaju:

- Antidolorozni skor
- Kvalitet života
- Klinička egzaminacija
- Radiološko-scintigrafske pretrage
- Biohemijske analize
- Histologija (biopsija)

Metode za evaluaciju bola i kvaliteta života

- LASA pain skala
- Categorical pain skala
- Analgesic score
- Rotherdam check list
- EORTC score 30 questionnaire

Američko udruženje radijacionih onkologa (ASTRO) i Evropsko udruženje radijacionih onkologa (ESTRO) su osnovale koncenzus grupu koja ima cilj da izradi standardizovan metod procene odgovora na palijativnu radioterapiju koštanih meta koja će se primenjivati u budućim studijama (tabela 27.1).

Prevencija patoloških fraktura

Metastaze u kostima (posebno butna kost, vertebre) zahtevaju sprovođenje zračne terapije da bi se prevenirale patološke fracture (1, 5). Koštane metastaze sa više od 50% destrukcije korteksa kosti se šalju ortopedu radi razmatranja hiruške ili drugih oblika stabilizacije. Prilikom planiranja zračne terapije potrebno je proceniti rizik za patološku frakturu u odnosu na lokaciju metastaze, kao i procenat destrukcije koštane mase, osnovnu histologiju i bol. Ukoliko se načini hiruška stabilizacija, sprovodi se postoperativna zračna terapija i zračno polje treba da pokriva celu dužinu implantiranog stabilizatora (16).

Radioterapija kompresije kičmene moždine

Radioterapija kompresije kičmene moždine predstavlja urgentno stanje u radijacionoj onkolo-

Tabela 27.1. Palijativna radioterapija: Režimi frakcionisanja i odgovor na radioterapiju1

Režim frakcionisanja	Prognoza i indikacije	Duzina terapije	Odgovor na terapiju
1x8Gy	očekivano preživljavanje <3meseca bolne nekomplikovane koštane metastaze	1 dan	60-90%
5x3-4Gy	očekivano preživljavanje 3-6 meseci koštane metastaze koje zahvataju meka tkiva ulcerisane ili bolne metastaze u mekim tkivima	1 nedelja	60-90%
10x3Gy	očekivano preživljavanje < 1 godine koštane metastaze sa rekalcifikacijom kompresija kičmene moždine ili nerava patološka frakura	2 nedelje	60-90%
13-15x3Gy	očekivano preživljavanje > 1 godine solitarne koštane metastaze	3 nedelje	60-90%

giji. Kompresija kičmene moždine se javlja kod 5% pacijenata koji imaju maligno oboljenje. Prvi znak je bol koji obično raste tokom 7 nedelja, kada daje znake neurološkog deficita. Magnetna rezonanca kičme predstavlja najadekvatniji dijagnostički metod kojim se detektuju mesta kompresije kičmene moždine. Najčešće mesto na kome se javlja kompresija kičmene moždine jeste torakalna kičma. Najvažniji indikator prognoze oporavka pacijenata kod kompresije kičmene moždine je sposobnost da se zrači ambulantno: pacijenti koji hodaju tokom tretmana imaju prosecno preživljavanje 12 meseci, dok oni koji ne hodaju prosečno preživljavaju jedan mesec (17, 18, 19). Takođe, veoma je važno na vreme postaviti dijagnozu kompresije kičmene moždine. Nakon detekcije kompresije kičmene moždine ukoliko pacijent ima bolove potrebno je uključiti visoke doze kortikosteroida za smanjenje edema (12-16mg deksametazona). Pacijenti koji nemaju bolove i koji se normalno kreću ne zahtevaju primenu kortikosteroida. U radioterapiji kompresije kičmene moždine koristi se produženi režim zračenja tj. 30 Gy u 10 frakcija. Istraživanja su pokazala da nakon palijativnog zračenja kod 71% pacijenata dolazi do smanjenja bola (54% CR, 17% PR), 76% pacijenata nakon radioterapije je ponovo pokretno, a 44% pacijenata navodi poboljsanje funkcije sfinktera (17).

Neurološka i ortopedska konsultacija pre radioterapije se obavlja kod određene grupe pacijenata (20). Kod pacijenata sa kompresijom medule spinalis, 10-15% pacijenata se upućuje na hiruško lečenje i postoperativnu zračnu terapiju, a na osnovu neurološkog deficita i očekivanog preživljavanja. Pacijenti se upućuju na hiruško lečenje ukoliko imaju Karnofsky indeks preko 70%, očekivano preživljavanje veće od 3 meseca, paraplegiju koja traje kraće od 48 sati i kompresiju kičmene moždine na jednom nivou (1).

Pacijenti koji normalno hodaju na početku radioterapije imaju 80% šanse da ostanu pokretni. Kod pacijenata sa paraparezom, 40% zadrži normalnu pokretljivost, dok kod paraplegičnih pacijenata samo 7% biva pokretno. Brzi nastanak paralize kod obolelih je manje povoljan prognostički faktor u odnosu na one sa sporim razvojem neuroloških simptoma. Spori razvoj neuroloških simptoma i kompresije i neurološki deficit su posledica venske kongestije, koja je reverzibilna. Međutim, kod brzo nastalih paraliza, kompresija arterija je povezana sa posledičnom ishemijom kičme ili čak sa infarktom kičmene moždine (21).

Radioterapija kompresije nervnih korenova ili kaude ekvine

Sindrom kaude ekvine kod pacijenata sa koštanim metastazama se manifestuje u vidu bolova u donjem delu leđa, jednostranih ili ishijadičnih bolova, zatim disfunkcije bešike ili creva, senzornim poremećejima u sedalnom delu ili slabošću ekstremiteta. Najčešće primarni tumori kostiju ili koštane metastaze u lumbalnom delu kičme dovode do razvoja sindroma kaude ekvine (kičmena moždina se završava u nivou L1 pršljena). Kao i kada je u pitanju kompresija medule spinalis, potreban je hitni tretman u vidu primene kortikosteroida (dexametazona) i sprovođenje palijativne zračne terapije u nivou lediranih koštanih struktura. Kada je u pitanju kompresija kaude ekvine ili nervnih korenova primenjuju se duži režimi frakcionisanja, kao što je 30Gy u 10 frakcija. Kraći režimi frakcionisanja poput 20Gy u 5 seansi ili 16Gy u 4 seansi se sprovode kod pacijenata sa kraćim očekivanim preživljavanjem, lošeg opšteg stanja ili sa otežanom pokretljivošću. Kao i u slučaju kompresije kičmene moždine, i kod kompresije nerava ili kaude ekvine najvažniji parametar u odgovoru na zračnu terapiju i bolje preživljavanje jeste rana dijagnostika i tretman kompresije (22).

Palijativna zračna terapija multiplih koštanih metastaza

Palijativna zračna terapija multiplih koštanih metastaza se može sprovoditi zračenjem polovine tela (half body irradiation-HBI). Sprovođenje transkutane zračne terapije velikim (širokim) poljima može biti bolja od primene više lokalnih polja, ali zahteva centre sa iskustvom u dozimetriji velikih polja i lečenju akutne terapijske toksičnosti. Zračenje jedne polovine tela se najčešće sprovodi u jednoj seansi: 6-7Gy na gornju polovinu tela, a 7-8Gy na donju polovinu tela. Ako se sprovodi u dva akta razmak između zračenja mora biti 2-4 nedelje. Neophodna je medikamentozna terapija pacijenta sa akutnom toksičnošću do koje zračenje polovine tela može dovesti. Antidolorozni efekat se postiže kod 55-100% pacijenata, a kompletan gubitak bola kod 5-50% pacijenata (23). Početak odgovora na zračnu terapiju se javlja u periodu od 1 do 14 dana nakon završetka zračne terapije, dok oko 50% bolesnika navodi smanjenje/gubitak bola u prvih 48 h posle zračenja. U više od 50% bolesnika sa pozitivnim odgovorom u vidu kontrole ili gubitka bola, kontrola bola traje do kraja bolesti. Zračenje polovine tela se primenjuje kod bolesnika sa multiplim koštanim metastazama, posebno kod bolesnika sa karcinomom prostate. Pored kontrole bola, HBI produžava vreme do poja-

ve novih bolnih koštanih metastaza. Primena HBI, smanjila je broj pacijenata koji zahtevaju retretman u toku jedne godine (24, 25).

Sistemsko zračenje koštanih metastaza

Brojne studije su pokazale da se radionuklidi absorbuju na mestima koštanih promena. Mogu biti efikasni kao monoterapija ili kao dodatak konvencionalnoj zračnoj terapiji kod koštanih metastaza. Najčešće se sistemsko zračenje primenjuje kod pacijenata sa koštanim metastazama porekla karcinomom dojke ili karcinoma prostate. Ukoliko pacijent ima adekvatne rezerve kostane srži i nema kompresije kicmene moždine može se u određenim specijalizovanim centrima primeniti sistemsko zračenje Stroncijumom ili Kvadrametom. Pokazano je da nakon 3 do 6 nedelja sistemskog zračenja dolazi do najefektivnijeg oslobađanja od bola. Neželjena dejstva koja se javljaju nakon primene sistemskog zračenja su leukopenija i anemija koje se javlja u u 10-30% tretiranih pacijenata. Sistemsko zračenje se može kombinovati sa transkutanom zračnom terapijom i ponavljati više puta (1, 5).

Bisfosfonati u terapiji bolnih koštanih metastaza

Bisfosfonati predstavljaju analoge pirosfosfata koji deluju blokirajući funkciju osteoklasta i na taj način smanjuju resorpciju kostiju kod bolnih koštanih metastaza. Multiple koštane metastaze često dovode do hiperkalcemije usled razgradnje kosti, a bisfosfonati predstavljaju ključnu terapiju nastale hiperkalcemije. Takođe, primena bisfosfonata dovodi do smanjenja bola kod pacijenata sa bolnim koštanim metastazama i prevenira nastanak patoloških fraktura i kompresije kičmene moždine nastale usled koštanih metastaza. Brojne studije su pokazale da je primena bisfosfonata kod pacijentkinja sa koštanim bolnim metastazama porekla karcinoma dojke dovela do bolje kontrole bola, ali i kod pacijenata sa primarnim tumorima kostiju. Nakon prve primene bisfosfonata može se javiti prolazno povećanje bola, pa je potrebno povećati analgetičku postojeću terapiju (1, 2, 26). Pokazana efikasnost primene bisfofonata u prevenciji koštanih komplikacija (kompresije kičmene moždine, kompresije nerava ili nastanak patoloških fraktura) dovela do upotrebe bisfosfonata u adjuvantnom pristupu. Jedan od najefikasnijih bisfosfonata je zolendronična kiselina. Kod pacijenta sa oštećenom bubrežnom funkcijom treba biti oprezan sa primenom zolendronične kiseline. Istraživanja su pokazala njihovu efikasnost u kontroli bola i terapiji koštanih metastaza kod pacijanata sa karcinomom pluća, prostate, multiplog mijeloma i dojke. Denosumab je monoklonsko antitelo za receptor aktivatora NFKβ (nuklearni faktor kapa b-RANKL). Denosumab predstavlja najnoviju terapiju u lečenju koštanih metastaza. Blokiranje RANKL faktora dovodi do deaktivacije i smanjenja vijabilnosti osteoklasta i na taj način dolazi do smanjenje resorpcije i povećane gustine kostiju što prevenira nastanak patoloških fraktura.

Isti mehanizam dejstva bisfosfonata na kosti ima i radioterapija koštanih metastaza. Bisfosfonati izazivaju smanjenje aktivnosti i vijabilnosti osteoklasta. Radioterapija smanjuje aktivnost osteoklasta tako što smanjuje produkciju osteoklastnog aktivirajućeg faktora (OAF's) i deluje sinergistički sa bisfosfonatima. Dosadašnja istraživanja nisu potvrdila da određeni režim frakcionisanja zračenja i određeni bisfosfonat imaju veću efikasnost u odnosu na drugi (27). Preporuka je istovremena primena bisfosfonata i palijativne zračne terapije koštanih metastaza jer efikasno kontroliše bol i pomaže reosifikaciju oštećenih kostiju.

Zaključak

Transkutana zračna terapija koštanih metastaza je jedan od najvažnijih terapijskih modaliteta u lečenju bolnih koštanih metastaza. Različiti režimi frakcionisanja zračenja kao što su 8 Gy u jednoj seansi, 16 Gy u 4 seanse, 20 Gy u 5 ili 8 seansi i 30Gy u 10 seansi obezbeđuju odličnu kontrolu bola i minimalna neželjena dejstva. Sprovođenje retretmana bolnih koštanih metastaza transkutanom zračnom terapijom može biti sigurna i efikasna terapija kod pacijenata sa očekivanim kraćim preživljavanjem. Hiruška dekompresija i stabilizacija kičme udružena sa postoperativnom zračnom terapijom se primenjuje kod pacijenata sa kompresijom kičmene moždine na jednom nivou, očekivanim dužim preživljavanjem i nestabilnošću kičmenog stuba. Bisfosfonati zajedno sa transkutanom zračnom terapijom koštanih metastaza deluju efikasno i sinergistički u kontroli bola.

Literatura

1. van Oorschot B, Rades D, Schulze W et al. Palliative-radiotherapy new approaches. Semin Oncol 2011; 38(3): 443-9.
2. van Oorschot B, Beckmann G, Schulze W et al. Radiotherapeutic options for symptom control in breast cancer. Breast Care (Basel) 2011; 6(1): 14-9.
3. Maltoni M, Caraceni A, Brunelli C et al. Prognostic factors in advanced cancer patients evidence-based clinical recommendations—a study by the Steering Committee of the European Association for Palliative Care. J Clin Oncol 2005; 23:6240–87.
4. Glare PA, Sinclair CT. Palliative medicine review: prognostication. J Palliat Med 2008; 11: 84–103.

5. Anderson PR, Coia LR. Fractionation and outcomes with palliative radiation therapy. Semin Radiat Oncol 2000; 10(3): 191-9.
6. Bradley NM, Husted J, Sey MS et al. Review of patterns of practice and patients' preferences in the treatment of bone metastases with palliative radiotherapy. Support Care Cancer 2007; 15(4): 373-85.
7. Wong E, Hoskin P, Bedard G et al. Reirradiation for painful bone metastases-a systematic review. Radiother Oncol 2014; 110(1): 61-70.
8. Tong D, Glick L, Hendrickson F. The palliation of osseaous metastases-final results of the study by the Radiation Therapy Oncology Group. Cancer 1982; 50: 893-99.
9. Blitzer P. Reanalysis of the RTOG study of the palliation for symptomatic osseous metastasis. Cancer 1985; 55: 1468-72.
10. Clines GA, Guise TA. Molecular mechanisms and treatment of bone metastasis. Expert Rev Mol Med 2008; 10: e7.
11. Fontanella C, Fanotto V, Rihawi K et al. Skeletal metastases from breast cancer: pathogenesis of bone tropism and treatment strategy. Clin Exp Metastasis 2015; 32(8): 819-33.
12. Wu JS, Wong R, Johnston M et al. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55: 594–605.
13. Chow E, Harris K, Fan G et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. J Clin Oncol 2007; 25: 1423–36.
14. Van der Linden YM, Lok JJ, Steenland E et al. Single fraction radiotherapy is efficacious: a further analysis of the Dutch Bone Metastasis Study controlling for the influence of retreatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004 ;59: 528–37.
15. Pin Y, Paix A, Le Fèvre C et al. A systematic review of palliative bone radiotherapy based on pain relief and retreatment rates. Crit Rev Oncol Hematol 2018; 123:132-7.
16. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. Clin Cancer Res 2006; 12(20 Pt 2): 6243s-49s.
17. Tang V, Harvey D, Park Dorsay J et al. Prognostic indicators in metastatic spinal cord compression: using functional independence measure and Tokuhashi scale to optimize rehabilitation planning. Spinal Cord 2007; 45: 671–7.
18. Helweg-Larsen S, Sørensen PS, Kreiner S. Prognostic factors in metastatic spinal cord compression: a prospectivestudy using multivariate analysis of variables influencingsurvival and gait function in 153 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 46: 1163–9.
19. Rades D, Heidenreich F, Karstens JH. Final results of a prospective study of the prognostic value of the time to develop motor deficits before irradiation in metastatic spinal cord compression. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53: 975–9.
20. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinalcord compression caused by metastatic cancer: a ran-domised trial. Lancet 2005; 366: 643–8.
21. Rades D, Lange M, Veninga T et al. Preliminary results of spinal cord compression recurrence evaluation (score-1) study comparing short-course versus long-course radiotherapy for local control of malignant epidural spinal cord compression. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 73: 228–34.
22. Salazar O, Rubin P, Hendrickson F et al. Single-dose half body irradiation for palliation of multiple bone mestastases from solid tumors. Cancer 1986; 58: 29-36.
23. Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. Pain 1997; 69: 1–18.
24. Poulter C, Cosmatos D, Rubin P et al. A report of RTOG 8206: A phase III study of whether the addition of single dose hemibody irradiation to standard fractionated local field irradiation is more effective than local field irradiation alone in the treatment of symptomatic osseous metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 23: 201-14.
25. Zelefsky M, Scher H, Forman J et al. Palliative hemiskeletal irradiation for widespread metastatic prostate cancer: A comparison of single dose and fractionated regimens. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 17: 1281-5.
26. Hoskin PJ. Bisphosphonates and radiation therapy for palliation of metastatic bone disease. Cancer Treat Rev 2003; 29: 321–7.
27. Vassiliou V, Kardamakis D, Kalogeropoulou C. Clinicaland radiologic response in patients with bone metastase smanaged with combined radiotherapy and bisphosphonates. J Surg Oncol. 2008;98:567–8.

28. POGLAVLJE

PLACEBO, NOCEBO I BOL

Ivan Palibrk

Placebo tretman predstavljaju lekovi ili procedure koji se koriste za umanjenje simptoma neke bolesti ili lečenje bolesti, ali u stvarnosti oni nisu efikasni ili nisu specifično efikasni za stanje za koje se koriste.
Sekrecija endogenih opioida u mozgu je osnova placebo efekta.
Nocebo označava očekivanje bolesnika da će neki lek ili terapiska procedura dovesti do ispoljavanja štetnih efekata ili pogoršanja simptoma. To nastaje zbog negativnih očekivanja ili psihološkog stanja bolesnika.
Nocebo efekat je udružen sa samanjenjem aktivnosti dopamina i opioida u nukleusu akumbensu.
O primeni placeba treba razmišljati tokom dizajniranja kliničkih istraživanja.
NAJVAŽNIJI SIMPTOMI I ZNACI - Kod placebo efekta imamo umanjenje i nestanak simptoma neke bolesti tokom korišćenja lekova ili procedura koji nisu efikasni ili specifilni za to stanje za koje se konkretno primenjuju.
Nocebo efekat je na neki način suprotan od placeba. Naime, dolazi do povećanja ili pojave simptoma neke bolesti ili ispoljavanja neželjenih efekata leka ili procedure zbog negativnih očekivanja ili psihološkog stanja bolesnika.
RANA DIJAGNOZA - Tokom primene lekova i terapiskih procedura treba imati u vidu pojavu ova dva efekta.
OSNOVE LEČENJA - Oslanjanje na placebo efekat leka tokom terapije je pogrešno. Placebo efekat je kratkotrajan. Gubi se vreme u lečenju osnovne bolestim a bolesnik manje veruje svom lekaru.
Kod nocebo efekta korisna je psihološka priprema bolesnika.

Placebo

Placebo i **placebo** efekat imaju veliki broj definicija koje su se stvarale stotinama godina unazad. Na neki način oni su direktno povezani sa razvojem medicine. Stoga rečenica da je istorija medicine i istorija placeba najbolje oslikava međusobnu povezanost ova dva termina. Neki lekovi koji su se koristili vekovima unazad u velikoj meri su se zasnivali na placebo efektu. Uglavnom se istraživanja vezana za placebo odnose na bol. Mora se imati u vidu da se i placebo i nocebo efekat javljaju i u drugim medicinskim dijagnostičkim i terapijskim procedurama.

Po leksikonu Milana Vujaklije, sama reč placebo, na latinskom *placere* označava učiniti po volji. Davanjem bezazlene pilule neobaveštenom pacijentu umesto pravog leka, postiže se autosugestivno delovanje.[1]

Placebo je lažno delovanje pilula, tečnosti, injekcija, lišenih biološke aktivnosti i koristi se u farmakologiji kao kontrola za aktivnost leka. U velikom broju slučajeva placebo dovodi do indukcije bioloških i psiholoških efekata na ljudski organizam.[2]

Jednu od prvih definicija placebo efekta i placebo tretmana dao je Artur Šapiro, klinički psiholog, koji je svoju karijeru posvetio izučavanju placeba. Po njegovoj definiciji placebo tretman predstavljaju lekovi ili procedure koji se koriste za umanjenje simptoma neke bolesti ili lečenje bolesti, ali u stvarnosti oni nisu efikasni ili nisu specifično efikasni za stanje za koje se koriste. Placebo efekat, rezultat, predstavlja primarno nespecifičan psihološki ili psiho-fiziološki terapijski rezultat, stvoren placebom, ali on može biti i rezultat spontanog poboljšanja koji se pripisuje placebu.[3]

Da li placebo ima efekat ili ne? Rezultati su različiti kao što su i mišljenja različitih kliničara. Pojedini ga po značaju stavljaju i ispred tradicionalne medicine, a uspehe pojedinih tretmana (na primer homeopatskih, pripisuju placebo efektu).

Placebo se može primeniti: a) farmakološki (tablete, infuzije,...), b) fizički (neki tretman, masaža, fizikalni,...), ili c) psihološki (konverzacije, zvuci....).[4]

Hróbjartsson je obradio rezultate 130 studija o delovanju placeba. Njegov zaključak je bio da za sada nemamo dovoljno podataka koji bi dali značajan efekat kliničkom delovanju placeba.[4]

Koliki je značaj i kolika je snaga placeba, ogledaju se i u tome što se tokom njegove primene mogu uočiti i "toksični" efekti placeba. Prema tome on nema samo značajan terapijski efekat, on ima takođe i toksične efekte. Na neki način placebo ima sve karakteristike leka, odnosno terapijskih procedura. Ovi efekti su subjektivni i objektivni. Pogotovo su značajne psihološke reakcije. Veoma često u studijama, ovi toksični efekti odgovaraju onima koje su zabeleženi u kontrolnoj grupi, odnosno u grupi u kojoj se primenjuje aktivna supstanca, tj lek. Tako su zabeleženi suvoća usta, mučnina, osećaj tromosti, glavobolja, nemogućnost koncentracije, pospanost,

Tabela 28.1. Glavni neželjeni efekti vezani za vrstu tretmana, tokom dvostruko slepe faze ispitivanja (Adaptirano prema originalnoj tabeli.).[6]

Događaj	Buprenorfin – transdermalni flaster (broj slučajeva (%))	Placebo (broj slučajeva (%))
Muka	8 (8,9)	4 (8,5)
Vrtoglavica	1 (1,1)	1 (2,1)
Umor	1 (1,1)	1 (2,1)
Dremljivost	1 (1,1)	0 (0,0)
Glavobolja	0 (0,0)	2 (4,3)
Mučnina	4 (4,4)	3 (6,4)
Opstipacija	2 (2,2)	1 (2,1)
Svrab	1 (1,1)	0 (0,0)
Egzantema	1 (1,1)	1 (2,1)
Eritema	0 (0,0)	1 (2,1)

umor, osećaj toplih rukavica, crvenilo, dijareja, drhtavica, urtikarija,... Tako da "placebo efekat" predstavlja i objektivne promene na organima koje mogu prevazići i one karakteristike snažnog farmakološkog delovanja. Tokom ispitivanja transdermalnog buprenorfina u odnosu na placebo grupu (beležena je potreba za dodatnim analgetikom) uočeni su neželjeni efekti u obe grupe. Između grupa nije postojala statistički značajna razlika u incidenci neželjenih efekata (tabela 28.1).[5,6]

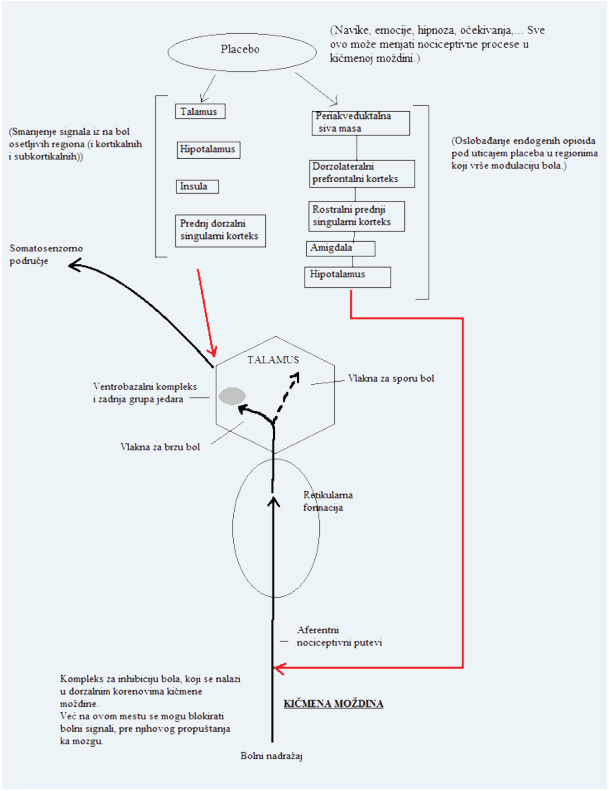
Mehanizam delovanja placeba:

Poznati su i opisani različiti mehanizmi koji mogu da objasne nastanak placeba i noceba, kako neurobiološki tako i psihobiološki. Jedan mehanizam ne može potpuno objasniti ove efekte. Ovi mehanizmi delovanja imaju različite koncepte:[7,8]

a) Delovanje endogenih opioida je značajan mehanizam nastanka placebo efekta. Placebo efekat se može blokirati korišćenjem opioidnog antagoniste, naloksonom. Primena naloksona u istraživanju analgezije i placebo efekta je izuzetno velika. Nova istraživanja i saznanja vezana za placebo i bol ne bi bila moguća bez primene pozitronske emisione tomografije i magnentne rezonace. Oni nam daju realnu sliku aktivnih i neaktivnih oblasti.[7,8]
Sekrecija endogenih opioida u mozgu je osnova placebo efekta. Kod osoba koje su placebo responderi, nivo β endorfina u cerebrospinalnoj tečnosti je dvostruko veći od nivoa kod nerespondera. Primećeno je da se placebo efekat može javiti čak i kada su endogeni opioidi blokirani naloksonom. To nam govori da pored opioidnog mehanizma postoje i drugi u nastanku placeba.
Novija ispitivanja koja su vezana za primenu pozitronske emisione tomogradije, govore nam da dolazi do preklapanje opioidima indukovane analgezije i placebom indukovane analgezije. Tom prilikom su aktivirani rostralni deo girusa cinguli (deo limbičke kore) i orbitofrontalni korteks.
Sam intezitet bola se moduliše još od dorzalnih korenova kičmene moždine. U novim istraživanjima je pokazano da postoji descendentni opioidni put za kontrolu bola koji je osnova placebo efekta. Pod uticajem placeba (navika, emocija, očekivanja,...) oslobađaju se endogeni opioidi u regionima koji vrše modulaciju bola. Ti regioni su dorzolateralni prefrontalni korteks, rostralni prednji singularni korteks, periakveduktalna siva masa, amigdalna jedra, hipotalamus,.... Tako oslobođeni opioidi deluju descendentno na aferentne nociceptivne puteve i smanjuju intenzitet bola. Pored toga, placebo deluje na smanjenje signala za bol osetljivih regiona (i kortikalnih i subkortikalnih): talamus, hipotalamus, insula, prednji dorzalni singularni korteks,...(slika 28.1) [9, 10,11]

b) U nastanku placebo efekta psihološka komponenta njegovog nastanka ima važno mesto. Pod tim se podrazumevaju želje i očekivanja bolesnika, verbalna sugestija, očekivanja i navike socijalnog okruženja, motivacioni aspekti, emocije, način izvođenja samog procesa izlečenja. Dodatno na placebo efekat (uvek je moguć nastanak i nocebo efekta) mogu uticati i alturizam, optimizam, empatija i spiritulizama. (slika 28.1)

c) Placebo efekat se ispoljava i posle blokade opioidnih receprora naloksonom. To nam sugeriše da se ovaj efekat dešava i nekim drugim putem, a ne samo uz pomoć endogenih opioida. Aktivacija neurotransmitera, opisana je kroz sistem nagrade. Pojedini kortikalni neuroni se aktiviraju u slučaju očekivanja nagrade. Ove ćelije direktno šalju ekscitatorne inpute (glutaminski materijal)



Slika 28.1. Šematski prikaz aktivacije descendentnog opioidnog kontrolnog sistema, koji se nalazi u osnovi placebo analgezije.)

ka dopamimergičkim ćelijskim telima zajedno sa indirektnim inhibitornom gama amino buternom kiselinom. Kombinacija ovih dolazećih signala kod dopaminergičkih neurona dovodi do toničke aktivnosti i placebo efekta. To se posebno odnosi na nukleus akumbens. Kada je izražen placebo efekat, on je udružen sa povećanom dopaminskom i opioidnom aktivnošću u nukleus akumbensu. Ovo jedro je odgovorno za placebo efekat, odnosno za očekivanje nagrade.[12,13]

Oba opisana mehanizma, opioidni put i dopaminergički put, su važni za razumevanje nastanka placeba. Ovi mehanizmi i putevi se završavaju u nukleus akumbensu. Ovo navodi na zaključak da je ovo jedro zajedno sa ova dva neurotransmitera veoma važno i ima ključnu ulogu u modulaciji placebo odgovora.

Nukleus akumbens ima značajnu ulogu u zadovoljstvu, nagradi i zavisnosti. Ovo jedro je podeljeno na region kore i školjke. Region kore je odgovoran za motorne fukcije a region školjke za emotivne i motivacione procese.[12]

Prema tome u osnovi placebo efekta je modulacija descendentnog puta za kontrolu bola. Modulacija se dešava na nivou periakveduktalne sive mase, ventromedijalne medule, orbitofrontalne kore, hipotalamusa i centralnom jedru amigdala[9] (slika 28.1).

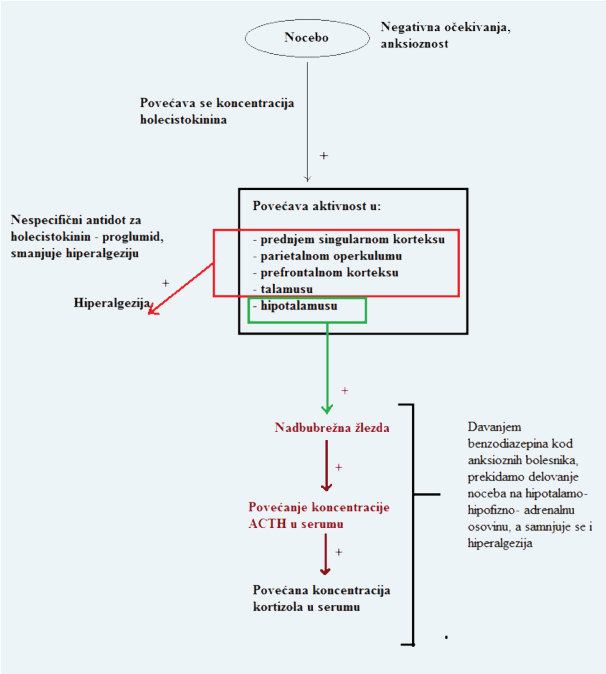
NOCEBO

Nocebo označava, očekivanje "biću povređen". Odnosno, nocebo predstavlja korišćenje bezopasne substance ili lečenje koje se primenjuje na bolesniku, a on to povezuje sa štetnim neželjenim efektima ili pogoršanjem simptoma zbog negativnih očekivanja ili psihološkog stanja bolesnika. Nocebo efekat je značajno manje istražen od placeba. Razlog tome je što njegovo ispitivanje dovodi do stresa, depresije, a to nije etički prihvatljivo.

Istražujući ovaj efekat u odnosu na placebo, novije studije su pokazale da je nocebo efekat udružen sa samanjenjem aktivnosti dopamina i opioida u nukleusu akumbensu. Balans aktivacije i deaktivacije dopamina i opioida u nukleus akumbensu vodi ka modulaciji placebo i nocebo odgovora. Ovaj međusobni odnos neurotransmitera i jedra u mozgu (dopamin, opioidi i nukleus akumbens) uključen je u odgovor na nagradu i motivisano ponašanje, bilo da očekuju poboljšanje ili patnju. [13]

U nocebo odgovoru značajno mesto ima još jedan neuropeptid. To je holecistokinin. On je nađen u velikoj koncentraciji u nervnom sitemu. Njegova povećana koncentracija je povezana sa anksioznošću, gubitkom motivacije, napadima panike. Zajedno sa opioidima se nalazi u limbičkom sistemu, te je njihova ravnoteža verovatno povezana sa ispoljavanjem odgovora na stres kroz anksioznost i navike.[14]

Kako se objašnjava nocebo efekat pomoću holecistokinina? Negativna verbalna sugestija, očekivanje lošeg ishoda nekog tretmana, jako bolna intervencija, ili je bolesnik već anksiozan, dovode do povećanog stvaranja holecistokinina. To je povezano sa olakšanim prenosom bola, odnosno sa pojačanim osećajem bola. Kada se primeni bezbolan termalni tretman kod anksioznog bolesnika uz napomenu da je intervencija bolna, dolazi do pojačanog osećaja bola i povećane koncentracije holecistokinina. Beleži se povećana aktivnost u prednjem singularnom korteksu, parietalnom operkulumu, posteriornoj insuli, prefrontalnom korteksu i talamusu. Takođe dolazi do pojačane aktivacije (kada je bolesnik anksiozan) i u hipotalamusu. Tako se aktivira hipotalamo-hipofizno-nadbubrežna osovina. To se karakteriše povećanom koncentracijom ACTH (adrenokortikotropnog hormona) i kortizola u serumu. Značajno je da se kod anksioznih bolesnika davanjem benzodiazepina smanjuje hiperalgezija i smanjuje koncentracija ACTH i kortizola u krvi. Prema tome smanjuje se nocebo efekat. U slučaju da dajemo nespecifičan antidot za holecistokinine, proglumid, doći će samo do smanjenja hiperalgezije[15] (slika 28.2).



Slika 28.2. Mehanizam nocebo efekta

Na kraju, kako su placebo i nocebo povezani? Verbalna sugestija o pozitivnom ishodu (smanjenju bola) aktivira endogenu μ opioid neurotransmisiju. Sugestija o negativnom, bolnom ishodu, aktivira holescistokinin A i holecistokinin B receptore.[15]

ZNAČAJ PLACEBA ZA KLINIČKA ISTRAŽIVANJA

Primena placeba u kliničkim studijama, pogotovo onim koje imaju placebo grupu, ima veoma značajnu i dugu istoriju u ispitivanju novih lekova. Međutim, opravdano se postavlja pitanje o etičkoj opravdanosti takvih studija. Naime ostaviti nekoga bez adekvatnog tretmana, odnosno terapije dok traje studija je sasvim neetički. Uzmimo na primer ispitivanje novog leka za terapiju reumatodnog artritisa. Jedna grupa bolesnika dobija novi lek, druga grupa metotreksat a treća dobija placebo tabletu. Na kraju studije je bio rezultat takav da je pogoršanje osnovne bolesti bilo mnogo brže i teže u grupi bolesnika koja je dobijala placebo. Tako da je ovde korist i značaj od placeba za bolesnike iz placebo grupe nejasan.[16]

Ili uzmimo primer ispitivanje bola kod koštanih metastaza kod bolesnika sa karcinomom prostate. Jedna grupa je dobijala placebo a druga zolendroičku kiselinu. Grupa koja je dobijala klinički lek imala je manji intenzitet bola i duže preživljavanje. Bolesnici koji su bili na placebo tretmanu su značajno oštećeni. Sada, kada se ispituje uticaj nekog analgetika na intenzitet bola, svi bolesnici su pokriveni analgeticima, da oni koji dobijaju placebo ne bi trpeli bol. Na primer, ispitujemo delovanje transdermalnog fentanila na smanjenje intenziteta bola. Jedna grupa dobija flastere sa fentanilom, a druga flastere bez aktivne substance. Obe grupe dobijaju dodatni analgetik, morfin, u slučaju pojave bola. Tako da se poredi potreba za dodatnim analgetikom i na taj način se utvrđuje razlika između grupa, odnosno tretmana.[17,18]

Iz tih razloga, kada se dizajnira klinička studija, uvek se novi tretman poredi sa najboljim dostupnim tretmanom za tu bolest u tom trenutku. Praktično placebo se koristi samo onda kada adekvatnog tretmana nema. (Zato su studije vezane za ispitivanje novih tretmana, sa placebo grupom, moguća u siromašnim sredinama gde nema adekvatnih tretmana za neku bolest. Tako da je klinički lek ujedno i najbolji tretman.)

Međutim postoje i situacije kada se ipak koristi placebo a postoje adekvatni tretmani. To su slučajevi kada su postojeći tretman i novi tretman veoma slični. Tako da se mogu porediti samo u odnosu na placebo. Tada je potrebno da su ispunjeni etički zahtevi navedeni u Belmontovom saopštenju i trenutnom vodiču Office for Protection from Research Risk i Nurembergovom propisu. Sve ovo u cilju da se zaštite humani učesnici u studiji.[19, 20]

Klinički značaj placeba se ogleda u razumevanju nishodne modulacije intenziteta bola, odnosno analgezije. Sa druge strane potrebno je da u kliničkim istraživanjima lekova, posebno analgetika, bude prisutna svest o mogućem placebo efektu, pogotovo psihosocijalnom učinku neke terapije. Iz tog razloga se bolesnicima daje terapija koliko je moguće skriveno, da ne dođe do neke vrste psihološke kontaminacije. Tako se dobiju čiste farmakodinamske karakteristike leka. Pokazano je u studijama da je psihološka kontaminacija vrlo značajna jer značajno utiče na rezultat istraživanja. Pokazano je u istraživanju postoperativnog bola, da je injekcija 6 do 8 mg morfina jednako injekciji fiziološkog rastvora, kada se daju otvoreno, tj. nesakriveno.[21]

ZAKLJUČAK

Prevara nije neophodni deo placeba. Odnosno placebo nije prevara. Na osnovu novih istraživanja postaje jasno da sve što indukuje očekivanje boljitka (u našem slučaju prestanak bola) može predstavljati placebo. To ima pozitivan učinak na bolesnikovo razmišljanje, moždane puteve i u našem slučaju na smanjenje inteziteta bola. Prema tome svaki tretman koji vršimo prema bolesniku, njegovom izlečenju, ima dve odvojene komponete, aktivnu komponentu i placebo (psihosocijalnu) komponentu.

Placebo i nocebo efekti postoje, dokaz tome su neurotransmiterski sistemi koji modulišu brojne procese, među kojima i osećaj bola, imunološku, kardiovaskularnu i neuroendokrinu funkciju.

Literatura

1. Vujaklija M. Leksikon stranih reči i izraza. Jubilarno izdanje. Mirković Č, Stanisavac M, editors. Beograd: Prosveta;1996.
2. Haour F. Mechanisms of The Placebo Effect and of Conditioning. Neuroimmunomodulation 2005;12(4):195-200.
3. Arthur K Shapiro and Elaine Shapiro, The powerful placebo: from ancient priest to modern physician, Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1997.
4. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Is the placebo powerless?An Analysis of Clinical Trials Comparing Placebo with No Treatment. N Engl J Med 2001;344(21):1594-1602.
5. Beecher HK. The Powerful Placebo., JAMA 1955;159(17):1602-1606
6. Sorge J, Sittl R. Transdermal Buprenorphine in the Treatment of Chronic Pain: Results of a Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Clinical Therapeutics 2004;26(11):1808-1820.
7. Meissner K, Kohls N, Colloca L. Introduction in placebo effects in medicine: mechanisms and clinical implications. Phil. Trans. R. Soc. B 2011;366:1783-1789.
8. Enck P, Benedetti F, Schedlowski M. New Insights into the Placebo and Nocebo Responses. Neuron 2008;59:195-206.
9. Petrović P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia-- imaging a shared neuronal network. Science 2002 Mar 1;295(5560):1737-40.
10. Eippert F,Bingel U, Schoell ED,et all. Activation of the Opioidergic Descending Pain Control System Underlies Placebo Analgesia. Neuron 2009;63:533-543.
11. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. 11th ed. Beograd:Savremena administracija;2008
12. Sazdanović M, Sazdanović P, Živanović-Mačužić I, Jakovljević V, Jeremić D, Peljto A, Toševski J. Neuroni humanog nukleusa akumbensa. Vojnosanit Pregl 2011; 68(8): 655–660.
13. Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, Wang H, Koeppe RA, Zubieta JK. Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. Arch. Gen. Psychiatry.2008;65:220–231.
14. Eli I. Associate Editor. Placebo/Nocebo: The "Biochemical" Power of Words and Suggestions. Journal of Orofacial Pain 2010;24(4):333-334.
15. Benedetti F, Lanotte M, Lopiano I, Colloca I. WHEN WORDS ARE PAINFUL: UNRAVELING THE MECHANISMS OF THE NOCEBO EFFECT. Neuroscience 147 (2007) 260 –271.
16. Chiodo GT, Tolle SW, Bevan L. Placebo-controlled trials: good science or medical neglect? *West J Med* 2000;172:271–273.
17. Saad F.Impact of Bone Metastases on Patient`s Quality of Life and Importance of Treatment. European Urology Supplement 2006;5:547-550.
18. Kongsgaard EL, Poulain P.Transdermal fentanyl for pain control in adults with chronic cancer pain.European Journal of Pain 1998;2:53-62.
19. Nuremberg Code. Trials of war criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No. 10 (2).Washington, DC: Government Printing Office; 1949.
20. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA;2013;310(20):2191-4.
21. Colloca L, Benedetti F. Placebos and painkillers: is mind as real as matter? Na t Rev neurosc 2005, July;6:545-552.

29. POGLAVLJE

VIŠE OD ANALGEZIJE - METODE ALTERNATIVNE I KOMPLEMENTARNE MEDICINE

Branka Petrović, Dušica Stamenković, Maja Šujica

Savremeni pristup terapiji bola podrazumeva upotrebu više tehnika koje se karakterišu različitim mehanizmom dejstva-multimodalni pristup. Nefarmakološke metode su neinvazivne, neškodljive i jednostavne za implementaciju u svakodnevnoj praksi.
Akupunktura se smatra tekovinom tradicionalne kineske medicine. Opšte je prihvaćeno da je akupunktura efikasna kod hroničnih bolnih stanja, i to insercijom specijalno dizajniranih igala u specifične akupunkturne tačke.
Hipnoza - opisana je kao stanje ciljano usmerene pažnje i koncentracije, što pojedincu koji je pod hipnozom menja lično poimanje sopstvene ličnosti i okoline.
Kognitivna bihevioralna terapija - suština KBT učenja je stav da su misli, emocije i ponašanje tesno povezani.
Muzikoterapija je metod sistematične primene muzike u cilju poboljšanja fizičkog, mentalnog i emocionalnog blagostanja.
Joga - primenom joga metoda ključne promene se dešavaju u regijama mozga zaslužnim za pažnju, učenje i regulaciju emocija.
Upotrebljene simultano sa farmakološkim metodama, metode alternativne i komplementarne medicine usmeravaju se i na psihološke komponente bolnog iskustva i podržavaju razvoj mehanizama koji pacijentima, dugoročno, poboljšavaju kvalitet života.

Uvod

Prisustvo bola utiče na kompletno biće.[1] Bol se definiše kao: "neprijatno emocionalno iskustvo povezano sa pravom ili potencijalnom povredom tkiva, ili uzrokovano tim oštećenjem ili povredom."[2] Bol se može definisati i kao individualan i subjektivan doživljaj moduliran fiziološkim, psihološkim i drugim faktorima kao što je prethodno iskustvo, kultura, strah i anksioznost. U širem smislu bol je sve ono što bolesnik kaže da ga boli. Pored toga bol je, uz temperaturu, srčanu frekvencu, frekvencu disanja i krvni pritisak, označen kao peti vitalni znak.[3] Uz to, bol se smatra zaštitnim mehanizmom čija je funkcija da organizam upozori na opasnost i da reaguje, kako bi se uklonio bolni nadražaj. Bilo da je akutne ili hronične prirode, netretiran, vodi padu sveukupnog kvaliteta života pojedinca. Neadekvatna kontrola bola, može rezultovati povećanim mortalitetom i morbiditetom.[4]

Efikasna postoperativna kontrola bola je krucijalni parametar u tretmanu hirurškog pacijenta. Farmakološki napredak, razvoj novih tehnika uz različite nefarmakološke tehnike kao i edukacija medicinskog osoblja vode terapiju bola u dobrom pravcu, a pacijenta efikasnijem zbrinjavanju i smanjenju patnje nakon hirurških intervencija. Savremeni pristup terapiji bola podrazumeva upotrebu više tehnika koje se karakterišu različitim mehanizmom dejstva. Cilj savremenog, multimodalnog pristupa, je bolja kontrola bola sa manje neželjenih efekata.[4] Ključne komponente multimodalnog principa su farmakoterapija, interventne procedure, metode fizikalne medicine i rehabilitacije, psihološke metode i metode alternativne i komplementarne medicine.

Nefarmakološke metode

Razlikujemo četiri grupe nefarmakoloških metoda. [5]

1. Pasivno primenjene fizičke pristupe, kao što su akupunktura, masaža, transkutana nervna stimulacija, upotreba toplote ili hladnoće;
2. Fizička aktivnost kao što su šetanje, duboko disanje ili lagane sportske aktivnosti;
3. Psihološke/duhovne metode kao što su molitva, imaginacija, vizuelizacija, relaksacija i meditacija, KBT (kognitivnobihevioralna tehnika);
4. Metode distrakcije – npr. gledanje televizije, slušanje muzike ili razgovor sa ljudima.

Nefarmakološke metode su neinvazivne, neškodljive i jednostavne za implementaciju u svakodnevnoj praksi. Cilj svih nefarmakolških metoda je efikasnija kontrola bola. Nacionalni centar za komplementarno i integrativno zdravlje SAD-a, vođenu

imaginaciju i joga meditaciju ubrajaju u umno-telesne metode (mind-body interventions), koje nisu deo konvencionalne medicine.[6] Prema njihovoj definiciji, umno telesne intervencije podrazumevaju različite tehnike dizajnirane da "potpomognu mozgu da utiče na telesne funkcije i simptome." Među njima su i vođena imaginacija i joga meditacija, hipnoterapija, art terapija, muzikoterapija, igranje.[7]

Sve pomenute metode fokusiraju se na interakciju između mozga, tela i ponašanja i upotrebljavaju se s namerom da uticajem uma menjaju fizičke funkcije, promovišu zdravlje i sveukupnu dobrobit.[8,9] Ovim poglavljem pokušavamo da ukažemo na osobenosti i mehanizme dejstva najčešće korišćenih adjuvantnih metoda.

Akupunktura

Akupunktura se smatra tekovinom tradicionalne kineske medicine. Najčešće se upotrebljava kao adjuvantna metoda za terapiju različitih poremećaja zdravlja i to kod muskuloskeletnog bola, migrenoznog bola, osteoartritisa i fibromijalgije.[10] Opšte je prihvaćeno da je akupunktura efikasna kod hroničnih bolnih stanja, i to insercijom specijalno dizajniranih igala u specifične akupunkturne tačke. Poslednjih godina načinjen je značajan pomak u razumevanju mehanizama dejstva akupunkture. Prilikom manuelne akupunkture, svi tipovi aferentnih vlakana (Abeta, Adelta i C) su aktivirani. Upotrebom struje, preko insertovane igle, stimulišu se akupunkturne tačke. Električna struja, dovoljno je snažna da ekscitira Abeta- i deo Adelta- vlakana, što indukuje nastanak analgetskog efekta. Signali se dalje prenose najvećim delom kroz ventrolateralni funikulus do mozga. Mnogi nukleusi unutar centralnog nervnog sistema su uključeni tokom akupunkture, uključujući nucleus raphe magnus (NRM), periaqueductalnu sivu masu (PAG), locus coeruleus, nucleus arcuatus (Arc), preoptičku regiju, nucleus submedius, habenular nucleus, nucleus accumbens, nucleus caudatus, septal area, amygdala, itd. Analgezija koja se postiže akupunkturom je esencijalno manifestacija integrativnih procesa na različitim nivoima CNSa. Različiti signalni molekuli doprinose efikasnosti akupunkturom podstaknute analgezije i to: opioidni receptori (mi-, delta- i kappa-receptori), glutamat (NMDA i AMPA/KA receptori), 5-hydroxytryptamin i cholecystokinin octapeptid (CCK-8). Interesantno je da, kada je u pitaju elektroakupunktura, postoji zavisnost od frekvence struje. Podešavanjem na niže frekvence (2Hz) podstiče se lučenje beta endorfina, enkefalina i endomorfina, koji dalje aktiviraju mi i delta opioidne receptore. Viša frekvenca struje (100Hz) stimuliše produkciju dinorfina, koji aktivira kappa receptore i produkuje oslobađanje enkephalina i dinorfina u spinalnoj moždini. Suprotno tome, CCK-8 antagonizuje akupunkturnu analgeziju. Individualne razlike na osetljivost primene akupunkture objašnjavaju se genetskim faktorima i gustini CCK-8 receptora.[11]

U skorije vreme, fokus istraživanja je bio uticaj akupunkture na autonomni nervni sistem. Naime, autori navode ulogu pokrenutog inflamatornog refleksa, posredovano autonomnim nervnim sistemom (ANS) kao krucijalni način akupunkturom podstaknute antihiperalgezije. Naglašavamo da čak i nakon više od 30godina israživanja mogućih mehanizama dejstva akupunkture i dalje ne postoje jasni dokazi po ovom pitanju. Uprkos tome u Sjedinjenim Američkim Državama smatra se najpopularnijom nefarmakološkom metodom.[10]

Hipnoza

Hipnoza je još jedan integrativni nefarmakološki metod, koji se sve više upotrebljva kroz multidisciplinarni pristup terapiji bola. Opisana je kao stanje ciljano usmerene pažnje i koncentracije, što pojedincu koji je pod hipnozom menja lično poimanje sopstvene ličnosti i okoline.[12, 13, 14]

Pretpostavlja se da hipnoza potencira inhibitorne procese koji umanjuju bolno iskustvo.

Studije u kojima su korišćene tehnike neurovizuelizacije, poput magnetne rezonance tokom hipnoze, ustanovile su značajne promene signala udruženih sa čulima i percepcijom, integrativnih sistema za bol (suplementarni motorni korteks). [15,16] Sve je više dokaza koji potvrđuju mesto hipnoze kao adjuvantne metode. Naime u jednoj metaanalizi gde je ispitivana hipnoza za akutni i hronični bol, 75% pacijenata (kroz 18 studija, sa ukupnim brojem od 933 pacijenata) imalo je značajno smanjenje bola u odnosu na druge nefarmakološke metode.[17] Pozitivni rezultati dobijaju se i kod studija sa pedijatrijskom populacijom i to kod dece koja podležu hirurškoj intervenciji, pacijentima sa kancerom, i mladih. [13] I kod ove nefarmakološke metode neophodne su veće randomizirane studije koje bi ukazale na upotrebljivost hipnoze u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Kognitivna bihevioralna terapija

Suština KBT učenja je stav da su misli, emocije i ponašanje tesno povezani, i kako se na percepciju situacije u kojoj smo, može značajno uticati na naš emotivni, ponašajni i psihički odgovor. Obično se kroz protokol za terapiju bola fokus drži na angažovanju u svakodnevnim dnevnim aktivnostima, terapeut se trudi da podstakne psihološku fleksibilnost pojednica (recimo sagledavanje prisustva bolnog stanja iz funkcionalnog aspekta, tj ne dozvoliti da

bol upravlja životom pojedinca, već pojedinca podučiti da bol prihvati, da ga bude svestan, ali da ne dozvoli da ga ometa u svakodnevnom životu). [13]

Muzikoterapija

Muzikoterapija je utvrđena nauka sistematične primene muzike u cilju poboljšanja fizičkog, mentalnog i emocionalnog blagostanja. Cilj muzikoterapije je pomoći pacijentu u ponovnom sticanju samokontrole koja omogućava njegovo aktivno učešće u terapiji sopstvenog postoperativnog bola.[19] Udruženje intenzivista 2013 godine u svojim smernicama ističe značaj, efikasnost i bezbednost primene muzikoterapije u jedinicama intenzivne terapije.[20] Veruje se da je nekoliko mehanizama uključeno u efikasnost muziko terapije. Kao prvi, navodimo mehanizam distrakcije. Naime, veruje se da se smanjenje osećaja bola postiže preusmeravanjem pažnje od bola ili bolnog stimulusa stimulusom koji više angažuje pažnju ili koji izaziva osećaj zadovoljstva.[21] Uz to, drugi mogući mehanizam je pokretanje relaksacionog odgovora, prilikom kojeg se smanjuje arterijski pritisak, usporava se srčana frekvenca, frekvenca disanja, anksioznost. [21] Takođe moguće objašnjenje je i placebo efekat [22] ili efekat pozitivnog emotivnog odgovora.[23,24] Neurovizuelnim tehnikama, kao što je funkcionalna magnetna rezonanca, prikazane su promene udružene sa senzornim i afektivnim procesom modulacije bola.[25,26]

Joga metode (disanje, relaksacija, meditacija)

Autori ukazuju na to da joga potiče iz Indije, i da se tamo praktikuje već 4000 godina. Termin joga potiče od Sanskritskog glagola *yug*, što označava vezivanje, pridruživanje. Ovo ukazuje i na cilj joge, koji podrazumeva ujedinjenje uma i tela. Iako postoje različite škole joge, ključni elementi su uvek prisutni i to su 1. vežbe upravljanja disanjem (pranayama) 2. položaji tela (asane) i 3. meditacija (dhyana) [13]

Primenom joga metoda ključne promene se dešavaju u regijama mozga zaslužnim za pažnju, učenje i regulaciju emocija. Benefiti su jasni u redukciji anksioznosti, depresije i tretmanu bola u pojedinim kliničkim populacijama. Sve je veći broj studija koje ukazuju na značajan doprinos upotrebe joga metoda za brojna hronična medicinska stanja i to kod hroničnog lumbalnog bola, osteoartritisa, reumatoidnog artritisa, hipertenzije, astme.[27]

Mehanizmi dejstva

Pretpostavlja se da je nekoliko mehanizama potencijalno zaslužno za benefite joge kod perzistentnih bolnih stanja. Prvo, smatra se da se joga metodama stvaraju psihološke promene koje menjaju bolno iskustvo: smanjuje se aktivnost simpatičkog nervnog sistema (smanjenje srčane frekvence), redukuje nivoa inflamatornih markera (TNF, interleukina2, CRPa) i stres markera (kortizola), povećavaju se fleksibilnost, snaga, cirkulacija i kardiorespiratorni kapacitet.[28]

Drugo, joga indukuje bihevioralne promene koje utiču na bol. S obzirom da se joga najčešće praktikuje u manjim ili većim grupama, potencijalno dovodi do redukovanja socijalne izolacije, što osnažuje pojedinca u patnji i navodi ga na aktivnost podstiče motivaciju. Redovno praktikovanje joge pojedincu poboljšava opšte stanje organizma, umanjuje zamor a promoviše pozitivnost i relaksiranost [27]. Definitivno joga pomaže pacijentu da bolje razume svoj bol, što na dnevnom nivou poboljšava kvalitet života. Uz to istraživanja pokazuju da je kod osoba koje redovno praktikuju jogu prisutno neuroanatomsko pojačanje u predelu insule, koje je u pozitivnoj korelaciji sa boljom tolerancijom bola. Uz to osobe koje redovno praktikuju jogu imaju veću intrainsularnu povezanost, zahvaljujući upravljanju pažnje kojom ovladavaju tokom vežbanja joge. Naime, pacijenti koji su se bavili jogom imali su čak duplo veću toleranciju na bolni stimulus nego oni koji nisu praktikovali joga tehnike. Autori ukazuju na činjenicu da su osobe koje se bave jogom imale značajno više sive mase u regijama mozga kao što je insula. Ove osobe su takođe imale povećan integritet leve intrainsularne bele mase, što korelira sa većom mogućnošću insularne integracije nocioceptivnih inputa i regulacije parasimpatikusa [28]. Naime, osobe koje praktijuju jogu su uspevale da uz pomoć kognitivnih alatki aktiviraju parasimatikus i da na svesnom nivou tolerišu bol. Zaključak je da regularna joga praksa, poboljšava toleranciju na bol.[28]

Ranije se smatralo da se jogom i slicnim metodama pokreće sistem endogenih opioida. Interesantan je zaključak jedne od studija, gde je dokazano da upotrebom visokih doza naloksona nije doslo do reverzije meditacijom indukovane analgezije. Meditacija je redukovala intezitet bola i neprijatnosti tokom administriranja infuzija. [29] Zaključak ove studije je da je meditacija kompleksan, kognitivni proces koji angažuje multiple mreže i neurohemijske mehanizme koji sinergistički atenuiraju bolno iskustvo. Upravo zato meditacija kao adjuvantna metoda značajno može doprineti boljoj regulaciji bola.

Joga disanje

Disanje je u medicinskom smislu reči proces razmene gasova na nivou pluća (spoljašnje) i na nivou ćelija (unutrašnje) disanje. Iz perspektive joge disanje je izraz vitalnosti. Bol menja frekvencu, a samim tim i dubinu i obrasce disanja. Razlog tome je emocionalna komponenta bola, ali i težnja da se ugroženo po-

dručje imobiliše, izoluje, kako bi se izbegla dalja povreda. Kod hroničnih bolnih stanja, disanje je plitko. Duboko joga disanje sa produženim izdisajem opušta većinu skeletnih mišića. Postoje dokazi da tehnike joga disanja balansiraju simpatikus/ parasimpatikus.[30,31,32] Prema joga filozofiji, različitim tehnikama disanja (Pranayama) moguće je ne samo upravljenje disajnim tokom već i posledično upravljanje pažnjom i koncentracijom. Najnovija studija ukazuje na povezanost ciklusa disanja i nivoa noradrenalina (NOR) u locusu coeruleusu. Naime, prema ovoj studiji, sa udahom nivo NOR se povećava dok se u ekspirijumu taj nivo smanjuje.[18] Pretpostavlja se da je upravo ovim usmeravanjem pažnje moguće uticati na percepciju bola. U osnovi, menja se doživljaj bola. U jogi su najčešće primenjivane tehnike disanja: duboko (troslojno joga) disanje, udjaji dah, bramari, kapalbati disanje, bastrika, i dr. Svim ovim tehnikama pojedinac se uči preusmeravanju pažnje. Takođe disanjem se pokreće relaksacioni odgovor koji je suštinski opozit "fight or flight" reakciji na stres.[21]

Relaksacija

Sastavni deo joga tehnika je i relaksacija. Relaksacioni odgovor koji se pokreće u neuroendokrinom sistemu harmonizuje celokupno stanje organizma.[21] Ovo podrazumeva usporavanje metabolizma,[33] smanjenje frekvence disanja, regulaciju krvnog pritiska, smanjenje mišićne tenzije, smanjenje srčane frekvence, a povećanje spore alfa moždane aktivnosti.[34] Seers i Carroll's (1998) u svom sistematskom pregledu identifikovali su 7 randomiziranih studija koje su za cilj imale utvrđivanje doprinosa relaksacije kod akutnog bola.[35] Tri od navedenih 7 studija pokazalo je statistički značajnu redukciju akutnog bola. [36,37,38]

Meditacija

Meditacija (prema latinskom *meditatio*, razmišljanje, udubljivanje, usredsređenost) je vežba u kojoj pojedinac svoju pažnju sistematično i planski usmerava prema određenom sadržaju. Ona predstavlja svesni, umni proces koji pokreće čitav niz integrisanih fizioloških promena. Promene u aktivnosti mozga tokom meditacije detektovane su neurovizuelnim tehnikama, kao što je funkcionalna magnetna rezonanca, kojim su notirani oni delovi mozga koji su statistički značajno aktivniji tokom meditacije.[39,40,41] Takvi regioni su dorzolateralni, prefrontalni i parijetalni korteks, hipokampus/parahipokampus, temporalni režanj, pregenualni prednji cingulatni cortex, striatum, kao i pre- i post-centralni girusi.[39,40] Ovi rezultati ukazuju da meditacija aktivira neuralne strukture uključene u pažnju i kontrolu autonomnog nervnog sistema. Praktikovanje meditacije povezano je sa neuroplastičnim promenama u prednjem cingulatnom korteksu, insuli, temporo-parijetlnom spoju i frontolimbičkoj mreži.[41]

Zaključak

Multidisciplinarni pristup terapiji bola, koji uključuje farmakološke metode i integrativne nefarmakološke metode, pokazao se efikasnim u tretmanu i akutnog i hroničnog bola. Uspešan tretman bola ne mora da znači njegovo odsustvo, nego i smanjenje intenziteta u okviru koga je funkcionisanje prirodnije. Uvođenjem bar jedne od od nefarmakoloških metoda kao adjuvantne metode u terapiji bola vode pacijenta efikasnijem zbrinjavanju i smanjenju njegove patnje u bolnom iskustvu. Upotrebljene simultano sa farmakološkim metodama, metode alternativne i komplementarne medicine usmervaju se na psihološke komponente bolnog iskustva, i podržavaju razvoj mehanizama i alatki koje pacijentima, dugoročno, poboljšavaju kvalitet života.

Postojanje kontraverzi vezano za efikasnost nefarmakoloških metoda prevazilazi činjenica da su one neinvazivne, neškodljive i jednostavne za implementaciju u svakodnevnoj praksi. Cilj svih nefarmakolških metoda je efikasnija kontrola bola, koju postižemo smanjenjem perioperativne anksioznosti, preuzimanjem kontrole bola od strane samog pacijenta i njegovim aktivnim uključenjem u proces terapije. Alternativna i komplementarna medicina pružaju mogućnost da kao adjuvantne metode u terapiji bola, dopune slabe tačke danas priznatih konzervativnih načina tretiranja bola i različitih bolnih stanja. Svesni prednosti, ali i loših strana farmakoterapije i invazivnih metoda lečenja bola, okrećemo se nečemu što ne može da škodi niti omete mehanizme metoda za kojima najčešće posežemo.

Literatura

1. International Association for the Study of Pain (IASP)
2. Chou R et al, Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. J Pain. 2016 Feb;17(2):131-57. doi: 10.1016/j.jpain.2015.12.008.
3. Levy N, Sturgess J, Mills P. "Pain as the fifth vital sign" and dependence on the "numerical pain scale" is being abandoned in the US: Why? Br J Anaesth. 2018 Mar;120(3):435-438. doi: 10.1016/j.bja.2017.11.098. Epub 2018 Jan 19. PMID:29452798
4. Philip Corke Postoperative pain management Aust Prescr 2013;36:202-5, 2013

5. Marcus Komann, ClaudiaWeinmann, Matthias Schwenkglenks and Winfried Meissner Non-Pharmacological Methods and Post-Operative Pain Relief: An Observational Study, Anesth Pain Med. 2019 April; 9(2):e84674.1
6. US National Library of Medicine. National Institutes of Health Collection Development Manual. Complementary and Alternative Medicine. 8 October 2003.
7. Straus, S. E., Expanding Horizons of Healthcare: Five Year Strategic Plan 2001–2005. 25 September 2000. US Department of Health and Human Services. Public Health Service. National Institutes of Health. NIH Publication No. 01-5001.
8. Ernst, E., Pittler, M.H., Wider, B., and Boddy, K., Mind-body therapies: are the trial data getting stronger? Alternative Therapy in Health and Medicine, Vol. 13, No. 5, 2007, pp62–64.
9. Rutledge, J.C., Hyson, D.A., Garduno, D., Cort, D.A., Paumer, L., and Kappagoda, C. T., Lifestyle modification program in management of patients with coronary artery disease: the clinical experience in a tertiary care hospital. Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation, Vol. 19, No. 4, 1999, pp226–234.
10. Berman B;Langevin H, Witt C;Dubner Ronald "Acupuncture for Chronic Low Back Pain". New England Journal of Medicine.2010 363 (5): 454–461.
11. Lin JG, Chen WL. Acupuncture analgesia: a review of its mechanisms of actions. Am J Chin Med. 2008;36(4):635-45.
12. Potié A, Roelants F, Pospiech A, Momeni M, Watremez C. Hypnosis in the Perioperative Management of Breast Cancer Surgery: Clinical Benefits and Potential Implications.Anesthesiol Res Pract. 2016;2016:2942416. doi: 10.1155/2016/2942416.
13. Anava A. Wren,et al. Multidisciplinary Pain Management for Pediatric Patients with Acute and Chronic Pain: A Foundational Treatment Approach When Prescribing Opioids Children (Basel). 2019 Feb; 6(2): 33.
14. Gruzelier, J.H. A working model of the neurophysiology of hypnosis: A review of the evidence. Contemp. Hypn. 1998, 15, 3–21.
15. Jensen, M.P.; Patterson, D.R. Hypnotic approaches for chronic pain management: Clinical implications of recent research findings. Am. Psychol. 2014, 69, 167–177.
16. Jiang, H.; White, M.P.; Greicius, M.D.;Waelde, L.C.; Spiegel, D. Brain activity and functional connectivity associated with hypnosis. Cereb. Cortex 2017, 27, 4083–4093.
17. Beck, J.S. Cognitive Behavior Therapy: Basics and Beyond; Guilford Press: New York, NY, USA, 2011.
18. Wicksell, R.K.; Greco, L.A. Acceptance and commitment therapy for pediatric chronic pain. In Acceptance andMindfulness Treatments for Children and Adolescents: A Practitioner's Guide; New Harbinger Publications: Oakland, CA, USA, 2008; pp. 89–113. ISBN 978-1-57224-541-9.
19. J D DellaVolpe, D- T Huang Is there a role for music in the ICU? Crit Care. 2015; 19(1): 17.
20. Birnie KA. Birnie KA, Chambers CT, Spellman CM. Mechanism of distruction in acute pain perception and modulation.Pain 2017;158: 1012–1013.
21. Benson H. Timeless healing: the power and biology of belief. New York Scribner 1996. New York
22. Hole J, Hirsch M, Ball E, Meads C. Music as an aid for postoperative recovery in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2015; 386: 1659–71.
23. Cohen LL, Cousins LA, Martin SR. Procedural pain distraction. In PJ McGrath, BJ Stevens, SM Walker, WT Zempsky, editors. Oxford textbook of paediatric pain. Oxford: Oxford University Press, 2013. 553–9.
24. Johnson MH. How does distraction work in the management of pain? Curr Pain Headache Rep 2005;9:90–5.
25. Hoffman HG, Richards TL, Coda B, Bills AR, Blough D, Ricahrds AL, Sharar SR. Modulation of thermal pain-related brain activity with virtual reality: evi- dence from fMRI. Neuroreport 2004;15:1245–8.
26. Valet M, Sprenger T, Boecker H, Willoch F, Rummeny E, Conrad B, Erhard P, Tolle TR. Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain—an fMRI analysis. Pain 2004;109:399–408.
27. Nandini Vallath, Perspectives on Yoga Inputs in the Management of Chronic Pain Indian J Palliat Care. 2010 Jan-Apr; 16(1): 1–7.
28. Chantal Villemure, Marta Čeko, Valerie A. Cotton and M. Catherine Bushnell. Insular Cortex Mediates Increased Pain Tolerance in Yoga Practitioners Cerebral Cortex October 2014;24:2732–2740
29. Zeidan F et al., Mindfulness-Meditation-Based Pain Relief Is Not Mediated by Endogenous Opioids.J Neurosci. 2016 Mar 16;36(11):3391-7.
30. Nespor K. Psychosomatics of back pain and the use of yoga. Int J Psychosom. 1989;36:72–8.
31. Patel C. Twelve-month follow-up of yoga and biofeedback in the management of hypertension: Lancet. 1975;2:62–4.
32. Werntz DA, Bickford RG, Bloom FE, Shannahoff-Khalsa DS. Alternating cerebral hemispheric activity and the lateralization of autonomic nervous function. Hum Neurobiol. 1983;2:39–43.
33. Beary JF, Benson H. A simple psychophysiologic technique which elicits the hypometabolic changes of the relaxation response. Psychosom Med. 1974;36:115–20.
34. Lazar SW, Bush G, Gollub RL, Fricchione GL, Khalsa G, Benson H. Functional brain mapping of the relaxation response and meditation. Neuroreport.2000;11:1581–5.
35. Seers, Carrol Relaxation for the relief of chronic pain: A systematic review Relaxation for the relief of chronic pain: A systematic reviewJournal of Advanced Nursing27(3):476 - 487 · March 1998 DOI: 10.1046/j.1365-2648.1998.00551.x
36. Ceccio CM. Postoperative pain relief through relaxation in elderly patients with fractured hips. Orthop Nurs 1984; 3(3): 11-9.
37. Mandle CL, Domar AD, Harrington DP, Leserman J, Bozadjian E, Friedman R, Benson H. Relaxation response in femoral angiography. Radiology 1990; 174(3): 737-9.
38. Wilson JF. Behaviour preparation for surgery: benefit or harm. J Behav Med 1981; 4(1): 79-102.
39. Lauren Y. Atlas, Tor D. Wager, How expectations shape pain, Elsevier Neuroscience Letters 520 (2012) 140– 148
40. Karin B. Jensen, Chantal Bernac, Marco L. Loggia et al. The use of functional neuroimaging to evaluate psychological and other non-pharmacological treatments for clinical pain Neuroscience Letters 520 (2012) 156– 164
41. Manuello et al 2016, Mindfulness meditation and consciousness: An integrative neuroscientific perspective.Concious Cogn 2016)

KLINIKA BOLA

30. POGLAVLJE

EVOLUCIJA POIMANJA BOLA

Predrag Stevanović

Bol je osnovni evolucioni mehanizam i jedan od najstarijih poznatih stresora. Čak i danas, u dvadesetprvom veku, bol je i dalje na margini interesovanja zdravstvenih radnika i društva uopšte. Čovek prirodno ne razmišlja o bolu dok mu se ne dogodi ili dok od bola ne pati neko iz njegove okoline. A tada, bol postaje zastrašujući gospodar života. Obuzima celu ličnost, zaokuplja svu njegovu pažnju i menja život iz osnova. U prakticizmu današnje medicine dominantnu ulogu ima naučni koncept star preko tri veka, a čiji koreni se mogu naći i u antičkom dobu. Uočavanje fizikalnih znakova i simptoma i lečenje na osnovu njih, uz potiskivanje psihičkih problema koje bol izaziva, više od bilo koje druge bolesti, i danas je primarni obrazac lečenja pacijenata s bolom. Takav pristup ima svoju evoluciju koje često nismo svesni. Tek njenim razmevanjem postajemo svesni značaja ovog problema i relativne nemoći u suočavanju s njim. I danas, kada je medicinsko znanje veliko, nismo u stanju da u potpunosti kontrolišemo bol. Iako nauka već dugo bol sagledava sveobuhvatno, lekari u praksi nisu našli način kako da takav sveobuhvatni pristup sistemski primene na pacijenta. Prvi korak ka rešenju je svakako promena stava profesionalaca koji se bolom bave, a koja podrazumeva: proširenu edukaciju o bolu, podizanje svesti o značaju problema, kao i mogućnostima lečenja.

Uvod

Međunarodna Asocijacija za izučavanje bola (International Association for the Study of Pain – IASP) definiše bol kao: "Neprijatno senzorno i emocionalno iskustvo udruženo sa aktuelnim ili potencijalnim tkivnim oštećenjem, ili izraženo terminima takvog oštećenja" (1). Definisanjem bola na ovakav način omogućeno je preko 50 godina značajnog napretka u fundamentalnim istraživanjima bola i razumevanju brojnih fenomena koji ga prate.

Ono što iz definicije bola pouzdano znamo je činjenica da bol nastaje u telu, i da se oblikuje moždanom aktivnošću. Bol je neprijatan subjektivni doživljaj (iskustvo), to je ono što nam pacijent saopšti da oseća. Još od Homerovog vremena prepoznaje se neposredna veza bola i patnje. Stoga treba razlikovati bolne senzacije (svest o noksičnom stimulusu) od bolnog iskustva (opšte subjektivno iskustvo patnje usled bola), što čini primarnu i sekundarnu komponentu bola. Primarna uključuje: senzaciju, percepciju, diskriminaciju i prepoznavanje noksičnog stimulusa, dok sekundarna uključuje patnju i reaktivne aspekte (anksioznost, depresiju i druge emocinalno-afektivne i kognitivno-diskriminativne odgovore na bol). Emocionalna komponenta je neraskidivo uključena u sve aspekte bolnog iskustva (2, 3).

Bol je verovatno jedan od filogenetski najstarijih stresora, star koliko i sam život. Istovremeno, to je i najobuhvatniji oblik stresa i patnje koji čoveka prati od samog postanja. I pored tako duge svesti o fenomenu bola, muke i patnje koju on izaziva, kao i napora da se ukloni, bol se ni danas u potpunosti ne razume i ne može se sveobuhvatno kontrolisati. Ne možemo reći da imamo jednostavne, bezbedne, univerzalne i efikasne mogućnosti lečenja bola i bolnih stanja.

Bol je, dakle, sastavni deo života, prisutan tokom celokupnog razvoja ljudskog roda. Kao takav, on značajno utiče na opstanak ljudskog roda, na današnji život uopšte.

Najznačajnija klasifikacija bola

Bol se klasifikuje iz didaktičkih razloga u nameri da se olakša komunikacija između istraživača, zdravstvenih radnika i pacijenata. Najčešća podala je na akutni i hronični bol (4).

Akutni bol nastaje oštećenjem tkiva i traje do njegovog zaceljenja, od nekoliko trenutaka do nekoliko nedelja. On ima značajnu zaštitnu funkciju tokom bolesti, u traumi, zapaljenju ili pri brojnim medicinskim procedurama. Akutni bol ukazuje na poremećaj, opominje osobu da nešto nije u redu. On je kompleksan proces koji aktivira čitav niz neurofizioloških, hormonalnih i psiholoških mehanizama, koji se mogu opisati kao priprema tela za "*fight and flight*" odgovor.

Za razliku od prethodnog, hronični bol traje duže od uzroka koji je do njega doveo. I posle zaceljenja hronični bol se održava i traje preko tri meseca, a nekada i više meseci, pa i godina. Interesantno je da se nekada i ne može naći uzrok hroničnog bola. Hronični bol se na taj način iz simptoma transformiše u bolest samu po sebi. On je složen, sveobu-

hvatan, može se čak reći sistemski patofiziološki proces i komplikovana dijagnostičko-terapijska situacija. Upravo zato je veoma značajno adekvatno razumevanje i poznavanje ovakvog bola. U brojnim stručnim radovima različitih naučnih disciplina nepodeljeno je mišljenje o tome koliko je teško prepoznati, proceniti i lečiti hronični bol. Lista hroničnih bolnih stanja je duga i uobičajeno je određena strukturama koje su zahvaćene (leđa, glava, mišići) ili vrstom oštećenja (neuropatski, dijabetični, miofascijalni, karcinomski itd.). Klinička manifestacija je obično kombinacija brojnih bolnih stanja. Neretko je ekspresija bolnih stanja kombinacija međuuticaja pacijenta i lekara specijaliste kome se on javi. Često je nemoguće definisati periferne parametre koji određuju bol, uz nedostatak efikasnog lečenja. Ova frustrirajuća situacija utiče na to da pacijenti učestalo menjaju lekare kod kojih se leče.

Kada se pacijent obrati lekaru, retko dolazi s jasnom dijagnozom. Uobičajeno se žali na nekakvu patnju izraženu određenim simptomima. Ne treba nikada izgubiti iz vida da su bol i patnja sadaju u primarne razloe zbog kojih se pacijenti obraćaju lekaru. Tako je bilo oduvek. U doba kada medicina nije još ni prepoznata, čovek se povređivao i razboljevao. Od tada datiraju i pokušaji da se uklone i bol i patnja koju on izaziva. Danas se to smatra jednim od osnovnih prava čoveka, te je bol početkom trećeg milenijuma prepoznat kao "peti vitalni znak" (5).

Evolucija znanja o bolu

Naše znanje o bolu, njegovim uzrocima i posledicama, nije uvek bilo isto. Shodno znanju i shvatanju bola u određenom vremenu, nastajali su i principi njegovog lečenja. Može se reći da je razumevanje hroničnog bola proces koji odražava samo shvatanje bolesti i lečenja, odnosno tipična funkcija znanja i nauke uopšte. Kao i u drugim naučnim oblastima i u medicini se s vremenom nakupljaju brojne činjenice koje kao zrna peska povećavaju gomilu znanja, a onda u nekom momentu evolucije eksplodira određena teorija, kojom se na tom nivou znanja može najbolje objasniti određeni proces ili pojava. Veoma brzo se na osnovu takve teorije izrode brojni principi lečenja. Ubrzo se prepoznaju manjkavosti uspostavljenih stavova, javljaju se kritička mišljenja i počinje novi ciklus nagomilavanja naučnih dokaza kojima se potvrđuje ili negira postojeće znanje. Ovakvi krugovi naučne misli sreću se tokom celokupne istorije ljudskog roda. Kako je bol iskonski problem i u oblasti naučnog pogleda na bol situacija je slična. Zato danas možemo, istorijski gledano, prepoznati više teorija o bolu, čiji značaj leži u tome da su bitno uticale na način procene, praćenja i lečenja bola, kao i na nivo prioriteta koji je ovom lečenju dodeljivan u praktičnom životu.

Nastanak medicine se može vezati za pokušaje uklanjanja bola. Tražeći adekvatnu pomoć i ulažući napore da objasni bol, čovek od davnina, postepeno otkriva ogromno polje medicinske nauke. Hronični bol danas, u medicini dvadesetprvog veka, posledica je istorijske i epistemološke konstrukcije. Razvijanje znanja i razmišljanja o bolu je odraz preovlađujućeg biomedicniskog pristupa i shvatanja oboljevanja.

U početku se medicina svodila na magijske rituale sa elementima veštičarenja. Sam bol je doživljavan kao kazna bogova ili delovanje duhova. To je prestao biti dominantni oblik poimanja bola kada je čovek uspeo da objasni uzroke nastajanja bolesti i spoznao početne načine i svrhu lečenja.

Prvi pokušaji racionalnog objašnjenja bola nastaju u Grčkoj (Hipokrat) i Rimu (Galen) (6, 7). Stavovi racionalističkog pristupa koje je začeo Galen protežu se do srednjeg veka, upotpunjeni učenjem Avicene (8). Bol dobija značajnu pažnju kao bitan činilac prognoze bolesti, a ne samo nastalog oštećenja. Krajem srednjeg veka događaju se značajna otkrića u hemiji, iznalaze se supstance koje mogu da utiču na bol, i prepoznaje se snaga opijuma.

Ipak, koncept shvatanja bolesti, pa i bola, nije se značajno promenio u odnosu na antičko poimanje. Bilo je potrebno uspostaviti novi naučni model, koji bi na osnovu novih polazišta, metoda i ciljeva, promenio osnove znanja, kako u nauci uopšte tako i u medicini posebno. Tokom renesanse se saznaju nove činjenice o građi ljudskog tela. U osamnaestom i devetnaestom veku nagomilava se novo medicinsko znanje. Čovek se upoznaje s mikroorganizmima, napredak tehnike omogućava otkriće mikroskopa. Shvata se značaj antisepse, a uviđa se i potreba za otkrićem lekova koji bi omogućili analgeziju i anesteziju. Novi naučni koncept, čiji obrisi su nastali krajem srednjeg veka, definiše svoje stavove u novoj, klasičnoj eri, pokušavajući da odbaci okultna verovanja i nominalna objašnjenja prethodnih perioda.

Psihička komponenta bola je prepoznata još u starom veku od strane Grka (Homer), ali ipak u prvim zapisoma o zdravlju i bolesti koji datiraju 500–300 godina pre nove ere, um i telo se posmatraju odvojeno. Hipokrat savetuje lekarima da leče ono što se može uočiti i palpirati (6).

Ovakav naučni koncept (podržan radovima Galena i Avicene) ima presudni uticaj do prve polovine sedamnaestog veka. Tada, filozof i matematičar Rene Dekart (1596–1650) postavlja temelje novog shvatanja nauke, i njegovo učenje je verovatno najviše uticalo na nauku u sledeća tri veka, pa i danas (6). Stavovi Dekarta i njegovih sledbenika su posta-

vili temelje moderne racionalnosti. On je čoveka doživeo kao simbiozu dve supstance: duše (apstraktne, duhovne, misleće i nedeljive) i tela (fizičke komponente, konkretne i deljive). Za Dekarta je duša bila toliko različita od tela da je mogla postojati i egzistirati potpuno nezavisno. Jedinu vezu duše i tela je video u pinealnoj žlezdi (epifizi), kao mestu gde se krije naša duša ili gde se nalazi kapija našeg uma. Da bi se razumeo Dekart kao filozof, matematičar, a pre svega misleći čovek, treba shvatiti u kakvom kontekstu vremena i odnosa je on živeo. Uticaj religije u tom vremenu je bio presudan, kako na svakodnevni život, tako i na naučnu misao. Braneći svoju poziciju i stavove, religija je do tada već vekovima gušila naučnu misao. Kako se interesovanje religije pre svega odnosilo na ljudsku dušu, od momenta kada je Dekart prezentovao svoju filozofiju, stvorili su se uslovi da se nauka i religija mogu razvijati nezavisno, ne ugrožavajući jedna drugu.

Opsednutost Dekarta besmrtnošću proizvela je jedan od najznačajnijih ishoda njegovog opusa. Može se reći da je to novi pogled na medicinu, medicinu koja je lečila bolesti i time odlagala smrt. Dekart se bavio metodologijom disekcije tela želeći da razume njegovo funkcionisanje. On zaključuje da se telo može posmatrati kao mašina čiji različiti delovi obavljaju različite funkcije. Kao posledica takvog stava, dakle, ljudskog tela odvojenog od života, nastao je kartezijanski metafizički i naučni oblik istraživanja (10, 11). Na taj način je Dekart mogao da sačuva "dušu" ("Um") u oblasti teologije, a da se legitimno bavi naučnim istraživanjem tela. Ovaj kartezijanski dualizam je omogućio materijalistički naučni pristup, uklanjajući um (dušu) iz kliničke prakse skoro tri sledeća veka.

Leder navodi lep primer kako se Dekartov kartezijanski dualizam ukorenio u razvoj medicine i zadržao do naših dana: "*Medical education still begins with the dissection of a cadaver, just as the clinical case ends in the pathologist's lab*" (p. 121). "Medicinska edukacija još uvek počinje disekcijom kadavera, kao što se i klinički slučajevi završavaju u patološkoj laboratoriji" (12).

Danas ljudsko telo ne izučavamo samo disekcijom. Na raspolaganju su nam brojne nove metode koje je omogućila tehnologija, počev od najjednostavnijeg stetoskopa preko biohemijskih, radioloških i brojnih drugih tehnika. Ipak, i danas se od pacijenata se najčešće traži da se ponašaju kao živa tela (bez upliva uma), da mirno, pasivno i opušteno leže dok ih pregledamo, a pitanja koja im postavljamo se odnose na funkciju pojedinih delova tela kao npr.: da li vas koleno boli pri pokretu? Stomak se palpira i pritiska da se utvrdi bolnost. Kao što se u kartezijanskom shvatanju telo može posmatrati kao mašina, tako i medicina predlaže lečenje zasnovano na mehanicističkom principu. U hirurgiji se otvori ljudsko telo i izvadi ili zameni oštećeni deo, povežu pokidani krvni sudovi. U kardiologiji se štedi ili jača oslabljeni srčani mišić. Lekari utiču na bolesti tako što se uključuju u brojne patofiziološke procese, odstranjuju ili zamenjuju delova tela.

Medicinska misao, zasnovana na novouspostavljenom naučnom konceptu, posmatra ljudsko telo kao kompleksnu mašinu, sastavljenu iz delova koji, kao u muzičkom ansamblu, rade sinhrono. Počinje da preovladava koncept medicinskog zaključivanja zasnovan na dokazima. U ovom periodu se otkrivaju i nove supstance koje se mogu koristiti za lečenje bola. Otkriće etera i otkriće anestezije 1846. godine, obezbeđuje uslove za neverovatan napredak hirurgije, koji i dalje traje. Bolje poznavanje anatomije centralnog i perifernog nervnog sistema, otkriće receptora i razumevanje nervnog sprovođenja, utiče i na lečenje bola. Bol se posmatra kao čisto biološki fenomen koji se može objasniti fiziološkim procesima.

Ovakav pristup nauci, a posebno medicini, doveo je do značajnih uspeha. U devetnaestom i dvadesetom veku nastaju brojna revolucionarna otkrića u medicini. Sve efikasnije se leče mnoge bolesti. Kurativni pristup dovodi do preovladavanja paternalističkog stava kod većine lekara i postaje obrazac našeg delovanja. Prioritetno mesto u edukaciji lekara zauzima egzaktni, praktični način razmišljanja, zasnovan na dokazima. S mesta prioriteta se lagano, tokom dva poslednja veka, neprimetno potiskuju nekada značajne naučne discipline kao što je etika, a za saosećanje ima sve manje vremena u savremenom životu i radu lekara.

Najvažnije teorije bola

U važećem konceptu shvatanja zdravlja i bolesti nastaju i prve teorije bola (13). Najlepše su ilustrovane kroz teoriju specifičnosti i teoriju uzorka. Teorija specifičnosti podrazumeva postojanje bolnih receptora, koji se s periferije tela projektuju do centara za bol u mozgu. Pored očigledne jednostavnosti, ova teorija eksplicitno ukazuje na evolucijom dostignute specijalizovane fiziološke procese, a implicitno podrazumeva pretpostavku o značajnosti psiholoških procesa vezanih za bol. Otkrića receptora za bol (slobodni nervni završeci), puteva prenosa, kao i uočavanje delova mozga koji bi mogli odgovarati centrima za bol, potvrđuju fiziološku eksplicitnost teorije specifičnosti, u čemu i leži njena snaga i značaj za dalji razvoj medicine bola. Ipak, pretpostavka i implicitnost psihološke komponente su suštinska slabost ove teorije.

Kao reakcija na ovakvu slabost javljaju se nove teorije bola koje se mogu grupisati pod jednim zajedničkim imenom: teorije uzorka. Osnovu ovoj grupi teorija postavlja Goldšajder (Goldscheider) 1894. godine, pretpostavljajući da su intenzitet stimulusa i centralna sumacija osnovne determinante bola. Iz ovakvog koncepta razvile su se dve vrste teorija bola, koje u svojoj osnovi nose model uzorka kao esenciju objašnjenja bolnih fenomena. Dok jedna grupa teorija ignoriše činjenicu fiziološke specifičnosti, druge u centar zbivanja stavljaju centralnu sumaciju. Vedel (Weddell) i (Sinklar (Sinclar) svoju teoriju zasnivaju na pretpostavci da svi kvaliteti kožnih stimulusa nastaju posebnim prostorno-vremenskim uzorkom, a ne specijalizovanim putevima za bol. Dokazi o postojanju specijalizovanih receptora i puteva bola obaraju ovu teoriju. Druge teorije uzorka objašnjenje traže pre sve ga u centralnim mehanizmima sumacije (Livingston) i za to prepoznaju dokaze u kliničkim fenomenima. Prema ovim teorijama specijalni kontrolni sistemi uobičajeno preveniraju nastajanje sumacije, a poremećaj tih sistema uzrokuje bol.

Ne ulazeći u detalje ovih teorija (koje su obeležile dug period lečenja bola na osnovu njih) treba istaći da je prevaga teorija uzorka nad teorijom specifičnosti (Nordenbos) dovela do jedne značajne promene. Udaljilo se od psiholoških kvaliteta bola kao takvih, a to je uslovilo i način lečenja bola. Decenijama se u kliničkoj praksi lečenju bola pristupalo sa ovih stanovišta, a dominantni terapijski pokušaji su podrazumevali brojne neurohirurške tehnike i specifične lekove, a sama ličnost pacijenta je ostajala na margini prioriteta kojima su se klinički bavili.

Različite teorije nisu uspele da obezbede jedinstvene stavove o pogledu i shvatanju bola. Treba reći da je količina eksperimentalnih podataka koji bi potvrdili ovakve koncepte ipak bila nedovoljna. S vremenom je nagomilano fiziološko znanje omogućilo nastanak nove teorije: "*Gate Control Theory of Pain*" – teorije kontrole vrata za bol (14).

Ne baveći se detaljima ove teorije, rad Melazaka i Vola (*Melzack R, Wall DP*) je ipak doneo revoluciju, kako u shvatanju bola tako i u mogućnostima kliničkih načina uklanjanja bola. Osnovna korist ove teorije je činjenica da se s njom fokus naše pažnje pomera s periferije ka centralnom nervnom sistemu. Uvodeći nove termine i akcentujući procese u zadnjim rogovima kičmene moždine, kao i u descedentnim putevima, a u isto vreme usmeravajući našu pažnju na neuromatriks lociran u velikom mozgu, ova teorija omogućava i značajnu kliničku transformaciju. Pored dominantnih hirurških tehnika lečenja bola, u praksu se tiho, ali sigurno, uvode novi načini lečenja: bihejvioralna terapija, radna terapija, psihološke tehnike, hipnoza, placebo i dugi niz tehnika koje u centar pažnje vraćaju dugo potiskivanu, psihološku komponentu bola.

Danas sve to izgleda neobično. Mladi lekari, stasali za kliničku praksu u dvadesetprvom veku se sigurno pitaju čemu uopšte i rasprava o tome, ili kako je uopšte moguće zapostaviti psihičku komponentu bola. To se može shvatiti ukoliko se razume epistemološko-ontološki aspekt evolucije znanja o bolu, koje je samo pratilo preovlađujuće naučno-filozofske koncepte aktuelnog vremena (15).

Ka ontologiji bola i bolnih fenomena

Epistemološki gledano, današnji stavovi o bolu su posledica sagledavanja saznanja o bolu nagomilanog vekovima i uzrokovanog brojnim uspesima i neuspesima u lečenju. S vremenom se nagomilalo mnogo podataka koji su samo ontološki mogli da se klasifikuju, analiziraju i integrišu u obliku različitih biomedicinskih podataka. Takav pristup je omogućio veliki uspeh u brojnim medicinskim poljima. Napredak u najvećem delu medicinskog opusa nije edekvatno praćen u području medicine bola. Ukazali su se izvesni problemi kada smo se suočili s bolom i drugim simptomima bolesti čija je glavna odlika subjektivnost. Naime, nesporno je prisutna određena fizička komponenta bola, koja se ogleda u narušenoj strukturi bolnog područja. Nekada je taj poremećaj manifestan, a nekada se to ne vidi, ali ne znači i da ga nema. Poremećaj može biti na nivou nervnih membrana, receptora, nukleotida, u sklopu nekog gena, ali svakako postoji. Simptomi koje mi prepoznajemo (bol, muka, gađenje, uznemirenost, pospanost) samo su deo fenomena koji mi kao lekari uočavamo. Tu su i promene koje se odnose na ponašanje i neke kvalitete tela koje možemo uočiti i prepoznati. Ali mi nismo u mogućnosti da adekvatno merimo kvalitativno/kvantitativne aspekte tih simptoma. Upravo iz tih razloga, s pravom moramo verovati pacijentu kada kaže da ga nešto boli. Iskustvo pacijenta o bolu je interpretirano njegovim rečima i na kliničaru je da ga prihvati, jer nije u poziciji da o tom iskustvu sudi, osim u slučaju jasne simulacije.

Da bi se bolje razumeo jezik bola koji koriste pacijenti, didaktički se mogu klasifikovati tipovi bola i fenomeni koji su njegova posledica (16) (tabela 30.1).

Ovakav ontološki zasnovan pristup omogućuje bolju integraciju podataka koje dobijamo od pacijenata, a koji se odnose na bol. Naročito pomaže u kategorizaciji pacijenata i analizi različitih tipova podataka o bolu. Budući da bol ima složene karak-

Tabela 30.1. Tipovi bola i bolnih fenomena

	Simptom	Znaci (Objektivno uočljive odlike)	Fiziološka osnova	Primeri
Klasični bol				
Bol sa odgovarajućim tkivnim oštećenjem	Bol	Manifestno tkivno oštećenje; Bol koji se javlja na stimulus koji dovodi do oštećenja; Protektivni odgovor	Oštećenjem aktiviran nociceptivni sistem	Sunčana opekotina; Istegnuće mišića; Fraktura; Pulpitis
Spontani bol				
Bol sa perifernom traumom ali bez adekvatnog pratećeg tkivnog oštećenja	Bol	Bol udružen sa stimulusom nedovoljnog intenziteta da izazove tkivno oštećenje	Aktivacija sistyema za bol putem kognitivnih mehanizama usled pretnje tkivnim oštećenjem; poslednje je često zasnovano na perifernim nenociceptivnim nadražajima CNSa	Sunčane opekotine bez tkivnog oštećenja; Miofascijalni bol; Tenziona glavobolja; Hronični bol u ledjima
Neuropatski bol (bol bez periferne traume)	Bol	Bol; Bez prepoznatljivog perifernog stimulusa; Anamnestičko postojanje verovatnog uzroka	Poremećen nociceptivni sistem; Neuropatski (npr. Demijelinizacija nervnih vlakana)	Trigeminalna neuralgija; Postherpetička, Dijabetička neuralgija
Bolni fenomeni bez bola				
Bolno ponašanje bez bola		Bolno ponašanje i pored normalnog kliničkog pregleda; Nesklad bola i fizikalnih znaka; Preterano bolno ponašanje; Potvrdjen spoljni podsticaj	Mentalna stanja kao npr. Anksioznost umesto perifernog tkivnog oštećenja; Pogrešna interpretacija senzornog signala emocionalnim ili kognitivnim sistemima	Lažni bol; Simuliranje; Anksioznost
Tkivno oštećenje bez bola		Manifestno tkivno oštećenje koje uobičajeno uzrokuje bol, ali bez bola	Supresija sistema za bol	Stres; Fiziološko umanjenje bola adrenalinom; Placebom indukovana opioidna analgezija; Genetska nesenzitivnost za bol

teristike, njegovo ispitivanje može imati heurističku vrednost za ontološko razmatranje simptoma uopšte. Individualni doživljaj bola očigledno nameće različite pristupe proučavanju ovog fenomena, koji nisu bazirani samo na složenom naučnom metodu, već zalaze i u domen iskustvenog u sadejstvu s naučnim pristupom.

Promena paradigme

Subjektivni osećaj bola je i dalje velika nepoznanica nauke. Tokom vremena i kroz različite kulture, razumevanje i izražavanje bola odražava savremeni duh epohe. Uobičajeno, ljudsko iskustvo počinje bolnim porođajem i tokom života se to bolno iskustvo ponavlja i postoji u svom fizičkom, emocionalnom i duhovnom obliku. Ono je integralni deo života u svakom smislu te reči. Prati ga univerzalno iskustvo patnje.

Kompartmentalizovani pogled na čoveka je od grčkog vremena, pojačan Dekartovim dualizmom, stvorio uslove da u lečenju bola fokus lociramo na oštećeni deo tela, bez značajnog posvećivanja pažnje individualnom identitetu. Takva, biomedikalna paradigma bola nije mogla opstati jer je zanemarivala individualno iskustvo i druge nefizikalne aspekte bola. Prekretnicu je omogućila Frojdova teorija, kojom je on fokus naše pažnje usmerio ka nesvesnom i njegovem uticajima na percepciju bola i ponašanje (17). Posledična ekspanzija razumevanja značaja psiholoških i socijalnih faktora u oboljevanju predstavljena je u psihoanalizi, a kasnije kroz psihosomatiku. Objašnjenje veze između nesvesnog i fizičkih senzacija u histeriji je poslužilo kao osnova za objašnjenje psihogenog bola. Džordž L. Engel je 1970. objasnio vezu hroničnog bola i psihijatrijskih bolesti (18). Depresija i anksioznost, zajedno s fizio-

loškom osnovom bola postaju centar naše pažnje, a od osamdesetih godina 20. veka se tome priključuje kognitivno-bihejvioralni pogled na bol i posledični način lečenja (19). Takva terapija, sa učenjem metoda suočavanja sa stresom i izbegavanja katastrofičnog scenarija, postaje osnovna komponenta interdisciplinarnog programa lečenja bola danas (20).

Ipak, ni ovako postavljen holistički, biopsihosocijalni model bola, nije dao revolucionarne napretke u polju lečenja hroničnog bola. Mora se priznati da i ovaj model teorije bola u sebi sadrži kartezijanski dualizam i pozitivističku premisu traženja jedinstvene realnosti, zasnovanu na naučnim metodama. To se očitava i u definiciji bola koju danas koristimo. Pored i dalje postojeće podele na telo i duh, koja je prisutna u ovom konceptu, važno je istaći da je ovakav prilaz ipak omogućio značajan napredak, ukazujući na činjenicu da je bol sasvim privatno, individualno iskustvo. Živeći sa iskustvom bola, individualni život čoveka je napadnut do te mere da se njegovo dotadašnje iskustvo upliće i definiše, kako poreklo tako i ekspresiju sopstvenog bola. Iskustvo pacijenta sada obuhvata i bol, ali iz perspektive lekara, sam pacijent ostaje podeljen, kompartmentalizovan.

Fenomenološki aspekti bola

U situaciji u kojoj se danas nalazimo i u načinu poimanja bola koji je dominantan u današnjoj medicini, ne treba odbaciti fenomenološki pogled na bol (21, 22). Fenomenologija se trudi da dokuči esenciju bolnog doživljaja, pokušavajući da razume čoveka (individuu) koji u svojoj osobenosti prevazilazi jednostavan zbir različitih delova (kompartmentalizam). Čovek nije prost produkt sveta u kome živi, već je deo njega. Telo, um i svet koji ih okružuje su u stalnom međusobnom odnosu i uticaju (23). Time ljudski život postaje integralna funkcija, pre nego skup jednostavnih matematičkih jednačina.

Fenomenološki pogled na bol zasnovan je na konceptu intencionalnosti, proisteklom iz sholasticizma Brentana (*Brentano*), razrađenog u radovima Huserla (*Husserl*) i drugih autora, koji su pokušali da predlože drugačiji pogled na čoveka od kartezijanskog (24, 25). Princip intencionalnosti po Huserelu podrazumeva da je svest nedvosmisleno svest o nečemu, a da je svest o nečemu svest samo ako je usmerena na neki objekt. Obrnuto, objekt se može definisati samo ako je u odnosu sa svešću o njemu. Intencionalnost je odnos individue i njenog sveta, a ne samo individua ili pojedini objekt, dakle relacija koju subjekat i objekt ostvaruju. Intencionalnost je značenje koje proizilazi iz kontakta čoveka sa svetom u stalnom dijalektičkom odnosu, pri čemu se transcendira dihotomija tog odnosa. Singularnost odnosa tela, uma i sveta je najupečatljivije izrazio *Merleau-Ponty* izrekavši: "*ja sam svestan sveta kroz moje telo*" ("*I am conscious of the world through my body*") (26).

Tako je nastao izraz "*lived body*" (telo koje živi), koji upućuje na novo razumevanje tela, jer čovek kroz takvo telo otvara sebe svetu i, samim tim, doživljava svet i sebe zajedno.

U sklopu ovakvog razmišljanja, razumeti bol kroz anatomo-patološku perspektivu, kao nešto što se dešava u nekom delu tela, znači ne razumeti doživljaj, osećaj bola, iz humano-ljudske perspektive. Telo koje boli je izraz odnosa individue i okoline i pod uticajem je i jednog i drugog sve vreme, poprimajući tako specifične karakteristike, koje, ako se zanemare, ograničavaju terapijske mogućnosti.

Kada se dogodi bol, pažnja čoveka se usmerava na oštećeno mesto, a bol može tu pažnju kontrolisati kao nijedno drugo iskustvo. Sve pređašnje i sadašnje iskustvo čoveka se menja u bolu. On se fokusira na trenutak u kome doživljava bolne senzacije, kao i na mesto sa koga senzacije potiču. Gubi se apetit, limitira interesovanje bilo koje vrste, javlja se nesanica, gubi se libido, ograničava se kretanje. Interesantno je da čovek u bolu gubi interesovanje za budućnost i jedino do čega mu je stalo je da nestane bol, a u isto vreme želi da zaboravi sve iz prošlosti što ga podseća na bol. Vrlo često se oblikuju katastrofični scenariji u glavi pacijenta i život bez bola se prosto ne može ni zamisliti. Za ovako posmatran bol kao bolest, što hronični bol svakako jeste, može se reći da je poseban oblik života. Bol nije samo jednostavan odraz mesta koje ga uzrokuje. On sveobuhvatno obuzima čoveka i ličnost koju on predstavlja. Zaokuplja celog čoveka, sa svim njegovim individualnim karakteristikama, kako fiziološkim tako i socijalnim i psihološkim. Bol zaokuplja pažnju, uzrokuje nova pitanja i preispitavanja, uzrokuje patnju, menja ulogu obolelog u porodici i društvu uopšte, utiče na radne sposobnosti i onemogućuje razonodu i odmor.

Zbog ovoga je prosto nemoguće iskustvo bola svesti samo na broj na skali, kao što se ne može nadvladati i lečiti hronični bol samo intervencijama na osnovu iskustva u brojnim naučnim otkrićima. Nemoguće je pomoći pacijentu s bolom ne poznajući ga. Mora se čuti reč pacijenta da bi se shvatio njegov bol.

Hronični bol ne postoji izolovano od čoveka koji ga oseća. Da bismo ga razumeli moramo ga shvatiti iz perspektive pacijenta koja je potpuno unikatna i nikada nije ista kod različitih pacijenata. Ljudi na različite načine razumeju, daju različiti značaj ili iskazuju svoj doživljaj bola. Pateći u bolu, oboleli kreira određeni doživljaj, koji potom utiče i kreira obolelog. Mozak u bolu uči, konstantno analizira

prispele impute, obrađuje ih i uobličava u afekat, kroz značajan emotivno-afektivni i kognitivno-diskriminativni doživljaj.

Mađar to lepo opisuje:

"Da bismo razumeli bol moramo razumeti osobu u bolu, a fenomenološki pristup nam može u tome pomoći. Ključ je u našoj pažnji prema životnom iskustvu osobe u bolu, kao i u našoj spremnosti, individualno ili kao deo zdravstvenog tima, da naporno radimo sa našim pacijentima. Kognitivni i tehnički rad na dijagnozi i lečenju bola mora da se odvija ruku pod ruku sa suportivnim i afirmišućim postupcima koji omogućuju da se čuje i vrednuje glas pacijenta." ("*To understand pain we need to understand the person in pain and a phenomenological gaze can help us to do that. The key is our attentiveness to the lived experience of the person in pain, and our willingness, individually and as members of health care teams, to work as much with as on our patients. The cognitive and technical work of pain diagnosis and treatment needs to go hand in hand with the supportive, and the affirming acts that make possible for the patient's voice to be heard and to be valued.*") (27).

U današnjim okolnostima fragmentiranog koncepta zdravlja i lečenja, pozitivistički pogled na nauku (i medicinu) je preovlađujući i nastavlja da se favorizuje prenebregavajući etičke, moralne, socijalne i psihološke aspekte hroničnog bola. Može se slobodno reći da se na skali našeg interesovanja i prakse, još dalje nalazi poimanje o međusobnom uticaju i isprepletanosti svih ovih faktora. Psihološka i socijalna komponenta bola se najčešće i ne razmatra ukoliko se može uticati na fiziološku komponentu (uzrok bola). Tek ukoliko je uzrok nemoguće lečiti ili definisati, počinju se razmatrati socio-psihološki aspekti bola. Time se održava i često produbljuje jaz između shvatanja i polazišta zdravstvenih radnika spram shvatanja i očekivanja pacijenta. Često lekari nesvesno prave veštačku podvojenost bola od anksioznosti, depresije, patnje i drugih emocionalnih reakcija pacijenta. Pacijenti, međutim, ne doživljavaju bol kao puku senzaciju, već kao paket bolne senzacije nadograđen patnjom, anksioznošću i depresijom (28).

U svetlu shvatanja totalnog, personalizovanog bola, postaje sve jasnije da pojednostavljeni pozitivistički pristup lečenju ovako kompleksnog fenomena nije dovoljan (29). Pitanje je samo kako takav pristup nadograditi, uzimajući u obzir individualni psiho-socijalni kontekst. Spoj modernih načina lečenja i značajnije empatije i pažnje na potcenjene personalizovane odlike bolnog doživljaja nudi mogući iskorak. Da li je to i moguće rešenje ostaje da se dokaže kompleksnim naučnim metodama koje moraju, pored brojeva dobijenih skalama merenja bola, uključiti i druge aspekte praćenja bolnog ponašanja.

Neko je rekao: "*dajte mi specijalistu, reći ću vam bolest*". U praksi se pacijenti leče kod različitih specijalista, koji i da hoće nisu obučeni da iskorače iz svog svakodnevnog obrasca rada. Malo je ili nedovoljno obučenih zdravstvenih profesionalaca kojima je primarni interes lečenje bola. Još je teže shvatiti da u dvadesetprvom veku nije u dovoljnoj meri prepoznata potreba za takvim zdravstvenim radnicima. Kada se uzme u obzir da ukupna cena lečenja bola prevazilazi cenu lečenja malignih, kardiovaskularnih bolesti i AIDS-a zajedno, onda je dilema još veća (30).

Finalna zapažanja

Šta je moguće rešenje ovako neobične situacije u kojoj "*mnogo znamo*", a "*nedovoljno uspevamo*"? Prvi korak ka rešavanju problema bola je edukacija. Edukacija zdravstvenih radnika, pacijenata, ali i sveobuhvatne populacije u kojoj bivstvujemo. Zdravstveni radnici moraju o bolu posebno učiti na studijama medicine. Pacijente treba edukovati da bi se lakše suočavali i nosili s bolom. Podizanje svesti opšte populacije o značaju ovoga problema olakšaće uslove rada profesionalcima i pružiti nove i efikasnije mogućnosti lečenja pacijentima. Ovako sveobuhvatni prvi korak omogućiće efikasnije suočavanje s bolom kao integralnim delom života u svakom njegovom pojavnom obliku.

Literatura

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

12. Leder D: The tale of two bodies: the cartesian corpse and the lived body. In The body in medical thought and practice. Kluwer Academic Publishers 1992:17–35.
13. Moayedi M, Davis KD. Theories of pain: from specificity to gate control. J Neurophysiol 2013;109:5-12
14. Melzack R, Wall DP: Pain mechanisms: a new theory. Science 1965;150:971–979.
15. Scheuermann R, Ceusters W and Smith B. Toward an ontological treatment of disease and diagnosis. Translational Bioinformatics Summit Proc, 2009.
16. Barry Smith, Towards an Ontology of Pain and of Pain-Related Phenomena. M. Okada (ed.), Proceedings of the Conference on Ontology and Analytical Metaphysics, Tokyo: Keio University Press 2011, 23-36.
17. Schwartz and Wiggins: Psychosomatic medicine and the philosophy of life. Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine 2010;5:2.
18. Fishman S, Ballantyne J, Rathmell JP; John J Bonica. Bonica's management of pain. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins, 2015. p:1665.
19. Engel GL. The clinical application of the biopsichosocial model. The Journal of Medicine and Philosophy 1981;6:101-12
20. Otis JD. Managing Chronic Pain: A Cognitive-Behavioral Therapy Approach Therapist Guide. New York: Oxford University Press; 2007.
21. Svenaeus F. Phenomenology of health and illness. In: Toombs SK, ed. Handbook of phenomenology and medicine. Amsterda: Kluwer 2001. p:87-108
22. Leder D. Toward a phenomenology of pain. Rev Existent Psichol Psychiatr 1984;9:29-43
23. Scarry E. The body in pain: the making and unmaking of the world. New York: Oxford 1985
24. Brentano F: Psychology from an Empirical Standpoint. London: Routledge 1973.
25. Husserl E. Ideas pertaining to pure phenomenology and phenomenological philosophy: Second book: Studies in the phenomenology of constitution. In: Rojcewicz R, Schuwer A. Dordrecht: Kliwer 1989.
26. Merleau-Ponty M: Fenomenologia da percepção. 3rd edition. São Paulo: Martins Fontes; 2006. p.122
27. Madjar I: The lived experience of pain in the contexto of clinical practice. In Handbook of phenomenology and medicine. Edited by Toombs S. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2011. p:263–277.
28. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. Arch Intern Med 2003;163:2433-2445.
29. Jušić A. Palijativna medicina-palijativna skrb. Medicus 2001;10(2):247-52.
30. Cousins M: Back Pain in the Workplace Management of Disability in Nonspecific Conditions T

31. POGLAVLJE

PROCENA BOLA, KLINIČKA EVALUACIJA BOLA, UPITNICI I SKALE BOLA

Lidija Dokmanović

Ciljevi merenja bola su utvrđivanje prisustva bola, definisanje svih lokalizacija bolnih mesta, merenje intenziteta i drugih karakteristika bola, kao i procena efikasnosti terapije.
Procena bola se obavlja kroz uzimanje anameze bola, fizikalni pregled i merenje bola korišćenjem instrumenata za procenu bola.
Radi objektivizovanja procene bola i standardizacije komunikacije među zdravstvenim radnicima, u svakodnevnoj praksi se koriste instrumenti za merenje bola, koje nazivamo skale ili kartice za merenje bola.
Izbor instrumenta za merenje bola zavisi od svrhe procene, vrste bola, stanja bolesnika, vrste i stadijum bolesti, mogućnosti za komunikaciju i uzrasta.

Bol je subjektivno iskustvo za čije merenje ne postoje objektivni testovi. Kad god je moguće postojanje i jačinu bola treba proceniti putem ličnog iskaza pacijenta poštujući jednu od kliničkih definicija bola: "Bol postoji kad god osoba koja ga oseća kaže da on postoji".

Dobra procena bola je ključni uslov za uspešnu kontrolu svih bolnih stanja. **Ciljevi merenja bola su utvrđivanje prisustva bola, definisanje lokalizacija svih bolnih mesta, merenje intenziteta i drugih karakteristika bola, kao i procena efikasnosti terapije**. Kako se intenzitet i ostale osobine bola tokom vremena mogu menjati, neophodno je da se kontinuirano, periodično ponavlja njegovo procenjivanje. Inicijalna, kao i naknadne procene su podjednako neophodne za uspešnu kontrolu bola.

Inicijalna procena bola

Bol se procenjuje inicijalno a potom se ponovno procenjuje i to zavisno od terapije i eventualne pojave novog bola ili promena karakreristika inicijalnog bola. Za inicijalnu procenu bola se koriste uobičajene dijagnostičke metode koje uključuju detaljnu anamnezu bola, detaljni pregled, neurološki pregled, dodatna laboratorijska i imidžing ispitivanja, kao i psihosocijalnu procenu. **Anamneza** bola uključuje pacijentov opis bola, podatak šta smanjuje a šta povećava bol, da li postoji propagacija bola, koja je bila prethodna, a koja aktuelna terapija bola i kakav je efekat bola na funkciju (tabela 31.1). Idealno klinič̆ar treba da obezbedi dovoljno vremena i dopusti pacijentu da svojim rečima sam ispriča priču o bolu uz pomoć otvorenih pitanja. Pažljiva karakterisanje bola pomaže dijagnostici i terapiji (tabela 31.2).

Inicijalna procena pacijenta sa hroničnim bolom, posebno hroničnim nekancerskim bolom takođe zahteva specifični anamnestički pristup. Udruženo neuralno remodeliranje (centralna senzitacija) znači da bol može da postoji bez fizičkog uzroka. U tom slučaju kliničar ne bi trebalo da ovaj bol tumači kao psihogeni, već da uvažava lični iskaz pacijenta. Kako su drugi kliničari već tretirali ove pacijente treba pribaviti prethodnu medicinsku dokumentaciju. Sveobuhvatna psihosocijalna evaluacija treba da se fokusira na pacijentovoj reakciji na hronični bol, šta bol predstavlja pacijentu, mišljenju i očekivanju članova porodice što uključuje i razgovor sa njima. Pacijentima je potreban i psihijatrijski pregled kako bi se identifikovali psihološki simptomi (depresija, anksioznost, ljutnja) i istovremena psihijatrijska oboljenja, rizik od suicida i eventualni traumatski događaj koji je doveo do somatizacije. Psihometrijski testovi (npr Mc Gill upitnik o bolu) treba da pruže informaciju o bolu, udruženim problemimai bilo kojoj udruženoj psihopatologiji. Treba proceniti pacijentovu sposobnost samostalnog funkcionisanja ili invaliditeta u obavljanju svakodnevnih poslova za šta treba koristiti bolni invalidni indeks (*Pain disability index*) kad god je moguće.

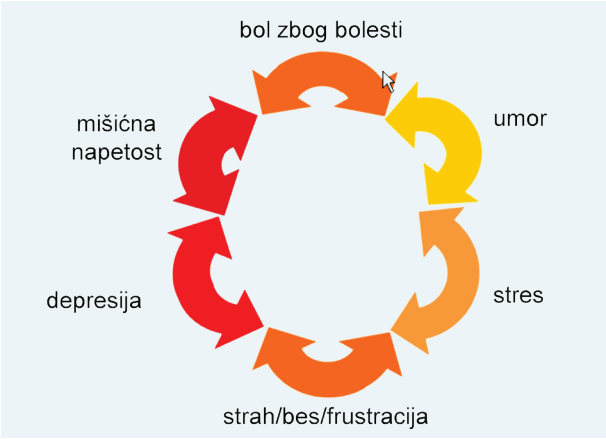
Fizikalni pregled uključuje uobičajene metode kao što su inspekcija, palpacija i manipulacija, uz brižljivo traženje znakova koji indirektno ukazuju na prisustvo bola, poput prinudnog položaja, bolnog grimasiranja, poštede ekstremiteta i slično. **Neurološki pregled** takođe treba da bude detaljan, da uključi pregled senzorijuma, motorike i refleksa, uz obavezno ispitivanje stanja funkcije sfinktera. **Laboratorijska i imidžing ispitivanja** se planiraju zavisno od anamnestičkog i kliničkog nalaza i mogu

Tabela 31.1. Anamneza bola

Parametar	Potrebne informacije	Primer pitanja
Karakteristike bola	Pojava i trajanje Lokalizacija Kvalitet Jačina Udruženi simptomi Pojačavanje i smanjivanje	Kada se bol pojavio? Gde vas boli (dijagram)? Opišite bol? Koliko je jak bol? (numerička skala) Šta još osećate kad boli? Šta pojačava ili smanjuje bol?
Terapijske strategije	U prošlosti i sada: -Lekovi -Nefarmakološka terapija	 Koje metode koristite za smanjenje bola? Koje metode su uspešne?
Značajni anamnestički podaci	Prethodne bolesti (uključujući psihijatrijske i zavisnosti) Udružene bolesti i stanja Prethodne bolne epizode i terapija	Da li ste zdravi? Da li ste ranije osećali bol i kako ste ga tretirali?
Značajno iz porodične anamneze	Zrdravstveno stanje članova porodice Hronični bol u porodici	Ko je u vašoj porodici bolestan? Da li neki član porodice ima bolni problem?
Psihosocijalna anamneza	Ranije i sada: -razvojni, bračni ili poslovni problemi -stresni i depresivni simptomi	Da li ste nedavno doživeli neku stresnu situaciju? Kako bol utiče na vaše raspoloženje?
Uticaj bola na dnevni ritam	Uticaj bola na: -posao -ostale dnevne aktivnosti -međuljudske odnose -spavanje, apetit, emocije	Kako bol utiče na vaš posao i odnose sa drugim ljudima? Kako spavate? Kakav vam je apetit?
Pacijentova očekivanja i ciljevi	Pacijentova očekivanja u vez sa terapijom bola na jačinu bola, dnevne aktivnosti i kvalitet života	Šta očekujete od terapije?

Tabela 31.2. Karakteristike pojedinih tipova bola

Karakteristike	Tip bola i primeri
Lokalizacija	Lokalizovan bol: bol na mestu nastanka (kutani, neki visceralni, artritis, tendonitis) Udaljen bol: oseća se na udaljenim strukturama (visceralni poput anginoznog, pankreatičnog, kod akutnog pankreatitisa Projektovan bol: bol transferisan nernim putem sa segmentnom distribucijom (herpes zoster, neuralgija trigeminusa)
Trajanje i periodičnost	Kratak fleš: brzi bol kao kod uboda iglom Ritmične pulsacije: pulsirajući bol kao kod migrene ili zubobolje Dugotrajne ritmične fulsacije: intestinalne kolike Plato bol: bol koji se lagano povećava da bi bio istog intenziteta kad dostigne plato(anginozni) Paroksizmanlni: neuropatski bol Kontinuirani fluktuirajući bol: muskuloskeletni
Kvalitet	Površni somatski (kutani) bol: oštar provbadajući ili pečući bol Duboki somatski bol: dosadan ili svrbeći Visceralni bol: dosadan svrbeći ili grčeći bol Neuropatski bol: pečući, poput šoka, bockajući, zavrćući
Udruženi znaci i simptomi	Visceralni bol: mučnina, povraćanje, autonomni simptomi neuropatski bol: hiperalgezija, alodinia Kompleksni regionalni bolni sindrom: hiperalgezija, hiperestezija, alodinija, autonomne promene, trofične promene (koža, kosa, nokti)



Slika 31.1. Shematski prikaz uticaja fizičkih, psiholoških, socijalni i duhovnih faktora na percepciju bola

da uključe analizu krvne slike, rutinske ili specifične biohemijske i ostale analize kao i sve oblike vizualizacionih ispitivanja (rentgen, ultrazvuk, CT, magnetnu rezonancu, scintigrafske metode i slično). **Psihosocijalna procena** je jedan od najvažnijih elemanata dobre kontrole bola jer psihološko stanje i socijalni status u mnogome modifikuju pacijentovu percepciju bola. Anamnestički podaci i rezultati ovih opsežnih ispitivinja treba da budu zabelezeni u odgovarajućoj dokumentaciji.

Prilikom procene važno je **pobrojati sva bolna mesta**, navesti, izmeriti i opisati bol u svakom od njih ponaosob. Bolesnik može da istovremeno oseća različit bol u različitim delovima tela, tako da različita bolna mesta zahtevaju i različit terapijski pristup.

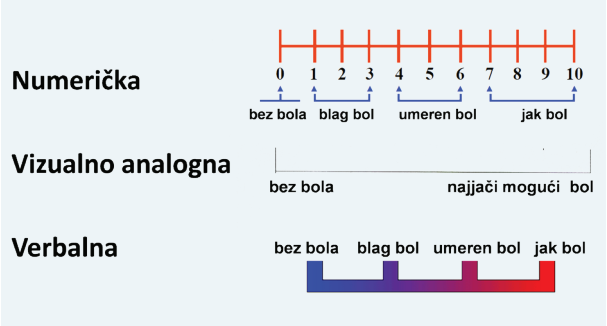
U proceni bola se polazi od ličnog iskaza pacijenta koji je najvažniji elemenat dobre procene. Bol je uvek subjektivan, zato je lični iskaz uvek najsigurniji indikator bola. Uvek treba verovati pacijentu, čak iako procenitelj nema utisak da pacijentov iskaz objektivno odgovara situaciji. Na pacijentov iskaz i percepciju bola utiču mnogi fizički, psihološki, socijalni i duhovni faktori. Takođe treba imati u vidu da, *vice versa*, bol može uticati na sve ove faktore percepcije bola (slika 31.1).

Instrumenti za merenje bola

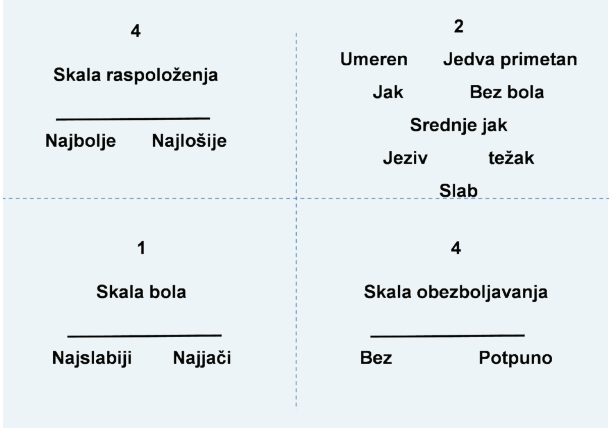
Radi objektivizovanja nalaza o proceni bola i mogućnosti standardizacije komunikacije među različitim zdravstvenim radnicima, u svakodnevnoj praksi se koriste instrumenti za merenje bola, koje uprošćeno nazivamo skale ili kartice za merenje bola. Skale bola mogu biti dizajnirane za merenje samo intenziteta bola, i onda su to jednodimenzionalne skale, dok multidimenzionalne skale osim merenja jačine bola služe za procenu i drugih karakteristika bola. Postoji veliki broj različitih skala bola. Njihov izbor zavisi od potreba i situacija. Svrha ispitivanja je jedan od najznačajnijih faktora pri izboru skale bola. Ako je svrha ispitivanja terapijski pristup, koriste se jednostavnije skale čija upotreba zahteva manje vremena. U istraživačke svrhe uglavnom se koriste kompikovanije, multidimenzionalne skale. Stanje pacijenta i stadijum bolesti takođe značajno utiču na izbor skale bola. Tako na primer, akutni bol i loše opšte stanje bolesnika zahtevaju brzu inicijalnu procenu jednostavnim skalama, takođe bolesnika u stanju palijacije po pravilu ne treba izlagati komplikovanim ispitivanjima i dijagnostičkim procedurama. Prilikom izbora skale bola treba uzeti u obzir i dostupnost kliničkih procedura.

Svaka medicinska ustanova je u obavezi da ima svoje skale za merenje bola, koje prethodno moraju da budu standardizovane i validirane za odgovarajuću populaciju.

U svakodnevnoj praksi se za merenje jačine bola najčešće koriste **jednodimenzionalne skale** kao što su numeričke, vizualeno analogne i verbalne skale (slika 31.2). Bolesniku se objasni šta pokazuje izabrana skala, na primer numeriča skala gde je lak bol jačine jedan - onaj koji bolesnik jedva da primećuje, jačine dva je uvek prisutan bol koji bolesnik može da trpi, jačine tri takođe slab bol ali povremeno vrlo uznemiravajući. Bol intenziteta 4 i više ometa funkciju bolesnika, a onaj intenziteta 7 i više se smatra urgentnim stanjem u medicini. Bol intenziteta 10 je najjači koji se bože osetiti. Bolesniku treba dati vremena da shvati smisao ovakvog gradiranja bola i ponuditi mu da kasnije promeni iskaz. Vizualno analogne skale su duži kod kojih levi graničnik označava stanje bez bola dok desni označava stanje najjačeg mogućeg bola. Pacijentu se objasni da na ovoj duži, između dva ekstrema bolnih stanja treba da ucrta tačku koja odgovara njegovom intenzitetu bola i koja će biti više levo ako je bol manje izražen ili više desno kod jačeg bola. Verbalne skale najčešće koriste četiri stepena za opis jačine bola: bez bola, blag bol, umereni bol i jak bol. Jednodimenziomalnim skalama se opisuje intenzitet bola u momentu merenja ali se koriste i za opis bola u prošlosi, na primer u toku prethodna 24 sata.



Slika 31.2. Jednodimenzionalne skale bola



Slika 31.3. *Memorial pain assessment* kartica

Multidimenzionalne skale osim jačine opisuju i druge osobine bola kao što su različiti kvaliteti bola, na primer probadajući, oštar, tup itd., eventualnu propagaciju, efekat bola na funkciju, efekat prethodne i sadašnje analgetske terapijie i slično. Jedna od najčešće korišćenih multidimenzionalnih kartica je *Memorial pain assessment card* osmišljena od strane Fishman-a 1987. godine (slika 31.3). Ovom karticom se procenjuje bol kroz četiri kategorije: jačinu preko vizualno analogne skale i opisa, delovanje analgetske terapije i uticaj bola na raspoloženje preko vizualnoanalogne skale. Popunjavanje ove skale je brzo, zahteva oko dvadeset sekundi pa je vrlo pogodna za svakodnevni klinički rad.

U svrhu kliničkih ispitivaja se često koristi Mc Gill upitnik o bolu (*McGill Pain Questionnaire-MPQ*), osmišljen 1974. godine od strane Melzack-a i Torgerson-a za procenu kvaliteta i intenziteta bola na osnovu ličnog iskaza pacijenta (slika 31.4). Skala se sastoji od četiri segmenta. Prvi uključuje shemu ljudskog tela za grafički prikaz lokalizacije bola. Drugi nudi listu od 20 grupa opisa bola koje ispitanik bira da opiše kvalitet svog bola tako što izabere tri opisa iz gupa 1-10, dva iz grupa od 11 do 15, jedan iz grupe 16 i jedan iz grupa 17-20. Na kraju ostaje sedam opisa bola koji najviše odgovaraju kvalitetu bola ispitanika. Treći segment se odnosi na promenu bola tokom vremena a četvrti na intenzitet bola.

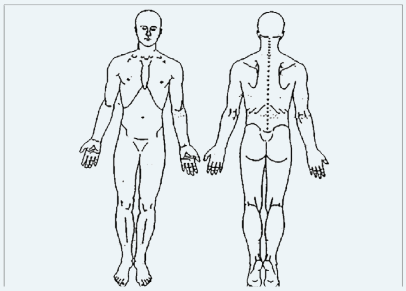
Kratak opis bola je skala koja se često koristi i u kliničke i u istraživačke svrhe. Uključuje četiri numeričke skale za rangiranje jačine bola od nula do deset, i to najjačeg, najslabijeg, prosečnog u poslednja 24 sata i trenutnog bola. Takođe sadrži shemu tela na kojoj se može označiti regija u kojoj se oseća bol i znakom X označiti mesto najjačeg bola. Beleži trenutnu terapiju bola i koliko je ona delotvorna u procentima od nula do sto posto. Na kraju sledi niz

Mc Gill upitnik o bolu

Ime:_____
Datum rođenja:
Datum:
Dijagnoza:
Prethodna analgetska terapija:
•Vrsta:
•Doza:
•Kada je data u odnosu na test:
Pacijentova inteligencija (zaokruži broj koji najviše odgovara proceni)
1 2 3 4 5
Niska visoka

Sekcija 1.

Gde je vaš bol. Molim vas da osenčite površinu koja vas boli



Sekcija 3.
Kako se vaš bol menja tokom vremena
Stalan intermitentan kratkotrajan
1 2 3
Šta olakšava vaš bol:
Šta pogoršava vaš bol:

Sekcija 2.
Zaokruži po jedan opis iz svake kategorije koji najpreciznije opisuje vaš bol

1	6	11	16
Treperenje pulsiranje podrhtavanje kucanje udaranje lupanje	**Trzanje vučenje uvrtanje**	**Zamaranje iscrpljivanje**	**Dosadan mučan jadan intenzivan nepodnošljiv**
2	7	12	17
Skakanje, sevanje žiganje	Vrelina pečenje žeženje žarenje	Mučan gušeći	Šireći zračeći probojan prodoran
3	8	13	18
Bockanje svrdlanje bušenje probadanje	Peckanje svrab boluckanje štrecanje	Zastrašujući strašan užasan	Zategnutost ukočenost ceđenje izvlačenje cepanje
4	9	14	19
Oštar režući cepajući	Tup bol osećaj ozleđenosti ugruvanost tištanje osećaj težine	Zamoran naporan surov okrutan ubistven	Rashlađenos hladnoća smrznutost
5	10	15	20
Štipanje pritisak gnječenje grčenje drobljenje (smrskavanje)	Bolna osetljivost zatezanje turpijanje cepanje	Jadan osleplјujući	"Zvocajući" odvratan očajnički strahovit mučeći

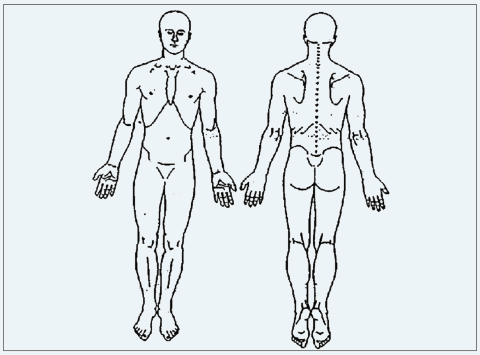
Sekcija 4.
Koliko je jak vaš bol?
1: blag **2**:srednje težak **3**:jak **4**:vrlo jak **5**: neizdržljiv
1. Ocenite vaš trenutni bol ____
2. Ocenite vaš bol kada je najjači ____
3. Ocenite vaš bol kada je najslabiji ____
4. Ocenite vaš bol pri zubobolji ____
5. Ocenite vašu glavolju ____
6. Ocenite vaš najjači bol u trbuhu ____

Slika 31.4. *Mc Gill* upitnik o bolu

Datum_____Vrema_____
Ime_____

1) Tokom života svako od nas povremeno ima bol (kao blaga glavobolja i zubobolja). Da li trenutno imate bol drugačiji od ovog
2) Na dijagramu osenčite mesto gde osećate bol i označite sa X mesto najintenzivnijeg bola

Figure 1. Questionnaire for patients with polycystic kidneys.



Mark with an X the exact location of your pain

1) Zaokružite broj koji odgovara **najjačem** koji ste osetili u poslednja 24 sata
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
4) Zaokružite broj koji odgovara **najmanjem** koji ste osetili u poslednja 24 sata
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

5) Zaokružite broj koji odgovara **prosečnom** koji ste osetili u poslednja 24 sata
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
6) Zaokružite broj koji odgovara **onom koji osećate trenutno**
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
/) Koju terapiju ili lekove koristite za bol

_____

8) Zaokružite koliko **olakšanje** od bola u poslednja 24sata imate nakon vaše terapije
0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%
9) Zaokružite broj koji opisuje koliko vaš bol u poslednja 24 sata utiče na:
A. Vašu opštu aktivnost
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
B. Raspoloženje
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
C. Sposobnost hoda
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
D. Normalan posao u kući i van kuće
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
E. Odnose sa drugim ljudima
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
F. Spavanje
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
G. Kvalitet života
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Slika 31.5. Kratak opis bola

od sedam pitanja o tome koliko bol utiče na opštu aktivnost, sposobnost hoda, normalan posao u kući i van kuće, odnose sa drugim ljudima, spavanje i kvalitet života i to sve rangirano od nula do deset (slika 31.5). Popunjavanje ove skale traje oko petnaest minuta i pogodno je za svakodnevnu praksu.

Edmontonov sistem procene simptoma (*Edmonton System Assessment System-ESAS*) je skala koja je naročito pogodna za procenu kancerskog bola. ESAS evaluira devet čestih simptoma kod kancera: bol, zamor, mučninu, depresiju, anksioznost, pospanost, apetit, osećaj poletnosti, nedostatak vazduha i to tokom vremena (tabela 31.1). Ako se u tabeli svaki red u koji odgovara simptomu podeli na deset redova, gde svaki od njih odgovara intenzitetu 0-10, mogu se napraviti i ESAS dijagrami navedenih simptoma. U skalu su uključeni i mini pregled mentalnog statusa kao i palijativni skor performansi.

Tabela 31.1. Edmontonov sistem procene simptoma

Edmontonov sistem procene simptoma (*Edmonton System Assessment System-ESAS*)

Datum																													
Bol																													
Umor																													
Mučnina																													
Depresija																													

Anksioznost																												
Pospanost																												
Apetit																												
Poletnost																												
Nedostatak vazduha																												
Ostalo																												
Mini mentalni status (normalan)																												
PPS																												
Popunio: P, MR, PMR																												

PPS: palijativni skor performansi; P: pacijent; MR: medicinski radnik; PMR: uz pomoć medicinskog radnika

Skale za procenu neuropatskog bola

Kratka forma McGill upitnika o bolu daje određene informacije o neuropatskom bolu ali ga ne kvantifikuje. Nedavno dizajnirana **skala neuropatskog bola** daje podatke o tipu i stepenu neuropatskog bola. Njom se evaluta osam čestih kvaliteta neuropatskog bola (oštar, dosadan, vruć, hladan, senzitivan, golicajući, dubok i površan). Bolesnik svaki od ovih tipova bola gradira odenama od 0-10, gde je 0 stanje bez bola a 10 najjači mogući bol.

Procena bola kod pacijenata sa barijerom u komunikaciji

Posebno tešku grupu bolesnika za procenu bola predstavljaju **bolesnici sa nemogućnošću ličnog iskaza o bolu** zbog ograničenih verbalnih i kognitivnih sposobnosti. Takvi bolesnici su starije osobe sa uznapredovalom demencijom, mala deca, kritično bolesni i nesvesni pacijenti, osobe sa intelektualnim smetnjama i oni u terminalnoj fazi života. Procena bola kod ovih pacijenata je veliki izazov za lekara koji mora da se uglavnom osloni na posmatranje i anticipiraju pojave bola na osnovu iskustva sa pacijentima koji su bili u sličnoj sitaciji a nisu kognitivno oštećeni. Opšte preporuke za ove kategorije bolesnika su:

1) treba pokušati sa dobijanjem ličnog iskaza o bolu, čak i u formi jednostavnog da/ne verbalnog iskaza ili gesta tipa stisak šake ili treptanje;
2) tragati za potencijalnim uzrocima bola: patološka stanja tipa operacija, trauma, osteoartritis, rane, prethodno prisustvo hroničnog bola, kao i postojanje potreba za činjenjem izvesno bolnih procedura tipa nega rane, pozicioniranje, rehabilitacione aktivnosti, vađenje krvi i slično;

Indikatori	0	1	2	3
NG	≥ 36NG	32-35 NG i 6 d	28-31 NG i 6 d	< 28NG
Posmatranje 15 s (Pre potencijalnog bolnog događaja)	Aktivno Budno Otvorene oči Prisutni pokreti lica	Mirno Budno Otvorene oči Bez pokreta lica	Aktivno Spava Zatvorene oči Prisutni pokreti lica	Mirno Spava Zatvorene oči Bez pokreta lica
SF i SpO2 (neposredno nakon potencijalnog bolnog događaja) - Maksimalna SF - Minimalna SpO2	↑0-4 udara/min ↓0-2,4%	↑5-14 udara/min ↓2,5-4,9%	↑15-24 udara/min ↓5-7,4%	↑≥25 udara/min ↓≥7,5%
Posmatranje 30s - Mrštenje - Stiskanje očiju - Nazolabijalne brazde	Bez Bez Bez	Minimalno Minimalno Minimalno	Umereno Umereno Umereno	Maksimalno Maksimalno Maksimalno

Odsustvo bola (0): 0-9% vremena opservacije; minimalan (1): 10-39%; umeren (2): 40-69%; maksimalan (3) ≥70% opservacionog vremena . Mogući skorod 0-21 bodova. Odsustvo bola- minimalni bol:<6; umeren do jak bol: >12.
PIPP: *Premature Infant Pain Profile*; NG: nedelja gestacije; d: dan; s: sekunda; SF: srčana frekvencija, SpO2: saturacija kiseonikom; min: minut

Slika 31.6. PIPP (*Premature Infant Pain Profile*) skala za merenje bola kod prevremeno rođene dece.

3) posmatrati pacijentovo ponašanje i tragati za znacima koji ukazuju na prisustvo bola: ječanje, grimasiranje, grčenje lica, mrštenje, pokreti branjenja, prinudni položaj, pošteda ekstremiteta od aktivnosti, samopovređivanje i slično;
4) slušati mišljenje rodbine i osoba koje profesionalno i neprofesionalno brinu o pacijentu o naznalama o prisustvu bola, promenama u ponašanju;
5) učiniti empirijski pokušaj analgezije uz titriranje doze analgetika i procenu dejstva terapije.

Dokumentacija o bolu kod ove kategorije bolesnika treba da sadrži lični iskaz o bolu ili ukoliko nije moguće navesti zašto ga nije moguće dobiti, patološko stanje ili proceduru koja bi mogla da bude uzrok bola, listu znakova u ponašanju koji ukazuju na postojanje bola, kao i koji analgetski pokušaj je učinjen i rezultat tog pokušaja.

Pedijatrijske i neonatalne skale

Merenje bola u dece je posebno složeno obzirom da deca mlađeg uzrasta nemaju sposobnost verbalne komunikacije, pa je procena na osnovu ličnog iskaza, koja se najčešće koristi u adultnoj medicini, neizvodljiva. Zato se u proceni bola za decu najmlađeg uzrasta koriste skale koje koriste kombinaciju promene vitalnih znakova (puls, respiracije, obrazac disanja, stanje svesti i saturacija kiseonikom) i rezultata posmatranja ponašanja poput izraza lica, grimasiranja i pokreta tela i udova. Nedostaci ovih skala su brojni obzirom da na promenu vitalnih znakova utiču mnoga stanja osim bola. Za procenu bola kod prematurusa gestacione starosti od od 28. do 36 nedelje gestacije najčešće se koristi PIPP (*Premature Infant Pain Profile*) skala (slika 31.6) koja parametre za procenu bola gradira u 4 nivoa i potom na osnovu zbira ocena procenjuje eventualno odsustvo bola ili da je prisutan bol minimalanog, umerenog ili jakog intenziteta.

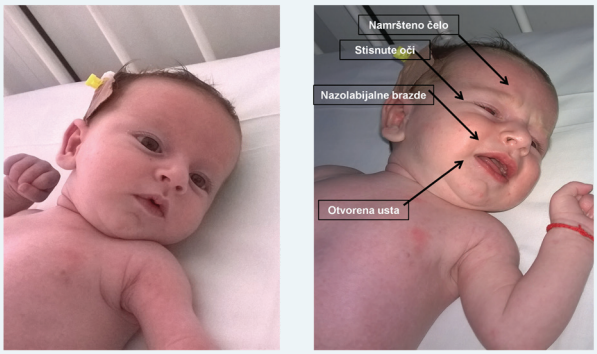
Za decu neonatalnog uzrasta se koriste slične, ali jednostavnije skale, jedna od njih je NIPS (*National Infant Pain Scale*) uz pomoć koje se na osnovu izraza lica, plača, obrasca disanja pokreta ruku i nogu i stanja svesti procenjuje bol (slika 31.7).

National Infant Pain Scale

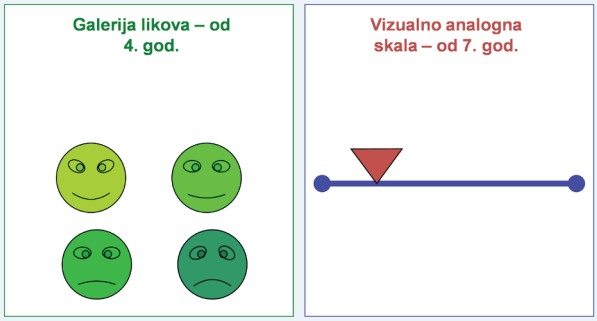
- Izraz lica
- Plač
- Obrazac disanja
- Ruke
- Noge
- Stanje svesti

Nivo bola	terapija
0-2= mali ili bez bola	ništa
3-4= umereni do srednji	Nefarmakološke mere sa ponovnom procenom nakon 30 min
>4= jak bol	Nefermakološke i farmakološke mere sa ponovnom procenom nakon 30 min

Slika 31.7. Skala za procenu bola u neonatalnom uzrastu (*National Infant Pain Scale*) NIPS



Slika 31.8. Relaksirano novorođenče i bolno grimasiranje



Slika 31.9. Merenje bola u dece na osnovu iskaza

Obe pomenute skale u procenu uključuju pokrete lica ili bolno grimasiranje koje se odnosi na mrštenje, stiskanje očiju, pojavu nazolabijalnih brazda i otvaranje, odnosno krivljenje usta (slika 31.8).

Za decu staruju od 4 godine moguće je bol proceniti na osnovu iskaza pomoći vizualno analogne skale ili takozvane galerije likova koji odražavaju različit stepen bola (slika 31.9). Kod upotrebe skale sa galerijom likova treba biti obazriv jer deca često lik koji odražava bol doživljaju kao ružan, tako da izbegavaju da ga izaberu čak i ako osećaju jak bol.

Ponavljanje procene bola

Ponavljanje procene bola sastavni deo efektivne terapije bola. Mnogi faktori utiču na učestalost, obim i metode ponavljanja procene bola. Od 1992. godine Agencija za zdravstvenu politiku i istraživane donela je pravilo da se bol procenjuje 1) nakon 30 minuta od davanja parenteralne terapije, 2) jedan sat nakon davanja oralne terapije i 3) nakon svakog iskaza o pojavi novog bola ili bola izmenjenih osobina. Ovo se posebno odnosi na akutni bol. Kliničar naročito treba da objasni ambulantnim bolesnicima potrebu da raportiraju o promenama osobine bola, neželjenim dejstvima terapije i ishodu terapije. Periodično ponavljaje procene bola se preporučuje bolesnicima sa hroničnim bolom kako bi se procenio uspeh terapije, deterioracija i neželjena dejstva terapije. Pacijenti kojima predstoji dugotrajna hospitalizoacija treba da se procenjuju inicialno, svaka tri meseca i pri promeni opšteg stanja i kad god se posumnja na prisustvo bola.

Obim i metode ponavljanih procena bola zavise od mnogih faktora. Tako na primer bol kod stabilnih postoperativnih stanja relativno lako može da se procenjuje na osnovu numeričke skale bola. Nagli i neočekivani bol, naročito ako je udružen sa promenom vitalnih znakova treba da inicira hitnu i brižljivu procenu postojanja potencijalnih komplikacija ko što su dehiscencija rane, infekcija, duboka venska tromboza. Za ponovnu procenu bola se po pravilu koristi ista alatka (skala) koja je korišćena za inicijalnu procenu bola. Pacijent koji nije odgovorio na terapiju ili sa kompleksnim bolom, tipa neuropatskog ili hroničnog bola, zahteva sveobuhvatniju ponovnu procenu bola.

Literatura.

1. Noble B, Clark D, Meldrum M, ten Have H, Seymour J, Winslow M, et al. The measurement of pain, 1945-2000. J Pain Symptom Manage. 2005 Jan;29(1):14-21.
2. Downing M. Pain Assessment. In: Downing GM, Wainwright W, editors. Medical Care of the Dying. 4th ed. Victoria, British Columbia, Canada: Victoria Hospice Society Learning Centre for Palliative Care; 2006. p. 119-155.
3. Jacox AK, Carr DB, Chapman CR, et al. Acute Pain Management: Operative or Medical Procedures and Trauma Clinical Practice Guideline No. 1. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Agency for Health Care Policy and Research; 1992. AHCPR publication 92-0032.
4. Acute Pain Management: Operative or Medical Procedures and Trauma, Clinical Practice Guideline No. 1. AHCPR Publication No. 92-0032; February 1992. Agency for Healthcare Research & Quality, Rockville, MD; p. 116-117.
5. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. Pain. 1975; 1: 277-299.
6. Steven D. Waldman, MD, JD. The measurement of pain: Objectifying the Subjective. In: *Pain Management*. 1. Saunders Elsevier; 2007:Section 1, Ch. 18.
7. Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, Selmser P, Macmillan K. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method of the assessment of palliative care patients. Journal of Palliative Care 1991; 7:6-9.
8. Walko GA and Goldschneider KR. Pain in children A practical Guide for Primary Care. New York: Humana Press; 2008.
9. Stevens B Johnston C et al. Premature Infant Pain Profile: Development and initial validation. Clinical Journal of Pain. 1996; 12: 13-22.
10. Lukas A, Barber JB, Johnson P, Gibson SJ. Observer-rated pain assessment instruments improve both the detection of pain and the evaluation of pain intensity in people with dementia Eur J Pain. 2013 Nov;17(10):1558-68.

32. POGLAVLJE

AKUTNI POSTOPERATIVNI BOL

Miomir Jović

Akutni postoperativni bol je bol koji je prisutan kod hirurških pacijenata posle procedure, kao posledica traume izazvane samom procedurom ili komplikacijom u vezi sa procedurom".
Hirurška trauma podstiče oslobađanje proinflamatornih medijatora koji stimulišu periferne receptore za bol inicirajući transdukciju i transmisiju niciceptivne informacije do centralnog nervnog sistema i proces neurogene inflamacije.
Nekontrolisan perioperativni bol pokreće niz mehanizama transmisijom nociceptivnih impulsa sa periferije prema CNS-u što rezultira neuroendokrinim odgovorom na stres uz sistemski i lokalni inflamatorni odgovor akivacijom citokina, leukotriena, prostaglandina i tumor nekrotskog faktora.
Bol, edem tkiva i stimulisana simpatička aktivost doprinose depresiji gastrontestinalnog motiliteta, usporavajući postoperativni oporavak bolesnika.
Kontrolom akutnog postoperativnog bola značajno se ubrzava postoperativni oporavak, prevenira se nastanak HPB i podiže kvalitet života bolesnika. Pravim izborom metode terapije bola i multimodalnim pristupom koriste se prednosti pojedinačnih tehnika i ubrzava se kartkoročni i dugoročni postoperativni oporavak.

Uvod

Vekovima je postoperativni bol bio sinonim patnje posle hirurškog zahvata. Savremene metode hirurškog lečenja (minimalno invazivne i videoskopske procedure i sve veća zastupljenost jednodnevnog lečenja) postavile su nove izazove tokom perioperativnog lečenja. Istovremeno, sve veći broj ekstenzivnih i složenih operacija posebno kod bolesnika odmakle životne dobi postavio je nove zahteve u postoperativnom lečenju i terapiji bola (1).

Prema Preporukama za terapiju akutnog bola Američkog udruženja anesteziologa akutni bol se definiše "kao bol koji je prisutan kod hirurških pacijenata posle procedure, kao posledica traume izazvane samom procedurom ili komplikacijom u vezi sa procedurom". Lečenje akutnog postoperativnog bole predstavlja deo ukupnog anestezиološkog koncepta i strategije, započinje pripremom bolesnika za anesteziju i uvodom u anesteziju. Strategija je zasnovana na preoperativnoj pripremi i proceni bolesnika, na vrsti operacije (urološka, ortopedska, abdominalna..), hitnosti procedure (urgentna, neodložna ili elektivna) i njenom obimu (2, 3).

Preoperativna procena i priprema

Preoperativna procena se zasniva na kliničkom pregledu i dopunskim pregledima kojima treba da se utvrdi stepen funkcionalne rezerve određenih organskih sistema, kako bi se izvršila procena rizika za određenu hiruršku proceduru, optimizirala ili uvela odgovarajuća medikamentozna terapija. Posebnu pažnju treba obratiti na antiagregacionu i antikoagulantnu terapiju (4).

Preoperativna priprema obuhvata i optimizaciju medikamentozne terapije (bronhodilatatora, sekretolitika, antibiotika prema antibiogramu, kortikosteroida, kontrola glikemije...) uz respiratornu pripremu (vežbe disanja).

Koronarna bolest je deo sistemskog oboljenja, ateroskleroze. Često je udružena sa pratećim bolestima: dijabetesom, hipertenzijom, bubrežnom insuficijencijom, hroničnim obstruktivno restriktivnim oboljenjem pluća, hiperlipidemijom. Loše navike, kao alkoholizam i pušenje doprinose pogoršanju osnovne bolesti.

Anestezija

Nakon uvida u istoriju i tok bolesti, preoperativne procene, uvida u terapiju i njene optimizacije tokom preoperativne anestezиološke vizite, kreira se plan anestezije. Plan anestezije zasnovan je na vrsti planirane operacije i preoperativne procene funkcionalne rezerve organskih sistema i medikamentozne terapije (antiagregacina-antikoagulaciona terapija regionalna anestezija). Preoperativno se procenjuje i stanje disajnog puta i uslova za endotrahealnu intubaciju (5, 6).

Planom anestezije obuhvaćen je izbor anestetika i vrsta anestezije (opšta ili kombinacija opšte i regionalne/kontinuirane epiduralne) i obim perioperativnog monitoringa.

Uvod u anesteziju i tok anestezije

Uvod u anesteziju treba da obezbedi uslove za bezbednu endotrahealnu intubaciju, uz maksimalnu hemodinamsku stabilnost. Izborom anestetika treba izbeći značajne promene: arterijskog pritiska (hipotenzije, hipertenzije), srčane frekvencije i ritma (tahikardije, bradikardije i poremećaje ritma), koje bi mogle uticati na promenu koronarnog perfuzionog pritiska i radnog opterećenja leve komore uz povećanje zahteva za perfuzijom i oksigenacijom (7).

MONITORING

Kod bolesnika koji se podvrgavaju ekstenzivnim hirurškim procedurama, broj onih kojima je potreban invazivni hemodinamski monitoring (direktno merenje arterijskog, centralnog venskog, pulmonalnog arterijskog i okluzionog pulmonalnog – wedge pritiska) je znatno veći. Dugotrajno korišćenje ovih katetera, pored nesumnjive koristi, bolesnika izlaže riziku lokalne ili sistemske infekcije, septičnog tromboflebitisa, sepse, endokarditisa i drugih udaljenih (metastatskih) infekcija. Istovremeno, tokom operacije, hirurška trauma tkiva, gubitak krvi, nadokanda krvi i derivata krvi, hemodilucija, hipotermija podstiču sintezu i aktivnost proinflamatornih medijatora u ukupni sistemski inflamatorni odgovor, što je od značaja za indukciju, sprovođenje i modulaciju bolnog nadražaja (2, 8).

Neurobiologija bola i putevi bola (sažetak)

Hirurška trauma podstiče oslobađanje histamina i proinflamatornih medijatora: peptida (bradikinin), lipida (prostaglandini), neurotransmitera (serotonin) i neurotrofina. Oslobođeni proinflamatorni medijatori stimulišu periferne receptore za bol inicirajući transdukciju i transmisiju niciceptivne informacije do centralnog nervnog sistema i proces neurogene inflamacije pri čemu se odlobađa niz neurotransmitera indukujući perifernu vazodilataciju i redistribuciju volumena u ekstracelularni prostor indukujući time proinflamatorne mehanizme (3, 10).

Neuroplastičnost transmisije, dinamička integracija i modulacija nococeptivnih impulsa je od posebnog značaja za tumačenje i razumevanje transformacije akutnog u hronični postoperativni bol, uprkos još nejasnoj i neistraženoj ulozi brojnih receptora, molekularnoh struktura i neurotransmitera.

Sa perifernih visceralnih i somatskih nociceptore prenosi se bolni nadražaj do zadnjih korenova kičmene moždine Aδ i C nervnim vlaknima, gde se sustiču bolni nadražaji sa periferije i descedentni modulatorni efekat (enkefalin, norepinefrin, serotonin, γ- aminobuterna kiselina - GABA). Modulacija bolnog nadražaja i integracija u nervnom sistemu, odigrava se na nekoliko nivoa. Najviši nivo integracije ostvaruje se preko spinotalamičkog i spinoretikularnog trakta i kroz osovinu hipotalamus - hipofiza – CNS indukujući suprasegmentalni i kortiklani odgovor, što predstavlja percepciju i afektivnu komponentu bola. Inicijalna klinička iskustva potvrdila su efekat gabapentina u terapiji akutnog postoperativnog bola, modulacijom voltažom kontrolisanih Ca kanala u CNS-u. Niži nivo integracije i modulacije bolnog nadražaja ostvaruje se na nivou kičmene moždine. Drugi pravac transmisije odvija se u pravcu ventralnih i ventrobazilarnih rogova uz kompleksnu modulaciju, što može indukovati: povišen tonus skeletnih mišića, sniženi gastrointestinalni motilitet ili inhibiciju funkcije freničnog nerva. Treći nivo integracije odvija se na perifernom nivou u tkivima. Bolni nadražaji i proinflamatorni medijatori stimulišu "uspavane" receptore aktivirajući ih i indukujući njihovu ekspresiju i aktivnost, što čini osnov preiferne osetljivosti (niži prag aktivacije, povišena učestalost spontane aktivacije i povećana provodljivost impulsa) (5, 11, 12).

Intenzivni periferni bolni nadražaj može da indukuje centralnu osetljivost i hiperekscitabilnost, modulacijom i funkcionalnim promenama u zadnjim rogovima kičmene moždine, što čini doživljaj bola snažnijim nego što stvarno jeste. Neurotransmisija u zadnjim rogovima je izuzetno kompleksna uključujući brojne neurotransmitere i receptore, pri čemu, N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptori imaju posebnu ulogu u nastanku hroničnog bola posle akutne lezije, kao i neurotransmiteri i sekundarni glasnici (substanca P i proteinkinaza C-γ) (13).

BOL

Akutni perioperativni bol i efekti

Samim uvodom u anesteziju i perioperativnom analgezijom započinje terapija perioperativnog bola. Od posebnog značaja je preoperativno stanje bolesnika i obim i vrsta hirurškog zahvata, kao i red hitnosti procedure (urgentana, neodložana ili elektivana).

Nekontrolisan perioperativni bol pokreće niz mehanizama transmisijom nociceptivnih impulsa sa periferije prema CNS-u što rezultira neuroendokrinim odgovorom na stres uz sistemski i lokalni inflamatorni odgovor akivacijom citokina, leukotriena, prostaglandina i tumor nekrotskog faktora. Dominantni regulacioni centar predstavlja osovina hipotalamus – hipofiza – adrenokortikalni sistem u sprezi sa aktivacijom simpatičkog sistema na centralnom i perifernom nivou (7, 14).

Kao direktan odgovor osovine hipotalamus-hipofiza na stres i bol, oslobađa se adrenokortikotropni hormon ACTH koji stimuliše nadbubrežne žlez-

de i oslobađanje epinefrina-norepinefrina u cirkulaciju čime se stimiliše neselektivni odgovor na stres. Istovremeno, hipoperfuzijim i direktnom stimulacijom β-receptora u u jukstaglomeluralnom telašcu oslobađa se renin i aktivira angiotenzin - aldosteron sistem, koji direktnim delovanjem na krvne sudove direktnim i indirektnim delovanjem na bubrežne tubule i sadejstvu sa andidiuretskim hormonom i osmoreceptorima u hipotalamusu kontroliše nivo i stepen resorpcije natrijuma i vode u bubrežnim tubulima, a time i cirkulišući volumen i ukupnu distribuciju volumena. Narušen balans centralne (simpatičke) i periferne (proinflamatornih medijatora) kontrole arteriolarnih i prekapilarnih sfinktera remeti ravnotežu distribucije intravaskularne i ekstravaskularne tečnosti (4, 15).

Bol, edem tkiva i stimulisana simpatička aktivost doprinose depresiji gastrontestinalnog motiliteta, usporavajući postoperativni oporavak bolesnika. Perioperativna hipotermija, hipovolemija i hipoperfuzija/hipoksija mogu biti uzrok translokacije egzotoksina i dodatne stimulacije sistemskog inflamatornog odgovora sa brojnim neželjenim efektima na kardiovaskularni, respiratorni i centralni nervni sistem kao i na poremećaj složenih mehanizama koagulacije.

Perioperativna hipovolemija, nekontrolisana bol, hipotermija i drugi poremećaji praćeni hipotenzijom i hipoperfuzijom mogu biti razlog koronarne insuficijencije, popuštanja miokarda i povećanog kardiovaskularnog morbiditeta uz kardiodepresivni efekat proinflamatornih medijatora.

Periopertivni gubitak krvi, nadokanda volumena kristaloidnim / koloidnim rastvorima, transfuzijom krvi i derivata krvi uz hemodiluciju i pomenute efekte neuroendokrinog stresa koji remete mahanizme koagulacije, agregacije trombocita i fibrinolize. Postoperativni stres može biti pokretač prokoagulantne kaskade, stimulišući agregaciju trombocita, viskoznost plazme i inhibiciju fibrinolize i biti uzrok povećane incidence postoperativnih komplikacija: tromboze dubokih vena, embolije pluća, okluzije vaskularnih graftova i ishemije miokarda (11, 16).

Istovremeno, stres potencira imunosupresiju i niz metaboličkih poremećaja: hiperglikemiju, porast nivoa slobodnih masnih kiselina, laktata i ketonskih tela uz sniženu sekreciju anaboličkih hormona. Povećana potrošnja kiseonika u tkivima i poremećaj dopremanja kiseonika (hipovolemija, pad nivoa hemoglobina u krvi, popuštanje miokarda) mogu dodatno da pogoršaju stresom indukovane poremećaje.

Neadekvatna perioperativna anlgezija i kontrola bola, posebnu kod abdominalnih i torakalnih operacija, značajno redukuju respiratornu rezervu. Produžena postoperativna mehanička ventilacija, otežano odvajanje od respiratora i odložena intubacija kao posledica neadekvatne terapije bola praćene otežanim disanjam, neefikasnim kašljem i usporenom mobilizacijom uzrok su povećane incidence respiratornih komplikacija. Stresom indukovan poremećaj ventilaciono-perfuzionih odnosa (popuštanje miokarda, hipovolemija, hemodilucija, masivna transfuzija...) dodatno remete ventilaciono-perfuzionu ravnotežu i povećavaju učestalost komplikacija (9, 12).

Posebnu pažnju treba posvetiti bolesnicima posle abdominalnih i torakalnih operacija. Nocireceptori aktivirani hirurškom traumom pokreću nekoliko štetnih refleksnih lukova: refleksna spinalna inhibicija gastrointestinalnog motiliteta, refleksna spinalna inhibicija freničnog nerva uzrok je poremećaja mehanike disanja dodatno pogoršanog pomenutim plitkim disanjem i neefikasnim kašljem i usporenom opštom mobilizacijom bolesnika.

Odgovarajuća kontrola perioperativnog bola, može značajno da ublaži odgovor na stres, inhibira simpatički odgovor i spinalne reflekse smanjujući morbiditet i mortalitet uz poboljšanje kvaliteta života posle operacije.

Hronični postoperativni bol i efekti

Eksperimentalnim studijama je potvrđeno da noksični, bolni, stimulusi podstiču ekspresiju novih gena u zadnjim rogovima unutar jednog sata i da to ima uticaja na ponašanje u tom vremenskom intervalu. Kliničkim studijama je potvrđeno da je snažan akutni postoperativni bol značajan prediktor nastanka hroničnog bola (13, 17).

Hronični postoperativni bol (HPB) često prođe neprepoznat, a može biti prisutan kod 10 – 65% bolesnika posle operacije. Čini se da je HPB učestaliji posle nekih operacija: do 56% posle holecistektomija, kod 30% - 83% bolesnika posle amputacije ekstremiteta i kod 22% - 67% bolesnika posle torakotomije.

Kontrolom akutnog postoperativnog bola značajno se ubrzava postoperativni oporavak, prevenira se nastanak HPB i podiže kvalitet života bolesnika. Pravim izborom metode terapije bola i multimodalnim pristupom koriste se prednosti pojedinačnih tehnika i ubrzava se kartkoročni i dugoročni postoperativni oporavak. Usvajanjem strategije "*fast track*" anestezije, korišćenjem prednosti farmakodinamskih modela intravenske anestezije, ubrzan je postoperativni oporavak i skraćeno trajanje hospitalizacije. Redukovan je metabolički i hormonski odgovor na stres, skraćeno vreme do ekstubacije, poboljšana terapija bola, ubrzan oporavak gastrointestinalnog motiliteta i poboljšana respiratorna rehabilitacija čime je skraćena dužina lečenja u jedinicama intenzivnog lečenja (10, 18).

TERAPIJA AKUTNOG POSTOPERATIVNOG BOLA

Preventivna analgezija

Neadekvatna terapija akutnog bola izazvanog hirurškom incizijom dovodi do nastanka centralne senzitizacije i hiperekscitacije i rezultira amplifikacijom postoperativnog bola. Nastojanje da se pravovremenom, dobrom analgezijom, pre incizije prevenira nastanak centralne modulacije bola nazvan je preventivnom (preemptivnom) analgezijom. Nema opšte prihvaćene, precizne definicije ovog pojma. Uža, podrazumeva analgeziju pri uvodu u anesteziju pre incizije a šira podrazumeva analgeziju koja atenuira efekat incizije, sistemskog odgovora na stres, proinflamatornih medijatora i samim tim se odnosi na ukupno perioperativno lečenje. Koncept preventivne analgezije nije potvrđen rezultatime eksperimentalnih studija, dok su rezultati kliničkis studija različiti, verovatno zbog neujednačenog dizajna studija. Ipak, koristeći različite lekove i tehnike, prilagođene operativnom zahvatu i bolesniku, multimodalnim pristupom kliničke studije su preventivnu analgeziju učunile klinički relevantnom (6, 14, 16).

Dostupne su brojne mogućnosti za terapiji akutnog postoperativnog bola u vidu sistemska anlgezije i regionalnih tehnika analgezije. Individualnom procenom bolesnika, vrste bola, rizika i koristi treba odabrati odgovarajuću metodu i lek. Analgetike delimo u dve velike grupe: opioide i neopioide

Sistemska analgezija - Opioidi

Temelj terapije bola čine opioidi. Značajne individualne i interindividualne razlike u dozi, koncentraciji u serumu i analgetskog efekta karakterišu njihovu upotrebu. Svoje efekat ostvaruju preko μ-receptora u CNS-u, mada, postoje podaci da deluju i na periferne opioidne receptore. Široke mogućnosti aplikacije i terapijska širina učinile su ih opšteprihvaćenim. Za terapiju jakog bola, intravenska i intramuskularna aplikacija su uobičajene zbog brzog delovanja i efikasne kontrole bola. Za umerenu bol koriste se subkutana, transmukozna, transkutana i intramuskularna aplikacija. Transdermalna aplikacija nije u rutinskoj upotrebi akutnog postoperativnog bola. U kliničkoj praksi terapija opioidima je ograničena nastankom tolerancije na opioide i njihovim neželjenim efektima: mučninom, povraćanjem, sedacijom i respiratornom depresijom (2, 9, 12).

Intravenska analgezija individualno kontrolisana

(Intravenous Patient-Controlled Analgesia - PCA)

Kao što je već pomenuto, značajne individualne i interindividualne razlike u potrebnoj dozi, razlike u koncentraciji leka u serumu (posebno kod intramuskularne aplikacije) kao i ritam aplikacije (tradicionalno, prema potrebi) značajno utiču na efikasnost postoperativne analgezije. Uvođenjem u praksu intravenske analgezije kontrolisane od strane samog bolesnika posebno dizajniranim infuzionim pumpama, postignut je bolji efekat uz minimalne individualne farmakodinamske i farmakokinetske varijacije. Intravenska PCA je zasnovana na principu negativne povratne veze, bolesnik sam aplicira lek kod bola, a kad nema bola aplikacija se izostavlja. Nepoštovanje ovog principa ili neoprezno rukovanje mogu dovesti do nastanka duboke sedacije ili respiratorne depresije (10, 19).

Operativni program savremenih PCA infuzomata baziran je na inter-reakciji nekoliko varjabli. Programirani su: bolus doza, interval zaključavanja (kada infuzomat ne reaguje na zadatu komandu da aplicira lek) i doza održavanja. Svaki od pomenutih parametara je važna karika u lancu PCA tehnologije. Neadekvatna inicijalna (bolus) doza može dovesti do nastanka neadekvatne analgezije (ako je nedovoljna) ili do nastanka značajnih neželjenih efekata opioida (sedacija i respiratorna depresija) ako je doza leka previsoka. Interval zaključavanja, koji je obično od 5 – 10 minuta sprečava mogućnost aplikacije leka u datom vremenskom intervalu, čime se sprečava povećana učestalost neželjenih efekata. Ukoliko je ovaj interval predug, rezultat je neadekvatna analgezija i neefeikasnost PCA analgezije. Optimalna bolus doza nije utvrđena, u praksi je prihvaćena za morfin 1 mg a za fentanil 40 μg, mada se često koriste i doze od 10μg i 20 μg. Najviše neslaganja u literaturi i praksi postoji u proceni efikasnosti doze održavanja. Neki smatraju da se na ovaj način održava kontinuitet analgezije, dozom leka značajno nižom od inicijalne doze, posebno tokom sna. Metaanalizom randomizovanih prospektivnih studijam utvrđeno je da je dozom održavanja samo povećana potrošnja analgetika i incidencija neželjenih efekata, pri čemu nije postignut bolji kvalitet analgezije, sna i brzina oporavka (5, 16, 20).

Rezultatima brojnih studija, PCA je ocenjena kao superiorna strategija u terapiji akutnog postoperativnog bola, pri čemu nije potvrđena ekonomska opravdanost. Nije skraćena dužina lečenja ali je smanjen obim angažovanja medicinskog osoblja, što nekim oblikom organizacije može biti od značaja. Kada se porede lekom izazvani neželjeni efekti, čini se da ne postoje razlike između tradicionalnog načina i PCA analgezije opioidima. Učestalost respiratorne depresije je niža od 0,5% kod obadve metode. Za postizanje optimalnih rezultata, posebno treba istaći značaj edukacije i obuke pacijenata za korišćenje PCA metode i druge sofisticirane opreme (7).

Tabela 32.1. Kontinuirana intravenska analgezija kontrolisana od strane pacijenta

Rastvor analgetika	Brzina kontinurane infuzije (ml/h)	Inicijalna -bolus doza	Interval zaključavanja (min)
Agonisti			
Morfin	4-6	0,5-2,5 mg	5-10
Fentanil	-	10-20 µg	4-10
Alfentanil	-	0,1-0,2	5-8
Sufentanil	-	2-5 µg	4-10
Metadon	-	0,5-2,5 mg	8-20
Meperidin	-	5-25 mg	5-10
Metadon	-	0,5-2,5 mg	8-20
Agonist-antagonisti			
Pentazocin	-	5-30 mg	5-15
Nalbufin	-	-1-5 mg	5-15
Buprenorfin	4-6	0,03-0,1 mg	8-20

Neopioidi

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi(NSAID)

Ovoj grupi pripadaju lekovi različitih farmakokinetskih svojstava i obuhvaćeni su još aspirin i acetaminofen. Primarni mehanizam delovanja lekova NSAID grupe je inhibicija izoformi cioklooksigenaze (COX), inhibišući sintezu prostaglandina, važnih medijatora periferne senzibilizacije i hiperalgezije. Dugo se smatralo da deluju samo periferno, dok nije utvrđeno da efekat analgezije ostvaruju i inhibicijom spinalne COX. Otkriveno je više izoformi COX u različitim tkivima. Tako inhibicijom konstitutivne COX-1 inhibiše se agregacija trombocita, remeti hemostaza i narušava protektivni integritet gastrične mukoze. Inhibicijon inducibilne COX-2 atenuira se bol, inflamacija i groznica (temperatura). Uvođenjem u terapiju selektivnih COX-2 inhibitora značajno su smanjeni neželjeni efekti NSAID neselektivnih COX inhibitora (poremećaj agregacije trombocita i hemostaze kao i gastrointestinalno krvarenje). Mada, neželjeni efekti terapije selektivnim COX-2 inhibitorima su nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar i tromboza (inhibicijom sinteze prostaciklina u krvnim sudovima). Zbog toga su neki povučeni iz upotrebe, a drugi se ne preporučuju posle hirurške revaskularizacije miokarda (*parecoxib i valdecoxib*). Tokom poslednje decenije otkriven je izoform COX-3 u CNS-u (hipotalamusu) koji učestvuje u kontroli bola i temperature, i verovatni mehanizam delovanja acetaminofena je inhibicija njene aktivnosti (3, 11, 17).

Lekovi ove grupe se tradicinalno koriste u terapiji lakog i umerenog postoperativnog bola. Istovremenom upotrebom NSAID i opioida deluju efikasnije kombinacijom efekata uz istovremeno smanjenje incidencije neželjenih efekata obadve grupe lekova. Randomizovanim studijama je potvrđeno da je istivremenom upotrebom značajno smanjena potreba za opioidima u kombinaciji sa NSAID ali ne i sa acetaminofenom.

Pri planiranju postoperativne terapije bola treba imati u vidu i brojne neželjene efekte NSAID: inhibicija tromboxana A2 (inhibicija agregacije trombocita i vazokonstrikcije), poremećaj koagulacije, gastrointestinalno krvarenje, renalna insuficijencija, inhibicija zarastanje kosti i osteogeneze, bronhospazam (uključujući aspirin i acetaminofen). Imajući u vidu da je ekspresija COX-2 intenzivnija tokom inflamacije, njihova selektivna inhibicija može obezbediti dobru analgeziju bez neželjenih efekata koji su udruženi sa inhibicijom COX-1 (13, 21).

Perioperativno NSAID indukovana bubrežna insuficijencija se može razviti kod visokorizičnih bolesnika sa predhodnom bubrežnom insuficijencijom, kao i kod bolesnika sa elektrolitnim disbalansom i hipovolemičnih, zato što je jedan od mehanizama kontrole renalne vazodilatacije koji zavisi od aktivnosti prostaglandina.

Ketamin

Prepoznatljiv kao anestetik, pobudio je interesovanje kada se uočilo da se niskim dozama ketamina poboljšava postoperativna analgezija. Delimični antagonist NMDA receptora, delujući još na opioidne receptore i na monoamino transportere ostvaruje svoj efekat. Analizom perioperativne upotrebe ketamina, uočeno je da u prvih 24 sata posle operacije smanjena doza neophodnih opijata u PCA režimu, kao i učestalost neželjenih efekata morfina (mučnina, povraćanje) (17, 22).

Ketamin je apliciran epiduralno i intratekalno, sa zadovoljavajućim efektom, ali je otkriveno da njegova kisela forma ima neurotoksičan efekat, te se od upotrebe na ovaj način odustalo.

Tramadol

Pripada grupi sintetskih opioida, slab μ–agonist i inhibitor reapsorpcije serotonina i norepinefrina u neurotransmisiji. Efikasan u terapiji umerenog bola, uglavnom preko centralnih mehanizama a delom i preko priferne lokalne analgezije. Njegov analgetski efekat se može porediti sa ibuprofenom (400 mg), aspirinom (625 mg) i kodeinom (60 mg). Prednosti tramadola su relativno niska incidencija neželjenih efekata: respiratorne depresije, depresije gastrointestinalnog motiliteta i nizak potencijal za zloupotrebu. Njegova upotreba može biti praćena vrtoglavicom, mučninom, povraćanjem, suvoćom usta, glavoboljom, znojenjem (incidencijom do 6%). Kontraindikovana je upotreba sa inhibitorima monoaminooksidaze (7, 14).

TEHNIKE REGIONALNE ANALGEZIJE

Raznovrsnost regionalnih tehnika analgezije i neuroaksijalne (najčešće epiduralne) pruža velike mogućnosti u terapiji akutnog bola. Brojnim studijama je potvrđena superiornost terapije bola regionalnim tehnikama (posebno ako se koriste lokalni anestetici) nad sistemskom terapijom opioidima uz značajnu redukciju morbiditeta i mortaliteta. Prednosti ovih tehnika inkorporirane u multimodalnu strategiju terapije bola daju pun doprinos terapiji periopeartivnog bola. **Prema Preporukama za terapiju akutnog bola Američkog udruženja anesteziologa multimodalna strategija terapije bola obuhvata administraciju dva ili više leka sa različitim mehanizmima delovanja, pri čemu aplikacija lekova može biti istim ili različitim putevima (metodom).**

Periferna regionalna analgezija

Periferna regionalna analgezija jednokratnom aplikacijom analgetika ili kontinuiranom perineuralnom infuzijom ima više prednosti nad sistemskom ili neuroaksijalnom analgezijom. Postiže se dobra kontrola bola u trajanju i do 24 sata posle operacije jednokratnom aplikacijom, znatno niža potreba za opioidima što je praćeno i znatno ređim neželjenim efektima uzrokovanim opioidima (15, 23).

Široke su mogućnosti periferne regionalne analgezije: infiltrativna, blok perifernih nerava, interkostalna i interpleuralna analgezija u torakalnoj hirurgiji uz krioanalgeziju i intraartikularnu analgeziju samo su neke od mogućnosti. Kliničkim studijama je potvrđen visok stepen efikasnosti u terapiji bola kao i sve prednosti redukcije upotrebe opioida sistemskom analgezijom ili neuroaksijalnim blokom.

Neuroaksijalna analgezija jednokratnom dozom opioida

Jednokratna doza opioida data intratekalno ili epiduralno samostalno ili kao adjuvantna ima efikasno analgetsko dejstvo. Vreme početka analgezije i njeno trajanje zavise od farmakoloških karakteristika. Opioidi dati intratekalno ili epiduralno sa laganim prodorom u cerebrospinalnu tečnost, brzina dejstva i njegovo trajanje zavise od rastvorljivosti, od toga da li lek ima hidrofilno ili lipofilno svojstvo. Hidrofilni opioidi (morfin i hidromorfon) imaju tendenciju odloženog početka i produženog delovanja. Zahvaljujući rastvorljivosti lagno se šire supraspinalno i cefalično, efekat je produžen i veća je učestalost pratećih efekata. Neuroaksijalna administracija lipofilnih opioida (fentanil, sufentanil) karakteriše se bržim početkom analgezija i kraćim trajanjem uz nižu incidenciju pratećih efekata (respiratorne depresije), zbod njihove slabije rastvorljivosti i ograničene šdifuzije u cefaličnom prvacu. Ova razlika u farmakokinetici hidrofilnih i lipofilnih opioida je od kliničkog značaja. Izborom leka, načinom aplikacije (intratekalno ili epiduralno), koncentracijom i volumenom kao i nivoom aplikacije određujemo brzinu analgetskog efekta i dužinu delovanja. Čime se terapija perioperativnog bola usklađuje sa vrstom hirurške procedure (ortopedska, urološka, vaskularna...), njenim trajanjem i kliničkim stanjem bolesnika. Jednokratna intratekalna aplikacija lipofilnih opioida sa brzim početkom (za nekoliko minuta) i ograničenim trajanjem (kraće od 4 sata) može biti izbor za ambulantne hirurške procedure. U kombinaciji sa opštom anestezijom, epiduralno dat fentanil 50 – 100 μg u 10 ml 0,9% NaCl može biti dobra osnova intraoperativne i neposredne postoperativne anlgezije, ako se opredelimo za hidrofilni opioid početak će biri odložen sa punim efektom analgezije u postoperativnom periodu. Pri čemu, efikasnost analgezije zavisi i od izbora nivoa (dermatoma) aplikacije leka. Jednokratna doza hidrofilnog opioida aplicirana epiduralni je od posebne koristi kada položaj plasiranog epiduralnog katetera nije u skladu sa novoom hirurške incizije,ili kada se mesto incizije neplanirano proširi na viši nivo, pa se ovim vidom aplikacije koristi farmakokinetska karakteristika migracije hidrofilnog opioida u likvor u supraspinalni nivo. Korišćenjem epiduralnog katetera u kombinaciji sa opštom anestezijom stvorni su uslovi za superiorniju postoperativnu analgeziju od one koja se postiže sistemskim davanjem opioida, brži oporavak i ranu mobilizaciju bolesnika (5, 16, 21, 26).

Treba imati u vidu kada se planira epiduralna analgezija da nekoliko faktora utiče na njenu efikasnost: da li se koristi kateter ili ne, ako se koristi da li je plasiran u odgovarajućem nivou (čime je određen

Tabela 32.2. Preporučeni nivo plasiranja epiduralnog katetera za određene procedure

Primer hirurške procedure	Kongruentno plasiranje epiduralnog katetera
Resekcija pluća, Radikalna mastektomija, Torakotomija, Timektomija	Th 4-8
Resekcija jetre, Wipple procedura, Holecstektomija, Ezofagektomija, Gastrektomija,	Th 6-8
Nefrektomija, Cisteoprostaktomija	Th 7-10
Radikalna prostatektomija, Totalna abdominalna histerektomija, Rekonstrukcija AAA, Kolektomija	Th 8-11
Femoro-poplitealni bajpas, Totalna zamena kuka ili kolena	L 1-4

volumen lokalnog anestetika/analgetika), izbor leka (lokalni anestetik ili opioid ili njihova kombinacija) i farmakokinetska svojstava opioida (hidrofilni ili lipofilni) kao i koncentracija leka u određenom volumenu i način njegove aplikacije (intermitentnim dozama ili kontinuiranom epiduralnom infuzijom).

Kontinuirana epiduralna analgezija

Pravilnim izborom nivoa za plasiranje epiduralnog katetera u skladu sa nivoom hirurške incizije postiže se prednost kontinuiranog davanja izabranog leka ili kombinacije lekova sa minimalnim volumenom i koncentracijom lekova što značajno umanjuje mogućnost nastanka pratećih/neželjenih efekata (motorne blokade, hipotenzije, mučnine,povraćanja..) Brojnim kliničkim radovima je potvrđeno da ova strategija u terapiji perioperativnog bola značajno smanjuje morbiditet i mortalitet, i posebno ima prednosti u torakalnoj hirurgiji i kod operacije u gornjem delu abdomena (27).

Kontinuirana epiduralna analgezija individualno kontrolisana

Patient Controlled Epidural Analgesia- PCEA

Razvoj softverske tehnologije je otvorio neslućene mogućnosti u dijagnostici i lečenju. Administracija epiduralne analgezije infuzionim pumpama, koje kontroliše sam pacijent u skladu sa svojim osećajem bola, otvorila je novo poglavlje u ovoj oblasti. Softverski, integrisanim programom, vođene pumpe, isporučuju dati lek (ili kombinaciju) određenom brzinom i jedinici vremena ili intermitentno uz periode pauze kada ne postoji mogućnost infuzije leka posle prethodnog bolusa (*lockout interval*). **Tehnoligija PCEA je individualizirala terapiju bola, u skladu sa potrebama svakog bolesnika ponaosob, nasuprot tradicinalnom režimu intermitantih bolusa ili unapred zadate kontinuirane epiduralne infuzije. Ako se ovo proširi mogućnostima izbora lekova i njihovih kombinacija i različitih koncentracija, broj terpijskih mogućnosti se značajno povećava** (5, 17, 28)**.**

Tabela 32.3. Doze opioida za neuroaksijalni blok

LEK	Intratekalna ili subarahnoidalna jednokratna doza	Epiduralna jednokratna doza	Epiduralna kontinuirana infuzija
Fentanyl	5-25μg	50-100 μg	25-100 μg/h
Sufentanil	2-10 μg	10-50 μg	10-20 μg/h
Alfentanil	---	0,5-1 mg	0,2mg/h
Morfin	0,1-0,3mg	1-5mg	0,1-1mg/h
Diamorfin	1-2mg	4-6mg	---
Hydromorfon	---	0,5-1mg	0,1-0,2mg/h
Meperidin	10-30mg	20-60mg	10-60mg/h
Metadon	---	4-8mg	0,3-0,5mg/h
Morfin sa produženim otpuštanjem	Nije preporučljivo	5-15mg	Nije preopručljivo

Tabela 32.4. Kontinuirana epiduralna analgezija kontrolisana od strane pacijenta

Rastvor analgetika	Brzina kontinurane infuzije (ml/h)	Inicijalna -bolus doza	Interval zaključavanja (min)
Generalni režimi			
0,05% Bupivakain + 4 µg/ml Fentanila	4	2	10
0,0625% Bupivakain + 5 µg/ml Fentanila	4-6	3-4	10-15
0,1% Bupivakain + 5 µg/ml Fentanila	6	2	10-15
0,1% Ropivakain + 5 µg/ml Fentanila	5	2	20
Torakalna hirurgija			
0,0625% Bupivakain + 5 µg/ml Fentanila	3-4	2-3	10-15
Abdominalna hirurgija			
0,0625% Bupivakain + 5 µg/ml Fentanila	4-6	3-4	10-15
0,125% Bupivakain + 0,5 µg/ml Sufentanila	3-5	2-3	12
0,1% - 0,2% Ropivakain + 2 µg/ml Fentanila	3-5	2-5	10-20
Hirurgija donjih ekstemiteta			
0,0625% - 0,125% Bupivakain + 5 µg/ml Fentanila	4-6	3-4	10-15
0,125% Levobupivakain + 4 µg/ml Fentanila	4	2	10

Rezultati randomizovanih prospektivnih studija su potvrdili efikasnost PCEA i efikasniju kontrolu bola u poređenju sa PCA, mada ne postoje čvrste preporuke režima PCEA. Generalno, teži se kombinaciji lokalni anestetik – opioid u nižim koncentracijama u nameri da se optimizira analgezija a umanji rizik neželjenih efekata. Lipofilni opioidi, bržeg i kraćeg delovanja su možda pogdniji za PCEA posebno uz adjuventne lekove kao što je klonidin.

Prednosti i rizici EA

Na osnovu brojnih kliničkih iskustava perioperativna epiduralna analgezija ima brojne prednosti. Metaanalizom randomizovanih studija potvrđeno je da je perioperativna neuroaksijalna analgezija u poređenju sa opštom anestezijom i sistemskom postoperativnom analgezijom u ortopedskoj hirurugiji značajno efikasnija uz redukciju mortaliteta za oko 30%.

Iskustva sa epiduralnom analgezijom u drugim oblastima hirurgije, potvrdila su raniji oporavak gastrointestinalnog motiliteta, raniju mobilizaciju bolesnika i ređe respiratorne komplikacije i kardijalne komplikacije. Posebno kod bolesnika koji su podvrgnuti torakalnim hirurškim procedurama uočena je manja incidencija respiratornih komlikacija (pneumonija), ranija mobilizacija i brži oporavak gastrintestinalnog trakta nego kod bolesnika koji su uz opštu anestezju imali i interkostalnu, pleularnu ili lokalnu analgeziju. Kod ovih bolesnika uočena je efikasnija atenuacija odgovora na stres a time i niža učestalost kardijalnih komplikacija (bolja kontrola bola, efikasniji srčani rad, slabija stresom indukovana hiperkoagulabilnost i redukcija simpatikusom kontrolisane koronarne vazokonstrikcije). Ipak, treba istaći da su neke metaanalize potvrdile nižu incidenciju hiperkoagulacijom izazvanih neželjenih efekata (tromboza dubokih vena, embolija pluća, opstrukcija vaskularnih graftova) kod bolesnika sa perioperativnom analgezijom baziranoj na epiduralnoj (29, 30).

Maksimalna atenuacija perioperativnih patofizioloških mehanizama i neželjenih efekata registrovana je kod pacijenata gde su lokalni anesteici činili osnov perioperativne epiduralne analgezije.

Kao i kod svake druge invazivne, dijagnostičke ili terapijske metode, treba odmeriti rizik i prednosti neuroaksijalne analgezije i uvođenja katetera. Neurološke komplikacije se relativno retke u savremenoj anesteziji (< 0,04% kod centralne neuroaksijalne blokade < 0,03% kod perifernih blokova).

Intenzivna antiagregaciona i antikoagulaciona terapija tokom posledenje dve decenije praćena je brojnim problemima u regionalnoj anesteziji. Niskomolekularni heparin i antiagregacioni lekovi deo su rutinske terapije kardiovskularnih bolesnika. Učestalost nastanka hematoma pri uvođenju igle ili katetera ili pri vađenju katetera je porastu**. Nema univerzalno prihvaćenih stavova i preporuka, kada pristupiti uvođenju igle/katetera ili vađenju katetera kod ovih bolesnika.** Različite farmakološke karakteristike sve većeg broja lekova (aspirin, varfarin, klopidogrel, prasugrel, niskomolekularni heparin, fibrinolitici...) diktiraju idividualni pristup svakom bolesniku u zavisnosti od terapije. Opšte prihvaćeni stavovi su: kod bolesnika koji su na terapiji aspirinim, NSAID, COX-2 inhibitorima može se pristupiti proceduri. Ukoliko su u antiagregacionu terapiju uključeni klopidogrel ili tikolopidin treba sačekati 7 (5) dana od poslednje doze ili 14 dana za tiklopidin. Kod bolesnika koji su na terapiji varfarinim treba izostaviti lekove 4-5 dana kontrolisati INR (da bude niži od 1,4). Kod bolesnika na terapiji niskomolekularnim heparinom opšteprivaćeno pravilo je da treba sačekati 12 sati od prethodne doze ili 24 sata posle visokih doza enoksaparina (1 mg/kg dva puta dnevno ili 1,5 mg/kg jednom dnevno) ili dalteparina (120 ij/kg dva puta dnevno ili 200 ij/kg jednom dnevno). Heparin deluje promptno te za pomenute intervencije uvođenje igle/katetera ili vađenja katetera treba sačekati 2-4 sata od poslednje doze ili prekida kontinurane infuzije, a po intervenciji treba sačekati više od jednog sata da bi se aplicirao heparin. U pretraživačima literature nema randomizovanih prospektivnih studija sa ciljem ispitivanja antiagtegacione/antikoagulantne terapije i nauroaksijalnog bloka. Ipak, u kliničkoj studiji sa velikom brojem visokorizičniha pacijenata (1600) na terapiji aspirinom 60 mg dnevno, nije bilo neuroloških deficita. U drugoj studiji, sa istim brojem pacijenata, nije došlo do nastanka spinalnog hematoma iako je kod 22% pacijenata detektovana krv pri punkciji i uvođenju epiduralnog hematoma. Treba istaći da pri odlučivanju treba imati u vidu da li se radi o intrahospitalnim bolesnicima na produženom monitoringu ili ambulantnim bolesnicima gde je dalji monitoring ograničen (7, 25, 31, 32).

Sve invazivne procedure su praćene rizikom nastanka infekcije. Učestalost teških infekcija (meningitis, spinalni apsces) nastalih usled epiduralne analgezije je retka < 0,01%. Viša učestalost epiduralnog apscesa je registrovana kod bolesnika sa produženim korišćenjem epiduralnog katetera (duže od 4 dana) i kod kritičnih i imunokompromitovanih bolesnika. Nešto je veća učestalost celulitisa (4 -14%) i kolonizacije katetera (20 – 35%). Promena položaja vrha katetera je važna komplikacija, migracije katetera intratekalno, u krvni sud ili subkutano kompromituje efikasnost epiduralne anlgezije a aplikacija leka praćena je kliničkom slikom intravaskulatnog ili intratekalnog ubizgavanja leka (visoki spinalni blok, konvulzije, hipotenzija, neurotoksičnost)

Lekovi - Neželjeni efekti

Centralna neuroaksijalna analgezija praćena je i neželjenim efektima izazvanim lekovima (lokalni anestetici, opijati, adjuvantni lekovi). Pre nego što se pristupi proceni neželjenih efekata treba isključiti druge moguće uzroke: hipovolemija, krvavljenje, toksično dejstvo drugih lekova, infekciju / sepsu, kardiovaskularnu nestabilnost, edem pluća.

Muka i povraćanje

Neuroaksijalna aplikacija leka je često praćena mučninom i povraćanjem. Kod jednokratne doze opioida javlja se kod 20% - 50% bolesnika a pri aplikaciji kontinuiranom epiduralnom infuzijom kod oko 45% - 80% bolesnika. Muka i povraćanje su, verovatno, rezultat cefaličnog širenja opioida cerebrospinalnom tečnosti do aree postreme u meduli, i klinički rezultati upućuju da je učestalost u direktnoj srazmeri sa dozom opioida. Korišćenjem samo fentanila ili u kombinaciji sa lokalnim anestetikom učestalost je nešto niža. U terapiji mučnine i povraćanja mogu se koristiti: deksametazon, ondansetron, droperidol, metoklopramid, nalokson (33, 34).

Motorni blok

Postoperativna terapija bola lokalnim anesteticima jednokratnom dozom ili kontinuiranom infuzijom može biti pračena motornom blokadom donjih ekstremiteta različitog intenziteta. Učestalost je 2% - 3%. Nižom koncentracijom leka i postavljanjem katetera u odgovarajuči nivo smanjuje se incidencija motorne blokade. Izostavljanjem sledeće doze, dolazi do povlačenja bloka za nekoliko sati. Ukoliko blok perzistira ili se intenzivira, diferencijalno dijagnostički treba razmotriti: nastanak spinalnog hematoma, spinalnog apscesa ili intratekalne migracije katetera.

Pruritus

Neuroaksijalni blok opoioidima je često praćen osećajem svraba kod oko 60% bolesnika nasuprot učestalosti oko 15% -18% kod sistemske upotrebe. Najverovatniji mehanizam nastanka je aktivacija

centra "za svrab" u meduli ili aktivacija opioidnih receptora u nukleusu trigeminusu ili nervnim korenovima, cefaličnom difuzijom opioida. U terapiji se koriste: nalokson, naltrekson, nalbufin i droperidol. Korišćenjem fentanila samostalno ili u kombinaciji sa lokalnim anestetikom učestalost pojave pruritusa je znatno ređa (35).

Hipotenzija

Aplikacija lokalnih anestetika epiduralni ili intratekalno, blokadom simpatičkih vlakana različitog stepena na različitim nivoima, ponekad je praćena hipotenzijom, posebo kod bolesnika koju preoperativno (pre aplokacije lokalnog anestetika) hipovolemični. Kliničkim studijama je opisana učestalost hipotenzije kod 0,7% - 7% bolesnika. Pravilnom preoperativnom pripremom (nadoknadom volumena kod hipovolemičnih), izborom: nivoa aplikacije lokalnog anestetika, koncentacije i volumena može se umanjiti učestalost hipotenzije. Davanjem opioida rizik nastanka hipotenzije je niži. U terapiji hipotenzije njčešće se koriste nadoknada volumena i vazokostriktori. Kod bolesnika podvrgnutih kompleksnim zahvatima abdminalne, torakalne i vaskularne hirurgije treba isključiti i druge razloge hipovolemije, krvarenja, kardiovaskularne insuficijencije (36).

Respiratorna depresija

Neuroaksijalna aplikacija opioida može biti praćena respiratornom depresijom, niže incidencije nego pri sistemskoj aplikaciji, niže od 1%. Mehanizam nastanka je cefalična difuzija opioida potencirana dozom, koncentracijim i načinom aplikacije opioida kao i izborom vrste opioida. Hidrofilni opioidi se karakerišu većim kapacitetom difuzije od lipofilnih. Odloženi nastanak respiratorne depresije najčešće nastaje posle 12 sati od davanja opioida. Učestalost nastanka respiratorne depresija je veća kod bolesnika: odmakle životne dobi, kod podvrgnutih ekstenzivnim hirurškim procedurama, kao i kod onih gde se u terapiju dodaju sedativi ili sistemski opioidi. Ova grupa bolesnika zahteva i intenzivniji hemodinamski i respiratorni monitoring. U terapiji respiratorne depresije nastale davanjem opioida koristi se nalokson u intermitentnim dozama 0,1 - 0,4 mg ili u kontinuiranoj infuziji 0,5 – 5 μg/kg/min.

Retencija urina

Učestalost retencije urina je nešto veća kod neuroaksijalne aplikacije opioida nego kod sistemske. Interakscijom sa receptorima u kičmenoj moždini nastaje pad kontraktilnosti *m detrusor*-a i povećana retencija urina u mokraćnoj bešici. Epiduralna analgezija lokalnim anesteticima je, takođe, praćena retencijom urina, učestalosti oko 10% - 30%. Kada se koristi kontinuirana epiduralna infuzija uz izraženu senzornu blokadu i prisustvo motorne blokade učestalost nastanka retencije urina je veća.

Posebne grupe pacijenata

Porast kvaliteta života, tehnološki napredak i razvoj minimalno invazivnih procedura doprineo je da je sve veći broj pacijenata odmakle životne dobi koji se podvrgavaju i veoma kompleksnim hirurškim procedurama. Promene koje prate ovo doba, fiziološke, farmkodinamske i farmakokinetske, utiču na nocicpetivnu transmisiju i modulaciju. Tokom hirurškog lečenja, hipovolemija, hipotermija, ekstenzivne i dugotrajne procedure praćene strahom i neizvesnošću dodatno remete postoperativnu analgezju koje je deo ukupnog postoperativnog lečenja i tako je treba shvatiti. Istovremeno, izbor lekova, koncentracija i volumen u relaciji sa volumenom distribucije i klirensom lekova kao i ekspresijom receptora uopšte, takođe su od značaja. Kod ove grupe bolesnika, klinički je očigledna snižena percepcija bola i simptoma (tiha ishemija miokarda je relativno česta). Promene u nishodnoj regulaciji i modulaciji bola (serotoninska i noradrenergička) i osetljivost na proinflamatorne medijatore je klinički izražena i dodatno doprinosi nastanku hroničnog bola. Usporen postoperativni oporavak, problemi u komunikaciji (poremećaj sluha, vida..), produženo intenzivno lečenje i neadekvatna kontrola bola, doprinose nastanku postoperativnog delirijuma. Što dodatno otežava oporavak i podiže ukupni mortalitet. Perioperativna epiduralna analgezija, (posebno lokalnim anesteticima) može da doprinese bržem oporavku dobrom kontrolom bola, oporavkom gastrointestinalnog motiliteta, ranom mobilizacijom i aktivnom respiratornom rehabilitacijom, i smanji nivo perioperativnog morbiditeta i mortaliteta (13, 28, 37, 38).

Posebnu grupu čine bolesnici koji imaju prethodno iskustvo sa opioidima (rekreativno, u terapiji hronične bolesti – maligniteta ili zbog zloupotrebe). Često zahtevaju više doze analgetske terapije, koje im se često uskraćuju, pa su bez odgovarajuće kontrole bola, najčešće zbog bojazni od nastanka zavisnosti ili razvoja intenzivnih neželjenih efekata. U ovim uslovima često se koriste brojni termini koji doprinose dodatnoj zabuni i nerazumevanju. **Tolerancija** je zahtev za većim dozama opioida zbog njihovih farmakoloških karakteristika da bi se postigla odgovarajuča analgezija. **Fizička zavisnost** se karakteriše simptomima "povlačenja" (*withdrawal sindrom*) kod nagle obustave leka ili kod davanja antagonista. Ovi termini nisu sinonimi za zavisnost-narkomaniju. Terapija bola kod ove grupe bolesnika treba da bude dobro osmišljena i multidisciplinarna i treba da uključi lekari koji, možda, već poznaju bolesnika. Kroz savre-

Tabela 32.5. Farmakodinamske osobine i efekti opioida apliciranih neuroaksijalno

Osobina	Lipofilni opioidi	Hidrofilni opioidi
Često upotrebljavani lekovi	Fentayl, Sufentanyl	Morfin, Hydromorfin
Početak analgezije	Brzi početak (5-10min)	Odloženi početak (30-60 min)
Trajanje analgezije	Kraće trajanje (2-4h)	Duže trajanje (6-24h)
Širenje kroz cerebro spinalnu tečnost	Minimalno širenje	Ekstenzivno širenje
Mesto delovanja	Spinal ± sistemsko	Primarno spinalno
Neželjena dejstva		
Mučnina i povraćanje	Niža incidence kod lipofilnih nego kod hidrofilnig opioida	
Svrab	*Niža incidence kod lipofilnih nego kod hidrofilnig opioida*	
Respiratorna depresija	Primarno rana, minimalno odložena	Moguće su rana (< 6h) kasna (>6h)

menu klinički praksu se iskristalisalo nekoliko opštih principa: postoperativni period nije pogodan za odvikavanje i detoksikaciju, treba uspostaviti dobru komunikaciju sa bolesnikom i uvažiti da su im potrebne veće doze lekova uz objektivnu procenu bola (da mogu da dišu, kašlju i učestvuju u održavanju higijene). Svakako prednost treba dati epiduralnoj analgeziji pred sistemskom analgezijom uz adjuvantnu terapiju (klonidin, TENS, blok nerava). Ukoliko se koristi PCA strategija treba biti spreman za više inicijalne doze i doze održavanja kao i na individaulne i interindividualne razlike i potrebu da se pređe sa jednog opioida na drugi. Čim bolesnik započne sa oralnim unosom anlgeziju treba preusmeriti sa intravenske na oralnu i/ili transdermalnu. Još jednom treba istaći da je terapija bola kod ove grupe bolesnika složen zadatak, da zahteva prethodno iskustvo i multidisciplinatni pristup (15, 21, 39, 40).

Principi perioperativnog lečenja

Problem kome se još uvek poklanja malo pažnje je psihotična reakcija bolesnika koji se leče u jedinicama intenzivnog lečenja, posebno ako su imobilisani i na mehaničkoj ventilaciji. Posebni uslovi (buka, nepoznata okolina, stalno svetlo, rad brojnih mašina i monitora), izolovanost, zabrinutost za svoje zdravlje i budućnost, strah od nepoznatog, dugotrajno korišćenje sedativa i analgetika, hemodinamska nestabilnost i cerebralna hipoperfuzija, infekcija i drugi faktori u različitoj meri doprinose razvoju psihotične reakcije i psihoze (41, 42).

Brojne su mere prevencije, ali suština je otkloniti ili svesti na najmanju moguću meru pomenute uzroke. Pritom, najvažnije je, bolesniku prići sa razumevanjem, pri svakoj intervenciji i manipulaciji, objasniti mu o čemu se radi i šta se od njega očekuje. Još važnije je, kod svake uznemirenosti pomisliti na hipoksiju, bol, hipoperfuziju ili početak inflamatornog odgovora.

Suštinu i pravi cilj lečenja teških bolesnika, čini niz terapijskih mera i nege koji su usmereni ka optimizaciji funkcionalne rezerve svih organskih sistema i postizanja njihovog funkcionalnog sklada. U biti je optimalna perfuzija i oksigenacija tkiva, protekcija sinteze visokoenegetskih fosfata i energetsko-funkcionalnog integriteta ćelije.

LITERATURA

1. An updated report by the American Society of Anesthesilogists Task force on acute pain management. Anesthesiology 2012; 116: 248-73.
2. Luo J., Min S. Postoperative pain management in the postanesthesia care unit: an update. J Pain Res. 2017; 10: 2687-98.
3. Haroutiunian S., Nikolajsen L., Finnerup N. B., Jensen T. S. The neuropathic component in persistent postsurgical pain: a systematic literature review. Pain. 2013; 154 (1): 95-102
4. Batoz H., Semjen F., Bordes-Demolis M., Bénard A., Nouette-Gaulain K. Chronic postsurgical pain in children: prevalence and risk factors. A prospective observational study. Br J Anaesth. 2016; 117 (4): 489-96.
5. Lavand'homme P. Why me?' The problem of chronic pain after surgery. Br J Pain. 2017; 11(4): 162-5.
6. Horak J., Fleisher A. L. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting. Preoperative evaluation. In: Kaplan AJ. Kaplan's Cardiac Anesthesia. 5th edition, Philadelphia, Elsevier, Saunders, 2006: 281-382.
7. Chang C. Y., Challa C. K., Shan J., Eloy D. J. Gabapentin in acute postoperative pain management. Bio Med Research International 2014; 2014: 631756
8. Carr D. B., Goudas L. C. Acute pain. Lancet 1999; 353: 2051-8.
9. Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. Anesthesiology 2000; 93: 1123-33.
10. Liu S., Carpentier R. L., Neal J. M. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. Anesthesiology 1995; 82:1474-506.
11. Macintyre P. E. Safety and efficacy of patient-controlled analgesia. Br J Anaesth 2001; 87: 36-46.

12. Camu F., Van Aken H., Bovill J. G. Postoperative analgesic effects of free demand-dose sizes of fentanyl administered by patient-controlled analgesia. Anesth Analg 1998; 87: 890-95.
13. Hamber E. A., Viscomi CM. Intrathecal lipophilicopioids as adjuncts to surgical spinal anesthesia. Reg Anesth Pain Med 1999; 24: 255-263.
14. Salomaki E. T., Laitinen O. J., Nuutinen S. L. A randomized double-blind comparison of epidural versus intravenous fentanyl infusion for analgesia after thoracotomy. Anesthesiology 1991; 75: 790-5.
15. Beattie W. S., Badner N. H., Choi P. Epidural analgesia reduce postoperative myocardial infarction: A meta-analysis. Anesth Analg 2001; 93: 853-8.
16. Shah P. N., Chhabada R. C. Patient controlled epidural analgesia (PCEA) with or without background infusion using fentanyl and bupivacaine for major upper abdominal surgery. J Anesth Crit Care Med 2014; 5(1): 1-6.
17. Rodgers A., Walker N., Schug S., McKee A., Kehlet H., van Zundert A., Sage D., Futter M., Saville G., Clark T., MacMahon S. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia. Results of overview of randomized trials. BMJ 2000; 321: 1493-7.
18. Liu S. S., Block B. M., Wu C. L. Effects of perioperative central neuroaxial analgesia on outcome after coronary artery bypass surgery. Anesthesiology 2004;101:153-161.
19. Benzon H. T. Regional anesthesia in the anticoagulated patient. http://www.nysora.com/mobile/regional-anesthesia/foundations-of-ra/3300-ra-in-anticoagulated-patient.html
20. Horlocker T. T., Wedel D. J., Rowlingson J. C., Enneking F. K., Kopp S. L., Benzon H. T., Brown D. L., Heit J. A., Mulroy M. F., Rosenquist R. W., Tryba M., Yuan C. S. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). Reg Anesth Pain Med 2010; 35 (1): 64-101.
21. Rai A. S., Khan J. S., Dhaliwal J., Busse J. W., Choi S., Devereaux P. J., Clarke H. Preoperative pregabalin or gabapentin for acute and chronic postoperative pain among patients undergoing breast cancer surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2017; 70 (10): 1317-28.
22. Martinez V., Baudic S., Fletcher D. Chronic postsurgical pain. Ann Fr Anesth Reanim. 2013; 32 (6): 422-35.
23. Boselli E., Daniela-Ionescu M., Bégou G., Bouvet L., Dabouz R., Magnin C., Allaouchiche B. Prospective observational study of the non-invasive assessment of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index (ANI). Br J Anaesth 2013; 111(3): 453-9.
24. Ledowski T., Tiong W. S., Lee C., Wong B., Fiori T., Parker N. Analgesia nociception index: evaluation as a new parameter for acute postoperative pain. Br J Anaesth 2013; 111 (4): 627-29.
25. Buvanendran A. Chronic postsurgical pain: are we closer to understanding the puzzle ? Anesth Analg. 2012; 115 (2): 231-2.
26. Chapman R., Donaldson G., Davis J., Bradshaw D. Improving Individual Measurement of postoperative pain. J Pain 2011; 12 (2): 257-262.
27. Gerbershagen H. J., Pogatzki-Zahn E., Aduckathil S., Peelen L. M., Kappen T. H., van Wijck A. J., Kalkman C. J., Meissner W. Procedure-specific risk factor analysis for the development of severe postoperative pain. Anesthesiology. 2014; 120 (5): 1237-45.
28. Reddi D., Curran N. Chronic pain after surgery: pathophysiology, risk factors and prevention. Postgrad Med J. 2014; 90 (1062): 222-7.
29. Duan G., Guo S., Zhang Y., Ying Y., Huang P., Zhang L., Zhang X. Effects of epidemiological factors and pressure pain measurements in predicting postoperative pain: a prospective survey of 1,002 chinese patients. Pain Physician. 2017; 20 (6): E903-E914.
30. Adams K., Gregory W. T., Osmundsen B., Clark A. Levator myalgia: why bother ? Int Urogynecol J. 2013; 24.(10): 1687-93.
31. Danford J. M., Osborn D. J., Reynolds W. S. Postoperative pain outcomes after transvaginal mesh revision. Int Urogynecol J 2015; 26 (1): 65-9.
32. Hanley M. A., Jensen M. P., Smith D. G. Preamputation pain and acute pain predict chronic pain after lower extremity amputation. J Pain 2007; 8 (2): 102–9.
33. Oğuz U., Şahin T., Şenocak Ç., Özyuvalı E., Bozkurt Ö. F., Reşorlu B., Ünsal A. Factors associated with postoperative pain after retrograde intrarenal surgery for kidney stones. Turk J Urol. 2017; 43 (3): 303-8.
34. Brennan T. J. Pathophysiology of postoperative pain. Pain 2011; 152 (3 Suppl): S33-40.
35. Chapman C. R., Vierck C. J. The transition of acute postoperative pain to chronic pain: an integrative overview of research on mechanisms. J Pain. 2017; 18 (4): 359. e1-359.e38.
36. Bannister K., Dickenson A. H. What the brain tells the spinal cord. Pain. 2016; 157 (10): 2148-51.
37. Gerbershagen H. J. Transition from acute to chronic postsurgical pain. Physiology, risk factors and prevention. Schmerz 2013; 27 (1): 81-93.
38. Liu M., Oh U., Wood J. N. From transduction to pain sensation: defining genes, cells, and circuits. Pain. 2011; 152 (Suppl 3): S16-9.
39. Van de Ven T. J., John Hsia H. L. Causes and prevention of chronic postsurgical pain. Curr Opin Crit Care. 2012; 18 (4): 366-71.
40. Pogatzki-Zahn E. M., Englbrecht J. S., Schug S. A. Acute pain management in patients with fibromyalgia and other diffuse chronic pain syndromes. Curr Opin Anaesthesiol. 2009; 22 (5): 627-33.
41. Clarke H., Bonin R. P., Orser B. A., Englesakis M., Wijeysundera D. N., Katz J. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. Anesth Analg. 2012; 115 (2): 428-42.
42. Lovich-Sapola J., Smith C. E., Brandt C. P. Postoperative pain control.Surg Clin North Am. 2015; 95 (2): 301-18.

33. POGLAVLJE

BOL U PORODILJSTVU

Tatjana Ilić-Mostić

Bol u porođaju je veoma štetan stimulus i on aktivaciono deluje na simpatički nervni sistem. Ta stimulacija povećava koncentraciju kateholamina u plazmi kao i kortizola, koji dovode do hiperventilacije, povećane potrošnje kiseonika, hipoksije i neadekvatnih kontrakcija uterusa. Sve to može da oteža utero-placentarni protok i da ugrozi fetus, odnosno da se razvije metabolička acidoza majke, tako da fetus ima niži Apgar skor u odnosu na osobe koje su bile analgezirane na bilo koji način u toku porođaja.
U toku trudnoće dolazi do mnogih hemodinamskih i metaboličkih promena u organizmu majke
Anesteziolog se susreće sa brigom o dva života; sa jedne strane mora da vodi računa o bezbednosti fetusa, sa druge strane mora da obezbedi analgeziju majke
Primena svakog od lekova u obstetricijskoj analgeziji mora biti procenjena sa više aspekata
Pre primene tehnike za obezboljavanje porođaja, potrebno je sprovesti evaluaciju trudnice i obezbediti pristanak za izvođenje procedure. Evaluacija podrazumeva anamnezu o alergijama, komorbiditetu, prethodnim ananalgezijama, kao i akušersku anamnezu
Mehanizam otpočinjanja toka porođaja obuhvata dejstvo više činilaca, među kojima su najvažniji hormoni, nervni stimulansi i različite aktivnosti imuno-kompetentnih ćelija
Kod pacijentkinje u porođaju, vrsta bola i putevi prenošenja bolnog stimulusa se razlikuju tokom prvog i drugog porođajnog doba. U prvom porođajnom dobu preovlađuje visceralni bol, dok je tokom drugog porođajnog doba, dominantan somatski bol
"U odsustvu medicinskih kontraindikacija, zahtev porodilje je dovoljna medicinska indikacija za porođajnu analgeziju. Strah od nepotrebnog carskog reza ne bi trebalo da utiče na njen izbor porođajne analgezije" –ACOG
Obezboljavanje trudnica tokom porođaja može se sprovesti farmakološkim i nefarmakološkim metodama (uključujući i komplementarne i alternativne metode)
Farmakološke metode za ublažavanje bola u porođaju obuhvataju intravensku i inhalacionu analgeziju, parenteralnu primenu opioida, lokalnu infiltracionu analgeziju, sprovodnu anesteziju (periferni blokovi), epiduralnu (periduralnu) lumbalnu analgeziju i kombinovanu spinalno – epiduralnu analgeziju
Posebnu grupu nefarmakoloških metoda čine jednostavne metode analgezije: podrška tokom porođaja od strane stručnog osoblja, hidroterapija i transkutana električna nervna stimulacija

Uvod

Analgezija u akušerstvu ima svoje specifičnosti koje je razlikuju od primene za druge vrste hirurških intervencija. Kod žena se tokom trudnoće dešavaju značajne anatomske i fiziološke promene. Mnoge od ovih adaptacija diktiraju promene principa obezboljavanja koji ih razlikuju od tehnika koje se primenjuju kod pacijentkinje koja nije trudna (1). Pored toga, pošto je uterinski protok krvi jedna od osnovnih determinanti prolaza velikog broja supstanci kroz placentu, njegove karakteristike i faktori koji utiču na njega su veoma značajni. Inače, primena svakog leka u obstetriciji mora biti procenjena sa više bitnih aspekata: analgetska potentnost i terapeutska efikasnost, neželjena dejstva na majku i na fetus, rezidualno dejstvo na novorođenče kao i na na tok porođaja. (2)

Specifičnosti analgezije i anestezije u porodiljstvu obuhvataju sledeće:

1. Anesteziolog se susreće sa brigom o dva života; sa jedne strane mora da vodi računa o bezbednosti fetusa, sa druge strane mora da obezbedi analgeziju majke
2. U toku trudnoće dolazi do mnogih hemodinamskih i metaboličkih promena u organizmu majke
3. Uticaj mnogih agenasa kao i položaja trudnice na uteroplacentarni protok krvi
4. Primena svakog od lekova u obstetricijskoj analgeziji mora biti procenjena sa više aspekata
5. Priprema trudnica za procedure u akušerstvu takođe ima svoje specifičnosti
6. Prisustvo čestih antepartalnih i postpartalnih krvarenja
7. Problem maternalnog morbiditeta i mortaliteta

Fiziološke promene u trudnoći

Povećanje lumbalne lordoze za vreme trudnoće može redukovati interspinozni prostor što stvara tehničke poteškoće za primenu regionalne analge-

zije. Širenje male karlice dovodi do naginjanja glave fetusa na dole kada je trudnica u bočnom položaju. Ovo može povećati rostralno subarahnoidalno širenje lokalnog anestetika, naročito hiperbaričnog, kada se daje trudnici u ovom položaju.

Tok cerebrospinalne tečnosti kroz spinalnu iglu nije promenjen, jer trudnoća ne menja pritisak cerebrospinalne tečnosti. Tok može biti pojačan za vreme kontrakcije uterusa jer je pritisak cerebrospinalne tečnosti tada povećan.

Trudnice zahtevaju veću nadoknadu tečnostima za održavanje hemodinamske stabilnosti za vreme regionalne analgezije, nego žene koje nisu trudne. Potreba za tečnostima 48h nakon porođaja vraća se na referentni nivo, kao pre trudnoće.

Takođe, trudnoća pojačava širenje hiperbarnog lokalnog anestetika u subarahnoidalnom prostoru, zahtevajući redukciju doze za 25% kod trudnica u terminu. Ovo pojačano širenje dešava se za vreme drugog i trećeg trimestra, ali ne i za vreme prvog. Smanjenje doze koja je potrebna za jedan segment može se objasniti: 1. Redukcijom cerebrospinalnog volumena, koja prati širenje vertebralnog venskog pleksusa; 2. Pojačanom nervnom osetljivošću na lokalni anestetik; 3. Povećanim rostralnim širenjem uzrokovanim širenjem karlice, kada se anestezija ordinira u bočnom položaju; 4. Unutrašnjim pomeranjem intervertebralnog mekog tkiva usled povećanog intraabdominalnog pritiska; 5. Većim nivoom apeksa torakalne kifoze (najniža tačka torakalnog spinalnog kanala u položaju supinacije) za vreme trudnoće. (3)

Ukupna količina anestetika za epiduralnu analgeziju takođe je smanjena kod trudnice u terminu. Ovo se može pripisati pojačanoj nervnoj osetljivosti na lokalne anestetike i distenzijom epiduralnih vena koje smanjuju zapreminu epiduralnog prostora. Međutim, distenzija vena dovodi do kompenzatornog smanjenja volumena cerebrospinalne tečnosti, usled rigidnih granica epiduralnog prostora. Ekstravaskularni epiduralni prostor se ne menja, a mehanički faktori ne utiču na širenje lokalnog anestetika. Rezultati pokazuju da kontrakcije uterusa povećavaju vensku distenziju i pritisak unutar epiduralnog prostora, ali ne menjaju način širenja lokalnog anestetika. Potrebna epiduralna segmentna doza je kod trudnica smanjena za oko 30%.

Farmakokinetika lidokaina za vreme trudnoće nije dovoljno istražena, mada se koncentracija proteina koji vezuje lidokain progresivno smanjuje za vreme trudnoće.

Isto tako, trudnoća ne menja intravenske doze ili plazma koncentracije mepivakaina ili ropivakaina, koje su dovoljne da izazovu centralnu nervnu i kardiovaskularnu toksičnost kod ovaca. Farmakokinetika ropivakaina malo je izmenjena u trudnoći, koncentracije u mozgu i srcu koje izazivaju kardiovaskularni kolaps, iste su kod ovaca koje nisu ili jesu trudne. Trudnoća ne utiče na apsorpciju etidokaina iz epiduralnog prostora, niti menja klirens, put metabolizma ili koncentraciju vezujućeg proteina.

Stepen apsorpcije bupivakaina iz epiduralnog prostora i vreme potrebno za dostizanje vršne koncentracije u serumu je nepromenjeno u toku trudnoće. U poređenju sa ženama koje nisu trudne, trudnice imaju snižene koncentracije proteina koji vezuje bupivakain ispod 5 mcg/ml. Ovo je udruženo sa smanjenim kapacitetom proteina visokog afiniteta za vezivanje lekova alfa 1 acid glukoproteina. Iako je primarni metabolizam bupivakaina različit kod trudnica i žena koje nisu trudne, eliminacija je ista.

Najveći broj smrtnih slučajeva zbog intravaskularne primene velikih doza bupivakaina dešava se među trudnicama. Ovo ukazuje da trudnoća kod žena pojačava kardiovaskularnu toksičnost lokalnih anestetika. Bez obzira na promene u koncentraciji bupivakain vezujućeg proteina, in vitro studije su pokazale da povišen nivo estrogena i progesterona za vreme trudnoće pojačava osetljivost miokarda na bupivakain (4). Funkcionalni rezidualni kapacitet je smanjen za vreme regionalne analgezije. Ovo rezultira povećanjem mrtvog prostora i poremećajem ventilaciono-perfuzionog odnosa. Zato što je sama trudnoća udružena sa smanjenjem funkcionalnog rezidualnog kapaciteta, koji je još više snižen u položaju na leđima, trudnica je u većem riziku za razvoj zatvaranja vazdušnih puteva i hipoksemije za vreme duže regionalne analgezije.

Porođaj

Mehanizam otpočinjanja toka porođaja obuhvata dejstvo više činilaca, među kojima su najvažniji hormoni, nervni stimulansi i različite aktivnosti imuno-kompetentnih ćelija, koji utiču na oslobađanje medijatora, a koji na nivou decidue i plodovih ovojaka dovode do oslobađanja prostaglandina $F_2\alpha$ i E_2, što izaziva materične kontrakcije.

Faktori porođaja

- Porođajne snage (kontrakcije i naponi)

Prave porođajne kontrakcije predstavljaju nevoljno grčenje glatkih mišića materice, koje karakteriše trostruki silazni gradijent:

- propagacija: odozgo - naniže
- trajanje: opada sa udaljavanjem od emisionog centra
- intenzitet: opada od gornjeg ka donjem segmentu uterusa

- Porođajni putevi

Porođajni putevi se sastoje od:

- koštanog dela koji čine kosti male karlice, i
- mekog dela koji čine donji segment uterusa, cerviks, vagina, vulva i mišići karličnog dna.

- Plod kao porođajni objekat

Položaj ploda (*situs*) predstavlja odnos uzdužne osovine ploda i majke i može biti uzdužan (kada prednjače glava ili karlica), poprečan ili kos.

Naleganje ploda (*praesentatio*) označava odnos prednjačećeg dela ploda i karličnog ulaza i može biti glavom, karlicom, ramenom ili nekim drugim delom ploda kod kosih ili poprečnih položaja.

Smeštaj ploda (*positio*) označava odnos leđa ploda prema trbušnom zidu majke i deli se na: prvi smeštaj, kada su leđa ploda napred ili nazad sa leve strane, i drugi smeštaj, kada su leđa ploda napred ili nazad sa desne strane.

Glava ploda prednjači u oko 96% slučajeva, i u akušerskom smislu predstavlja najvažniji deo ploda. Njena veličina i odnos prema karlici majke važni su za normalan tok porođaja.

Porođaj se odvija kroz četiri **porođajna doba:**

I	Faza dilatacije
II	Faza ekspulzije
III	Placentno doba
IV	Faza hemostaze

Prvo porođajno doba počinje sa prvim pravim porođajnim kontrakcijama, a završava se izravnanjem, istanjenjem i kompletnom dilatacijom grlića materice od 10 cm. Trajanje prvog porođajnog doba kod prvorotki iznosi 8-18 h, kod drugo- i višerotki 5-12 h.

Drugo porođajno doba započinje momentom kompletne dilatacije i završava se rađanjem ploda. Normalno traje do dva sata kod prvorotki i do jednog sata kod višerotki.

Treće porođajno doba počinje onog kada plod izađe iz porođajnog kanala, a završava se kompletnim rađanjem posteljice, pupčanika i plodovih ovojaka. Može trajati od nekoliko minuta do jednog sata.

Četvrto porođajno doba traje približno oko dva sata. Snažnim kontrakcijama miometrijuma *(mio-tamponada)* uspostavlja se privremena hemostaza. Posle stvaranja tromba *(trombotamponada)*, hemostaza se može smatrati definitivnom.

Započinjanje obezboljavanja se primenjuje kod trudnica sa *prisutnim bolom u aktivnoj fazi porođaja*. Dugo se smatralo da nema opravdanja da se sa analgezijom započne ukoliko je dilatacija grlića materice manja od 4-5 cm. Opservacione studije su povezivale rano započinjanje analgezije sa povećanim rizikom od operativnog završavanja porođaja. Prema preporukama Američkog udruženja akušera i ginekologa (ACOG) koje su važile do 2006. godine, analgeziju na zahtev porodilje bi trebalo odložiti do dilatacije grlića 4-5 cm. Od 2006. godine, preporuke su promenjene jer su randomizovane prospektivne studije nedvosmisleno pokazale da rana inicijacija porođajne analgezije ne utiče na povećan broj carskih rezova. Prema novim stavovima ekspertske grupe Američkog udruženja akušera i ginekologa - *"U odsustvu medicinskih kontraindikacija, zahtev porodilje je dovoljna medicinska indikacija za porođajnu analgeziju. Strah od nepotrebnog carskog reza ne bi trebalo da utiče na njen izbor porođajne analgezije."* Ovim stavovima se 2007. godine pridružilo i zajedničko saopštenje Kraljevskog udruženja akušera i ginekologa Velike Britanije, Kraljevskog udruženja anesteziologa, Kraljevskog udruženja babica i Kraljevskog udruženja za pedijatriju i zdravlje deteta: "Kada pacijentkinja bira analgeziju za porođaj, trebalo bi je izvesti u razumnom vremenskom roku. Zbog toga bi porodilišta trebalo da obezbede uslove da se obezboljavanje porođaja izvodi u svako vreme". Studije koje su sprovedne nakon objavljivanja ovih preporuka, takođe su potvrdile stavove po kojima se porođajna analgezija može bezbedno izvoditi i pri manjim dilatacijama ukoliko porodilja ima jake bolove.

Kao i svaka procedura u akušerstvu, ima svoje indikacije, kontraindikacije i komplikacije.

Glavna indikacija za primenu tehnika analgezije je bol. Pored toga indikovano je obezboliti trudnice sa hipertenzijom, prolongiranim porođajem, stanjem nakon prethodnog carskog reza, kao i kod prisutne abnormalne fetalne prezentacije (zadnji potiljačni položaj).

Kontraindikacije obuhvataju prvenstveno nepristanak pacijenata ili osobe koje su psihološki ili psihijatrijski nepodobne, lokalne infekcije na mestu blokade, akutna oboljenja CNS-a, prisutne alergije na primenjene supstance, koagulopatije i šokna stanja.

Komplikacije tokom obezboljavanja porođaja se mogu podeliti u dve grupe: komplikacije povezane sa tehnikom izvođenja i komplikacije koje su udružene sa lekovima koji su primenjeni. Takođe, moguće je i prisustvo neželjenih efekata na sam tok porođaja.

Bol u porođaju

Bol u porođaju je veoma štetan stimulus i on aktivaciono deluje na simpatički nervni sistem. Ta stimulacija povećava koncentraciju kateholamina u plazmi kao i kortizola, koji dovode do hiperventilacije, povećane potrošnje kiseonika a samim tim i do neadekvatnih kontrakcija uterusa. Sve to može da oteža

utero-placentarni protok i da ugrozi fetus, odnosno da se razvije metabolička acidoza majke, tako da fetus ima niži Apgar skor u odnosu na osobe koje su bile analgezirane na bilo koji način u toku porođaja.(5)

Inervacija organa male karlice i međice

Organi male karlice i spoljne genitalije inervaciju dobijaju iz dva različita sistema: 1) centralnog (spinalnog) i 2) autonomnog (vegetativnog) nervnog sistema. Nervni elementi somatske inervacije inerviraju voljnu, poprečnu muskulaturu i u isto vreme sprovode taktilno-senzorne impulse sa kože i pridodatih organa. Autonomno-vegetativna inervacija, bez uticaja volje obezbeđuje inervaciju glatke muskulature, u ovom slučaju uterusa, tuba, mokraćne bešike i rektuma. Međutim, i pored ovakve čisto anatomske deskripcije, efekti pojedinih nervnih elemenata na krvne sudove, miometrijum, posebno u nekim fiziološkim uslovima (graviditet, menstrualni ciklus) ostaju i dalje nedovoljno precizirani, kao i pitanje hormonskog odnosa i inervacije, a sve je više saznanja o korelaciji između endokrinih žlezda i neurovegetativnog sistema.

Mehanizan nastanka bola u porođaju

Kod pacijentkinje u porođaju, vrsta bola i putevi prenošenja bolnog stimulusa se razlikuju tokom prvog i drugog porođajnog doba. U prvom porođajnom dobu preovlađuje visceralni bol, dok je tokom drugog porođajnog doba, dominantan somatski bol.

U prvom porođajnom dobu, bol je izazvan distenzijom donjeg segmenta uterusa, dilatacijom cerviksa i kontrakcijama mišića materice koji izazivaju rastezanje ekscitatornih nociceptivnih receptora. Jačina bola je proporcionalna dužini i jačini kontrakcija.

U drugom porođajnom dobu, dodatni faktori pojačavaju porođajni bol. To su: povlačenje i pritisak na parijetalni peritoneum, uterusne ligamente, uretru, mokraćnu bešiku, rektum, lumbosakralni pleksus i fascije i mišiće poda karlice.

Visceralni bol se prenosi preko tankih nemijelinizovanih C vlakana. Nociceptivni impulsi se od receptora prenose preko simpatičkih živaca do uterusnih, cerviksnih i hipogastričnih nervnih pleksusa i stižu do glavnog simpatičkog lanca. Vlakna za bol idu dalje od simpatičkog lanca do sinapsi u zadnjim rogovima kičmene moždine. Na tom putu se spajaju sa belim rami comunicantes koji su povezani sa T10, T11, T12 i L1 spinalnim nervima. Zbog veze sa spinalnim nervima, bol se prenosi do kožnih dermatoma, i oseća u donjem delu trbuha i lumbosakralnom predelu (preneseni somatski bol). Pojedina vlakna se ukrštaju na nivou zadnjih rogova kičmene moždine, omugućavajući značajno rostralno i kaudalno širenje impulsa. Zbog kaudalnog i rostralnog širenja impulsa, bol se teško lokalizuje. Hemijski medijatori koji učestvuju u prenosu bola su: bradikinin, leukotrieni, prostaglandini, supstanca P i mlečna kiselina. Bol u prvom porođajnom dobu je po osobinama tup i ne može se uvek ublažiti opioidima. Odgovor na opioidnu terapiju zavisi u najvećoj meri od načina administracije leka.

Somatski bol se prenosi preko tankih, mijelinizovanih A delta vlakana. Kako porođaj napreduje, somatski bol se pojačava i dermatomi koji su uključeni su T10-L1. Tokom drugog porođajnog doba, direktnim pritiskom prezentujućih delova ploda na lumbosakralni pleksus nastaje neuropatski bol. Rastezanje vagine i međice stimuliše grane pudendalnog nerva i nervus cutaneus femoris posterior. Preko ovih senzitivnih nerava, impuls se prenosi do ćelija zadnjih korenova kičmene moždine (S2, S3, S4) i dalje do mozga preko spinotalamičkog trakta. Aferentna somatska vlakna koja su grane ilioingvinalnog i genitofemoralnog nerva takođe nose aferentne impulse do L1 i L2 korenova kičmene moždine. Somatski bol se pojačava kako se porođaj bliži, po osobinama je oštar. Jasno je lokalizovan u vagini, rektumu i perineumu. U poređenju sa visceralnim, rezistetntniji je na opioide.

Svi nervni impulsi preneseni preko visceralnih i somatskih nervnih vlakana koji stignu do zadnjih korenova kičmene moždine, dalje se prenose putem spinotalamičkog trakta do mozga. Impulsi stižu do hipotalamusa i limbičkog sistema, a odgovorni su za emocionalne i autonomne reakcije na bolnu draž.

Kortikalni odgovor na bol i strah tokom porođaja je složen. Na njega mogu uticati očekivanja porodilje vezana za porođaj, edukacija u trudnoći i emocionalna podrška tokom porođaja. Percepcija bola je veća kod žene koja je uplašena i uznemirena, a sistemski odgovor na stres je pojačan. (6)

OBEZBOLJAVANJE PORODJA

Obezboljavanje trudnica tokom porođaja može se sprovesti farmakološkim i nefarmakološkim metodama (uključujući i komplementarne i alternativne metode).

Farmakološke metode za ublažavanje bola u porođaju

1. Intravenska i inhalaciona analgezija
2. Parenteralna primena opioida
3. Lokalna infiltraciona analgezija
4. Sprovodna anestezija (periferni blokovi)
5. Epiduralna (periduralna) lumbalna analgezija
6. Kombinovana spinalno – epiduralna analgezija

1. Intravenska i inhalaciona analgezija

Intravenska pacijent kontrolisana analgezija

Najčešće korišćeni opioidni analgetici kod intravenske pacijent kontrolisane analgezije (IVPCA) su: morfin, fentanil, alfentanil i remifentanil.

Poželjno je da se za porođajnu analgeziju primene lekovi ultrakratkog dejstva sa minimalnim efektima na majku i plod, a da doziranje bude često i na zahtev porodilje. Prednost IVPCA je mogućnost da porodilja sama vrši kontrolu nad bolom. Mana ove metode je potreba da se porodilja obuči da adekvatno koristi PCA pumpu. IVPCA se promenjuje ukoliko ne postoje uslovi da se izvede epiduralna anestezija. Iz medicinskih razloga, najčešće se izvodi kod trombocitopenije kada je kontraindikovan centralni neuroblok.

Morfin se često koristi za tretman akutnog bola kod hirurških pacijenata pomoću IVPCA. Međutim, zbog sporog nastupanja dejstva i efekata na majku i plod, nije adekvatan za kontinuiranu primenu u akušerstvu.

Fentanil i alfentanil su sintetski opioidi, brzog dejstva, potentniji od morfina. Nemaju aktivne metabolite i manje izazivaju mučninu i povraćanje, glavni neželjeni efekt narkotičkih analgetika.

Fentanil se primenjuje u inicijalnoj dozi 50-100mcg, a dodatni bolusi na zahtev pacijentkinje su 20-25μg, sa minimalnom pauzom od 5 minuta između dva bolusa. Može imati značajan uticaj na novorođenče, jer je respiratorni depresor (7). Neophodan je monitoring novorođenčeta do 12h post partum zbog rizika od pada saturacije hemoglobina kiseonikom.

Alfentanil se primenjuje u inicijalnoj dozi od 500 μg, koja je praćena bolusima kontrolisanim od pacijentkinje po 200 μg sa najmanjim vremenskim intervalom od 5 minuta. Paralelno sa pacijent bolusima, ukoliko je potrebno može se programirati i bazična kontinuirana infuzija 200 μg/h. Neophodno ga je prekinuti 30 min pre porođaja. Ukoliko se pojave neželjeni efekti treba redukovati bolus dozu.

Remifentanil je opioid ultrakratkog dejstva, derivat fentanila. Brz nastanak dejstva nakon injiciranja i brz prekid dejstva nakon zaustavljanja infuzije, čini ga gotovo idealnim lekom za IV PCA analgeziju. Prednost remifentanila je i odsustvo aktivnih metabolita.

Idealna inicijalna doza, bolus doza i doza održavanja za sada ne postoje. Opšte je prihvaćeno da se daje bolus doza 25-50 μg/kg ili inicijalni bolus od 50 μg. Interval između dva bolusa je 2 minuta (zavisan je od vremena polueliminacije leka). Broj bolusa se može ograničiti na 15 tokom jednog sata. Diskutabilno je da li treba davati paralelno i kontinuiranu infuziju (8). Ukoliko se pojave neželjeni efekti treba redukovati bolus dozu.

REMIFENTANIL PCA

- Značajno ublažava bol kad se poredi sa drugim analgeticima
- Poluvreme eliminacije 3-10 min
- Bolusi 50 μg, na 2 minuta, max. 15 bolusa/h
- Rizik od respiratorne depresije porodilje, potreban monitoring $Sp0_2$ i oksigenoterapija

Inhalaciona analgezija

Inhalaciona analgezija je metoda porođajne analgezije koja se obezbeđuje udisanjem inhalacionih anestetika u subanestetičkim koncentracijama. Na ovaj način, svest ostaje očuvana, a laringealni refleksi sačuvani da bi se sprečila aspiracija gastričnog sadržaja u slučaju povraćanja.

Azot oksidul (N_2O) je jedini inhalacioni agens koji se koristi za porođajnu analgeziju.. Koristi se u koncentraciji od 50%, u prethodno pripremljenoj gasnoj smeši sa kiseonikom. Najčešće se isporučuje preko valvule koja se aktivira pomoću negativnog pritiska (udisanjem) i spojena je sa nastavkom za usta ili maskom za lice. Analgezija nastupa za 20-30 sekundi od početka udisanja, sa maksimalnim efektom za 45 sekundi. Pošto efekat zavisi od koncentracije azot-oksidula u krvi, porodilja treba da udiše gas čim oseti da počinje kontrakcija i da prestane sa udisanjem neposredno pošto bol počne da slabi.

Prednosti azot oksidula u akušerstvu su: jednostavnost primene, minimalna akumulacija zbog intermitentne primene i načina eliminacije, zadovoljstvo pacijentkinje jer kontroliše bol. Mane azot oksidula kao analgetika za porođaj su: pospanost, dezorijentacija, mučnina, kratkotrajni gubitak svesti (0,4% porodilja) i neefikasna analgezija.

2. Parenteralna primena opioida

Za obezboljavanje porođaja, parenteralno se najčešće primenjuju sledeći opioidi: petidin, morfin, diamorfin, fentanil i tramadol.

Petidin (Meperidin hidrohlorid) se najčešće i najduže koristi za porođajnu analgeziju.

Petidin je sintetski derivat fenilpiperidina i najčešće se primenjuje intramuskularno u dozi 1mg/kg. Uprkos širokoj primeni, njegova analgetska efikasnost se dovodi u pitanje i smatra se da je uticaj na porodilju više sedativni nego analgetski (10). Može umanjiti porođajni bol za oko 25%. Sedativno dejstvo je dozno zavisno, može izazvati konfuziju i gubitak samokontrole. Petidin prolazi kroz placentu, a dejstvo na fetus je zavisno od doze i vremena proteklog nakon primene leka. Najveća koncentracija leka u plazmi fetusa je izmerena 2-3h nakon intramuskularne primene kod porodilje.

Morfin je sličan petidinu, kako po efikasnosti, tako i po neželjenim dejstvima. Može se koristiti za ublažavanje porođajnog bola u dozi od 2-5 mg intravenski ili 5-10 mg intramuskularno. Vezuje se za albumin i prolazi uteroplacentarnu barijeru, slično drugim opioidima. Dejstvo na porodilju je više sedativno, nego analgetičko (11).

Diamorfin je narkotički analgetik, sličan morfinu. Primenjuje se intramuskularno u dozi 5-7,5 mg.

Fentanil je sintetski derivat fenilpiperidina, izrazito liposolubilan. Primenjuje se u dozi od 1μg/kg intravenski, maksimalni analgetički efekat postiže za 5 minuta, a dejstvo traje 30 minuta. Prednosti korišćenja u akušerstvu su brzo dejstvo i odsustvo aktivnih metabolita. Mana mu je dug poluživot u plazmi koji iznosi oko 8h. Zbog toga, ponavljane doze dovode do akumulacije leka i kod majke i kod fetusa.

Tramadol je slab agonist μ-receptora. Može se se koristiti za kupiranje porođajnog bola u dozi 50-100 mg/4h. Neželjeno dejstvo - mučnina i povraćanje, još je izraženije u trudnoći i češće se javlja nego kod petidina i morfina. Ne koristi se u zadnjoj fazi prvog porođajnog doba.

3. Lokalna infiltraciona analgezija

Koristi se samo u toku drugog ili trećeg porođajnog doba, odnosno neposredno pred rađanje ploda ili u cilju sanacije povreda posle njegovog rađanja. Primenjuje se kod:

- Infiltracije polja gde će se vršiti epiziotomija
- Infiltracije mesta oko povreda pre početka hirurškog rada

Kao sredstvo za infiltracionu anesteziju najčešće se koristi Lidokain (Xylocaine), a potrebna količina se kreće između 15-20 ml u koncentraciji od 1-2%.

4. Sprovodna anestezija

Ova vrsta anestezije je veoma pogodna za korišćenje u toku celog porođajnog akta, jer porodilja ostaje svesna i sposobna za saradnju, anestezija je sigurna i jednostavna za primenu, ne dolazi do depresije ploda i gubitak krvi je minimalan. Anestetičko sredstvo reverzibilno prekida nervnu sprovodljivost. U odnosu na region korišćenja postoje:

a) Pudendalna ili perinealna blokada
b) Paracervikalna blokada

a) Pudendalna ili perinealna blokada sastoji se u blokadi senzorne sprovodljivosti pudendalnog nerva koji inerviše međicu, anus, srednji i donji deo vulve. Ova vrsta anestezije se koristi u drugom porođajnom dobu da bi se olakšao spontani porođaj i obezbedila primena forcepsa, vakum ekstraktora i epiziotomije.

Kao sredstvo za pudendalnu, odnosno perinealnu blokadu koristi se Lidokain (Xylocaine)), a potrebna količina se kreće između 15-20 ml u koncentraciji od 2%.

b) Paracervikalna blokada se sastoji u tome da se blokiraju senzorna nervna vlakna koja idu iz materice, grlića i gornjeg dela vagine i skupljaju se u Frankenhojzerovom (Frankenhauser) ganglionu koji leži neposredno uz grlić materice.

Ova anestezija se koristi samo u prvom porođajnom dobu kada su i bolni osećaji najjači, a vremenski ovo porođajno doba najduže traje. Izvodi se ubrizgavanjem lokalnog anestetika paracervikalno na 3 i na 9 sati. Pošto je blok kratkotrajan, trebalo bi ga ponavljati više puta tokom porođaja. Ova tehnika gubi značaj, jer može imati neželjene efekte na plod - fetalna bradikardija i neonatalna depresija. Zbog rizika od fetalne baradikardije FDA (Američka agencija za hranu i lekove) je zabranila upotrebu bupivakaina za paracervikalni blok.

5. Epiduralna (periduralna) lumbalna analgezija

Ova tehnika je danas najčešće primenjivana za obezboljavanje porođaja, jer obuhvata najadekvatniju analgeziju za prvo i drugo porođajno doba, kao i za postpartalni period.

Specifičnost epiduralne analgezije u porođaju odnosi se na:

- Momenat aplikovanja epiduralnog katetera u toku porođaja
- Vrstu i koncentraciju lokalnog anestetika
- Prilagođavanje doze anestetika prema toku porođaja

Primena analgezije započinje sa aktivnom fazom dilatacionog perioda. Postojali su stavovi da ranija aplikacija može da zaustavi unutrašnju rotaciju fetusa, što u kasnijem toku dovodi do malpozicije fetusa. Danas se smatra da je bol glavna indikacija za započinjanje analgezije.

Bupivacain je najčešće zastupljen lokalni anestetik amido tipa u akušerstvu. Dozom od 0,35 mg/kg TT postiže se selektivna blokada spinalnih nerava, tako da su blokirani senzitivni neuroni, dok motorni, zbog svoje debljine, bivaju mnogo manje zahvaćeni. Bupivacain koji se nalazi u niskoj koncentraciji u majčinoj krvi, vezuje se preko 90% za proteine plazme, tako da je pasaža kroz utero-placentarnu barijeru minimalna. Sa druge strane, fetalna krv siromašna je alfa-1-proteinima, te sve to doprinosi izuzetno niskoj koncentraciji lokalnog anestetika u fetalnoj krvi.

Ropivacain i Levobupivacain su noviji lokalni anestetici slični Bupivacainu. Prednost im je što su manje kardiotoksični i izazivaju manju motornu blokadu (procena - Bromage scor), zavisno od koncentacije tj. ukupne doze.

Adjuvanti: Radi smanjenja ukupne doze lokalnog anestetika, čemu se teži u akušerstvu, preporuka je da se dodaju adjuvanti. Mogu se u te svrhe koristiti opioidi, epinephrin, magnezijum sulfat, prostigmin. Davanjem adjuvanasa se ukupna doza lokalnog anestika smanjuje za 20-50%.

Popunjavanje epiduralnog prostora lokalnim anestetikom (loading dose)

Nakon provere položaja epiduralnog katetera test dozom bupivakaina 0,25% ili lidokaina 2%, injicira se 15ml lokalnog anestetika za popunjavanje epiduralnog prostora. Za popunjavanje epiduralnog prostora se koristi rastvor niskodoznog LA (0,1% bupivakain+ fentanil 2μg/ml), koji je pripremljen za održavanje analgezije.

S obzirom da epiduralna analgezija nosi sa sobom i određene rizike, potrebna je pažljiva opservacija pacijentkinje, kao i monitoring krvnog pritiska. Opservacija i monitoring usmereni su, pre svega, na redovnu proveru visine senzornog bloka i proboja bola.

Održavanje epiduralne analgezije

Epiduralnu analgeziju možemo nakon inicijalne doze održavati na 4 načina:

- Manuelni bolusi
- Kontinuirana epiduralna infuzija
- Pacijent - kontrolisana epiduralna analgezija (PCEA)
- Kompjuter integrisana pacijent - kontrolisana epiduralna analgezija (CI PCA) ili tehnika programiranih bolusa

- *Manuelni bolusi* niskodoznog lokalnog anestetika u kombinaciji sa fentanilom obezbeđuju brzu i efikasnu analgeziju. Bolusi 0,25% bupivakaina su uticali na brojne neželjene efekte i komplikacije kao što su: neočekivano visok blok, motorna blokada donjih ekstremiteta i veći broj akušerskih intervencija. Niskodozni bolusi (0,1% bupivakain+ fentanil 2 μg/ml) imaju malo neželjenih dejstava na porodilje, ali tehničar mora biti pored porodilje i pratiti je sve vreme tokom trajanja porođaja sa analgezijom. Ukupna potrošnja anestetika je značajno manja u poređenju sa kontinuiranom epiduralnom infuzijom LA. Najčešće se daje 5 ml niskodozne mešavine na pola sata (12).

- *Kontinuirana epiduralna infuzija niskodoznog lokalnog anestetika* se koristi za održavanje epiduralne analgezije najčešće brzinom 8-16 ml/h (0,1% bupivakain+ fentanil 2 μg/ml). Infuzija se titrira prema visini bloka. Na ovaj način se obezbeđuje dobra analgezija, dobra kardiovaskularna stabilnost i smanjuje se rizik od infekcije preko katetera koji se često otvara. Ukupna potrošnja lokalnog anestetika je nešto veća u odnosu na manuelne boluse. (13)

- *Pacijent kontrolisana epiduralna analgezija (PCEA)* je pouzdana i efikasna tehnika za održavanje epiduralne analgezije. Ukupna količina potrošenog anestetika je manja u odnosu na kontinuiranu infuziju i manuelne boluse. Zbog manje potrošnje anestetika, pacijentkinja je mobilnija, ređa je motorna blokada. Pojedine pacijentkinje u strahu od predoziranja, ne dodaju boluse lokalnog anestetika, pa može doći do proboja bola. Ne postoji idealan PCA režim za porođajnu analgeziju. Studije su pokazale da režim bez bazične infuzije (PCA bolus – 5 ml, minimalni period između bolusa - 15 minuta) rezultira manjom potrošnjom anestetika, ali povećava rizik od proboja bola. Nasuprot tome, PCA režim sa bazičnom infuzijom (PCA bolus - 5ml, minimalni period između bolusa - 15 minuta, bazalna infuzija 5-10 ml/h), ima slične efekte kao kontinuirana infuzija LA. (14, 15)

- *Kompjuterski integrisana epiduralna analgezija (CI PCA) ili tehnika programiranih bolusa lokalnog anestetika* je tehnika održavanja epiduralne analgezije pomoću sofisticiranih pumpi. Novi integrisani kompjuterski sistemi preračunavaju potrošnju anestetika nakon svakog sata i prilagođavaju bazalnu infuziju (5, 10 ili 15 ml/h) na osnovu broja pacijent bolusa u prethodnom satu. Ukoliko pacijentkinja zahteva više bolusa, bazalna infuzija se u narednom satu povećava. Takođe, pumpe imaju mogućnost za programirane bolus se u određenom intervalu, ako pacijentkinja ne aktivira pumpu, da bi se sprečio proboj bola jer kako porođaj napreduje, potreba za analgezijom se povećava. Ova tehnika je pogodna za porođaje koji dugo traju. Cilj je da se malom potrošnjom anestetika obezbedi dobra analgezija, bez pojačavanja porođajnog bola.(16)

6. Kombinovana spinalno – epiduralna analgezija za porođaj

Spinalna analgezija u akušerstvu, odnosno subarahnoidalno ubrizgavanje analgetika omogućava trenutno obezboljavanje, međutim ima relativno kratko dejstvo u odnosu na dužinu porođaja. Zbog ograničene dužine dejstva spinalne doze i rizika koje nosi analgezija preko spinalnog katetera, ova tehnika se kombinuje sa epiduralnom analgezijom.

Kombinovana spinalna-epiduralna (KSE) analgezija kombinuje prednosti spinalne (brzo nastupanje dejstva) i epiduralne analgezije (mogućnost pro-

dužavanja analgezije preko katetera). Tokom prvog porođajnog doba, zahvaljujući spinalnoj dozi, KSE analgezija obezbeđuje brži nastanak i kvalitetniju analgeziju u poređenju sa klasičnom epiduralnom analgezijom. Takođe, zbog manje potrošnje lokalnog anestetika i manjeg uticaja na motornu blokadu, KSE analgezija je pogodna za "mobilni" epidural. Nakon uspostavljanja adekvatne analgezije, ne postoji značajna razlika u održavanju analgezije između ove dve tehnike.(17)

Cilj epiduralne analgezije u prvom porođajnom dobu je selektivni senzitivni blok između dermatoma T9 - L1. Poželjno je da anestezija ne dovodi do blokade motornih živaca L2-L5, omogućavajući tzv. "mobilni epidural". Ova senzorno-motorna separacija se može obezbediti smanjivanjem koncentracije lokalnog anestetika i dodavanjem opioida, najčešće fentanila. Sinergističkim dejstvom lokalnog anestetika i opioida postižemo odličnu analgeziju tokom porođaja, sa minimalnim rizikom od neželjenih dejstava. Smanjivanjem koncentracije lokalnog anestetika bupivakaina od 0,25% na 0,0625-0,1% klasične komplikacije kao što su hipotenzija, produžavanje porođaja i akušerske intervencije, postale su izuzetno retke.

Nefarmakološke metode za ublažavanje bola u porođaju

Pored navedenih, postoji i mogućnost primene tehnika koje isključuju farmakološke ili invazivne metode za ublažavanje bola u porođaju. Tako su razvijene komplementarne i alternativne metode tretmana bola. Komplementarne i alternativne metode ne spadaju u domen konvencionalne medicinske nauke. Konvencionalna medicina se fokusira na ublažavanje fizičkog bola, dok se alternativne metode više bave emocionalnom komponentom.

Najpopularnije komplementarne metode porođajne analgezije su: "telo-um" intervencije (joga, hipnoza, metode relaksacije, aromaterapija), manuelne metode lečenja (masaža, refleksologija), lečenje bioelektričnim magnetima, biološki tretmani i biljna medicina. Najznačajnije alternativne metode su akupunktura i homeopatija.

Posebnu grupu nefarmakoloških metoda čine i druge metode analgezije: podrška tokom porođaja od strane stručnog osoblja, hidroterapija i transkutana električna nervna stimulacija.

Podrška tokom porođaja se vekovima unazad pružala porodilji. Prisustvo edukovane osobe može uticati na povoljan ishod porođaja sa fiziološkog i psihološkog aspekta.

Hidroterapija je jednostavna metoda analgezije koja ima višedecenijsku tradiciju i čija popularnost raste, ali se ipak ne primenjuje često u porođaju. Zasnovana je na činjenici da boravak porodilje u toploj vodi inhibira prenos bolnih impulsa i da voda "pridržava" gravidni uterus. Mana ove metode je da se ne može kombinovati sa drugim, efikasnijim tehnikama kao što je epiduralna analgezija i što je vremenski ograničena, tj. ne može se boraviti u vodi tokom celog porođaja. Međutim, pokazano je da su porodilje koje su koristile hidroterapiju relaksirane, bolje sarađuju sa osobljem i zadovoljnije porođajem u celini.

Transkutana električna nervna stimulacija (TENS) je upotreba električne struje niske voltaže koja treba da prekine transmisiju visceralnog bolnog impulsa preko C i Aδ vlakana. Mogući mehanizam dejstva TENS-a je i električna stimulacija mijelinizovanih Aβ vlakana koja preko sinapsi u *substantia gelatinosa* aktiviraju inhibitorne neurone i na taj način izazivaju modulaciju bolnog signala (teorija vrata). Ova metoda je neinvazivna, lako se aplikuje na kožu. Elektrode se postavljaju simetrično paravertebralno u donjem delu leđa. Korisna je samo tokom ranog prvog porođajnog doba.

Zaključak

Imajući u vidu fiziološke promene tokom trudnoće, neophodno je sprovesti adekvatnu pripremu i izvršiti pravilnu procenu u izboru tehnike i farmakološki aktivne supstance koju aplikujemo za obezboljavanje porođaja. Specifičnost u terapiji bola tokom završavanja trudnoće predstavlja postojanje dva ili više pacijenata sa različitim potrebama, te je neophodno stvoriti bezbedne uslove, kako za majku, tako i za fetus.

Literatura

1. Arthur T Evans, Kenneth Niswander, Manual of Obstetrics, Lippincott Williams and Wilkins 2002.
2. T. Ilić Mostić. Analgezija i anestezija u ginekologiji i porodiljstvu. Ginekologija i akušerstvo, Udženik za studente medicine 2009; 606-609.
3. Hirabayashi Y, Shimizu R, Fukuda H, et al. Anatomical configuration of the spinal column in the supine position. Comparison of pregnant and non-pregnant women. Br J Anaesth 1995; 75: 6-8.
4. Moller RA, Datta S, Fox J, et al. Effect of progesteron on the cardiac electrophysiologic action of bupivacaine and lidocaine. Anesthesiology 1992; 76: 604-8.
5. Dabo F, Nyberg F, Qin Zhou, Sundström-Poromaa I, Akerud H. Plasma levels of beta-endorphin during pregnancy and use of labor analgesia. Analgesia and Reproductive Sciences 2010; (17): 742 – 47.
6. Lowe NK. The nature of labor pain. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2002; (186): S16–S24.
7. Reynolds F. Labour analgesia and the baby: good news is no news. Int J Obstet Anesth. 2011 Jan; 20(1):38-50.Nikkola EM, Ekblad UU, Kero PO, et al. Intravenous fentanyl PCA during labour. Can J Anaesth 1997; 44: 1248–55.

8. Schnabel A, Hahn N, Broscheit J, Muellenbach RM et al. Remifentanil for labour analgesia: a meta-analysis of randomised controlled trials Eur J Anaesthesiol 2012; 29.
9. Rosen MA. Nitrous oxide for relief of labor pain. Am J Obstet Gynecol 2002; 186: S110-26.
10. Michelle HYT, Warwick DNK, Floria FN, Tze KL. A double blinded randomized placebo-controlled study of intramuscular pethidine for pain relief in the first stage of labour. BJOG 2004; 111: 648–655.
11. Elbourne D, Wiserman RA. Types of intra-muscular opioids for maternal pain relief in labour. Cochrane Database Sys Rev 2007 Jul 18; (3): CD001237.
12. Jones L, Othman M, Dowswell T, Alfirevic Z, Gates S, Newburn M, Jordan S, Lavender T, Neilson JP Pain management for women in labour: an overview of systematic reviews. Cochrane Database Syst Rev 2012; 3: CD009234. doi: 10.1002/14651858.
13. Comparative Obstetric Mobile Epidural Trial (COMET) Study Group UK. 2001. Effect of low-dose mobile versus traditional epidural techniques on mode of delivery: a randomised controlled trial. Lancet 2001; 358: 19–23.
14. 14 .Sia AT, Leo S, Ocampo CE. A randomised comparison of variable-frequency automated mandatory boluses with a basal infusion for patient-controlled epidural analgesia during labour and delivery. Anaesthesia 2013; 68(3): 267-75.
15. George RB, Allen TK, Habib AS. Intermittent epidural bolus compared with continuous epidural infusions for labor analgesia: a systematic review and meta-analysis. Anesth Analg 2013; 116 (1): 133-44.
16. Sng BL, Sia AT, Lim Z, Woo D, Ocampo C. Comparison of computer- integrated patient-contolled epidural analgesia with basal infusion for labor and delivery. Anesth Intensive Care 2009; 37 (1): 46-53.
17. Pascual-Ramírez J, Haya Palazuelo J, Valverde Mantecón JM. Combined epidural-spinal analgesia during labor: A quantitative systematic review of the literature (meta-analysis). Rev Esp Anestesiol Reanim 2013 Nov; 60(9): 489-97

34. POGLAVLJE

REGIONALNA ANESTEZIJA I TERAPIJA BOLA KOD DECE

Ivana Budić, Ana Mandraš, Dušica Simić

Tehnike regionalne anestezije mogu biti uspešno primenjene kod pedijatrijskih pacijenata ako se poštuju osnovni principi bezbednosti.
Regionalna anestezija obezbeđuje odličnu analgeziju kod dece koja ne bi mogla da tolerišu velike doze opioida kao što su novorođenčad (pre svega prematurusi i bivši prematurusi) kod kojih postoji veliki rizik nastanka apneje kao i deca kod koje postoje problemi sa centralnom regulacijom disanja, respiratorna oboljenja, težak disajni put kao i rizik za nastanak opstrukcije disajnog puta.
Bupivakain 0,125% do 0,25%, levobupivakain 0,125% do 0,25% i ropivakain 0,1 do 0,2% najčešće se koriste za postizanje regionalnih blokova u dečjem uzrastu.
Pri izvođenju regionalne anestezije, naročito kod odojčadi, posebna pažnja mora se posvetiti izračunavanju doze kako se ne bi prekoračila ukupna bezbedna doza lokalnog anestetika.
Kaudalni blok je najčešće primenjivana regionalna tehnika u dečijoj anesteziji.
Kompleksni regionalni bolni sindrom (KRBS) tip 1 kod dece i adolescenata nije redak ali se često ne dijagnostifikuje.

Osnovni principi bezbednosti pri izvođenju regionalne anestezije u dečjem uzrastu

Sve zastupljenija primena regionalne anestezije kod odojčadi, dece i adolescenata značajno je unapredila terapiju akutnog i hroničnog bola, pa se danas smatra ne samo opšte prihvaćenim sastavnim delom uklanjanja postoperativnog bola kod pedijatrijskih pacijenata već i komponentom lečenja često podcenjenih hroničnih bolnih sindroma kod dece. Tehnike regionalne anestezije mogu biti bezbedno i efikasno primenjene kod pedijatrijskih pacijenata ako se poštuju **osnovni principi** bezbednosti:

- Adekvatno uzeti anamnestičke podatke (alergije, prethodne anestezije, aktuelna terapija i težina deteta - da bi se izračunala maksimalna doza lokalnog anestetika) i izvršiti klinički pregled (inspekcija svih polja na kojima se planiraju punkciona mesta)
- Obratiti pažnju na detalje koji bi imali uticaj na izmenu terapije ili prilagođavanje ordiniranoj terapiji (pr. pacijent koji je već na antikoagulantnoj terapiji ili se predviđa njeno administriranje)
- Dobro poznavati anatomiju dečijeg uzrasta i raspoloživu opremu (ultrazvučni aparat i/ili nervni stimulator)
- Dobiti pismenu saglasnost od roditelja za primenu regionalnih procedura pri čemi roditelj tj. staratelj deteta treba da je na odgovarajući način upoznat sa samom procedurom i upozoren na potencijalna neželjena dejstva, najčešće komplikacije i upoznat sa planom za postizanje analgezije u slučaju neuspeha primenjenog bloka
- Omogućiti roditelju da pita i bude sastavni deo procesa odlučivanja
- Obnoviti teoretski svaku regionalnu proceduru pre njenog izvođenja, posebno sa tehničkog aspekta (odnosi se pre svega na procedure koje se ne izvode svakodnevno)
- Insistirati da je personal takođe upoznat sa osnovnim principima planirane procedure
- Napraviti izbor opreme unapred, pri čemu posebno obratiti pažnju na odgovarajuće veličine prema uzrastu pacijenta uz obaveznu tehničku kontrolu dopunske opreme koja će biti korišćena (pr. ultrazvučni aparat i/ili nervni stimulator)
- Ukoliko se blok ne izvodi često pozvati nekoga od kolega koji je veštiji u izvođenju bloka da prisustvuje proceduri
- Primeniti odgovarajući lek i to u odgovarajućoj dozi
- Izračunati doze unapred, konsultacija iskusnijeg kolege, pravilno rastvaranje i obeležavanje špriceva uz dopunsku kontrolu pre administracije smanjiće mogućnost greške
- Proveriti koje su masksimalne doze odgovarajućih anestetika prema uzrastu deteta
- Pri izvođenju višestrukih blokova treba izvršiti korekciju koncentracije leka u ml administriranog

rastvora, da ukupna količina datih lokalnih anestetika ne bi prešla maksimalnu dozu

- Imati u vidu da je za pripremu, izvođenje bloka i početak analgetskog dejstva potrebno nekada i više od 30 minuta
- Ako je moguće imati posebnu prostoriju za izvođenje blokova uz odgovarajući personal, opremu i monitoring koji je identičan odogovarajućem monitoringu za opštu anesteziju
- Oprema za reanimaciju i ventilaciju pozitivnim pritiskom, izvor kiseonika i sukcija mora da su prisutni u prostoriji u kojoj se blok izvodi
- Pre izvođenja bloka plasirati iv kanilu
- Ponašati se prema pravilima asepse i antisepse (obezbediti sterilan gel i zaštitne omotače)
- Izabrati najpogodniji blok zavisno od hirurškog polja i drugih potencijalno bolnih perioperativnih manipulacija - npr. primena turnikea (tourniquet) ili uzimanje grafta
- Prilikom određivanja mesta punkcije utvrditi i zabeležiti svako anatomsko odstupanje kao i kožne promene koje bi mogle da utiču na mogućnost izvođenja i uspeh bloka
- Udaljenost nerva od kože manja je kod dece i iz tog razloga je neophodno da pokreti pri izvođenju blokova budu pažljivi i precizni
- Pri primeni ultrasonografije obezbediti odgovarajuće sonde (najčešće linearne visokofrekventne 6-13 MHz sonde) i pravilno interpretirati ehografsku sliku
- Prilikom izvođenja bloka, ukoliko se koristi periferni nervni stimulator:
  a. intenzitet struje inicijalno podesiti na 2mA i frekvencu 2 Hz, i iglom napredovati prema nervu očekujući adekvatan mišićni odgovor
  b. posle dobijanja odgovora voltažu smanjiti na 0,5 mA; ukoliko se dobijaju izuzetno jake kontrakcije stimulacijom manjom od 0,4 mA, iglu treba lagano povući unazad zbog mogućnosti da je vrh igle plasiran intraneuralno
  c. brojne studije ne preporučuju izvođenje perifernih nervnih blokova (PNB) ispod stimulacionog praga od 0,5 mA
  d. kod dece koja su uvedena u opštu anesteziju, intraneuralno injektovanje lokalnog anestetika se teško registruje, tako da treba pratiti znakove kao što su ubrzanje srčane frekvence ili neočekivano jak mišićni odgovor pri veoma niskoj voltaži od 0,2 mA
  e. da bi se smanjio bol pri ubrizgavanju rastvor lokalnog anestetika treba da je zagrejan na sobnoj temperaturi a samo injektovanje treba da je sporo sa inicijalnom i čestom aspiracijom da bi se smanjila mogućnost akcidentalnog intravaskularnog ubrizgavanja
  f. pri prvom injektovanju lokalnog anestetika koristiti špric manjeg volumena (10ml) pri čemu bi otpor ubrizgavanju ukazivao na neodgovarajuću poziciju igle
  g. koristiti samo specijalne, izolovane igle
  h. injektovanje lokalnog anestetika može da umanji ili sasvim ukine odgovor (*twitch*) usled fizičkog pomeranja nerva dalje od igle kao i usled dejstva lokalnog anestetika
  i. iako direktna vizuelizacija pleksusa i nerava pod kontrolom ultrazvuka ima nesumnjivih prednosti u odnosu na primenu nervnog stimulatora, do današnjih dana i u ekonomski razvijenijim zemljama, opstaju polemike za i protiv
  j. tokom procesa učenja korisno je primeniti simultano obe tehnike
- Injektovanje lokalnih anestetika treba da je sporo uz česte aspiracije
- Kada se koristi bolus dugodelujućih lokalnih anestetika, dužina dejstva je obično ograničena na 6-12h
- Plasiranjem katetera (savetuje se tunelizacija) obezbeđuje se produžena analgezija
- Posle izvođenja procedure razgovarati sa roditeljem/starateljem i još jednom ga upoznati sa mogućim pratećim i neželjenim dejstvima (pr. gubitak senzibiliteta i određena slabost muskulature)
- Ukoliko se dete otpušta iz medicinke ustanove roditeljima/starateljima dati odgovarajući telefon na koji mogu pozvati radi obaveštenja i dobijanja saveta.

PRIMENA REGIONALNIH TEHNIKA U TERAPIJI POSTOPERATIVNOG BOLA

Primena neke od tehnika regionalne analgezije redukuje ili eliminiše potrebu za sistemskim analgeticima čime se smanjuje mogućnost nastanka neželjenih efekata vezanih za njihovu primenu. Takođe obezbeđuje odličnu analgeziju kod dece koja ne bi mogla da tolerišu velike doze opioida kao što su novorođenčad, naročito prematurusi i bivši prematurusi, kod kojih postoji veliki rizik nastanka apneje kao i deca kod koje postoje problemi sa centralnom regulacijom disanja, respiratorna oboljenja, težak disajni put kao i rizik opstrukcije disajnog puta tokom sedacije.

Malo je apsolutnih kontraindikacija za primenu regionalnih blokova. Anatomske anomalije, kao

što su na primer mijelodisplazija i sakralna disgenezija koje otežavaju pristup ili menjaju anatomiju epiduralnog prostora spečiće izvođenje kaudalnog ili epiduralnog bloka. Igla se nikada ne sme plasirati kroz tkivo koje je u infekciji ali ni kroz okolno tkivo. Kod dece sa opekotinskim povredama mogu se primeniti tehnike kontinuirane blokade ali se mora voditi računa da je opečena površina udaljena od mesta plasiranja katetera. Kod dece koja su u sepsi ne savetuje se plasiranje kaudalnih ili epiduralnih katetera, dok za blokove perifernih nerava i pleksusa kao i plasiranje intrapleuralnih katetera ne postoje pouzdane preporuke. Koagulopatija i trombocitopenija predstavljaju relativne kontraindikacije za regionalnu anesteziju. Centralne neuraksijalne blokove ne bi trebalo izvoditi kod dece koja boluju od koagulopatija i trombocitopenije. Protokoli koji se odnose na izvođenje centralnih neuroaksijalnih blokova kod adultnih pacijenata na antikoagulantnoj terapiji mogu biti primenjeni i u dečjem uzrastu.

Nakon nekih hirurških intervencija neophodno je postoperativno praćenje senzorne i motorne funkcije, pa je u dogovoru sa hirurgom neophodno napraviti plan postoperativne analgezije. Nakon intervencija na donjim ekstremitetima, mogu se primeniti opioidi ili klonidin preko kaudalnog ili lumbalnog epiduralnog katetera kao i veoma male koncentracije lokalnog anestetika (pr. 0,05%-0,075% bupivakain ili ropivakain).

Ne postoji konsezus u vezi najpogodnijeg vremena za izvođenje regionalnog bloka (na početku ili na kraju hirurške intervencije). Jednokratni kaudalni blok (*single shot*) obezbeđuje istu dužinu postoperativne analgezije nakon kratke hirurške procedure u trajanju do jednog sata (pr. ingvinalna hernija) kao i da je izveden nakon završetka intervencije. U slučaju duže hirurške intervencije, kaudalni blok se mora ponoviti na kraju intervencije pre buđenja. Ukoliko je proteklo manje od dva sata od prethodnog bloka volumen lokalnog anestetika treba da iznosi polovinu početne doze. Utvrđeno je da klonidin produžava dejstvo *single shot* centralnih neuroaksijalnih i nekih perifernih blokova pa bi se uz njegovo dodavanje jednokratnim blokom pre hirurške incizije pojačala intraoperativna i postoperativna analgezija u slučaju dužih hirurških intervencija. Međutim, ako se očekuje duža hirurška intervencija najbolje je plasirati kateter.

Iskustva iz prakse ipak ukazuju da je blok najbolje izvesti pre početka hirurške intervencije. Uticaj preemptivne ili preventivne analgezije utvrđen je i u dečijem uzrastu. Deca kod koje je urađena intraoperativna nervna blokada osećaju manji postoperativni bol u odnosu na decu kod koje je izvedena samo opšta anestezija, pri čemu se trajanje postoperativne analgezije u nekim slučajevima produžava i nakon farmakološkog dejstva bloka.

Infiltracija incizionog mesta lokalnim anestetikom, naročito ako se izvede uz neku od tehnika regionalne anestezije, značajno produžava postoperativnu analgeziju. Ova efikasna i jednostavna metoda može biti primenjena na početku ili na kraju praktično svake hirurške procedure. Osnovni ograničavajući faktor infiltracije rane kao samostalne metode je dužina analgezije, koja sa aktuelno dostupnim lokalnim anesteticima ne prelazi 4 do 6 sati. Da bi se postigla dugotrajna analgezija pre zatvaranja rane postavljaju se kateteri sa većim brojem otvora koji se povezuju sa elastomernom pumpom. I kod dece kao i kod odraslih, mora se obratiti pažnja na brzinu infuzije lokalnog anestetika koju treba pažljivo izračunati i to naročito nakon grudne hirurgije kao i kod novorođenčadi i odojčadi mlađeg uzrasta.

Izbor lokalnog anestetika, dodatnog sredstva i njihovo doziranje

Rastvori dugodelujućih lokalnih anestetika kao što su bupivakain 0,125% do 0,25%, levobupivakain 0,125% do 0,25% i ropivakain 0,1 do 0,2% najčešće se koriste za postizanje regionalne blokade u dečjem uzrastu. Dve su prednosti ropivakaina i levobupivakaina u odnosu na bupivakain: relativno duže dejstvo i manja motorna blokada. Epinefrin (1:200.000) se često dodaje bupivakainu kako bi se smanjila sistemska apsorpcija i produžila dužina dejstva lokalnog anestetika ali se ne sme primeniti kada se izvode blokovi digitalnih nerava i penilni blok zbog rizika za nastanak ishemije usled direktne vazokonstrikcije.

Na osnovu inicijalnih studija zaključeno je da je optimalna koncentracija bupivakaina kojom se obezbeđuje maksimalna senzorna blokada bez motorne blokade za kaudalnu analgeziju 0,125%, da bi se kasnijim istraživanjima ustanovilo da ova koncentracija u stvari iznosi 0,175% (7 ml 0,25% bupivakaina i 3 ml fiziološkog rastvora). Veće koncentracije bupivakaina (0,2% do 0,25%) mogu biti korišćene za blokove koji nemaju značajnog uticaja na motornu funkciju kao što je ilioingvinalni-iliohipogastrični blok pri izvođenju herniorafije. Bupivakain u koncentraciji od 0,5% ne pokazuje značajnu prednost i ograničava volumen koji se može administrirati zbog rizika za nastanak toksičnosti. Maksimalna dozvoljena doza bupivakaina je 0,25 mg/kg.

Ropivakain se često primenjuje u dečijem uzrastu, naročito kod novorođenčadi i odojčadi uzrasta do 6 meseci. Dužina analgetskog dejstva ropivakaina identična je analgetskom dejstvu bupivakaina. Za

razliku od odraslih, kod dece nije izraženija senzorna u odnosu na motornu blokadu. Ropivakain je manje kardiotoksičan od bupivakaina.

Levobupivakain poseduje svojstva identična bupivakainu uz umereno smanjenje rizika za nastanak toksičnosti.

Već više od dve decenije, opioidni analgetici injektuju se u epiduralni i intratekalni prostor radi postizanja analgezije kod dece, zajedno sa ili bez lokalnih anestetika. Ipak, centralna neuroaksijalna primena opioida može dovesti do odložene respiratorne depresije pa je treba izbeći u ambulantnoj anesteziji.

Mnogi lekovi su do sada bili aplikovani kao dopunska sredstva tokom izvođenja epiduralne anestezije bez saznanja o postojanju njihovog neurotoksičnog efekta. Za klonidin dat u dozi od 0,5 do 2 μg/kg ne postoje dokazi o neurotoksičnosti. Klonidin produžava analgetsko dejstvo bupivakaina datog kaudalno za približno 3 sata, uz neznatne hemodinamske efekte i blago sedativno dejsvo. Takođe je zapaženo da klonidin dat kaudalno zajedno sa levobupivakainom značajno odlaže potrebu za dodatnom analgezijom što je i potvrđeno postoperativnim skorovanjem bola. Kaudalno dat klonidin u manjoj meri dovodi do mučnine, svraba, ileusa i retencije urina u odnosu na opioide, mada može povećati postoperativnu somnolenciju i dovesti do respiratorne depresije u dozi većoj od 1 μg/kg, naročito kod novorođenčadi. Pošto je klirens klonidina trostruko manji kod odojčadi nego kod starije dece ne savetuje se primena klonidina u dozi većoj od 1 μg/kg pri izvođenju ambulantne anestezije, naročito kod mlađe odojčadi pre svega zbog postojanja rizika za nastanak respiratorne depresije.

S(+)-ketamin bez konzervansa može biti korišćen za izvođenje kaudalne analgezije samostalno ili u kombinaciji sa lokalnim anestetikom kada u dozi od 0,5 mg/kg dovodi do produženja analgetskog efekta do 24h. Isključivo treba koristiti ketamin bez benzetonijum hlorida kao konzervansa za koji su utvrđena neurotoksična svojstva.

Kod odojčadi < 6 meseci, dodatna sredstva ne treba koristiti.

Pri izvođenju regionalne anestezije, naročito kod odojčadi, posebna pažnja mora se posvetiti izračunavanju doze kako se ne bi prekoračila ukupna bezbedna doza lokalnog anestetika. Kod dece mlađeg uzrasta, kod kojih se blok izvodi u kombinaciji sa opštom anestezijom, mogu se koristiti i veća razblaženja lokalnih anestetika kojima se takođe postiže odlična postoperativna analgezija. Na primer, maksimalna doza bupivakaina za odojče od 7 kg iznosi 17,5 mg (2,5 mg/kg). Ukoliko se daje 0,25% rastvor (2,5 mg/mL) maksimalan volumen rastvora iznosio bi 7 mL. Kod odojčadi mlađe od 6 meseci treba biti još restriktivniji kada se radi o maksimalnoj dozi i preporučenu dozu za decu smanjiti za 20-30%. Na primer, dvomesečnom odojčetu težine 4 kg može da se da 2,7 mL (6,6 mg) prethodno navedenog rastvora lokalnog anestetika.

Bolus doza levobupivakaina pri izvođenju kaudalnog bloka u dečijem uzrastu ne bi trebala da iznosi više od 20 mL 0,25% rastvora.

Izbor bloka i tehnike izvođenja

"Single shot" tehnike

Brojne su indikacije kada je zbog jednostavnosti i dužine dejstva poželjno izvođenje jednokratnog bloka. Kaudalni blok je najčešće primenjivana regionalna tehnika u dečijoj anesteziji zato što se lako i brzo izvodi kod većine odojčadi i dece pri čemu obezbeđuje analgeziju donjih ekstremiteta i donjeg dela abdomena. Kada se hirurška intervencija izvodi na oba donja ekstremiteta ima prednost u odnosu na periferne nervne blokove.

Kod deteta u opštoj anesteziji primena ultrazvuka omogućava znatno lakšu identifikaciju pleksusa i perifernih nerava. Stimulacija perifernih nerava korišćenjem nervnog stimulatora i dalje se smatra korisnom tehnikom ali se sve ređe izvodi i zamenjuje regionalnom anestezijom pod kontrolom ultrazvuka za koju se veruje da značajno redukuje mogućnost povrede nerava i okolnih struktura a pouzdano zna da redukuje volumen lokalnog anestetika potreban da se izazove odgovarajući blok. Ultrazvučna vizuelizacija lokalnog anestetika koji okružuje nerv ili pleksus pouzdana je potvrda da će blok biti uspešan. Blok nerava donjeg ekstremiteta može, u određenim slučajevima, biti odgovarajuća zamena za kaudalni blok. Perifernim nervnim blokom obezbeđuje se analgezija ograničena na operativno polje uz dva puta duži analgetski efekat u odnosu na kaudalni blok uz istovremeno izbegavanje mogućih neželjenih efekata centralnih sprovodnih blokova kao što su retencija urina i motorna blokada.

Fascia illiaca blok kojim se postiže analgezija u inervacionim područjima femoralnog, obturatornog i lateralnog femoralnog kutanog nerva predstavlja odličan izbor za postizanje analgezije donjeg ekstremiteta kod dece.

Blokade femoralnog i išijadičnog nerva kod dece se lako izvode tehnikama sličnim onima kod odraslih.

Regionalna blokada gornjeg ekstremiteta može se postići aksilarnim, interskalenskim, supraklavikularnim i infraklavikularnim blokom, i znatno ređe blokadom pojedinačnih nerava u regiji lakta ili zgloba šake.

Interkostalni nervni blok primenjuje se nakon torakalne ili hirurgije u regiji gornjeg abdomena. Primena ovog bloka može se razmotriti i pri izvođenju otvorene biopsije pluća ili pleuralne drenaže, ali pri svim navedenim indikacijama treba imati u vidu dužinu bloka koja je ograničena na nekoliko sati. Za većinu torakalnih procedura tehnika jednokratnog ("*single shot*") perkutanog interkostalnog bloka obezbeđuje suviše kratko analgetsko dejstvo da bi se opravdao rizik jatrogenog pneumotoraksa. Tokom intervencija koje podrazumevaju otvaranje grudnog koša interkostalni blok izveden od strane hirurga predstavlja manji rizik i može biti indikovan, ali i tada treba imati u vidu kratkotrajno dejstvo ovog bloka. Epinefrin se često dodaje lokalnom anestetiku kako bi se usporila brzina preuzimanja. Kod opsežnijih hirurških intervencija kada se očekuje dugotrajan postoperativni bol najbolje je postaviti kateter i primeniti kontinuiranu infuziju lokalnog anestetika.

Blok ilioingvinalnog-iliohipogastričnog nerva obezbeđuje odličnu postoperativnu analgeziju za ingvinalnu herniorafiju koja je jedna od najčešćih procedura u jednodnevnoj hirurgiji u dečijem uzrastu. Pravilno izveden pod kontrolom ultrazvuka pokazuje sličnu efikasnost kao kaudalni blok, sa dužinom analgezije u trajanju od najmanje 4h kada se koristi bupivakain sa adrenalinom. Za orhidopeksiju, koja uključuje opsežniju manipulaciju i povlačenje spermatične vrpce i testisa bolje je uraditi kaudalni blok.

Penilni blok se pokazao efikasnim za izvođenje cirkumcizije i distalne, jednostavne hipospadije. Ekstenzivnije procedure kao što su srednje i proksimalne hipospadije zahtevaju primenu kaudalnog bloka.

Ultrazvukom vođen TAP (*transversus abdominis plane*) blok obezbeđuje odličnu postoperativnu analgeziju za laparotomiju, apendektomiju i laparoskopsku hirurgiju kako kod odraslih tako i kod dece.

Indikaciju za *rectus sheath* blok u dečjem uzrastu predstavlja rešavanje umbilikalne hernije.

Kateter tehnike

Kateter plasiran u epiduralni prostor ili blizu nervnog pleksusa ili nerva obezbeđuje kontinuiranu analgeziju tokom dužeg vremenskog perioda nakon hirurške intervencije. Kateteri se najčešće koriste tokom prva tri postoperativna dana ali u određenim situacijama njihova primena može biti produžena. Uz odgovarajuću negu, tunelirani kateteri mogu ostati *in situ* duže od 7 dana.

Kateteri se takođe mogu postaviti i intrapleuralno, ekstrapleuralno, interkostalno i paravertebralno, kroz operativno polje ili perkutano, kako bi se obezebedila analgezija nakon torakalne hirurgije. Uz napomenu da intrapleuralna analgezija redukuje ali ne eliminiše potrebu za sistemskim opioidima, naročito u slučaju torakalne drenaže, uz povećan rizik za nastanak toksičnih koncentracija lokalnih anestetika. Sve napred navedene tehnike kako kod odraslih tako i kod dece obezbeđuju odličnu analgeziju u miru, pri pokretanju zahtevaju dopunsku primenu sistemskih opioida ali se ipak sve češće primenjuju kako bi se smanjili rizici i neželjena dejstva torakalne epiduralne analgezije.

Kaudalni i epiduralni kateteri

Plasiranje katetera u lumbalni epiduralni prostor može predstavljati izazov kod novorođenčadi, odojčadi i dece mlađeg predškolskog uzrasta. Anesteziolozi koji imaju manje iskustva sa lumbalnom epiduralnom kateterizacijom kateter mogu postaviti kaudalnim putem kod dece uzrasta mlađeg od 6 godina. Kod odojčadi i dece do 6 godina kateteri lako napreduju kroz kaudalni kanal kranijalno sve do nižeg torakalnog nivoa. Ipak, kod dece telesne težine veće od 10 kg smanjena je mogućnost napredovanja katetera od kaudalnog do torakalnog dela epiduralnog prostora usled maturacije sadržaja epiduralnog prostora i lumbalne lordoze. Pri plasiranju katetera ne sme se osetiti otpor koji može ukazivati na savijanje katetera unazad, knikovanje kao i punkciju dure. Jako je važno kateter dobro obezbediti i ulazno mesto prekriti prozirnim flasterom kako bi se sprečila kontaminacija ili pomeranja uz istovremenu mogućnost inspekcije mesta punkcije što se mora raditi svakodnevno. Ako uprkos preduzetim merama dođe do odvajanja adhezivnog flastera i postoji sumnja da je došlo do kontaminacije ulaznog mesta katetera (pre svega kod dece mlađeg uzrasta koja koriste pelene) najbolje ga je ukloniti.

Pri kontinuiranoj infuziji linije koje povezuju infuzionu pumpu i kateter treba da su bez portova za injekovanje i jasno obeležene kako se ne bi zamenile sa sistemima za intravensku infuziju. I kod dece je moguće primeniti epiduralnu analgeziju kontrolisanu od strane pacijenta (PCEA). Kod PCEA *lockout* intervali su duži (najčešće 15-30 minuta) nego kod intravenske analgezije kontrolisane od strane pacijenta (PCA).

Izbor lekova i doze za kontinuiranu infuziju

Mnogi lekovi i kombinacije lekova do sada su administrirani u epiduralni prostor u vidu kontinuirane infuzije. Izbor leka za kontinuiranu infuziju zavisi od brojnih faktora koji uključuju vrstu i mesto operativnog zahvata, položaj vrha epiduralnog katetera kao i faktore rizika vezane za pojedinačnog pacijenta. Lokalni anestetici, liposolubilni opioidi i klonidin odlikuju se ograničenim kranijalnim ši-

renjem u odnosu na hidrosolubilne opioide kao što su hidromorfon ili morfin. Na osnovu napred navedenog, optimalno pozicioniranje vrha katetera za vreme plasiranja može poboljšati postoperativno analgetsko dejstvo datih lekova. Analgezija je odgovarajuća kada je vrh epiduralnog katetera postavljen nešto iznad dermatoma koji je obuhvaćen hirurškom intervencijom. Ova pojava je još izraženija pri pomeranju deteta nego u mirovanju. Ukoliko je vrh katetera na lumbalnom ili kaudalnom nivou a hirurškim zahvatom su obuhvaćeni torakalni i gornji abdominalni dermatomi, kontinuirana infuzija kombinacije lokalnog anestetika i liposolubilnog opioidnog analgetika kao što je fentanil ili sufentanil neće biti efikasna. Pošto je povećanje volumena infuzije limitirano maksimalno dozvoljenom koncentracijom lokalnog anestetika odgovarajuću alternativu predstavljala bi administracija hidrosolubilnog opioida kao što je morfin uz povećan rizik neželjenih dejstava koja uključuju i respiratornu depresiju. Znak nastupajućeg predoziranja opioidnim analgeticima je povećana sedacija i smanjenje dubine i frekvencije respiracija. Važno je naglasiti da se u dečijem uzrastu mora pratiti dubina disanja, ne samo frekvenca, zato što često prvo dolazi do smanjenja disajnog volumena pre nego što se javi usporavanje disanja. Novonastali razvoj respiratorne depresije u situacijama kada se smatra da proračunata doza i brzina davanja datog opioida odgovara uzrastu i težini deteta može biti znak migracije katetera u subarahnoidalni prostor.

Volumen rastvora potrebnog da ispuni epiduralni prostor u vidu mililitara na kilogram telesne težine deteta smanjuje se sa uzrastom. Prema kilogramu telesne težine, deca starijeg uzrasta i adolescenti zahtevaju manje volumene lokalnih anestetika u odnosu na odojčad i mlađu decu. Treba imati u vidu da kod novorođenčadi postoji povećan rizik za nastanak toksičnih efekata usled smanjenog vezivanja lokalnih anestetika za proteine kao i nedovoljno razvijenog metabolizma. Manifestacije toksičnih efekata lokalnih anestetika teže je prepozati kod dece mlađeg uzrasta nego kod odraslih. Iz ovog razloga se kod novorođenčadi i odojčadi preporučuje primena levobupivakaina i ropivakaina.

Na **tabeli 34.1** prikazani su lekovi koji se najčešće koriste za izvođenje epiduralne analgezije.

Tehnika kontinuirane infuzije vezane za blokove perifernih nerava i pleksusa generalno podrazumeva primenu samo lokalnih anestetika pošto nema dovoljno iskustvenih podataka o efikasnosti drugih lekova. Najčešće se koristi 0,125% bupivakain, 0,125% levobupivakain ili 0,2% ropivakain brzinom 0,1-0,2 ml/kg/h.

PRIMENA REGIONALNIH TEHNIKA U TERAPIJI HRONIČNOG BOLA

Neke vrste hroničnog bola refraktarne su na konvencionalnu sistemsku terapiju i mogu zahtevati primenu regionalne anestezije. Ukoliko je bol ograničen na regiju koja se može obezboliti neuroaksijalnim ili perifernim nervnim blokovima i ukoliko

Tabela 34.1. Najčešće korišćeni lekovi za izvođenje epiduralne analgezije u dečijem uzrastu

	Doza	Neželjena dejstva	Komentar
Lokalni anestetici		Motorni blok	Redukovati dozu za 30% i ne primenjivati duže od 48h kontinuirano kod novorođenčadi i odojčadi mlađe od 6 meseci
Bupivakain	0,2–0,4 mg/kg/h		
Levobupivakain	0,2–0,5 mg/kg/h		
Ropivakain	0,2–0,5 mg/kg/h		
Opioidi		Respiratorna depresija, sedacija, svrab, retencija urina	
Fentanil	0,3 –1 µg/kg/h		Liposolubilan, primeniti kada je vrh katetera pozicioniran u bizini zahvaćenih dermatoma
Morfin	1–5 µg/kg/h	Rostralno širenje	Hidrosolubilan, primeniti kada je hirurška intervencija ekstenzivnija i/ili je vrh katetera udaljen od zahvaćenih dermatoma
Ostali lekovi			
Klonidin	0,1–0,5 µg/kg/h	Sedacija, respiratorna depresija i hipotenzija (posturalna) pri većim dozama	Povećan rizik nastanka apneje kada se primeni u većoj dozi kod novorođenčadi

ne postoje kontraindikacije (pr. trombocitopenija) moguće je primeniti neku od tehnika regionalne anestezije.

U slučaju neefikasnosti, netolerancije (pre svega na morfin), određenih neželjenih efekata sistemske terapije i neuropatskog bola, u terapiji kancerskog bola može se primeniti regionalna anestezija naročito u poslednjim mesecima života. Izbor bloka zavisiće pored topograije i od specifičnih kontraindikacija kao što je karcinomatozni meningitis za neuroaksijalne blokove. U slučaju postojanja adbominalnih bolova primenila bi se intratekalna ili epiduralna anestezija a pri postojanju bola ekstremiteta periferni nervni blokovi. Ukoliko je procenjeno vreme preživljavanja duže od tri meseca implantirane pumpe imaju prednost nad eksternim kateterima. Efikasnost regionalne analgezije može se potvrditi skorovanjem bola kao i manjom potrebom za sistemskim analgeticima što omogućava otpuštanje deteta na kućno lečenje. Malo je objavljenih studija, ograničenih analizom malog broja bolesnika, kao i prikaza slučaja koji su se bavili ovom problematikom.

Kompleksni regionalni bolni sindrom (KRBS) tip 1 kod dece i adolescenata nije redak ali se često ne dijagnostifikuje. KRBS tip 1 je složen patofiziološki entitet, najčešće udružen s prethodnom traumom, koga karakterišu bol, otok, trofičke i vazomotorne promene i ograničena funkcija zahvaćenog ekstremiteta. U slučaju neuspeha neinvazivnog farmakološkog lečenja (primenjuju se antiepileptici, triciklični antidepresivi, kortikosteroidi, ketamin, bifosfonati) savetuje se infiltracija lokanog anestetika oko simpatičkih paravertebralnih ganglija i regionalna anestezija. Regionalna anestezija u vidu kontinuiranih perifernih nervnih blokova omogućava ranu implementaciju intenzivne fizikalne terapije i posebno se preporučuje ako sistemska terapija u trajanju od 6 meseci nije dala efekte. Sa druge strane, zbog prestanka bolova regionalna anestezija u terapiji KRBS može predstavljati "lako rešenje" i demotivisati dete da aktivno učestvuje u procesu fizikalne terapije.

Pri postojanju nasledne hronične hemoglobinopatije u vidu bolesti srpastih ćelija deca se suočavaju sa bolnim krizama uslovljenim infarktnim promenama usled okluzije kapilara u mišićima, kostima i visceralnim organima. Tokom epizoda lokalizovanog bola koga je teško kontorlisati medikamentoznom terapijom (antiinflamatorni lekovi, steroidi, opioidi) moguće je primeniti neku od tehnika regionalne anestezije.

Literatura

1. Malviya S, Polaner DM, Berde CB. Acute pain. In Cote CJ, Lerman J and Anderson BJ editors: A practice of anesthesia for infants and children. Philadelphia 2013, Elsevier Saunders, pp. 909-948.
2. Annadurai S, Roberts S. Peripheral and local anaesthetic techniques for paediaric surgery. Anaesthesia and Intensive Care Medicine 2007;8(5):189-193.
3. Dadure C, Bringuier S, Raux O, Rochette A, Troncin R, Canaud N, Lubrano-Lavadera JF, Capdevila X. Continuous peripheral nerve blocks for postoperative analgesia in children: feasibility and side effects in a cohort study of 339 catheters. Can J Anaesth 2009;56(11):843-50.
4. Mariano ER, Ilfeld BM, Cheng GS, Nicodemus HF, Suresh S. Feasibility of ultrasound-guided peripheral nerve block catheters for pain control on pediatric medical missions in developing countries. Paediatr Anaesth 2008;18(7):598-601.
5. Dadure C, Marec P, Veyckemans F, Beloeil H. Chronic pain and regional anesthesia in children. Arch Pediatr 2013;20(10):1149-57.
6. Patel D. Epidural analgesia for children. Contin Educ Anaesth Crit Care Pain 2006;6(2): 63-66.
7. Burgoyne L, Pereiras L, Bertani L, Kaddoum R, Neel M, et al. Long-term use of nerve block catheters in paediatric patients with cancer related pathologic fractures. Anaesth Intensive Care 2012;40(4):710-713.

35. POGLAVLJE

TERAPIJA AKUTNOG, HRONIČNOG I POSTOPERATIVNOG BOLA KOD DECE

Ana Mandraš, Dušica Simić

Bol predstavlja nerazdvojivi deo života. Za razumevanje bola jednako je važan i objekivni i lični aspekt bola. Svetsko udruženje za proučavanje bola (IASP) je dalo svima dobro poznatu definiciju bola, koji se definiše kao "neprijatno senzorno i emocionalno iskustvo udruženo sa aktuelnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva ili je opisano terminima ovog oštećenja."
Nakon izlaganja akutnom bolnom stimulusu dolazi do refleksnog povlačenja, što je očekivana i neophodna reakcija ljudskog organizma, čak i u odsustvu svesne percepcije. Povlačenje i imobilnost zbog bola služe da obezebede uslove za ozdravljenje povređenog sistema, tako da možemo reći da bol predstavlja fiziološku posledicu povrede tkiva koja ima protektivnu ulogu. Svesna percepcija je preduslov za iskustvo bola, koje služi za izbegavanje potencijalne moguće povrede.
Ukoliko bol perzistira ili se javi u odsusutvu oštećenja tkiva, postaje bolest. Takav, hronični bol, utiče u velikoj meri na kvalitet života osobe onemogućavajući je da obavlja čak i dnevne aktivnosti, utiče na porodicu obolelog i društvo.

Razvoj nocicepcije

Današnjoj medicinskoj javnosti je dobro poznato da se bol oseća od fetalnog doba i da se čak i u tom periodu razvijaju odgovori na bol.

Refleksni pokreti fetusa su formirani već u 14. gestacionoj nedelji i primarni odgovori na draž su loše lokalizovani i nespecifični. Potpuna organizacija dorzalnih rogova kičmene moždine se završava sa 30 gestacionih nedelja. Neokorteks se formira u 20. gestacionoj nedelji a talamokortikalni put već u 24. gestacionoj nedelji pokazuje znake sinapsi sa neokorteksom. Prva mijelinizacija se detektuje u 30. gestacionoj nedelji ali talamokortikalne projekcije ne mijelinizuju do 37. gestacione nedelje. Nociceptivni putevi mijelinizuju, formiraju se i sazrevaju po rođenju. Smanjena mijelinizacija u neonatalnom periodu predstavlja adapitvni mehanizam zato što nemijelizovana C vlakna i visceralni nervi prenose jednako efektivno nociceptivne impulse u centralni nervni sistem. Odgovor na štipanje, toplotu i hemijski stimulus je prisutan kod neonatusa i prematurusa.

Sa 24 gestacione nedelje nociceptivni sistem je funkcionalan, detektuje i odgovara na povredu. Receptivna polja dorzalnog gangliona i somatosenzorne kore su kod neonatusa mnogo veća, receptori su raspoređeni gušće nego kod odrasle osobe i u širim regionim tela ali su manje specifični, možemo reći, neselektivni. Descedentni, inhibitorni sistem, sazreva tek po rođenju i to znatno sporije nego ascedentni tako da je nociceptivni input kod dece značajno veći i duže traje u odnosu na odrasle osobe. Drugim rečima, deca osećaju snažniji i dugotrajniji bol. Odrastanjem, dolazi do sazrevanja nociceptivnih puteva, te se bol toleriše bolje. Posledica nezrelih inhibitornih mehanizama kod neonatusa jeste promenjen refleksni odgovor na stimulaciju. Neonatusi imaju nizak prag za mehaničke draži i loše usmerene refleksne odgovore – imamo generalizovan odgovor velikih mišićnih grupa i pokrete prema draži (ne od draži, odgovor se fokusira odrastanjem deteta). Međutim, amplitude odgovora na bol odgovaraju jačini stimulacije, čak i kod prematurusa.

Povreda nerva u neonatalnom periodu uzrokuje brzu smrt ćelija korena dorzalnog gangliona i dovodi do trajnih promena na nivou kičmene moždine. Menja se somatotropna organizacija dorzalnih rogova kičmene moždine. Ovakva reakcija može biti koristan kompenzatorni mehanizam ali, isto tako može biti štetna i dovesti do funkcionalnog poremećaja osetljivosti i može stvoriti uslove za genezu hroničnog bola. Ponovljene bolne procedure kod odojčadi menjaju senzornu obradu stimulusa i mogu dovesti do hiprsenzitivnosti za dodir i bol. Stalne, ponavljane termičke, hemijske i mehaničke stimulacije receptora dovode do periferne senzitizacije i na nivou kičmene moždine dolazi do pojačanja ekscitacije i na manje draži.

Podela bola kod dece

U uvodnom delu ovog poglavlja je data definicija bola u kojoj se ističe i emotivna i fiziološka priroda bola. Kada govorimo o bolu u dečijoj populaciji

važno je razumeti da nemogućnost verbalne komunikacije ne znači da dete nema bol i da mu ne treba odgovarajuća terapija. Ne treba zaboraviti da je bol uvek subjektivan, multidimenzionalni fenomen sa senzornim, fiziološkim, kognitivnivnim, afektivnim, ponašajnim i duhovnim komponentama te ga u tom smislu treba posmatrati i procenjivati. Emocije, ponašanje, duhovne i kulturne specifičnosti mogu da promene način doživljavanja bola modifikujući transmisiju negativnog stimulusa do mozga.

Bol se može klasifikovati na osnovu:

1 patofiziološkog mehanizma nastanka (nociceptivni ili neuropatski)
2. dužine trajanja (akutni, hronični ili kao proboj bola)
3. etiologije (maligni ili nemaligni)
4. anatomske lokalizacije

Patofiziološka klasifikacija

Nociceptivni bol nastaje podraživanjem nociceptivnih receptora koji reaguju na toplotu, hladnoću, vibraciju, istezanje i hemijske supstance oslobođene iz oštećenog tkiva u situaciji smanjene oksigenacije tkiva, kidanja tkiva ili inflamacije. Deli se na visceralni i somatski bol.

Neuropatski bol nastaje kao posledica strukturnog oštećenja tkiva i disfunkcije neurona u perifernon ili centralnom nervnom sistemu.

Neuropatski i nociceptivni bol se mogu javiti zajedno kod patoloških stanja kao što su opekotine, trauma ili karcinom.

Podela na osnovu dužine trajanja bola

Na osnovu dužine trajanja, bol možemo klasifikovati kao:

Akutni bol je jak bol, iznenada nastaje, odmah nakon povrede i obično kratko traje, manje od 30 dana

Hornični bol je bol koji traje, kontinuirani bol. Može biti rekurentni i traje duže od vremena predviđenog za izlečenje. Može da počne kao akutni bol i može da se javi u odsustvu dokazivog patofiziološkog mehanizma ili bolesti. Hronični bol negativno utiče na sve aspekte života ugrožene osobe, od dnevnih aktivnosti do društveno socijalnih odnosa, izaziva poremećaj ličnosti u smislu pojave anksioznosti, depresije, insomnije, umora, iritabilnosti ili čestih promena raspoloženja.

Epizodični ili rekurentni bol se dešava intermitentno i dete ga ne mora osećati dug vremenski period. Epizode bola često nisu istog intenziteta, kvaliteta i trajanja i nepredvidivih su posledica. Ovakva vrsta bola javlja se kod migrene, srpaste anemije ili rekurentnog abdominalnog bola.

Probojni bol se karakteriše privremenim povećanjem intenziteta preko osnovnog, "baseline "bola. Javlja se kod dece koja već imaju analgetike u redovnoj terapiji kontrole bola kao akutna egzacerabacija bola. Mogu se javiti i više puta dnevno. Ovakav bol se viđa kod maligniteta. Proboj bola je neočekivan i ne mora biti provociran nikakvim stimulusom.

Slučajni bol ili bol usled pokreta je bol koji se javlja tokom jednostavnih fizičkih radnji ili terapeutskih procedura (kašljanje, nošenje tereta...)

Etiološka klasifikacija

Kategorizacija je zasnovana na postojanju ili nepostojanju maligniteta te se tako i deli – na maligni i nemaligni bol

Anatomska podela

Ova podela bola se odnosi na lokalizaciju bolnog mesta (bol u ruci, bol u leđima...) a ne na patofozioloski mehanizam koji leži u osnovi bola. Može biti korisna u diferencijalnoj dijagnozi ali ne i u planu kliničkog zbrinjavanja bola.

Procena bola kod dece

Kao i kod odraslih, procena bola kod dece predstavlja prvi korak ka terapiji. Adekvatnom procenom bola formira se efikasniji terapijski pristup sa ciljem prevencije i minimiziranja kratkoročnih i dugoročnih posledica bola.

Inicijalna procena bola podrazumeva detaljnu anamnezu o bolu, fizikalni pregled, postavljanje dijagnoze uzroka bola i merenje jačine bola pomoću uzrastu prilagođenih tehnika.

Anamneza o bolu

Kliničkim pregledom i anamnezom o bolu identifikuju se mesto, trajanje i karakteristike bola i uticaj bola na različite aspekte života deteta kao što su spavanje, emotivni i psihosocijalni razvoj, odnosi sa okolinom i fizičke funkcije. Takođe je neophodno uočiti faktore koji provociraju bol i faktore koji ga smanjuju. Tokom kliničkog pregleda dobijaju se i informacije o prethodnoj terapiji bola i njenoj efikasnosti.

Kako deca opisuju bol? Izražavanje i opisivanje bola u dečijem uzrastu određeno je pre svega starošću deteta, zatim kognitivnim razvojem i socio-kulturnim miljeom iz koga dete potiče. Mlađa deca, kada opisuju bol, često koriste termine kao "jao","joj","au". To su termini koje su naučili posmatrajući reakcije roditelja prilikom bolnih stimulacija. Većina manje dece ume da pokaže deo tela koji ga boli. Mogućnost verbalnog ukazivanja na postojanje

bola se razvija između druge i četvrte godine života. Postepeno, deca uče da razlikuju intenzitet bola i opisuju ga kao "malo boli" ili "mnogo boli". Sa navršenih 5 godina mogu da opišu bol (pečenje, stezanje…) i da opišu njegovu jačinu, sa 6 godina vrlo jasno prave razliku u jačini bola a od 7.godine mogu da objasne zašto ih boli.

Važnu ulogu u proceni bola kod dece koja ne mogu da govore ima ponašanje. Praćenje promena ponašanja vezanog za bol je priznat način procene bola kod dece ispod treće godine života i dece ometene u razvoju. Glavni pokazatelji ponašanja kod akutnog bola, odnosno, ono što pratimo kod dece su: izraz lica, pokreti i položaj tela, plakanje, stenjanje i nemogućnost tešenja deteta. U situaciji postojanja hroničnog bola, glavni pokazatelji su: izmenjeno držanje, strah od pomeranja, izostanak grimasiranja i interesovanja za okolinu, neoubičajena smirenost, povećana iritabilnost, loše raspoloženje, poremećaj sna, bes, promene apetita i loš uspeh u školi. Teško bolesna i usled bolesti i pothranjenosti isrpljena deca često samo stenju, bez grimasiranja a fizički odgovori na bolnu stimulaciju su ograničeni. Važno je istaći da deca mogu da negiraju bol usled straha od daljih, mogućih, bolnih procedura. Negiranje bola ne znači da on ne postoji i to treba uvek imati na umu.

Deca su populacija koja obuhvata uzraste od prematurusa do adolescenta. Heterogenost dečije populacije uslovljava podelu u više kategorija koje funkcionišu različito i fiziološki i psihološki. Kao što je već rečeno, kada se pristupa detetu, moraju se uzeti u obzir: njegovo starosno doba, razvojni nivo, kognitivne i komunikacijske veštine kao i kulturni i socijalni milje iz kog potiče.

Prilikom procene bola kod dece koristimo tri osnovna pristupa procene, a to su:

1. samoprocena bola
2. ponašajna (opservaciona) procena
3. merenje fizioloških parametara

Koji god pristup primenimo, on mora biti najvalidniji za dete i trebalo bi da zadovoljava karakteristike idealne skale bola, a to su:

- razumno verodostojna i važeća, već dokazane uptrebna vrednosti
- mora biti u skladu sa detetovim kognitivnim i verbalnim veštinama
- mora biti lako razumljiva i za dete i za staratelje
- mora jasno da prezentira da li se procenjuje bol ili komfor
- mora biti laka za objašnjavanje posmatraču i bolesniku
- skorovanje mora biti lako i brzo
- mora biti lako dostupna (npr na internetu)
- mora biti jevtina

Samoprocena bola kod dece

Obzirom da je bol subjektivno iskustvo, samoprocena bola se smatra najpreciznijom merom bola. IASP promoviše skorovanje subjektivnog osećaja bola i smatra ga zlatnim standardom. Samoprocena bola, kao pristup u proceni bola može da se upotrebi kod dece starije od 5 godina. Kao "alat" za kvantifikovanje bola koriste se skale bola koje su dizajnirane prema uzrastu i kognitivnom razvoju deteta. Najčešće korišćene skale bola kod dece su:

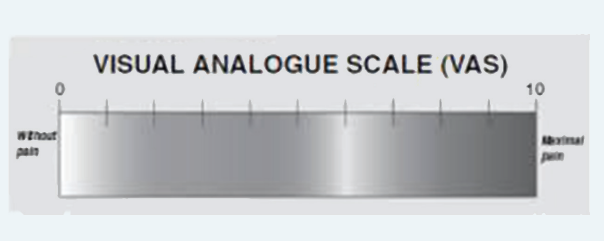
SKALA LICA (FACES)- Najpoznatija i najkorišćenija skala bola. Primenjuje se kod dece od 3. do 8. godine starosti a sastoji se od 6 lica koja pokazuju izrazom intenzitet bola. Od deteta se traži da pokaže lice koje odgovara njegovom bolu. (slika 35. 1)

Slika 35.1. FACES skala bola

SKALA BOJA - Predstavljena je rulerom crvene boje različitog intenziteta, intenzijvnija boja odgovara jačem bolu. Takođe se kroisti kod dece od 3.-8.godine života i od deteta se traži da pokaže intenzitet boje koja odgovara jačini njegovog bola

DELIĆI BOLA (Pieces of hurt)- Dete ima na raspolaganju 4 mala "dela bola" i njihovim spajanjem pokazuje kako bol raste. Iako je primarno dizajnirana za decu od 4. do 7.godine, koristi se od 3. do 18.godine i korelira dobro sa vizuelno-analognom skalom.

VIZUELNO-ANALOGNA SKALA (VAS) - Predstavljena je graduisanom, vertiklanom ili horizontalnom linijom. Između dva kraja linije se selektuje tačka koja predstavlja jačinu bola koje dete oseća. Koriti se kod dece preko 7.godina starosti i koristi se kod odraslih. (slika 35. 2)



Slika 35.2. VAS skala bola

NUMERIČKA SKALA - Skala je podeljena na jednaka polja numerisana od 0-10 najčešće. Dete se odlučuje za broj koji reprezentuje jačinu njegovog bola. Koristi se za decu školskog uzrasta i odrasle. (slika 35. 3)

Slika 35.3. Numerička skala bola

Ponašajna (opservaciona) procena

Uprkos postojanju skala bola za samoprocenu bola, dete može biti nekooperativno te je samoprocenu u tom slučaju je nemoguće izvesti. Samoprocena se takođe ne koristi kod dece ispod četvrte godine života, kod beba i odojčadi i kod dece ometene u razvoju. U tu svrhu su dizajnirane ponašajno-opservacione skale koje skoruju facijalu ekspresiju, motorni odgovor, verbalni odgovor i promene fizioloških parametara u odgovoru na bolnu stimulaciju. Dizajnirane su prema uzrastu. Najveća mana ovih skala je moguć gubiatk ličnog, detetovog osećaja bola, tj.subjektivnosti. Kod dece do 7.godine života, ponašajne skale bola treba koristiti uz skale za samoprocenu.

Kod preterminske i terminske novorođenčadi se najčešće koriste sledeće skale za procenu bola:

- *PIPP* skala se koristi kod pretereminske novorođenčadi (Preterm Infant Pain Profile) i procenjuje jačinu bola na osnovu gestacione starosti, ponašanja pre bolne stimulacije, promnea srčane fekvence u toku stimulacije, promene u SpO2, mrštenje obrva, stiskanje očiju, produbljvanje nazolabijalne brazde.
- *NIPS* skala procenjuje jčinu bola na osnovu kvaliteta plača, promena u obrascu disanja, pokreta ruku i nogu i stanja uzbuđenosti
- *NFCS* skala za procenu bola koristi parametra kao što su naboranje obrva, stiskanje očiju, grimasiranje usnama, drhtanje brade.
- *CRIES* skala je najpopularnija skala za procenu bola kod novorođenčadi i njom se procenjuje bol na osnovu kvaliteta plača, zahteva za kiseonikom, merenjem vitalnih parametara i kvalitetom sna. (slika 35. 4)

DATE/TIME						
Crying - Characteristic cry of pain is high pitched. 0 – No cry or cry that is not high-pitched 1 - Cry high pitched but baby is easily consolable 2 - Cry high pitched but baby is inconsolable						
Requires O_2 for SaO_2 < 95% - Babies experiencing pain manifest decreased oxygenation. Consider other causes of hypoxemia, e.g., oversedation, atelectasis, pneumothorax) 0 – No oxygen required 1 – < 30% oxygen required 2 – > 30% oxygen required						
Increased vital signs (BP* and HR*) - Take BP last as this may awaken child making other assessments difficult 0 – Both HR and BP unchanged or less than baseline 1 – HR or BP increased but increase in < 20% of baseline 2 – HR or BP is increased > 20% over baseline.						
Expression - The facial expression most often associated with pain is a grimace. A grimace may be characterized by brow lowering, eyes squeezed shut, deepening naso-labial furrow, or open lips and mouth. 0 – No grimace present 1 – Grimace alone is present 2 – Grimace and non-cry vocalization grunt is present						
Sleepless - Scored based upon the infant's state during the hour preceding this recorded score. 0 – Child has been continuously asleep 1 – Child has awakened at frequent intervals 2 – Child has been awake constantly						
TOTAL SCORE						

Slika 35.4. CRIES skala bola

Kod dece do 7.godine života najčešće upotrebljavane skale su *FLACC* skala i *CHEOPS* skala. *FLACC* (The faces legs activity cry consolability scale) skalom se bol procenjuje na osnovu facijalne ekspresije, položaja nogu, aktivnosti, plača i mogućnost da se dete uteši. *CHEOPS* (Children Hospital Of Eastern Ontario) skala koristi za procenu bola plač, verbalni odgovor, lice, trup, noge i reagovanje na dodir. Sve ponašajne skale koje se koriste kod male dece moraju imati kvalitet brze i jednostavne procene i lakog zbrajanja skorova, jer je važno brzo reagovati terapijom bola.

Merenje fizioloških parametara

Dokazano je da bolna stimulacije dovodi do metaboličkih i hemodinamskih odgovora u organizmu i da remeti homeostazu organizma u celini. Fiziološki parametri kao indikatori bola su objektivni, iako nisu specifični (npr tahikardija nije isključivo odgovor na bol) i njihove promene su bitne u proceni bola. Merenje fizioloških prarametara je i sastavni deo i nekih ponašajnih skala bola. Od fizioloških faktora kao indikatori bola se koriste: srčana i respiratorna frekvenca, arterijski krvni pritisak, saturacija hemoglobina kiseonikom, tonus vagusa, znojenje dlanova i merenje glikemije, kortizola, endorfina i ostalih indikatora stresnog odgovora organizma

Uticaj razvojnih specifičnosti na farmakokinetiku i farmakodinamiku analgetika

Farmakokinetika i farmakodinamika analgetika se menja tokom razvoja, a najveće specifičnosti se viđaju kod novorođenčadi, odojčadi i dece do šeste godine života. Neonatusi imaju manje masnog tkiva, i veći procenat telesne vode u odnosu na adulte što rezultuje većim volumenom distribucije lekova. Procenat albumina i α1 kiselog glikoproteina je manji u ovom uzrastu, slobodna frakcija leka veća te lako može doći do predoziranja i toksičnosti pre svega lokalnih anestetika. Efektivna doza za blokadu nerava korelira slabo sa telesnom masom dok je sistemska toksičnost u direktnoj korelaciji sa telesnom masom. Terapijska širina lokalnih anestetika je uska kod manje dece. Enzimski sistem jetre (citohrom P-450 i glukuronil transferaza) neonatusa nije dovoljno zreo tako da je konjugacija lekova nedovoljna i može doći, ukoliko se ne poveća dozni interval ili uspori infuzja, do akumulacije opioida i lokalnih anestetika i pojave toksičnosti. Za razliku od neonatusa, kod dece od 2.-6.godine života, masa jetre se uvećava kao i njen kapacitet za metabolisanje tako da se u nekim slučajevima dozni intervali lekova moraju smanjiti ili infuzije ubrzati. Bubrežni klirens je smanjen kod neonatusa i odojčadi što može dovesti do akumulacije opioida ili njihovih aktivnih metabolita, odložene sedacije i respiratorne depresije. Mogućnost nastanka respiratorne depresije uzrokovane nepažljivom primenom opioida je utoliko veća zbog nezrelosti ventilatornih refleksa. Neonatusi i odojčad imaju povećane metaboličke potrebe organizma u odnosu na odrasle te je i potrošnja kiseonika veća. Respiratorna frekvenca im je visoka, jer jedino tako mogu dopremiti dovoljno kiseonika za adekvatan metabolizam te održavanje respiratorne funkcije i na centralnom i na perifirnom nivou važno. Centralni ventilatorni odgovor na kiseonik i ugljen-dioksid je smanjen. Dijafragma je sklona zamoru, a disajni putevi lako kolabiraju. Funkcionalni rezidualni kapacitet pluća je blizu kapaciteta zatvaranja malih disajnih puteva (*closing capacity*) te vrlo lako dolazi do razvoja atelektaza.. Ukoliko se ukaže potreba za povećan disajni rad usled bolesti, operacije ili bola, respiratorna muskulatura se zamara brzo i razvija se respiratorna insuficijencija. U tom smislu je važno otkloniti bol adekvatnom primenom analgetika.

Plan terapije bola

Imajući u vidu kompleksnost bola, efektivna terapija mora bti multimodalna. Izabrani analgetici bi trebalo da imaju aditivno ili sinergističko delovanje tako da se analgezija postigne sa što manje neželjenih efekata. Na nivou perifernih nociceptora bol se kupira lokalnim anesteticima, blokadom perifernih nerava, nesteriodnim antiinflamatornim analgeticima (NSAID) ili opioidima. Na nivou kičmene moždine, kupiranje bola se može postići lokalnim anesteticima, opioidima i agonistima α_2-receptora, a na kortikalnom nivou opioidima i agonistima α_2-receptora.

Osim izbora analgetika, uspešnost terapije zavisi i od redovnog merenja bola upotrebom prethodno navedenih skala. Preporuke su da se bol meri i procenjuje na svaka 2 sata u prva 24 sata terapije i ukoliko je dobije zbir veći od dozvoljene granice, terapiju bi trebalo prilagoditi povećanjem doze analgetika, smanjenjem doznog intervala ili dodavanjem jačeg analgetika.

Svetska Zdravstvena Organizacija je objavila vodiče za terapiju bola u pedijatrijskoj populaciji u kojoj su izložena 4 osnovna principa terapije bola, a to su:

Primena terapije u 2 koraka (two – step strategy)

Ovakav vid terapije podrazumeva izbor kategorije analgetika prema jačini bola, pa tako se za blaži bol koriste paracetamol i ibuprofen kao prva opcija a za umeren i jak bol opioidi, tj.morfin kao prvi izbor i dozira se tako da se za terapiju umerenog bola koriste niske doze a za terapiju jakog bola visoke doze

morfina. Naravno, ukoliko je neophodno, morfin se može zameniti nekim od sintetskih analoga (fentanil najčešće) u ekvipotentnim dozama.

Doziranje u redovnom intervalu a ne prema potrebi

Dete mora dobijati analgetik redovno, u jednakim vremenskim intervalima, uz ordiniraje dodatnih doza ukoliko se javi intermitentni ili probojni bol.

Izabrati adekvatan put administarcije analgetika

Deci se lekovi administriraju najjednostavnijim putem i najbezbolnijim putem. Preopruke su da se insistira na per oralnom davanju lekova, ukoliko je to moguće a da se intramuskularno davanje lekova izbegne, jer je bolno i izaziva diskomfor kod dece.

Prilagoditi terapiju individualnim potrebama

Ne postoji maksimalna ili specifična doza opioida koju možemo predvideti kod bilo kog pacijenta. Doziranje mora biti individualno u skladu sa procenjenom jačinom bola i cilj je da se postigne dobra analgezija sa što manje neželjenih efekata.

TERAPIJA AKUTNOG I POSTOPERATIVNOG BOLA

Kao i kod odraslih, terapija bola se sprovodi primenom neopioidnih analgetika, paracetamola, lokalnih anestetika, agonistima α_2-receptora i primenom opioida. Farmakologija ovih lekova je detaljno objašnjena na drugim mestima u ovoj knjizi te će u ovom poglavlju biti spomenute specifičnosti vezane za dečiju populaciju.

Pedijatrijska populacija je predstavlja relativno mao tržište za farmaceutske kuće, tako da su lekovi, uključujući i analgetike, upakovani primarno za adultnu upotrebu. Da bi se primenili kod dece, prave se razblaženja i različite koncentracije lekova. Sa tim u vezi nastaju i najčešće greške u doziranju. Odnose se na pretvaranje miligrama u mikrograme (1 mg = 1000mcg, 1 mcg = 0,001 mg), greške u decimalama, zabune u dnevnom doziranju i pojedinačnoj dozi (na primer 100mg/kg/24 h podeljeno u 4 doze i 100mg/kg po dozi 4 puta dnevno) i zabune prilikom razblaživanja lekova.

Neopioidni analgetici

Neopioidni analgetici se koriste u terapiji blagog bola i kao dodatak opioidima u terapiji umerenog i jakog bola. Daju dozno zavisan odgovor i nakon postignute koncentracije, analgetski efekat se ne može povećati povećanjem doze (*tzv ceiling effect)*. Za terapiju akutnog i postoperativnog bola se ne mogu koristiti samostalno.

Paracetamol (Acetaminofen) je najčešće korišćeni analgetik za terapiju blagog bola i kao dodatak terapiji umerenog i jakog bola. Svoje delovanje ostvaruje blokirajući perifernu i centralnu sintezu prostaglandina, redukujući hiperalgeziju posredovanu supstancom P i modulirajući produkciju hiperalgezičnog azout oksida na nivou kičmene moždine. Može se davati per oralno – u vidu tableta ili sirupa, intravenski i rektalno. Kao značajno neželjeno dejstvo prijavljena je hepatotoksičnost. Pri plazma koncentraciji od 5 mcg/ml-20mcg/ml postiže se efektivan analgetski i antipiretski efekat. Nakon rektalnog davanj, apsorpcija nepredvidiva se te odgovarajuća koncentracija u plazmi postiže za 60-180 minuta. Paracetamol, dat intravenski brzo prolazi hematoencefalnu barijeru te početak antipiretskog i analgetskog efekta je brži, u roku od 5 minuta a meksimalne koncentracije se dokazuju u cerebrospinalnoj tečnosti za 57 minuta u poređenju sa 2-3 sata kod rektalnog odnosno per os davanja.maksimalne dnevne doze paracetamola datog bilo kojim putem ne smeju da pređu 100mg/kg za decu, 75mg/kg za odojčad, 60 mg/kg za terminsku i preterminsku novorođenčad starosti 32 gestacione nedelje i 40mg/kg za preterminsku novorođenčad mlađu od 32 gestacione nedelje (tabela 35.1 i tabela 35.2*)*.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAID) obezbeđuju dobru analgeziju za blag do umeren bol. Mogu se davati sami ili u kombinaciji sa opioidima ili Paracetamolom. Deluju inhibišući ciklooksigenazu, redukuju sintezu prostaglandina na mestu povrede i onemogućavaju inflamatornu kaskadu. Najčešće korišćen NSAID kod dece je ibuprofen (Brufen) koji se daje per os uglavnom kao oralna suspenzija u dozi od 5-10 mg/kg na 6-8 sati. Pored ibuprofena, za tera-

Tabela 35.1. *Preporučene doze Paracetamola za per oralno i rektalno davanje za uzrast do 3 meseca*

Starost	Put davanja	1.doza mg/kg	Doziranje	Dozni interal	Maksimalna dnevna doza	Preiod davanja
28-32 gn	Per os rektalno	20 20	10-15 15	8-12 h 12h	30 mg/kg	48h
32-52 gn	Per os rektalno	20 30	10-15 20	6-8h 8h	60mg/kg	48h
> 3 meseca	Per os rektalno	20 40	15 20	4h 6h	90mg/kg	48h

Tabela 35.2. *Preporučene doze Paracetamola za intravensko davanje*

TM (kg)	doza	Dozni interval	Maksimalna dnevna doza
< 5 kg	7,5 mg/kg	4-6h	30 mg/kg
5kg-10kg	7,5 mg/kg	4-6h	30 mg/kg
10kg-50kg	15 mg/kg	4-6h	60 mg/kg
> 50kg	1 g	4-6h	4 g

Tabela 35.3. *Preporučene doze NSAID*

NSAID	Doza mg/kg	Dozni interval	Maksimalna dnevna doza (mg/kg/24h)	uzrast
Ibuprofen	5-10	6-8h	30	> 3 meseca
Diklofenak	1	8h	3	> 6 meseci
Ketorolak	0,5	6h	2	

piju bola kod manjih hirurških procedura se koriste diklofenak, samo u supozitorijama, u dozi od 1mg/kg i ketorolak koji obezbeđuje odličnu postoperativnu analgeziju, sličnu opioidnoj. Nažaljeni efekti primene NSAID se odnose na moguću disfunkciju trombocita, gastrointestinalno krvarenje i bubrežnu disfunkciju (tabela 35.3).

Opioidi

Opioidi se kriste kod dece svih uzrasta. Iako je njihova farmakologija dobro proučena i danas postoji suzdržavanje nekih praktičara od davanja opioida iz straha od moguće respiratorne depresije kod dece. Svakako, opioide treba upotrebljavati za kupiranje bola uz pridržavanje vodiča u svim uzrastima. Indikovani su za kupiranje umerenog i jakog bola nakon hirurških intervencija ili traume, za tretman bolnih kriza kod srpaste anemije i za terapiju hroničnih bolnih stanja kao što je kancerski bol. Deluju na presinaptičkim i postsinaptičkim mestima u mozgu, na nivou kičmene moždine i perifernih nervnih ćelija izazivajući neuronsku inhibiciju u transmisiji signala. Da bi se obezbedila odgovaraujća doza a izbegli neželjeni efekti, doze opioida treba postepeno povećavati (titrirati prema efektu). Za razliku od neopioidnih analgetika, ne postoji maksimalna doza iznad koje nema odgovora. Odgovarajuća doza je ona koja produkuje analgeziju i sprečava da dete oseća bol između dve doze.

Morfin je opioid koji se koristi najčešće u terapiji umerenog i jakog akutnog, postoperativnog bola,sam ili u kombinaciji sa neopioidnim analgeticima. Prema preporukama Svetske zdravstvene organizacije predstavlja prvu liniju terapije jakog do umerenog bola. Može se primenjivati per oralno, intravenski - intermitentno, u kontinuiranoj infuziji ili PCA (analgezija koju kontroliše pacijent, koristi se kod adolescenatai tinejdžera ugalvom, ne kod mlađe dece). Pored morfina, i drugi μ agonisti se koriste u terapiji bola kod dece a to su: meperidin, hidromorfon, fentanil, oksikodon i metadon. U retkim situacijama, ukoliko morfin ne deluje ni u visokoj dozi, u terapiju akutnog i postoperativnog bola može se uvesti Ketamin, intravenski anestetik, antagonista NMDA receptora.

Doziranje morfina

Per oralna doza morfina u neonatalnom periodu iznosi 0,3mg/kg/4h, a intavenska bolus doza 80-100 mcg/kg sporo, tokom 10 minta.

Ukoliko se priprema kontinuirana infuzija, u 50 ml 0,9%NaCl se rastvori 0,5mg/kg morfina a brzina davanja je 1-4 ml/h (10-40mcg/kg/h), kod prematurusa brzina infuzije ne bi trebalo da bude veća od 2ml/h.

PCA se koristi kod dece preko 6 godina starosti, bolus doza je 10-20mcg/kg, "lockout"5 minuta se te nastavlja sa 1-5mcg/kg/h

Doziranje fentanila

Fentanil je sintetski analog morfina. Kao i morfin, upotrebljava se za terapiju jakog i umernog postopertivnog i akutnog bola u dečijoj populaciji. Najčešće se daje intravenski u bolus dozi od 0,5- 1 mcg/kg na 2 sata i u kontinuiranoj infuziji brzinom od 0,5-2 mcg/kg/h. brzina infuzije se može povećati ukoliko bol nije kupiran.

Neželjeni efekti primene opioida su nauzeja, povraćanje, svrab, opstipacija, retencija urina, spazam Odijevog sfinktera i respiratorna depresija. Kupiranje nauzeje i povraćanja se rešava primenom ondasetrona u dozi od 0,05-0,1 mg/kg, dok se reverzija respiratorne depresija postiže primenom opioidnog antagoniste naloksona. Doza naloksona za decu do 12 godina je 5-10mcg/kg, i titrira se do efekta uz strogo vođenje računa da se napravi reverzija samo respiratorne depresije a ne i analgezije. Ukoliko je neophodno, dete se može endotrahelano intubirati i mehanički ventilirati.

Lokalni anestetici

Primena lokalnih anestetika i tehnika regionalne anestezije i analgezije u terapiji postoperativnog bola i akutnog bola je dobro poznata i utvrđena. Kao i kod odraslih, kod dece se primenjuje torakalni i lumbalni epidural, kaudalni blok, paravertebralni blok, blok

brahijalnog pleksusa, ilioingvinali blok, penilni blok kao i femoralni i poplitealni blok. Reginalne tehnike se kod dece primenjuju u kombinaciji sa opštom anestezijom najčešće, tj. katetri ili jednokratne injekcije se plasiraju kada dete spava. Postoji nekoliko apsolutnih kontraindikacija za regionalne tehnike kao što su anatomske anomalije koje kompromituju epiduralni prostor i sepsa. Trombocitopenija i koagulopatije su relativne kontraindikacije i kada se susretnemo sa takvim detetom, treba dobro procentiti rizike i benefite regionalnih tehnika. Lokalni anestetici mogu da izazovu neželjene efekte koji se teško kupiraju a to su konvuzije, aritmije i depresija miokarda posebno kod prematurusa, neonoatusa i odojčadi usled razvojnih specifičnosti objašnjenih ranije u tekstu. Sa druge strane, regionalnim tehnikama se postiže dobra postoperativna analgezija, oporavak bolesnika je brži, posebno nakon velikih abdominalnih i torakalnih operacija. Lokalni anesteici se mogu davati samostalno ili u kombinaciji sa opioidima i klonidinom. (tabela 35.4)

Tabela 35.4. Doza lokalnih anestetika za epiduralno davanje

	Doza	Neželejni efekat
LA		Motorni blok
Bupivakain	0,2-0,4 mg/kg/h	
Ropivakain	0,2-0,5 mg/kg/h	
Levobupivakain	0,2-0,5 mg/kg/h	
OPIOIDI		Respiratorna depresija, sedacija, retencija urina
Fentanil	0,3-1 mcg/kg/h	
Morfin	1-5 mcg/kg/h	
DODATNI LEKOVI		Sedacija, respiratorna depresija, hipotenzija
klonidin	0,1-0,5mcg/kg/h	

Preporučene strategije za kupiranje postoperativnog bola

ORL hirurgija: Bol posle miringotomije i tonzilektomije adekvatno može biti kupiran primenom paracetamola i NSAID u preporučenim dozama. Kod hirugije mastoidne regije i unutrašnjeg uha autori preporučuju primenu aurikularnog bloka uz dodatak paracetamola, NSAID ili intermitentnog opioida.

Očna hirurgija: Preporuka autora je primena regionalnih blokova uz sistemske NSAID ili opioide uz svesnost o mogućnosti postoperativne nauzeje i povraćanja prilikom primene opioida.

Opšta hirurgija i urologija ("male operacije"): Bola nakon manjih procedura kao što su ingvinalne hernije, orhidopeksije ili cirkumcizije može se efikasno zbrinuti primenom reginalnih tehnika i neopioidnih analgetika. Ukoliko se odlučimo za primenu opioida, dozu treba smanjiti. Od reginalnih blokova najčešće se koristi kaudalni blok.

Opšta hirurgija i urologija ("velike operacije): Preporuke autora iz 2012. favorizuju tehnike epiduralne anestezije i analgezije uz primenu opioida, paracetamola ili NSAID.

Ortopedska hirurgija: Za terapiju bola u ortopedskoj hirurgiji korisno je dati periferni blok odgovarajućeg pleksusa ili nerva uz dodatak intravenskih opioida.

Kardiotorakalna hirurgija: Epduralna analgezija i anestezija donose veliku benefit ovim bolesnicima. Osim lokalnih anestetika, epiduralno se mogu koristiti i opioidi.

Neurohirurgija: Bol posle neurohirurških procedura se kupira inravenskom ili intratekalnom primenom opioida uz lokalnu infiltraciju lokalnog anestetika.

Terapija hroničnog bola

Hronični bol pogađa veliki broj dece. Najčešće se deca žale na glavobolju, bol u leđima, bol u grudima i to su uglavnom deca školskig uzrasta. Osim ovakvih bolnih stanja, postoje bolesti dečijeg uzrasta koje kod kojih je bol stalan i često se pogoršava. To je pre svega kancerski bol, zatim bol kod srpaste anemije, cistične fibroze i bulozne epidermolize. Ova deca zahtevaju češšće hospitalizacije, između ostalog, zbog bolnih epizoda.

Terapijski pristup u zbrinjavanju hroničnog bola kod dece je multidisciplinaran i podrazumeva saradnju ordinirajućeg lekara, konsultanata različitih specijalnosti, fizioterapeuta, ponekada psihologa i uvek roditelja ili staratelja deteta.

Dodatni lekovi i terapijski pristupi u tretmanu hroničnog bola

Osim opisani neopioidnih i opioidnih analgetika, u terapiji hroničnog bola se često koriste antikonvulzivi i antdepresivi. Iako nedostaje dosta studija da bi se definitivno potvrdilo korišćenje antikonvulziva u terapiji bola koda dece, postoje centri gde se ovi lekovi koriste. Najzastupljeniji su gabapentin i topiramat. Gabapentin blokira oslobađanje glutamata iz dorzalnih rogova kičmene moždine što dovodi do smanjenje produkcije supstance P. Topiramat se koristi u terapiji migrene i neuropatskog bola. Od antdepresiva, ulogu u terapiji hroničnog bola kod dece

imaju triciklični antidepresivi (amitriptilin, nortriptilin, dopeksin, imipiramin) i inhibitori preuzimanja serotonina (SNRI). Kao jedini analgetik koga ne možemo svrstati u postojeće grupe izdvaja se tramadol. On je slab agonista mi opioidnih receptora, takođe blokira monoamina u centralnom nervnom sistemu (slično kao i antideprsivi). U malom procentu se razvija tolerancija na tramadol i može izazvati ovisnost. Primenjuje se za terapiju neuropatskog bola pre svega. Doze variraju od 25-100mg na 6h, maksimalna doza je 400mg/24h. Kod dece sas smanjenim renalnim klirensom amksimalna doza je 200mg/24h a kod disfunkcije jetre 100 mg/24h. Neželjeni efekti su nauzeja i povraćanje, halucinacije i konvulzije, sinkopa, ortostatska hipotenzija i tahikaritmije.

Osim farmakološke terapije, poslednjih godina i na našim prostorima postaje popularna akupunktura kao komplementrana terapija bola. Tretman je fokusiran na otklanjanje uzroka i uklanjanje simptoma. Iako stiče sve veću popularnost, definitivni stavovi još uvek nisu formirani usled nedostatka randomizovanih kliničkih studija koje bi potvrdila ili podržale ovu komplementarnu terapijsku meru.

Hronični "benigni"bol dece školskog uzrasta

Učestalost pojave ove vrste hroničnog bola je 4%-10% i deca su obično zdrava osim što se povremeno žale na glavobolju, bol u stamaku,ekstermitetim ili grudima. Terapija ove vrste bola zahvteva pre svega promenu životnog stila (više fizičke aktivnosti, više provođenja vremena napolju umesto za kopjuterom), promenu načina isharne i regulaciju sna. Medikamentozna terapija obično nije potrebna.

Abdominalni bol

Hronični abdominalni predstavlja veliki stres za dete i uzrokuje anksioznost. U literaturi se opisuje kao funkcionalni gastrointestinalni poremećaj (FGIDs). Dijagnoza se postevlja na osnovu perzistiranja simptoma tokom dva meseca u odsustvu anatomskih, mateboličkih, infektivnih, inflamatronih i neoplastičnih uzroka. Smatra se da je izazvan nenormalnom interreakcijom između enteričnog pleksusa i centralnog nervnog sistema. Postoje 4 subtipa FGID: funkcionalna dispepsija, sindrom iritabilnog creva, abdominalna migrena ili funkcionalni abdominalni bol. Tearpija podrazumeva promenu lekova antidepresiva ili antikonvulziva, u nižim dozama, antacida, laksativa, antidijaroika. Osim lekova, promena režima ishrane i psihoterpija donose pozitivne rezultate.

Glavobolja

Migrene su najčešće pedijarijskeglavobolje i u 70% slučajeva se javljaju kod dece sa pozitivnom porodičnom anamnaezom o migrenama. Terapija migrena i tenzionih glavobolja ima dva cilj ato su da se zaustavi akutni napad glavobolje i da se obezbedi profilaktički tretman kod dece koja imaju 2 i više napada mesečno, kod dece koja imaju teške napade. U terapiji su se pokazali efikasni amitriptilin, topiramat i selektivni inhibitori preuzimanja serotonina.

Bol kod srpaste anemije

Srpasta anemija je jedna od bolesti dečijeg uzrasta praćena jakim bolovima. Bol se može javiti kao akutni (pain crisis) ili može biti hroničan sa egzacerbacijama. Terapijski pristup rešavanju ovog bolnog stanja podrazumeva saradnju hematologa, psihologa i specijaliste za terapiju bola. Većina bolnih kriza se rešava primenom NSAID ili pparacetamola ili tramadola. Teške bolne krize zahtevaju hospitalizaciju i intravensku primenu opioida, ponekada, kada se bol lokalizuje neophodna je epiduralna nalgezija.

Kancerski bol kod dece

Bol kod dece sa malignitetom je najčešće posledica tumorske progresije. Veliki broj ove dece dobro regauje na primenu opioida pre oralnim putem a ukoliko sene mogu primeniti per os, opioidi se daju intravenski ii transdermalno. Escalacija opioidne terapije se obično viđa kod dece sa metastazama solidnih tumora koje se diseminuju u kičmenoj moždini i centralnom nervnom sistemu. Neki bolesnici mogu biti rezistentni na opioide se te adekvatan nivo analgezije postiže primenom epiduralnom ili subarahnoidalnom infuzijom lokalnih anesteika i opioida.

Literatura

1. Malvya S et all Acute pain. In: Cote, Lerman, TodresPractice of Anesthesia for infants and children 4th ed. Saunders,Elsevier 2009;chapter 44,939-976
2. Szabova Aet all. Chronic pain In: Cote, Lerman, Todres Practice of Anesthesia for infants and children,4th ed. Saunders,Elsevier 2009; chapter 46, 979-992
3. Čolović V Tearpija akutnog bolakod dece U: Simić D.Novine u dečijoj anesteziologiji, Obeležja 2011;243-251
4. Persistent pain in children: WHO guidelines on the pharmacological treatement of persisting pain in children with medical illness, WHO 2012
5. Berde C.B. et all. Pain in children In:Melzack R, Wall D.P. Handbook of pain management, Elsevier 2003;chapter 37,545-558
6. Alastair JJ et all. Analgesics for the treatement of pain in children, N Engl J Med. 2002, 347(14), 1094-1103
7. Good practice in Postoperative and Procedural Pain Management, Pediatric anesthesia,2012;22(1),1-79
8. Walker S.M. Pain in children:recent advances and ongoing chalenges.B J Anesth 2008;101(1):101-110
9. Srouji R et all. Pain in children:Assessment and nonpharmacological management.Int J pediatr. 2010;article ID 474838

36. POGLAVLJE

BOL U GRUDIMA KOD DECE

Vladislav Vukomanović

Bol u grudima kod dece je najčešći razlog prijema u odeljenje pedijatrijske intenzivne nege i drugi najčešći razlog za upućivanje na pregled pedijatrijskom kardiologu.
Bol u grudima kod dece se prema mestu nastanka klasifikuje u bol srčanog i nesrčanog porekla.
Bol u grudima kod dece i adolescenata je u 98% nekardiogenog porekla - mišićno-skeletni, a zatim po učestalosti slede respiratorni, gastointestinalni i psihogeni uzroci.
Najčešći kardiogeni uzroci bola u grudima obuhvataju perikarditis, urođene i stečene anomalije koronarnih arterija, srčane aritmije i disekciju aorte.
Bolesnici koji imaju kliničke znake mišićno-skeletnog bola u grudima, bez drugog značajnog nalaza, ne zahtevaju dodatna ispitivanja. Uzimanje detaljne anamneze i fizikalni pregled su najčešće dovoljni u dijagnostičkom postupku otkrivanja uzroka bola u grudima kod pedijatrijskih bolesnika.
Izbegavanje provocirajućih bolnih stumulusa, primena analgezije, mirovanje ili kombinacija sve tri mere ili postupka najčešće su dovoljni za izlečenje nekardijalnog bola u grudima. Odgovarajući specijalista treba da planira ispitivanje i lečenje specifičnog srčanog, gastrointestinalnog, plućnog ili psihogenog uzroka bola u grudima.
Pregled pedijatrijskog kardiologa indikovan je zbog bola u grudima udruženog sa naporom, palpitacijama, sinkopom, anamnestičkim podacima o prethodnim kardiohirurškim intervencijama, porodičnom anamnezom o genskim sindromima, aritmijama, iznenadnoj smrti ili visokom riziku za oboljenje koronarnih arterija ili zbog abnormalne nalaza pri pregledu kardiovaskularnog sistema ili na EKG-u.

Bol u grudima kod dece je najčeši razlog za nezakazanu posetu lekaru i prijem u odeljenje intenzivne nege - 0,3-0,6% (1, 2) i drugi najčešći razlog, posle šuma na srcu, za upućivanje na pregled pedijatrijskom kardiologu. Iako veoma uznemirujući za roditelje, bol u grudima obično nije uzrokovan ozbiljnim oboljenjem, za razliku od bola u grudima kod odraslih osoba. Bol u grudima kod dece se, prema mogućem uzroku, klasifikuje u srčani i nesrčani (tabela 36. 1). Nesrčani bol u grudima je daleko najčešći u dece i adolescenata. Mnogi uzroci bola u grudima su benigne prirode i prolaze spontano. Kod dece sa bolom u grudima koja su mlađa od 12 godina postoji 2,5 puta veća verovatnoća za postojanje srčanog ili respiratornog oboljenja, dok je kod adolescenata 2,5 puta veća verovatnoća za psihogeni uzrok tegoba (3).

Nesrčani bol u grudima

Bol u grudima kod dece i adolescenata je u 98% nekardiogenog porekla. Prema mestu nastanka klasifikuje se u: mišićno-skeletni, plućni, gastrointestinalni i bol u grudima drugog porekla. Kod dece sa neorganskim bolom u grudima tegobe traju više od 6 meseci i postoji pozitivna porodična anamneza o bolu u grudima ili oboljenju srca. Bol u grudima zbog organskog oboljenja je najčešće akutni, prekida detetu san, praćen je povišenom temperaturom i abnormalnim fizikalnim nalazom. Najčešći uzrok bola u grudima je mišićno-skeletnog porekla, sa prevalencijom od 15-31% (3,4). Postoji više tipova mišićno-skeletnog bola.

Tabela 36.1. Diferencijalna dijagnoza pedijatrijskog bola u grudima

Kardiovaskularni
• Aritmije
• Bolest koronarnih arterija (anomalije koronarnih arterija, Kawasakijeva bolest, prevremena ateroskleroza, spazam koronarnih arterija - kokain, marihuana
• Strukturne anomalije srca (hipertrofična kardiomiopatija, aortna i plućna valvularna stenoza, prolaps mitralnog zaliska
• Miokarditis
• Perikarditis

- Endokarditis
- Urođeni nedostatak perikarda
- Aneurizma ili disekcija aorte (Marfanov, Turnerov i Noonanov sindrom)

Respiratorni
- Astma
- Pneumonija
- Pneumotoraks/pneumomedijastinum
- Plućna embolija
- Pleuritis/pleuralna efuzija (sistemski lupus erythematosus)
- Pleurodinija (coxsackievirus)
- Hronični kašalj
- Strano telo u disajnim putevima

Abdominalni i gastrointestinalni
- Ezofagitis (gastroezofagusni refluks, eozinofilni ezofagitis, bulimija, lekovi)
- Spazam/dismotilitet ezofagusa
- Gastritis
- Hijatusna hernija
- Bol posle traume abdomena (Kehrov znak)
- Holecistitis

Mišićno-skeletni i bol zida grudnog koša
- Istezanje zida grudnog koša (vežbanje, trauma zbog preopterećenja, snažan kašalj)
- Anomalije skeleta (grudnog koša ili kičmenog stuba)
- Trauma (kontuzija/prelom rebara)
- Kostohondritis/Tietze sindrom
- Klizajuće rebro
- Prekordjialni “catch” (Texidor twinge)
- Osetljivost dojki
- Kožni (herpes zoster)

Psihijatrijski
- Anksioznost
- Panične reakcije
- Somatoformna oboljenja (konverzija)
- Depresija
- Emocionalni distres

Hematološka i onkološka
- Bolest srpastih ćelija
- Tumori zida grudnoh koša, torakalni, medijastinalni

Neurološki
- Migrena
- Kompresija korena spinalnih nerava

Kostohondritis

Kostohondritis ili kostosternalni sindrom se karakteriše unilateralnim oštrim bolom duž dva ili više susednih kostohondralnih spojeva. Bol se obično pojačava pri dubokom udahu, traje od nekoliko sekundi do nekoliko minuta. Lokalno se ne uočavaju zapaljenski znaci, iako se bol može izazvati manuelnom palpacijom. On prestaje spontano, sa povremenim egzacerbacijama u toku adolescencije.

Tietze-ov sindrom

Karakteriše se lokalizovanim, nesupurativnim upalnim procesom kostohondralnih, kostosternalnih i sternoklavikularnih zglobova. Javlja se kod adolescenata i mladih odraslih osoba. Uzrok Titzeovog sindroma je nepoznat, ali nekada mu prethodi infekcija gornjih respiratornih puteva. Obično zahvata jedan zglob, u predelu drugog ili trećeg rebra. Za razliku od kostohondritisa, kod Titzovog sindroma zahvaćen je jedan zglob i prisutni su znaci zapaljenja – topla koža, otok i bolna osetljivost.

Idiopatski sindrom bola u zidu grudnog koša

Ovaj sindrom, u praksi poznat pod nazivom nespecifični bol zida grudnog koša, jedan je od najčešćih uzroka bola u grudima kod dece. Bol je oštar, traje nekoliko sekundi ili minuta, lokalizovan po sredini grudne kosti ili u inframamilarnoj regiji, pojačava se pri dubokom udahu ili manuelnom pritisku na grudnu kost i predeo rebara, bez znakova inflamacije.

Sindrom klizajućeg rebra

Ne javlja se često kod dece. Karakteriše se intenzivnim bolom u donjem delu grudnog koša ili gornjem delu stomaka, uzrokovan traumom ili dislokacijom 8., 9. i 10 rebra. Zbog toga, rebra se ne pripajaju direktno za grudnu kost već jedno za drugo preko rskavičave kape ili fibrozne trake, koja je hipermobilna i stvara sklonost za traumu. Bol kod sindroma klizajućeg rebra se može reprodukovati primenom manevra udice, kod koga izvođač postavi prste ispod donjeg rebarnog luka i povuče rebra spolja i nagore. Ponekad, bol koji se izazove ovim manevrom, praćen je palpatornim osećajem preskoka i čujnim klikom.

Trauma i istezanje mišića

Adolescenti koji se bave sportom, naročito dizanjem tegova, skloni su traumatskim povredama zida grudnog koša i mišića, sa pojavom bola u grudima koji je najizraženiji dva dana posle intenzivne fizičke aktivnosti. Bol se može izazvati pritiskom na određenu mišićnu regiju, ili pokretom. Povreda skeleta je uzrok bola u grudima u 2% dece. Bol je najčešće lokalizovan, postoji bolna osetljivost na pritisak i udružen je sa otokom ili eritemom na mestu povrede. Za bolesnike koji su imali značajnu traumu grudnog koša postojanje snažnog bola, aritmije i kratkog daha može da ukaže na kontuziju miokarda i hemoperikardijum.

Anomalije grudnog koša i kičme

Deformiteti grudnog koša, kao što su pectus excavatum ili pectus carinatum mogu da budu udruženi sa mišićno-skeletnim bolom u grudima. Potrebno je detaljno ispitivanje uzroka ukoliko postoje obeležja karakteristična za Marfanov sindrom, koji je udružen sa povećanim rizikom za dilataciju aortnog korena, disekciju aorte i spontani pneumotorak. Postojanje pectus excavatuma je izolovani, nezavisni factor rizika za dikalaciju korena aorte, čak iako ne postoje stigmata za Marfanov sindrom (5). Deca sa skoliozom i drugim deformitetima kičme nekada se žale na bol u grudima zbog kompresije spinalne kičmene moždine ili korena nerva, zbog čega treba da se upute ortopedu na dalju evaluaciju.

Prekordijalni "catch" sindrom

Ovaj sindrom, poznat i kao "Texidor twinge," sindrom, karakteriše se oštrim bolom koji traje nekoliko sekundi, lokalizovan je u interkostalnom prostoru duž donje leve ivice grudne kosti ili vrha srca. Udružen je sa lošim držanjem tela i verovatno nastaje zbog "uštinutog" nerva. Bol nastaje u mirovanju ili pri manjoj fizičkoj aktivnosti i pojačava se sa udahom, često prouzrokujući plitak dah kod bolesnika, kao način kako bi se smanjio intenzitet tegoba.

Bol ksifoida ili xiphodynia

Poznat i kao hipersenzitivni sindrom ksifoida dovodi do pojave lokalizovanog bola ili nelagodnosti u predelu vrha grudne kosti koji se pojačava sa gutanjem hrane, pri kašlju i u toku kružnih pokreta tela. Uzrok je nepoznat. Kompresija prstima na ksifoidni nastavak grudne kosti izaziva tup bol. Odmor i analgezija obično dovode do smanjenja i nestanka bola. U mnogim slučajevima, smanjenje straha bolesnika i roditelja ukazivanjem na benignu prirodu tegoba omogućava smanjenje intenziteta bola. Za one sa jakim bolom preporučuje se primena toplih obloga i NSAID u trajanju od 7 dana.

Bolesti gornjih respiratornih puteva i pluća

Prevalencija bola u grudima zbog respiratornih uzroka je od 13% do 24% (6). Bronhijalna astma je najčešći plućni uzrok bola u grudima kod dece i

adolescenata i to astma indukovana naporom kod bolesnika koji nemaju zviždanje (weezing) pri auskultaciji. Weins i saradnici koji analizirali plućne funkcije osamdeset i osmoro zdrave dece i adolescenata sa bolom u grudima tokom testa opterećenja pronašli su da je 73% ispitanika imalo laboratorijske pokazatelje astme indukovane naporom, što je značajno veći borj nego u prethodnim istraživanjima (7). Bolesnici koji imaju bol u grudima zbog hiperreaktivnih disajnih puteva leče se inhalacionim bronhodilatatorima. Bol u grudima je skoro uvek prisutan symptom pneumotoraksa. Međutim, u studiji Lee i saradnika je objavljeno da samo 68% dece sa pneumotoraksom imalo bol u grudima, 44% bol u vratu i 33% bol u grlu (8). U osnovi pneumotoraksa se najčešće nalaze astma i bronchiolitis.

Infekcije bronhijalnog stabla i pluća, kao što su bronhitis, pleuritis, pleuralna efuzija, empijem, bronhiektazije i plućni abscess mogu izazvati bol u grudima. Intenzivan bol, praćen hipoksemijom česta je manifestacija kod bolesnika sa embolijom pluća. Bolesnici sa anemijom srpastih ćelija nekada se prezentuju bolom u grudima zbog plućnih infarkcija.

Gastrointestinalna oboljenja

Evangelista i saradnici su objavili prevelenciju gastrointestinalnih uzroka bola u grudima od 8% (9). Najčešća oboljenja gastrointestinalnog trakta udružena sa bolom u grudima su gastroezofagusni refluks, peptički čir želuca, spazam ili zapaljenje jednjaka i holecistitis. Retki uzroci bola u grudima kod dece obuhvataju ezofagusne strikture, strana tela u jednjaku i želucu i ingestiju kaustičnih supstancija. Bol u grudima uzrokovan gastroezofagusnim refluksom je tipično žareći, lokalizovan u predelu epigastrijuma i udružen sa uzimanjem obroka. Terapija izbora su blokatori histamina ili protonske pumpe u kombinaciji sa antibioticima.

Razno

Psihogeni uzroci bola u grudima kod starije dece su rezultat postojanja anksioznosti ili konverzije bolesti koja je pojačana neposrednim stresnim događajem u ličnom ili porodičnom životu. Jedna trećina adolescenata koji se požale na bol u grudima ima anamnezu o stresu u porodici ili u školi. Psihogeni bol u grudima često prati poremećaj spavanja i sna. Hiperventilacija izazvana anksioznošću ili paničnim stanjem, praćena teškoćama u disanju, nesvesticom i parestezijama može da bude uzrok bola u grudima. Grč dijafragme, distenzija želuca zbog aerofagije, koronarna vazokonstrikcija zbog hipokapničke alkaloze su neki od razloga za pojavu bola u grudima tokom hiperventilacije.

Devojčice u postmenarhi mogu da se žale na paleći bol u grudima zbog mastitisa, fibrocistične bolesti grudi ili trudnoće. Neki adolescenti sa ginekomastijom imaju unilateralni ili bol sa obe strane grudnog koša. Prevalencija navedenih uzroka bola u grudima je od 1-5% (10).

Infekcija zida grudnog koša herpes zoster virusom se može prezentovati žarećim bolovima ili parestezijama u odgovarajućem deratomu, koji nekada prethodi pojavi raša.

Srčani uzroci bola u grudima

Oboljenja srca su u malom broju slučajeva uzrok bola u grudima kod dece i adolescenata, sa prevelencijom manjom od 6%. Kardiovaskularna oboljenja se dijagnostikuju u samo 2% do 5% bolesnika koja se ispituju i leče zbog bola u grudima u jedinicama pedijatrijske intenzivne nege (11).

Zapaljenska oboljenja srca

Perikarditis sa ili bez perikardne efuzije najčešće je infektivnog, odnosno virusnog porekla. Bol kod bolesnika sa perikarditisom je oštar, retrosternalne lokalizacije, sa propagacijom ka levom ramenu i pojačanjem intenziteta kada bolesnik leži na leđima ili duboko udahne, a smanjenjem bola kada se nagne napred. Miokarditis i endokarditis u svojoj kliničkoj slici mogu da imaju bol u grudima. Prema jednoj studiji 56% dece sa miokaritisom, uzrasta 10-17 godina imalo je bol u grudima i palpitacije, 25% nesvesticu, sinkopu ili konvulzije (12).

Povećana potreba miokarda za kiseonikom ili smanjen priliv kiseonika

Bol u grudima je jedan od inicijalnih simptoma kod nekih bolesnika sa strukturnim oboljenjima srca. Bol udružen sa palpitacijama, nesvesticom i atacima panike može da bude prezentujući simptom kod bolesnika sa prolapsom mitralnog zaliska (Sindrom Barlow). Auskultatorni nalaz kod prolapsa mitralnog zaliska se karakteriše mezosistolnim klikom i telesistolnim šumom na vrhu srca. Bisset i saradnici su objavili da se samo 18% bolesnika u grupi od 119 dece koji su imali prolaps mitralnog zaliska žalilo na atipičan bol u grudima (13).

Ishemija miokarda je opisana ko dece sa bolešću srpastih ćelija. U stuiji koja je obuhvatila decu sa ovim oboljenjem i anamnestičkim poacima o bolu u grudima, srčanoj slabosti, abnormalnom nalazu na EKG, dilatacijom ili hipokinezijom leve komore, 64% je imalo defekt u perfuziji Th-201. Nije registrovana okluzija koronarnih arterija, što je ukazivalo da je patološka mikrocirkulacija bila uzrok segmentnih hipoperfiuzija miokarda (14).

Bolesnici sa opstrukcijom izlaznog trakta leve komore, subvalvularnom, valvularnom i supravalvularnom stenozom aorte mogu da imaju bol u grudima udružen sa nesvesticom i umorom. Kod aortne stenoze se registruje grub ejekcioni sistolni šum sa širenjem ka vratu. Ejekcioni klik je stalni auskultatorni nalaz kod bolesnika sa stenotičnom bikuspidnom valvulom.

U težim formama hipertrofične ili dilatacione kardiomiopatije bol u grudima sa smanjenom tolerancijom napora, umorom i palpitacijama često su inicijalni simptomi bolesti.

Abnormalnosti koronarnih arterija

Bol u grudima zbog miokardne ishemije se javlja kod bolesnika koji imaju abnormalnu koronarnu anatomiju, uključujući urođene anomalije koronarnih arterija, koronarne arterijske fistule i stenoze ili atrezije ostija. Abnormalnosti koronarnih arterija su sekundarne kod hipertrofične kardiomiopatije i uzrok su iznenedne smrti kod adolescenata. Nažalost, iznenadna smrt može da bude prva i jedina prezentacija abnormalnosti koronarnih arterija. Međutim, značajan broj bolesnika koji imaju anomaliju koronarnih arterija ima angonozni bol u grudima koji je po karakteru stezajući, pritiskajući ili žareći i nastaje najčešće u naporu.

Anomalno ishodište leve glavne koronarne arterije ili njene silazne grane iz desnog sinusa Valsalve ili iz desne koronarne arterije sa tokom između aorte i plućne arterije stvara uslove za opstrukciju koronarnog protoka, miokardnu ishemiju, bol u grudima i iznenadnu smrt tokom napora. Objavljene su mnoge studije o deci i mladim sportistima, koji su imali bol u grudima, ishemiju miokarda ili iznenadnu smrt zbog anomalija koronarnih arterija (15,16).

Klinička slika odojčadi koja imaju koronarnu insuficijenciju zbog anomalnog ishodišta leve koronarne arterije iz plućne arterije (ALCAPA) karakteriše se iritabilnošću, bledilom, otežanim hranjenjem, pojačanim znojenjem i cirkulatornim šokom. Dijagnoza se često postavi kasno, jer se vreme izgubi zbog ispitivanja gastrointestinalnih uzroka tegoba i simptoma.

Deca, kod kojih je urađena kardiohirurška intervencija ili transplantacija srca mogu da imaju miokardnu ishemiju i bol kao inicijalnu manifestaciju koronarne insuficijencije. Godinu dana posle transplantacije srca sekundarni malignitet i koronarna vaskulopatija su najčešći uzrok mortaliteta. Među bolesnicima sa ortotopičnom transplantacijom srca, bol u grudima najčešće je znak odbacivanja ili ubrzane koronarne vaskulopatije praćene miokardnom ishemijom.

Bolesnici koji su operisani zbog kompletne transpozicije velikih arterija srca – arterijski "switch" u riziku su da razviju stenozu ostijuma koronarnih arterija. Jedna od udaljenih komplikacija Kawasakijeve bolesti je stenoza koronarnih arterija. Gigantske aneurizme kod Kawasakijeve bolesti imaju povećan rizik za rupturu, okluziju ili stenozu zbog tromboze koje dovode do miokardne ishemije ili infarkta. Kato i saradnici su u studiji praćenja bolesnika 10 i 20 godina od postavljanja dijagnoze Kawasakijeve bolesti, objavili da je 46% od onih sa gigantskim aneurizmama razvilo stenozu ili kompletnu opstrukciju koronarne arterije, a 67% je imalo miokardni infarkt sa mortalitetom od 50% (17). Faktori rizika za nastanak koronarnih aneurizmi, trombozu i stenozu su muški pol, uzrast mlađi od 6 meseci i stariji od 5 godina u vreme postavljanja dijagnoze.

Koronarna bolest se može otkriti i kod bolesnika sa porodičnom anamnezom o hiperholesterolemiji, ali deca i adolescenti retko imaju opstrukcije koronarnih arterija koje izazivaju bol u grudima zbog ishemije. Koronarna bolest može da se otkrije u prve dve decenije života u bolesnika rođenih sa homozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom i posle 5. decenije života kod onih sa heterozigotnom familijarnom formom bolesti. Prema vodičima za prevenciju bolesti Američke akademije za pedijatriju, svako dete treba da prođe procenu rizika za dislipidemiju počev od 2. godine života i ponovo svake 2 godine do 10. godine života i zatim jedanput godišnje (18). Za decu i adolescente koji imaju porodičnu anamnezu o hiperholesterolemiji, preporučuje se merenje koncentracije serumskih holesterola posle jela (non-fasting), kao i inicijalni skrining test koji uključuje profil lipida posle perioda neuzimanja hrane (fasting), ako su vrednosti ukupnog holesterola povišene.

Ostali uzroci

Kada se bolesnik žali na ekstremno jak i cepajući bol u sredograđu koji iradira ka leđima, razmatra se disekcija aorte. Pedijatrijski bolesnici sa Marfanovim sindromom su u u povećenom riziku za razvoj disekantne aortne aneurizme koja se prezentuje iznenadnim, snažnim bolom u grudima. Desekcija aortnog korena se može desiti kod bolesnika sa Turnerovim sindromom, u tipu IV Ehlers-Danlosovog sindroma i homocistinurijom.

Bol u grudima kod dece i adolescenata sa urođenim srčanim manama, posle operacije po Fontanu, Mustardu ili Senningu može da izazove intraatrijalna aritmija – spori atrijalni flater (*slow atrial flutter*), koja se odvija mehanizmom kružnog kretanja impulsa (*reentry*).

Bolesnici sa primarnom ili sekundarnom plućnom hipertenzijom često imaju bol u grudima u toku napora, praćenog dispnejom ili sinkopalnom krizom.

Bol u grudima izazvan toksičnim lekovima

Toksična ekspozicija kokainom, marihuanom, metamfetaminom i simpatikomimeticima (dekongestivi) mogu da izazovu bol u grudima zbog miokardne ishemije ili aritmija. Prem populacionoj studiji baze podataka procenjen je rizik za infarkt miokarda kod adolescenata 6.6 na million bolesnika godišnje. Od 123 bolesnika sa infarktom srca uzrasta od 13 do 18 godina 23% je imalo anamnezu o korišćenju kokaina (41%), amfetamina (31%), kanabisa (10%), više supstancija (10%) (19).

Ispitivanje uzroka bola u grudima kod dece i adolescenata

Iako se srčana oboljenja retko prezentuju bolom u grudima lekar u Domu zdravlja treba da evaluira tegobe svih bolesnika u cilju isključivanja težih oboljenja kao uzroka tegoba. Uzimanje detaljne anamneze i fizikalni pregled predstavljaju prvi stepen u dijagnostičkom postupku otkrivanja uzroka bola u grudima kod pedijatrijskih bolesnika.

Anamneza

Uključuje opis bola, udružene tegobe, precipitirajuće faktore, kao i one koji pojačavaju ili smanjuju tegobe. Akutni bol u grudima je najčešće uzrokovan traumom, plućnom embolijom, astmom ili srčanim uzrocima, uključujući disekciju aorte ili ishemijski bol zbog anomalija koronarnih arterija. Hronični bol je obično nekardijalni i u njegovoj osnovi su mišićno-skeletni, gastrointestinalni i psihogeni faktori ili je idiopatski. Lokalizovan bol na mestu koje bolesnik može da pokaže prstom je obično mišićno-skeletni ili pleuralni; difuzni bol u grudima je posledica oboljenja visceralnih organa – srca ili pluća. Pleuralni bol je često oštar i površan, dok je plućni bol, kao onaj koji je udružen sa astmom, difuzan i dubok. U jednoj studiji je objavljeno da je bol u grudima bio uzrok buđenja iz sna kod 31% dece (3). Ova činjenica je sa velikom verovatnoćom ukazivala na organski uzrok bola.

Propagacija bola u grudima može da sugeriše neki specifičan uzrok. Tako, bol u grudima zbog miokardne ishemije širi se ka vratu, grlu, donjoj vilici, zubima, gornjim ekstremitetima ili ramenima. U akutnom holecistitisu bol iradira ka desnom ramenu. Bolesnici sa perikarditisom žale se na bol koji se sa prednje strane grudnog koša širi ka levom ramenu. Bol u grudima zbog disekcije aorte propagira se ka interskapularnom prostoru i leđima.

Precipitirajući faktori i oni koji pojačavaju tegobe mogu da budu od pomoći u identifikovanju uzroka bola u grudima. Mišićno-skeletni bol se pogoršava pri promeni položaja tela, pokretima ili disanju. Bol lokalizovan na sredini grudne kosti koji se pogoršava u toku uzimanja obroka, gutanja, ležanja ili je udružen sa povraćanjem i vraćanjem hrane sugeriše na postojanje gastrointestinalnog oboljenja, neretko ezofagitisa. Bol u grudima koji se izaziva vežbanjem ili je udružen sa dispnejom nameće potrebu za ispitivanjem kardiovaskularnog i respiratornog sistema. Anamneza o infekcijama respiratornog trakta nekoliko dana pre pojave bola u grudima podiže stepen sumnje na postojanje perikarditisa. Bol u grudima udružen sa multiplim, rekurentnim somatskim tegobama kao što su glavobolja, bol u stomaku ili ekstremitetima najviše ukazuje na psihogeno poreklo. Hiperventilacija se razmatra kao uzrok bola u grudima kod bolesnika sa kratkotrajnom vrtoglavicom i parestezijama.

Aritmije se nekada prezentuju bolom u grudima i osećajem preskakanja srca - palpitacijama. Anamneza o astmi treba da usmeri lekara ka ispitivanju bronhoopstrukcije kao uzroka bola u grudima. Astma uzrokovana naporom razmatra se kao uzrok bola u grudima kod bolesnika koji kašlje i ima teškoće u disanju prilikom napora.

Anamnestički podaci dobijeni od adolescenata sa bolom u grudima mogu da ukažu na skorašnju traumu, dizanje tegova ili istezanje mišića tokom sportskih aktivnosti ili korišćenje cigareta ili droga. Kokain i drugi simpatikomimetici potenciraju vazokontrikciju i njihova upotreba dovodi do ishemije miokarda. Pozitivna anamaneza o Kawasakijevoj bolesti ili arterijskom "switch-u" kod bolesnika sa kompletnom transpozicijom velikih arterija srca obavezuje na ispitivanje kardijalnih uzroka bola u grudima, odnosno stenoze koronarnog ostijuma koja dovodi do ishemije miokarda.

Bolesnici posle transkateterskog plasiranja stenta ili uređaja za zatvaranje defekta na pretkomorskoj ili komorskoj pregradi mogu da se žale na bol u grudima zbog embolizacije ili oštećenja struktura oko uređaja.

Anginozni bol u grudima kao dominantni simptom nalazi se kod bolesnika sa anomalijama koronarnih arterija, koronarnim vaskulopatijama posle transplantacije srca i suženjem koronarnih arterija zbog familijarne hiperholesterolemije. Sindrom akutnog bola u grudima je deo kliničke slike bolesnika sa bolešću srpastih ćelija i plućnim infarktima. Anamneza o Kronovoj bolesti i autoimunskim sistemskim oboljenjima (SLE) navode lekara na otkrivanje perikarditisa kao uzroka bola u grudima. Porodična anamneza o genetskim ili oboljenjima vezivnog tkiva (Marfanov sindrom) zahtevaju detaljnu evaluaciju za bolesti sa specifičnim kliničkim obeležjima.

Fizikalni pregled

Patološki nalaz pri fizikalnom pregledu je prisutan kod 39% do 49% bolesnika ispitivanih i lečenih u odeljenju pedijatrijske intenzivne nege (6,20). Fizikalni pregled počinje beleženjem vitalnih znakova i antropometrijskim merenjima. Telesna visina i proporcije značajni su kod genskih sindroma, kao što je Marfanov sindrom. Dizmorfije lica ili abnormalnost sočiva se mogu otkriti inicijalnim pregledom bolesnika sa Marfanovim sindromom. Povišena telesna temperatura i tahipneja su prateći znaci infektivnih bolesti, obično plućnih, a retko srčanih, osim ako je bol udružen sa tahikardijom i pojačava se u ležećem položaju, kada postoji mogućnost postojanja perikarditisa sa ili bez efuzije. Povećan jugularni pritisak ili hipotenzija nalaze se kod bolesnika sa miokarditisom ili kardiomiopatijom.

Inspekcijom se mogu otkriti koštane anomalije kao pectus excavatum ili carinatum, skolioza ili hirurški ožiljci. Telarha kod devojčica ili ginekomastija kod adolescenata može uzrokovati bol u grudima. Topla koža, crvenilo i bolna osetljivost bradavica dojki se otkrivaju inspekcijom i palpacijom u slučaju postojanja mastitisa.

Kašalj, pukoti pri auskultaciji ili zviždanje često dovode do postavljanja dijagnoze hiperaktivnog bronhijalnog stabla (naporom izazvana astma) ili patološkog procesa u plućom parenhimu. Detaljno ispitivanje kardiovaskularnog sistema uključuje palpaciju prekordijuma - parasternalno odizanje kod plućne hipertenzije ili otkrivanje thrill-a (podrhtavanja) - opstruktivne valvularne lezije. Tihi srčani tonovi i perikardno trenje registrovani auskultacijom srca osnovna su obeležja fizikalnog pregleda kod perikardne efuzije; naglašen drugi srčani ton duž gornjih delova leve ivice sternuma nalazi se kod bolesnika sa plućnom hipertenzijom. Auskultacijom srca kod bolesnika sa miokarditisom otkrivaju se tahikardija, tihi srčani tonovi, ritam galopa i regurgitirajući šum mitralne insuficijencije. Ejekcioni sistolni klik su čuje kod aortne stenoze, a klik u sredini sistole praćen telesistolnim šumom kod prolapsa mitralnog zaliska. Grub šum u sredini sistole registruje se kod bolesnika sa fiksnom aortnom opstrukcijom zbog valvularne, subvalvularne ili supravalvularne stenoze ili kod hipertrofične kardiomiopatije. Kontinuirani šum se otkriva ausultacijom kod bolesnika sa fistulama koronarnih arterija ili rupturom sinusa Valsalve. Slabi ili odsutni femoralni pulsevi uz hipertenziju na gornjim ekstremitetima i kontinuirani šum na ivici leve skapule ukazuju sa velikom veravatnoćom na postojanje koarktacije aorte. Hepatomegalija, ascites i periferni edemi usmeravaju na traženje uzroka kongestivne srčane slabosti.

Ispitivanja

Bolesnici koji imaju kliničke znake mišićno-skeletnog bola u grudima, bez drugog značajnog nalaza, ne zahtevaju dodatna ispitivanja. Otkrivanje specifičnih podataka iz anamneze ili kliničkog nalaza nameće potrebu za dodatnim ispitivanjima ili upućivanje bolesnika pedijatrijskom kardiologu. Evaluacija treba da bude individualna, zasnovana na udruženim simptomima i znacima.

Rendgenogram srca i pluća je važan u proceni koštanih lezija, kardiomegalije, oboljenja disajnih puteva, plućnog parenhima ili oboljenja pleure. Elektrokardiogram je koristan u evaluaciji srčane frekvencije, znakova ishemije, perikarditisa ili komorske hipertrofije. Kada je bazična interpretacija EKG uredna, test opterećenja može biti indikovan u cilju procene značaja aritmije ili ishemije tokom opterećenja. Ergospirometrija se primenjuje u ispitivanju bolesnika kod kojih bol u grudima i drugi kardiovaskularni simptomi nastaju u toku napora. Ehokardiografija se izvodi pod nadzorom pedijatrijskog kardiologa u pedijatrijskim centrima u cilju procene srčane anatomije i funkcije. Dijagnoza perikardne efuzije, disekcije aortnog korena, obstruktivnih lezija levog srca, kardiomiopatija, plućne hipertenzije i komorske disfunkcije postavlja se primenom dvodimenzione ehokardiografije. Ehokardiografija je, takođe, veoma značajna metoda za otkrivanje anomalija koronarnih arterija, stenoze ostijuma i toka koronarnih arterija, koronarnih aneurizmi i fistula.

Koronarna angiografija je zlatni standard za evaluciju ishodišta i toka koronarnih arterija. Međutim, nove neinvazivne tehnike kao 64-slice CT sken ili NMR angiografija se sve češće koriste za otkrivanje i definisanje abnormalne koronarne anatomije.

Elektrofiziološke studije se primenjuju za ispitivanje i procenu malignih srčanih aritmija i osnovnog oboljenja.

Pregled pedijatrijskog kardiologa

Pregled pedijatrijskog kardiologa je neophodan za decu ili adolescente koji imaju bol u grudima udružen sa naporom, palpitacijama, iznenadnom sinkopom (naročito tokom napora), anamnestičkim podacima o prethodnim kardiohirurškim intervencijama, porodičnom anamnezom o genskim sindromima, aritmijama, iznenadnoj smrti ili visokom riziku za oboljenje koronarnih arterija ili abnormalne nalaze pri pregledu kardiovaskularnog sistema ili na EKG-u. Bolesnici sa anamnestičkim podacima o Kawasakijevoj bolesti, urođenim srčanim manama, operacijama na srcu ili transplantaciji srca su u rizi-

ku da imaju bol u grudima zbog simpatičke denervacije transplantiranog srca, ali mogu da budi prisutni i nespecifični simptomi kao što su povraćanje, mučnina i povećana srčana frekvencija u mirovanju.

Bolesnici posle Mustardove ili Senningove procedure zbog kompletne transpozicije velikih arterija srca ili Fontanove procedure kod jednokomorskog srca su u povećanom riziku za razvoj intraatrijalne "reentry" tahikardije, pa je neophodno da budu pregledani od strane pedijatrijskog kardiologa. Deca ili adolescenti koja se žale na bol u grudima posle skorašnje transkateterske procedure, uključujući zatvaranje defekta na pretkomorskoj ili komorskoj pregradi i prolaznog arterijskog kanala, treba da budu evaluirana od strane pedijatrijskog kardiologa zbog eventualne sumnje na embolizaciju primenjenim uređajem ili kompresiju susednih struktura. Bol u grudima kod bolesnika kod kojih je u prethodnih nekoliko dana ili nedelja od pojave tegoba urađena kardiohirurška korekcija urođene srčane mane potrebno je razmotriti postojanje infekcije rane, grudne kosti i mesta gde su bili drenovi. Uz to, povećana telesna temperature i pogoršanje bola u ležećem položaju može da ukaže na razvoj postperikardiotomnog sindroma. Bolesnici sa atrijalnim "switchem" ili posle Kawasakijeve bolesti su u riziku za stenozu ili atreziju koronarnih arterija i posledičnu ishemiju ili infarkt miokarda. U tom slučaju na EKG-u se uočavaju znaci ishemije.

Lečenje

Izbegavanje provocirajućih bolnih stumulusa, primena analgezije, mirovanje ili kombinacija sve tri mere ili postupka najčešće su dovoljni za izlečenje nekardijalnog bola u grudima. Sedmodnevno izimanje NSAID smanjuje upalu i intenzitet bola. Bolesnici sa perikarditisom ili perikardnom efuzijom treba da dobijaju ibuprofen sa ili bez kortikosteroida. Odgovarajući specijalista treba da planira lečenje specifičnog srčanog, gastrointestinalnog, plućnog ili psihogenog uzroka bola u grudima. Većina, ali ne svi bolesnici sa bolom u grudima koji čekaju na pregled kardiologa, treba da imaju restrikciju fizičke aktivnosti do završetka dijagnostičkog postupka.

Literatura

1. Rowe BH, Dulberg CS, Peterson RG, et al. Characteristics of children presenting with chest pain to a pediatric emergency department. CMAJ 1990;143(5): 388–94. 2. Gastesi Larran ˜aga M, Fernandez Landaluce A, Mintegi Raso S, et al. Chest pain in pediatric emergency departments: a usually benign process. An Pediatr (Barc) 2003;59(3):234–8.
2. Massin MM, Montesanti J, Gerard P, et al. Spectrum and frequency of illness presenting to a pediatric emergency department. Acta Clin Belg 2006;61:161–5.
3. Selbst SM, Ruddy RM, Clark BJ, et al. Pediatric chest pain: a prospective study. Pediatrics 1988;82(3):319–23.
4. Pantell RH,Goodman BWJr. Adolescent chest pain:a prospective study. Pediatrics. 1983;71:881–887 7.
5. Rhee D, Solowiejczyk D, Altmann K, et al. Incidence of aortic root dilatation in pectus excavatum and its association with Marfan syndrome. Arch Pediatr Adolesc Med 2008;162(9):882–5.
6. Lin CH, Lin WC, Ho YJ, et al. Children with chest pain visiting the emergency department. Pediatr Neonatol 2008;49(2):26–9.
7. Wiens L, Sabath R, Ewing L, et al. Chest pain in otherwise healthy children and adolescents is frequently caused by exercise induced asthma. Pediatrics. 1992;90:350–353.
8. Lee CH, Wu CC, Lin CY. Etiologies of spontaneous pneumomediastinum in children of different ages. Pediatr Neonatol 2009;50(5):190–5.
9. Evangelista J, Parsons M, Renneburg AK. Chest pain in children: diagnosis through history and physical examination. J Pediatr Health Care. 2000;14:3
10. Pantell RH, Goodman BWJr. Adolescent chest pain: a prospective study. Pediatrics. 1983;71:881–887
11. Massin MM, Bourguignont A, Coremans C, et al. Chest pain in pediatric patients presenting to an emergency department or to a cardiac clinic. Clin Pediatr (Phila) 2004;43(3):231–8.
12. Freedman SB, Haladyn JK, Floh A, et al. Pediatricmyocarditis:emergencydepartment clinical findings and diagnostic evaluation. Pediatrics 2007;120:1278–85.
13. Bisset GS 3rd, Schwartz DC, Meyer RA, James FW, Kaplan S. Clinical spectrum and long-term follow-up of isolated mitral valve prolapse in 119 children. Circulation. 1980;62:423–429.
14. Montalambert M, Maunoury C, Acar P. Myocardial ischaemia in children with sickle cell disease. Arch Dis Child 2004;89:359–62
15. Bria S, Chessa M, Abella R. Aborted sudden death in a young footballl player due to anomalous origin of the left coronary artery: successful surgical correction. J Cardiovasc Med 2008;9:834–8. 41.
16. Amabile N, Fraisse A, Quilici J. Hypoplastic coronary artery disease: report of one case. Heart 2005;91:e12.
17. Kato H, Sugimura T, Akagi T, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. Circulation. 1996;94:1379–1385.
18. American Academy of Pediatrics, Committee on Practice and Ambulatory Medicine. Recommendations for preventive pediatric health care. Pediatrics. 2007;120:1376.
19. Mahle WT, Campbell RM, Favaloro-Sabatier J. Myocardial infarction in adolescents. J Pediatr 2007;151:150–4.
20. Gastesi Larran ˜aga M, Fernandez Landaluce A, Mintegi Raso S, et al. Chest pain in pediatric emergency departments: a usually benign process. An Pediatr (Barc) 2003;59(3):234–8.

37. POGLAVLJE

SRČANI BOL

Maja Milošević, Petar Otašević

Srčani bol je simptom velikog broja različitih oboljenja, ishemijskog ili neishemijskog porekla.
Najčešće je uzrokovan ishemijskom bolešću srca. Drugi značajni uzroci srčanog bola uključuju aortnu disekciju i perikarditis.
Sa patofiziološkog aspekta srčani bol može biti visceralnog ili parijetalnog porekla, a klinički se manifestuje kao projektovani bol, u predelu gornjeg dela grudnog koša, bočne strane vrata, ramena i ruku, i interskapularnom predelu.
Dijagnoza se temelji na anamnestičkim podacima, kliničkom pregledu i dodatnim invazivnim ili neinvazivnim dijagnostičkim procedurama.
Terapijski pristup je individualan i uključuje medikamentni tretman, invazivne perkutane procedure i hirurško lečenje.

Definicija srčanog bola

Srčani bol je visceralni ili parijetalni bol koji se manifestuje kao projektovani bol u predelu gornjeg dela grudnog koša, bočne strane vrata, ramena i ruku, i interskapularnom predelu. U zavisnosti od etiologije, srčani bol može imati različit karakter: od oštrog, dobro lokalizovanog bola (parijetalni bol) do tupog, slabo lokalizovanog bola (visceralni bol) (1).

Epidemiologija

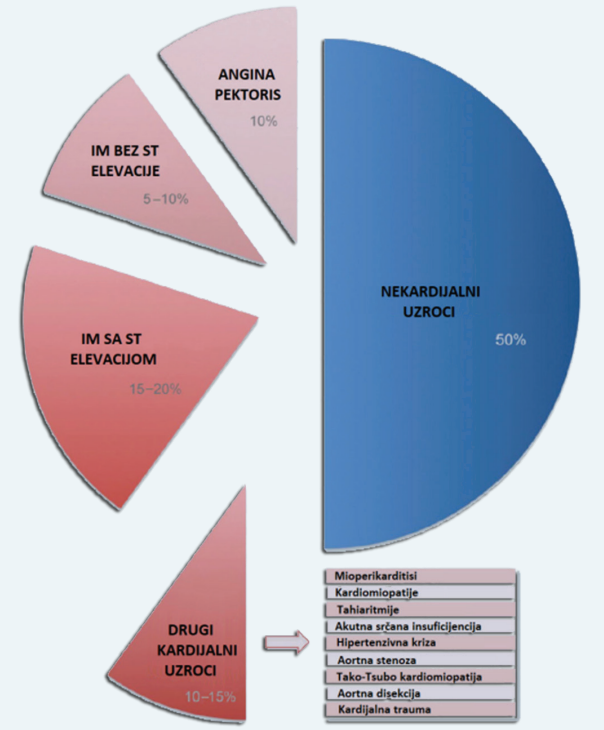
Bol u grudima je jedan od najčešćih simptoma koji uzrokuju opservaciju i hospitalizaciju bolesnika. Procenjuje se da između 20% i 40% populacije oseti bol u grudima najmanje jednom u životu (2). Kod oko 50% bolesnika ovaj bol je srčanog porekla, uzrokovan ishemijskom ili neishemijskom bolešću srca (3). Najčešće se javlja u populaciji starije životne dobi, sa pridruženim faktorima rizika kao što su hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušenje, porodična istorija kardioloških oboljenja, gojaznost, emocionalni stres i nedostatak fizičke aktivnosti (2).

Etiologija srčanog bola

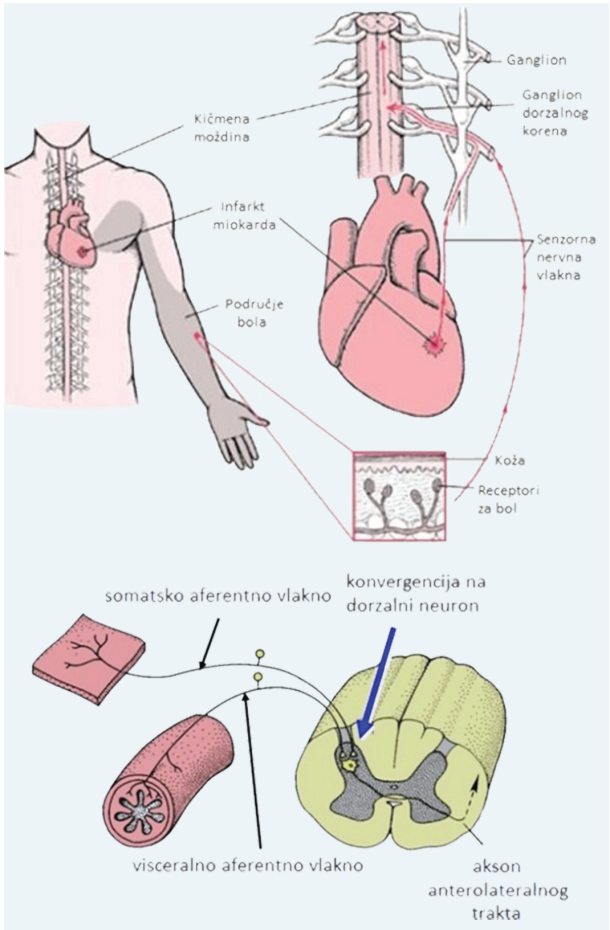
Etiologija srčanog bola može biti različita (Grafikon 37.1). Kada govorimo o srčanom bolu ishemijskog porekla mislimo pre svega na stabilnu anginu pektoris ili akutni koronarni događaj. Najčešći uzroci neishemisjkog srčanog bola su aortna disekcija i perikarditis. Drugi značajni uzroci srčanog bola uključuju miokarditis, kardiomiopatije, tahiaritmije, akutnu srčanu insuficijenciju, hipertenzivnu krizu, aortnu stenozu, i kardijalnu traumu (3).

Patofiziologija srčanog bola

Bolni nadražaji iz kutanih receptora grudnog koša se prenose preko somatskih, a iz visceralnih organa preko visceralnih nervnih vlakana, koja ulaze u kičmenu mozdinu zajedno i konvergiraju na iste neurone dorzalnih rogova kičmene moždine. Ova konvergencija aferentnih nervnih impulsa je najverovatnije objašnjenje za postojanje somatske komponete pri visceralnom bolu. Kada se visceralni bol projektuje na površini tela, čovek ga obično lo-



Grafikon 37.1. Uzroci srčanog bola (Wächter C, Markus B, Schieffer B2. Cardiac causes of chest pain. Internist (Berl). 2017 Jan;58(1):8-21.)



Slika 37.1. Projektovani bol kod ishemije miokarda (Kandel ER, Schwartz, Jessel TM. The perception of pain. In: Basbaum AI, Jessel TM, editors. Principles of neuroscience. Fourth edition. New York. McGraw-Hill; 2000. p 472-490.)

kalizuje u segmentu onog dermatoma iz koga taj visceralni organ potiče u embrionalnom periodu. Srce potiče iz vrata i gornjeg dela grudnog koša, zbog čega se bol iz srca projektuje u predeo gornjeg dela grudnog koša, bočne strane vrata, ramena i ruku, i interskapularni predelo (slika 37.1). Bol ishemijskog porekla je najčešće lokalizovan na levoj strani s obzirom na to da koronarna bolest češće zahvata levu polovinu srca nego desnu.

Kod patoloških procesa koji zahvataju parijetalni list perikarda, javlja se parijetalni bol. Ovaj bol je po karakteru jako oštar, pošto je parijetalni list perikarda, kao i koža, bogato inervisan perifernim spinalnim nervima koji prenose osećaj bola (1).

ISHEMIJSKA BOLEST SRCA

U osnovi ishemijske bolesti srca nalazi se proces ateroskleroze. Ateroskleroza je stalni proces formiranja plaka koji uključuje primarno intime velikih i srednjih arterija i napreduje tokom celog života, pre nego što se konačno manifestuje kao akutni ishemijski događaj. Do nastanka akutnog ishemijskog događaja dolazi kada u oštećenom krvnom sudu nastane tromboza, na mestu rupture ili površne erozije ili ulceracije plaka (4). Ređe, akutni infarkt miokarda može da nastane kao posledica okluzije koronarne arterije embolusom, zbog koronarnog spazma, urođenih anomalija i zbog različitih sistemskih, naročito inflamatornih oboljenja (5).

Klinički, ishemijska bolest srca se može manifestovati u dva oblika, kao stabilna ishemijska bolest srca i kao akutni koronarni sindrom (slika 37.2).

Klinička procena i terapija stabilne ishemijske bolesti srca

Stabilna ishemijska bolest srca se karakteriše epizodama reverzibilne nesrazmere između potreba miokarda za kiseonikom i njegovog snabdevanja, koje su najčešće izazvane fizičkim naporom, ili emocionalnim stresom, kao i bilo kojom drugom vrstom stresa. Ove epizode ishemije su klinički praćene sindromom koji se naziva stabilna angina pektoris (6).

Slika 37.2. Kliničke prezentacije ishemijske bolesti srca (preuzeto sa www.thrombosisadviser.com)

Dijagnoza stabilne angine osim anamnestičkih podataka podrazumeva i fizikalni pregled, bazična testiranja i dodatne neinvazivne i invazivne dijagnostičke procedure.

Stabilna angina pektoris je skup kliničkih simptoma koji uključuje bol u grudima, stezanje, pritisak ili gušenje. Anginalni ekvivalenti su simptomi ishemije drugačiji od angine, kao što su dispneja, umor i slabost, i češći su kod osoba ženskog pola, starijih osoba i osoba koje boluju od dijabetesa. Tegobe su najčešće provocirane fizičkim naporom, stresom, obilnim obrokom ili boravkom na niskoj temperaturi, traju kratko (do 10 minuta) i prolaze spontano, prilikom odmora ili upotrebe bukalnih ili sublingvalnih nitrata (7). Ukoliko je bol izazvan naporom, ali se javlja neko vreme nakon napora i prolazi na primenu nitrata, treba posumnjati na mikrovaskularnu anginu. Ukoliko je bol u početku blažeg intenziteta, postepeno se pojačava i zadržava na maksimalnim vrednostima tokom 15 minuta a potom postepeno opada, treba posumnjati na koronarni vazospazam (8).

Fizikalni pregled često može biti normalan. Povremeno, fizikalnim pregledom se mogu otkriti faktori rizika povezani sa koronarnom aterosklerozom, ili isključiti drugi uzroci bola (npr. aortna stenoza).

Bazična testiranja podrazumevaju EKG u miru (ukoliko je moguće tokom trajanja bola), eventualno ambulatorni 24-časovni EKG monitoring (kod pacijenata sa aritmijama ili suspektnom vazospastičnom anginom), rendgenski snimak pluća (kod pacijenata sa suspektnim pulmonalnim oboljenjem ili srčanom insuficijencijom) i standardna biohemijska testiranja. Ukoliko postoji sumnja da se radi o akutnom koronarnom događaju potrebno je uraditi markere nekroze miokarda, pre svega kardiospecifične markere, troponin T ili I (visokosenzitivni ukoliko je moguće).

Kod svih pacijenata je potrebno uraditi eho srca u miru, kako bi se isključili drugi uzroci tegoba (aortna stenoza, hipertrofična kardiomiopatija, srčana insuficijencija) (6).

Dodatne dijagnostičke procedure mogu biti neinvazivne i invazivne. Kada govorimo o neinvazivnim procedurama mislimo na funkcionalne testove (test fizičkim opterećenjem, stres ehokardiografski test, radionuklidni imidžing) ili anatomski test (skenerska koronarografija). Skenerska koronarografija ima veću prognostičku vrednost u odnosu na funkcionalne testove jer omogućava bolju stratifikaciju rizika kod pacijenata sa intermedijarnom pretest verovatnoćom za koronarnu arterijsku bolest (9).

Koronarografija je invazivna dijagnostička procedura koja se primenjuje kod svih pacijentata sa visokom pretest verovatnoćom, kao i kod pacijenata kod kojih su neinvazivni testovi ukazali na postojanje koronarne arterijske bolesti i koji imaju umeren ili visok rizik od velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja (6).

Terapija podrazumeva promenu životnog stila i kontrolu faktora rizika, kao i medikamentnu terapiju i perkutanu ili hiruršku revaskularizaciju miokarda.

Medikamentni tretman stabilne angine ima dva cilja:

1. smanjenje simptoma, odnosno poboljšanje kvaliteta života, za šta se koriste antiishemijski lekovi (kao prva linija kratkodelujući nitrati, beta blokatori i kalcijumski antagonisti, dok se kao druga linija koriste dugodelujući nitrati, ivabradin, nikorandil, ranolazin, molsidomin, trimetazidin; kod pacijenata sa vazospastičnom anginom koriste se kalcijumski antagonisti i nitrati, dok se beta blokatori ne koriste)
2. prevencija događaja, odnosno produženje života (prva linija je acetilsalicilna kiselina, dok se klopidogrel koristi u slučjaju intolerancije na acetilsalicilnu kiselinu; i statini). U slučaju pridruženih bolesti (npr. hipertenzija ili srčana insufucijencija) koriste se ACE inhibitori, inhibitori angiotenzinskih receptora i diuretici.

Ukoliko optimalna medikamentna terapija ne daje zadovoljavajuće rezultate, treba razmotriti perkutanu ili hiruršku revaskularizaciju miokarda (6).

Klinička procena i terapija akutnog koronarnog sindroma

Termin **akutni koronarni sindrom** se odnosi na skup kliničkih simptoma koji koreliraju sa ishemijom miokarda i uključuje **nestabilnu anginu**, **infarkt miokarda bez ST elevacije** i **infarkt miokarda sa ST elevacijom** (4).

Nestabilna angina i infarkt miokarda bez ST elevacije su blisko povezana stanja koja se karakterišu bolom u grudima bez ST elevacije u EKG-u. Dijagnoza infarkta miokarda bez ST elevacije se postavlja onda kada je ishemija miokarda opsežna u toj meri da izazove nekrozu miokarda, što rezultira oslobađanjem biomarkera miokardne nekroze u cirkulaciju (troponin T ili I, i CK-MB). Nasuprot tome, dijagnoza nestabilne angine se postavlja onda kada se biomarkeri nekroze miokarda ne detektuju u cirkulaciji (4).

Infarkt miokarda sa ST elevacijom nastaje kao posledica transmuralne ishemije, najčešće kao posledica postojanja tromba koji u potpunosti okludira lumen koronarne arterije, i u EKG-u se manifestuje ST elevacijom u različitim odvodima, u zavisnosti od toga koji je krvni sud zahvaćen, a u laboratorijskim analizama porastom vrednosti biomarkera nekroze miokarda (10).

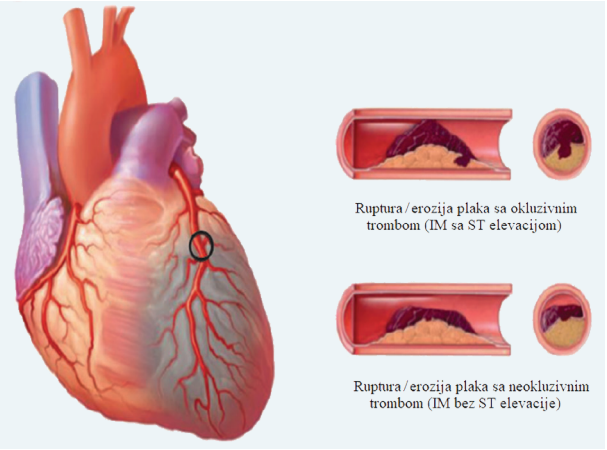
Dijagnoza akutnog koronarnog sindroma se, slično stabilnoj angini, temelji na anamnezi i fizikalnom pregledu, uz dodatna ispitivanja.

Nestabilna angina pektoris se karakteriše anginoznim bolom koji po karakteru i lokalizaciji odgovara stabilnoj angini, ali se od nje razlikuje po trajanju i odsustvu provocirajućih faktora. Nestabilna angina se može javiti u nekoliko oblika: pojava anginoznog bola u miru (bol uobičajeno traje duže od 20 minuta), angina de novo (tegobe se javljaju unazad dva meseca i izrazito su jake ili učestale, najmanje 3 epizode na dan), crescendo angina (tegobe se pojačavaju po intenzitetu, trajanju ili učestalosti) i postinfarktna angina. Relativno redak oblik nestabilne angine je Prinzmetalova (varijant) angina koja se karakteriše prolongiranim napadima ishemije koji su izazvani spazmom neke od koronarnih arterija (11).

Kod pacijenata sa nestabilnom anginom, neophodno je EKG-om dokazati prolaznu ishemiju miokarda (depresija ST segmenta i/ili inverzija T talasa za vreme trajanja bola). Kod ovih pacijenata takođe je neophodno serijskim snimanjem EKG-a i merenjem serumske aktivnosti enzima isključiti akutni infarkt miokarda (11).

Akutni infarkt miokarda predstavlja stanje miokardne nekroze koja je uzrokovana ishemijom miokarda, uz kliničku sliku bola u grudima ili drugih simptoma koji koreliraju sa ishemijom miokarda. Nekroza miokarda je definisana kao porast vrednosti srčanog troponina preko 99-tog percentila gornje referentne granice (10).

Kao što je prethodno pomenuto, postoji više patofizioloških mehanizama nastanka akutnog infarkta miokarda. Najčešći mehanizam je ruptura plaka sa formiranjem tromba - infarkt miokarda tip 1, koji može potpuno ili delimično da suzi lumen krvnog

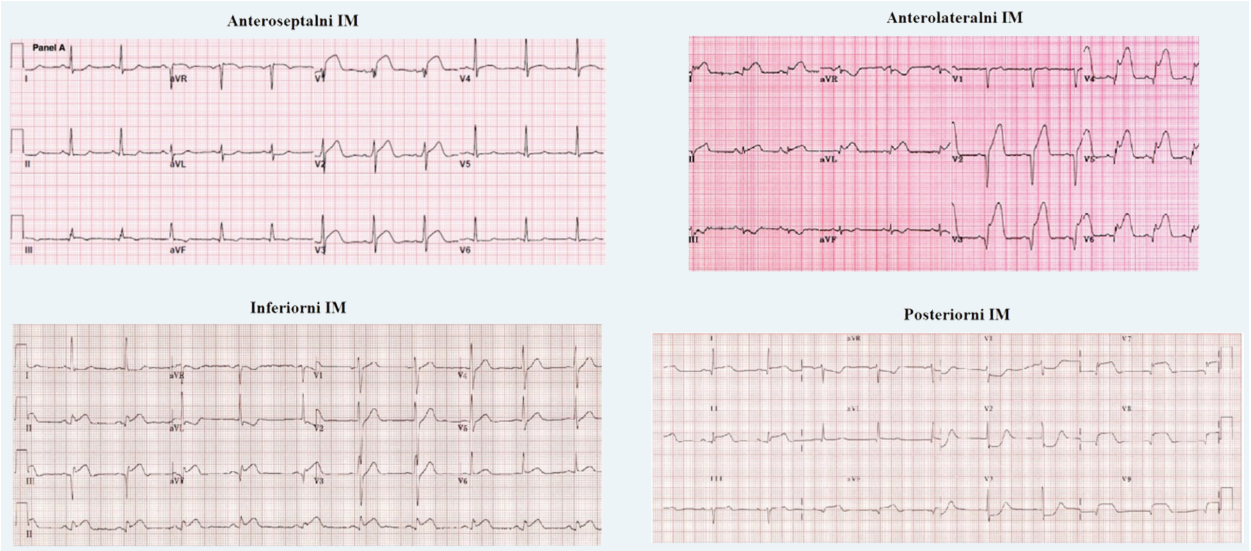


Slika 37.3. Infarkt miokarda tip 1 (Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). European Heart Journal 2018; 40(3): 237–269)

suda, što dovodi do transmuralne ili subendokardne ishemije i kliničke prezentacije akutnog infarkta miokarda sa ili bez ST elevacije (slika 37.3).

Na akutni infarkt mokarda treba posumnjati kod pacijenata koji se žale na jak retrosternalni bol, sa ili bez propagacije u ramena, ruke, vrat, vilicu i leđa. Bol je po karakteru stežući, pritiskajući ili žareći i traje najmanje 20 minuta, a bolesnici ga često opisuju kao "najjači bol koji su ikada doživeli". U oko trećine pacijenata, pre svega dijabetičara i starijih osoba, kao i osoba ženskog pola, simptomi su atipični, u vidu dispneje, palpitacija, mučnine i povraćanja. Ponekad jedini znak akutnog infarkta može biti sinkopa (kod malignih poremećaja ritma) (12).

Prvi korak u dijagnostici akutnog infarkta miokarda je snimanje 12-oodvodnog EKG-a u okviru 10 minuta od prvog kontakta sa bolesnikom. Kod infarkta miokarda bez ST elevacije, u EKG-u se registruju ST depresija (ponekad sa prolaznom ST ele-

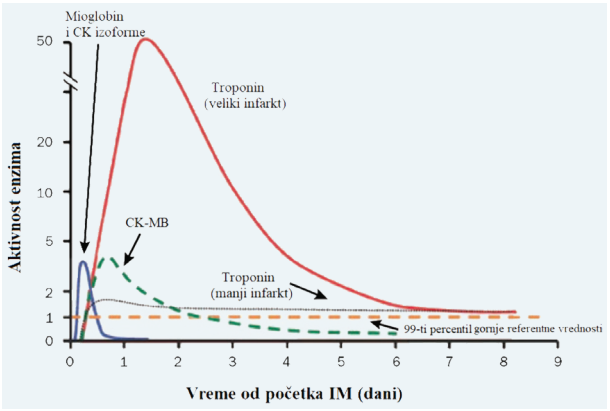


Slika 37.4. Elektrokardiografske manifestacije različitih lokalizacija infarkta miokarda sa ST elevacijom.

vacijom, što predstavlja loš prognostički znak) i/ili inverzija T talasa. U retkim slučajevima, ukoliko je EKG zapis normalan, treba posumnjati na posteriornu lokalizaciju infarkta (potrebno je koristiti dodatne odvode V7-V9) ili na intermitentnu ishemiju (ponavljati snimanje EKG-a na 20-30 minuta) (4).

Kod akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom u EKG-u se registruje elevacija ST segmenta u najmanje dva povezana odvoda (slika 37.4), a broj i lokalizacija odvoda ukazuju na to koja je koronarna arterija zahvaćena i imaju prognostički značaj (slika 37.5). Atipične EKG prezentacije transmuralnog infarkta se sreću kod pacijenata sa blokom leve grane, sa prethodnim ventrikularnim ritmom usled prisustva pejsmejkera ili sa izolovanom ST elevacijom u aVR-u i inferolateralnom ST depresijom (kod opstrukcije glavnog stabla ili višesudovne koronarne bolesti). Takođe, nekada se kod transmuralne ishemije ne registruje ST elevacija, što se sreće u ranoj fazi infarkta (kada u EKG-u treba tražiti hiperakutne T talase) ili kod bolesnika sa izolovanim posteriornim infarktom (kada treba koristiti i dodatne odvode V7-V9) (12).

Kod svih pacijenata sa suspektnim akutnim infarktom miokarda neophodno je uraditi kardijalne biomarkere nekroze (grafikon 37.2). Kardiospecifični troponini T i I su zamenili CK-MB kao zlatni standard u dijagnostici miokardne nekroze. Međutim, nivoi troponina obično rastu tek nakon 6 h od početka simptoma, zbog čega je u slučaju negativnih rezultata potrebno ponoviti analize za 8 do 12 h. Takođe, vrednosti troponina ostaju povišene tokom narednih 5 do 14 dana, zbog čega je njihova uloga u detekciji reinfarkta u tom periodu ograničena. Zbog svog kratkog poluživota CK-MB



Grafikon 37.2. Dinamika porasta aktivnosti enzima tokom akutnog infarkta miokarda (Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. Mayo Clin Proc. 2009 Oct; 84(10):917-38.)

ima važno mesto u dijagnostici proširenja infarkta (i reinfarkta) i periproceduralnog infarkta (4, 12).

Kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom ultrazvuk srca se ne preporučuje rutinski, već samo kod pacijenata kod kojih nema jasnih kriterijuma za infarkt miokarda i kod hemodinamski nestabilnih pacijenata, kako bi se isključile mehaničke komplikacije infarkta (ruptura papilarnog mišića sa posledičnom mitralnom regurgitacijom, ruptura interventrikularnog septuma sa levo-desnim šantom i ruptura slobodnog zida srca sa tamponadom) (12).

Terapija akutnog koronarnog sindroma bez ST elevacije podrazumeva medikamentni ili rani invazivni pristup. Medikamentni pristup obuhvata primenu:

1. antiishemijske terapije (sublingvalni, bukalni ili intravenski nitroglicerin, beta blokatori, blokatori kalcijumskih kanala, ACE inhibitori, morfin)

Odvodi	Anatomska lokalizacija	Infarktna arterija
V2-V4	Anteriorni	LAD
LBBB	Anteriorni	LAD
V1-V4	Anteroseptalni	LAD
I, aVL, V2-V6	Anterolateralni	proksimalna LAD > RCA / LCx
V5-V6	Apikalni	distalna LAD > LCx / RCA
II, III, aVF	Inferiorni	RCA > LCx
II, III, aVF, V5-V6	Inferolateralni	RCA, LCx
I, aVL, V5-V6	Lateralni	LCX > LAD
ST depresija V1-V3, ST elevacija V7-V9	Posteriorni (posterolateralni / inferobazalni)	RCA > LCx
V3R, V4R	Desne komore	RCA
Bez promena u EKG-u / nespecifične EKG promene		LCx

Slika 37.5. Promene u EKG-u kod akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom u zavisnosti od lokalizacije infarkta i zahvaćenosti koronarne arterije (Katz J. Acute coronary syndrome, Myocardial Infarction, Unstable Angina. Decision Support in Medicine; 2017.)

2. antitrombocitne terapije (aspirin i klopidogrel, prasugrel ili tikagrelor oralno, i kod visokorizičnih pacijenata intravenska infuzija trombocitnih Gp IIa/IIIb inhibitora)
3. antikoagulantne terapije (nefrakcionisani heparin, enoksaparin, fondaparinuks ili bivalirudin)
4. kiseonika (ukoliko je SaO2 < 90%)
5. terapije za snižavanje lipida (statini).

Posle početne stabilizacije, može se nastaviti produžena medikamentna terpija ili rana invazivna strategija. U toku narednih 24 pacijenta bi trebalo uputiti na koronarografiju i u skladu sa nalazom razmotriti revaskularizaciju miokarda (13).

Terapija akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom podrazumeva reperfuziju unutar 12 h od početka simptoma uz istovremenu primenu oralne i intravenske medikamentne terapije. Aktuelne smernice za lečenje akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom preporučuju primarnu perkutanu koronarnu intervenciju kao metod lečenja, ukoliko je moguće da se ona sprovede u okviru 120 minuta od prvog medicinskog kontakta, s tim da vreme od početka bola nije duže od 12 sati (14). Ukoliko invazivnu reperfuzionu terapiju nije moguće sprovesti u tom vremenskom okviru, reperfuzija se vrši fibrinolizom. Ukoliko je fibrinoliza bila uspešna, pacijenta bi trebalo uputiti na ranu koronarografiju i eventualno primarnu perkutanu koronarnu intervenciju u narednih 24 h. Ukoliko fibrinoliza nije dala zadovoljavajuće rezultate, pacijenta bi trebalo uputiti na spašavajuću perkutanu koronarnu intervenciju (15). Kod pacijenata kod kojih anatomski uslovi ne dozvoljavaju izvođenje perkutane koronarne intervencije treba razmotriti hiruršku revaskularizaciju miokarda (13).

Uporedo sa revaskularizacijom primenjuje se medikamentna terapija:

1. simptomatska terapija (opioidi, po potrebi benzodiazepini, nitrati), kao i primena kiseonika kod pacijenata sa hipoksemijom (ako je SaO2 < 90% ili PaO2 < 60%)
2. antitrombocitna terapija (aspirin uz tikagrelor, prasugrel ili klopidogrel u udarnoj dozi, potom nastavak standardnih doza ovih lekova u narednih 12 meseci, kao i primena trombocitnih Gp IIb/IIIa inhibitora ukoliko je invazivna revaskularizacija neuspešna ili postoje trombotične komplikacije)
3. antikoagulantna terapija (nefrakcionisani heparin, enoksaparin ili bivalirudin)
4. ostali lekovi (beta blokatori, ACE inhibitori, visoke doze statina; kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom antagonisti aldosteronskih receptora i diuretici) (13).

AORTNA DISEKCIJA

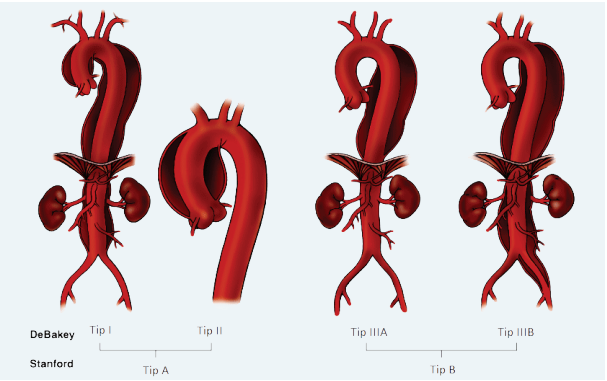
Aortna disekcija je stanje koje nastaje ili kao posledica rupture vasa vasorum i krvarenja unutar aortnog zida ili rupture intime sa prodiranjem krvi iz lumena u prostor između intime i medije. Kao posledica oba navedena patofiziološka mehanizma dolazi do raslojavanja intime i medije i posledičnog formiranja pravog i lažnog lumena, sa ili bez komunikacije. Ovo stanje je praćeno ili disrupcijom adventicije sa nastankom rupture aorte ili vraćanjem krvi u lumen kroz sekundarni rascep intime (16).

Akutna aortna disekcija je najčešći životno-ugrožavajući patološki proces koji zahvata aortu i zajedno sa intramuralnim hematomom i penetrirajućim ulkusom aorte čini **akutni aortni sindrom** (17).

Incidenca aortne disekcije je veća kod muškaraca i povećava se sa godinama starosti. Drugi značajni faktori rizika su neregulisana hipertenzija, prethodne bolesti i urođena stanja aorte (bikuspidna aortna valvula), genetski poremećaji vezivnog tkiva (Marfanov sindrom, Ehlers-Danlosov sindrom), pušenje, upotreba intravenskih narkotika, trudnoća i trauma grudnog koša (16).

U zavisnosti od smera širenja, disekcija može biti anterogradna ili retrogradna, a u zavisnosti od vremena nastanka akutna (<14 dana), subakutna (15-90 dana) i hronična (>90 dana) (18). Postoje dve prihvaćene klasifikacije aortne disekcije u zavisnosti od lokalizacije rascepa (slika 37.6):

1. Stanfordska klasifikacija, po kojoj se aortna disekcija deli na tip A (uključuje ascedentnu aortu i može se širiti u luk i descedentnu aortu) i tip B (uključuje aortu distalno od leve arterije subklavije)
2. Klasifikacija po DeBakey-ju po kojoj se aortna disekcija deli na tip I (počinje u ascedentnoj aorti, širi se u luk i često distalno od njega), tip II (disekcije koje su ograničene na ascedentnu aor-



Slika 37.6. Klasifikacija ekstenzivnosti aortne disekcije (Yuh DD, Vricella LA, Yang SC, Doty RJ. Aortic dissection. In: Sundt TM, editor. Johns Hopkins Textbook of Cardiothoracic Surgery Second edition. New York. McGraw-Hill; 2014.)

tu) i tip III (disekcije koje su ograničene na descedentnu aortu i zahvataju samo torakalnu - IIIA ili i torakalnu i abdominalnu aortu - IIIB) (17).

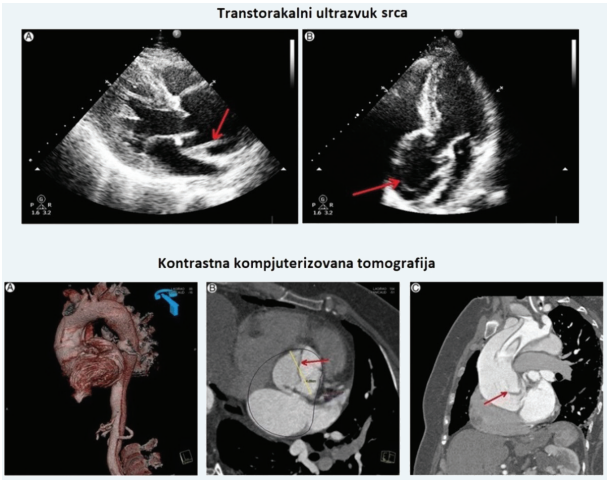
Rana i precizna dijagnostika je neophodna kod ovih pacijenata obzirom da se lečenje zasniva na lokalizaciji i ekstenzivnosti disekcije, kao i na prepoznatim komplikacijama koje mogu varirati od terminalne ishemije organa do naprasne srčane smrti.

Najčešći simptom akutne aortne disekcije je snažan bol u grudima i/ili leđima, i ređe abdomenu. Bol je po karakteru oštar, cepajući ili razdirući, i bolesnici ga često opisuju kao "ubod nožem". Tip A disekcije aorte je češće povezan sa bolom u grudima, dok se bol u leđima i abdomenu češće javlja kod tipa B disekcije (18).

Kliničkim pregledom kod ovih pacijenata može se verifikovati dijastolni regurgitacioni šum (ukoliko nastupi aortna regurgitacija), odsustvo/asimetričnost perifernih pulseva, kao i različiti pritisci na gornjim ekstremitetima. Kod tipa B disekcije abdomen je rigidan, palpatorno bolno osetljiv. Takođe, ukoliko su rascepom zahvaćene supraaortične grane može doći do moždane ishemije i nastanka ishemijskog cerebralnog insulta sa posledičnim poremećajem stanja svesti do sinkope i paralizom/plegijom ekstremiteta (18).

Komplikacije akutne disekcije aorte obuhvataju:

1. rupturu aorte sa nastankom hemoragijskog šoka
2. aortnu regurgitaciju, najčešće kao posledicu dilatacije aortnog korena ili anulusa, kao i cepanja anulusa i kuspisa
3. miokardnu ishemiju usled kompresije ili obliteracije neke od koronarnih arterija, kao i širenja disekcije u koronarno stablo
4. kongestivnu srčanu slabost (koja je najčešće udružena sa aortnom regurgitacijom i miokardnom ishemijom) i nastanak kardiogenog šoka
5. pleuralni i perikardni izliv (sa nastankom tamponade)
6. plućne komplikacije, usled kompresije pulmonalne arterije ili nastanka aortopulmonalne fistule
7. sinkopu i neurološke poremećaje (uključujući komu, moždani udar, akutnu paraplegiju/paraparezu, kao posledicu cerebralne ili spinalne ishemije ili ishemije ekstremiteta)
8. mezenteričnu ishemiju, koja se sreće kod disekcije abdominalne aorte
9. akunu bubrežnu slabost usled hipoperfuzje bubrega zbog prolongirane hipotenzije ili zahvaćenosti renalnih arterija ili usled akutne tubularne nekroze (oštećenje tubula zbog oslobađanja mioglobina usled mišićne nekroze) (18,19).



Slika 37.7. Transtorakalni ultrazvuk srca i kontrastna kompjuterizovana tomografija u dijagnostici aortne disekcije (Sobczyk D, Nycz K. Feasibility and accuracy of bedside transthoracic echocardiography in diagnosis of acute proximal aortic dissection. Cardiovasc Ultrasound. 2015 Mar 25;13:15.)

Dijagnoza aortne disekcije se, osim na anamnezi i fizikalnom pregledu, zasniva na vizualizacionim metodama. U tom smislu najčešće se koriste transtorakalni i transezofagealni ultrazvuk srca i kontrastna kompjuterizovana tomografija (slika 37.7), dok se ređe koriste magnetna rezonanca i angiografija. Prvi korak u dijagnostici je ultrazvuk srca (merenje dijametara aorte, detektovanje prisustva intimalne membrane - flapa, pravog i lažnog lumena, aortne regurgitacije, bikuspidne aortne valvule ili koarktacije aorte, kao i širenja disekcije i zahvatanja supraaortičnih grana) ili ultrazvuk abdomena (za određivanje ekstenzivnosti disekcije i zahvaćenosti bočnih grana kod disekcije abdominalne aorte). Definitivna potvrda dijagnoze se vrši kompjuterizovanom tomografijom, koja omogućava trodimenzionalnu rekonstrukciju cele aorte i preciznije određivanje zahvaćenosti njenih grana i merenje dijametara (19).

Kao dodatne metode koriste se rendgenski snimak pluća (proširenje medijastinuma i pleuralni izliv), EKG (značajan kod detekcije miokardne ishemije) i dodatne laboratorijske analize (krvna slika, kreatin kinaza, troponin T i I, D-dimer, kreatinin, transaminaze, laktat i gasne analize) (19).

Lečenje aortne disekcije kod svih bolesnika podrazumeva medikamentnu kontrolu srčane frekvence (≤ 60/minuti), arterijskog pritiska (≤ 120 mmHg.) i bola. Uz to se koriste različiti terapijski pristupi u zavisnosti od tipa disekcije:

1. kod tipa A aortne disekcije metod izbora je hirurško lečenje interpozicijom grafta, a kada postoji aortna regurgitacija korišćenjem kompozitnog grafta (operacija po Bentalu)

2. kod tipa B aortne disekcije tretman može biti isključivo medikamentni (kod nekomplikovanih slučajeva), endovaskularni (implantacija stent-grafta) ili hirurški (19).

PERIKARDITIS

Perikarditis je inflamatorni proces perikarda, sa ili bez prisustva perikardnog iziva. Prema etiologiji možemo ga podeliti na infektivni, neinfektivni i perikarditis u vezi sa hipersenzitivnošću ili autoimunošću. Prema dužini trajanja možemo ga podeliti na:

1. akutni (traje kraće od 4 do 6 nedelja)
2. kontinuirani (traje duže od 4 do 6 nedelja bez faza remisije, ali kraće od 3 meseca)
3. rekurentni (ponovna pojava simptoma i znakova perikarditisa nakon dokazanog perioda remisije koji je trajao duže od 4 do 6 nedelja)
4. hronični (traje duže od 3 meseca) (20).

Akutni perikarditis je najčešća forma perikarditisa i ujedno najčešći patološki proces perikarda, koji se javlja kod velikog broja infektivnih i neinfektivnih oboljenja. U praksi se često sreće zajedno sa miokarditisom, zbog sličnih etioloških faktora koji ih uzrokuju. Posebna forma akutnog perikarditisa je **sindrom perikardnog oštećenja**, koji se javlja nakon ležije miokarda (najčešće u formi Dresslerovog sindroma, 2-3 nedelje nakon akutnog infarkta miokarda) (22).

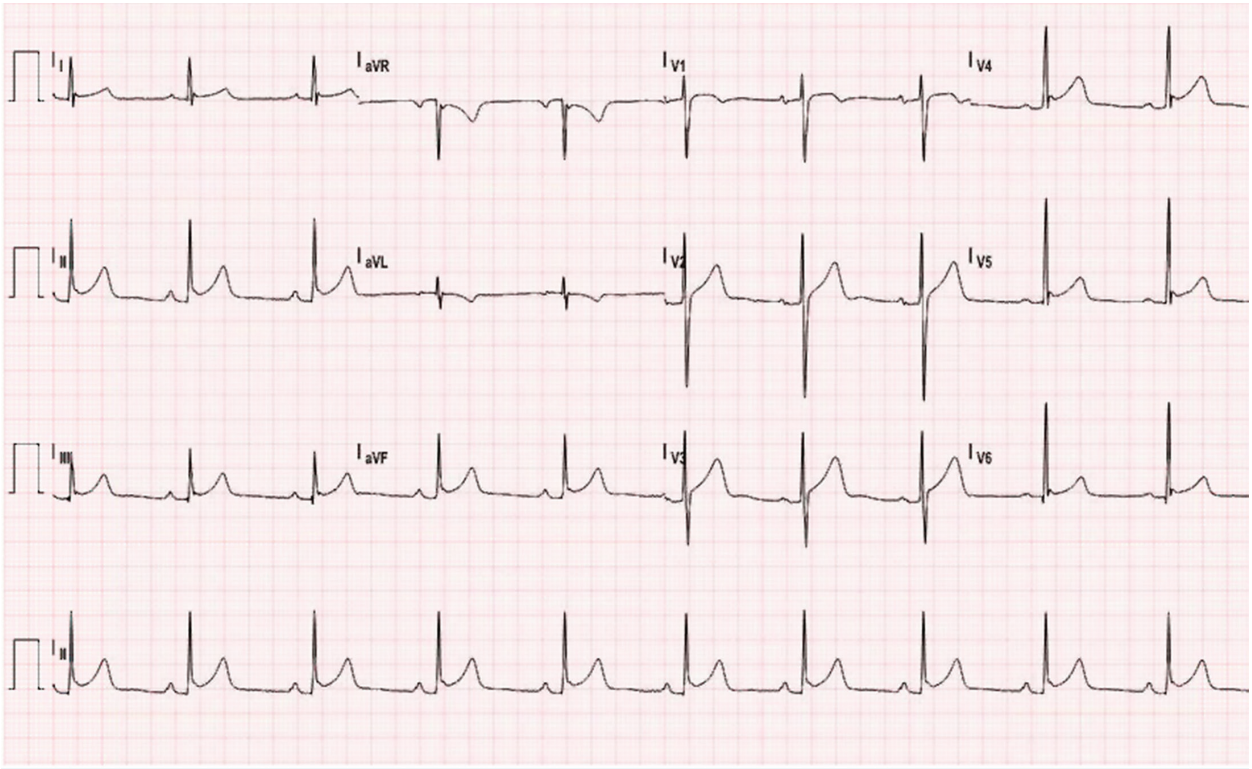
Dijagnoza akutnog perikarditisa se postavlja na osnovu nekoliko karakterističnih simptoma i znakova: bol u grudima, perikardno trenje, promene u EKG-u i prisustvo perikardnog izliva.

Bol u grudima je jak, lokalizovan retrosternalno, sa propagacijom u leđa i greben trapezijusa. Može biti oštar, probadajući (bol pleuralnog karaktera zbog prateće nflamacije pleure), koji se pojačava pri udahu i kašlju i menja sa promenama položaja tela. Bol povremeno može biti u vidu stezanja sa širenjem u ruke, kada može da imitira anginozni bol. Od njega se razlikuje po tome što se smanjuje ili prolazi pri naginjanju unapred i ustajanju iz sedećeg položaja.

Perikardno trenje je najvažniji znak akutnog perikarditisa. To je auskultatorni fenomen visoke frekvence (opisuje se kao "gaženje po suvom snegu"), registruje se uz donju levu ivicu sternuma i najbolje se čuje u ekspirijumu, kada bolesnik sedi. Neretko ima tranzitorni karakter, pa je potrebna ponavljana auskultacija bolesnika (20, 21).

EKG kod pacijenata sa perikarditisom pokazuje difuzne konkavne ST elevacije ili depresije PR segmenta (slika 37.8).

Perikardni izliv se javlja kod oko dve trećine bolesnika sa akutnim perikarditisom i uglavnom je blažeg intenziteta, ali može biti klinički značajan ukoliko nastane u kratkom vremenskom periodu, kada i mala količina izliva (oko 200 ml) može izazvati **tamponadu srca**. Na tamponadu treba posumnjati kada se jave znaci Bekovog trijasa (hipotenzi-



Slika 37.8. Promene u EKG-u kod akutnog perikarditisa.

ja, nabrekle vene vrata i tmuli srčani tonovi), kao i paradoksni puls (sniženje sistolnog pritiska u inspirijumu za više od 10 mmHg), uz pojavu dispneje, ortopneje, i oligurije do anurije (23).

Dijagnoza akutnog perikarditisa se, osim na pomenutim znacima i simptomima, temelji i na laboratorijskim analizama (krvna slika, CRP, troponin, CK), transtorakalnoj ehokardiografiji i rendgenskom snimku pluća (koji su posebno značajni kod sumnje na prisustvo značajnog izliva i preteću tamponadu).

Terapija podrazumeva upotrebu antiinflamatornih lekova (aspirin, ibuprofen, kolhicin), uz lečenje osnovnog oboljenja. U slučaju tamponade metod izbora je perikardiocenteza supksifoidnom punkcijom uz elektrokardiografski i ehokardiograski (ili fluoroskopski) monitoring (20, 21).

Literatura

1. Guyton A, Hall J. Somatic Sensations: II. Pain, Headache, and Thermal Sensations. In: Schmitt W, Gruliow R, editors. Textbook of medical physiology. Eleventh edition. Phyladelphia, Pennsylvania. Elsevier Saunders; 2005. p. 603-605.
2. Ruigómez A, Rodríguez LA, Wallander MA, Johansson S, Jones R. Chest pain in general practice: incidence, comorbidity and mortality. Fam Pract. 2006 Apr; 23(2):167-74.
3. Wächter C, Markus B, Schieffer B. Cardiac causes of chest pain. Internist (Berl). 2017 Jan; 58(1):8-21.
4. Kumar A, Cannon C. Acute Coronary Syndromes: Diagnosis and Management, Part I. Mayo Clin Proc. October 2009 ;84(10):917-938.
5. Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo JI. Ischemic Heart Disease In: Antman EM, Loscalzo J, editors. Harrison's principles of internal medicine. Nineteennth edition. New York, United States of America. The McGraw-Hill Companies; 2015. p. 1578-1592.
6. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. European Heart Journal (2013) 34, 2949–3003.
7. Diamond GA.Aclinically relevant classification of chest discomfort. JAmColl Cardiol 1983;1:574–575.
8. Lanza GA, Sestito A, Sgueglia GA, Infusino F, Manolfi M, Crea F, Maseri A. Current clinical features, diagnostic assessment and prognostic determinants of patients with variant angina. Int J Cardiol 2007;118:41–47.
9. Hoffmann U, Ferencik M, Udelson JE, Pricard MH, Truong QA, Patel MR et al. Prognostic Value of Noninvasive Cardiovascular Testing in Patients with Stable Chest Pain: Insights from the PROMISE trial (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). Circulation 2017 Jun 13; 135(54): 2320-2332.
10. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA. for the ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018), European Heart Journal 2018; 40(3): 237–269.
11. Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo JI. Ischemic Heart Disease In: Antman EM, Loscalzo J, editors. Harrison's principles of internal medicine. Nineteennth edition. New York, United States of America. The McGraw-Hill Companies; 2015. p. 1593-1598.
12. Steg G, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger M et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. European Heart Journal (2012) 33, 2569–2619.
13. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis G, CaseyJr DE, Ganiats TG, HolmerJr DR et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014;130:e344–e426.
14. Schomig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F et al. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. JAMA 2005;293: 2865–2872.
15. Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, Kirtane AJ, Ullman E, Dejam A et al. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. Circulation 2011;124:2512–2521.
16. Silaschi M, Byrne J, Wendler O. Aortic dissection: medical, interventional and surgical management. Heart. 2017 Jan 1;103(1):78-87.
17. Yuh DD, Vricella LA, Yang SC, Doty RJ. Aortic dissection. In: Sundt TM, editor. Johns Hopkins Textbook of Cardiothoracic Surgery Second edition. New York. McGraw-Hill; 2014.
18. Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo JI. Diseases of the Aorta. In: Creager M, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. Nineteennth edition. New York, United States of America. The McGraw-Hill Companies; 2015. P. 1637-1642.
19. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Di Bartolomeo R, Eggebrecht R et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. European Heart Journal (2014) 35, 2873–2926.
20. Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo JI. Pericardial Disease. In: Braunwald E, editor. Harrison's principles of internal medicine. Nineteennth edition. New York, United States of America. The McGraw-Hill Companies; 2015. P. 1571-1576..
21. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Baro´ n-Esquivias G, Bogaert J et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. European Heart Journal (2015) 36, 2921–2964.
22. Foris LA, Khaddour K. Dressler Syndrome. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan.
23. Sternbach G. Claude Beck: cardiac compression triads. J Emerg Med. 1988 Sep-Oct;6(5):417-9.

38. POGLAVLJE

ISHEMIJSKI BOL

Đorđe Radak, Nenad Đukić, Mihailo Nešković, Igor Atanasijević

Bol je ključna karakteristika ishemijske bolesti, sa velikim uticajem na kvalitet života. Složeni spektar mehanizama generiše bol u pacijenata sa okluzivnom bolešću perifernih arterija, putem nociceptivnih, inflamatornih i neuropatskih mehanizama.
Pacijenti često osećaju bol i imaju visok rizik od od pojave hroničnog bola koji je uvek kompleksan, pri čemu bolesnici često imaju višestruke komorbiditete, čime je adekvatan terapijski pristup otežan.
Multidisciplinarno upravljanje bolešću je važno u cilju maksimalne relaksacije od bola, te povratka normalne funkcije i kvaliteta života ove grupe pacijenata. Dalje, potrebno je bolje razumevanje progresije bola iz akutnog u hronični i kako to sprečiti, te naposletku kako najbolje upravljati sindromima hroničnog bola kod periferne ishemijske bolesti.

Uvod

Ishemijska bolest se odnosi na složen i raznovrstan asortiman oboljenja koja uključuju arterijska oboljenja (periferna arterijska bolest, karotidna bolest, bubrežna arterijska bolest, bolest visceralnih arterija), Birgerovu bolest i Rejnoov fenomen. (1)

Bol je ključna karakteristika ishemijske bolesti, sa velikim uticajem na kvalitet života. Postojeći hronični bol i multipli komorbiditeti, kao što su poremećaj funkcije bubrega, gojaznost, dijabetes melitus, kognitivno oštećenje i ishemijska bolest srca, često komplikuju terapijski pristup ovakvim pacijentima. Lečenje mnogih vaskularnih bolesnika je okarakterisano rekurentnim hospitalizacijama i višestrukim operativnim zahvatima. Nekontrolisani bol, akutni ili hronični, rezultira patofiziološkim promenama, uključujući povećanje stresnog odgovora i aktivaciju autonomnog sistema, koji može biti posebno štetan kod ovakvih pacijenata. (2-8)

Mehanizmi uključeni u prezentaciju bola u ovakvih bolesnika su višestruki i nepotpuno razjašnjeni. Ipak, poznavanje ovih procesa je važno za efikasno i ciljano upravljanje bolešću, uključujući i multimodalni pristup analgeziji. Iako je angina pectoris povezana sa najvećim stopama morbiditeta i mortaliteta, u svrhu ovog pregleda, bol će se razmatrati u kontekstu pacijenata sa perifernom ishemijskom bolešću. (9-12)

Ishemijski bol

Složeni spektar mehanizama generiše bol u pacijenata sa vaskularnim oboljenjem, putem nociceptivnih, inflamatornih i neuropatskih mehanizama. Prepoznavanje prevladavajućeg patofiziološkog procesa koji dovodi do bolova kod bolesnika sa određenim vaskularnim oboljenjem je od suštinskog značaja za uspešno upravljanje bolešću, imajući u vidu da različiti mehanizmi utiču na specifičan pristup izboru analgetika. (13)

Nociceptivni bol

Nociceptivni bol se javlja nakon termičke, hemijske ili mehaničke stimulacije perifernih nociceptora na nemijelinizovanim C vlaknima ili malim, mijelinizovanim Aδ vlaknima, što predstavlja fiziološki odgovor na oštećenje neneuronskog tkiva i odražava normalno adaptivno funkcionisanje somatosenzornog nervnog sistema. Obično je reverzibilan tip bola koji se smanjuje kada se stimulus ukloni. Periferni receptori (jonski kanali i G-protein vezani receptori) koji se nalaze na Aδ i C vlakama, uključeni su u generisanje nociceptivnog bola. Oni uključuju jonske kanale senzitivne na acidne transmitere, reaktivne na kalcijum i familiju kanala tranzitornog receptorskog potencijala. Acidno senzitivni jonski kanali su važni u početnom odgovoru na bolove, ali su takođe ključni u konverziji u stanje hroničnog bola, te stoga mogu poslužiti kao meta za razvoj novih analgetika. (14-17)

Nociceptivni bol je ključna komponenta intermitentnih klaudikacija (bol i grčevi nakon ponavljane akcije mišića ili vežbanja), aneurizmatske bolesti, oboljenja venskog sistema, kao i lokalnog bolnog odgovora nakon hirurške intervencije. (1,14,18)

Inflamatorni bol

Ova vrsta bola predstavlja odgovor somatosenzornog nervnog sistema na oštećenje tkiva i inflamaciju. Na periferiji, povećano prisustvo inflamatornih medijatora, kao što su citokini (*tumor necrosis factor*

α, bradikinini, prostaglandini, interleukini IL-1β, IL-6) i proinflamatorni hemokini, senzibilišu lokalne nociceptore i snižavaju prag odgovora (periferna senzibilizacija). Ova povećana reaktivnost rezultira potencijalnom stimulacijom puteva bola i preteranim odgovorom na štetne stimuluse. (1,15,19)

Bol moduliran inflamatornim odgovorom podrazumeva aktivaciju brojnih receptora i jonskih kanala, uz interakcije između perifernih ćelija imunog sistema, promene u lokalnom protoku krvi i promene hemijske i električne aktivnosti perifernih neurona. (1)

Sama generacija bola je brza (pojavljuje se za nekoliko minuta) i predstavlja gotovo neizbežnu posledicu operacije i traume tkiva, ali se takođe javlja i kod venskog bola i hroničnog regionalnog bolnog sinroma. Maladaptivni odgovori, uključujući neadekvatnu postinflamatornu reakciju tkiva, vrlo verovatno predstavljaju centralni događaj u konverziji akutnog u hronični bol. (20)

Neuropatski bol

Bol nastao usled lezije ili oboljenja somatosenzornog nervnog sistema naziva se neuropatskim. Lezija može da se javlja na molekularnom, ćelijskom ili tkivnom nivou i utiče na funkciju i strukturu somatosenzornog nervnog sistema. Postoje karakteristične promene u neuropatskom tipu bola, koje uključuju izmene u jonskim kanalima, G-proteinskim receptorima, neurotransmiterima i centralnoj aktivaciji bola. Rezultat je kombinacija senzornog gubitka i povećane reakcije na kako štetne, tako i bezazlene stimuluse. Pozitivni fenomeni, kao što su alodonija (bol nakon uobičajeno bezbolnih stimulusa), hiperalgezija (pojačani bol nakon bolnih stimulusa) i hiperpatija (eruptivni bol koji se proteže izvan trajanja stimulusa) su uobičajene kliničke karakteristike neuropatskih bolova. (15,19,21-24)

Konkretno, neuropatski bol je ključna komponenta kritične ishemije udova, povezanog ishemijskog bola i upornog postoperativnog bola. Takođe, kod pacijenata sa vaskularnim poremećajima, neuropatski mehanizmi mogu biti prisutni u prezentaciji fantomskog bola, bola u postamputacionom patrljku, hroničnog bola, regionalnog bola i *thoracic outlet* sindroma. (14,25)

Uključivanje autonomnog nervnog sistema u neuropatske bolove

U normalnim uslovima, između simpatičnog nervnog sistema i primarnih senzornih neurona ne postoji komunikacija. Tokom konverzije u hronični bol, dva sistema mogu postati povezana u procesu koji se zove simpatičko-aferentno vezivanje. Mehanizmi za koje se misli da igraju ulogu u simpatičnom povezivanju uključuju ekspresiju adrenergičnih receptora na aferentnim nociceptivnim neuronima, stimulaciju simpatičkih aksona u ganglijama dorzalnog korena i povećano prisustvo lokalnih inflamatornih medijatora (npr. interleukin-8), što ukupno rezultira simpatički indukovanom lokalnom vazokonstrikcijom koja uzrokuje aktivaciju nociceptora i senzibilizaciju. (26-29)

Simpatičko-aferentna povezanost može izazvati centralnu senzibilizaciju, što predstavlja pojačan odgovor nociceptivnih neurona u mozgu i kičmenoj moždini na uobičajeno neagitirajuće aferentne stimuluse. Promene u simpatičnom nervnom sistemu su karakteristične u prezentaciji sindroma kompleksnog regionalnog bola, ali i fantomskog bola, sa jasnim promenama u reaktivnosti krvnih sudova. (15,26,30)

Hronična ishemija ekstremiteta

Periferna okluzivna arterijska bolest (POAB) se karakteriše progresivnom redukcijom lumena krvnog suda, što vremenom dovodi do potpune opstrukcije toka krvi. (31,32) Pored morfoloških promena, patofiziološki mehanizmi koji leže u osnovi bolesti uzrokuju endotelnu disfunkciju sa posledičnim smanjenjem produkcije azot monoksida, uz potenciranje vazokonstriktivnih efekata kateholamina. (33-35)

Hronična ishemija ekstremiteta se može manifestovati intermitentnim klaudikacijama, bolom u miru ili gangrenom, u zavisnosti od opsežnosti aterosklerotskih lezija i dužine trajanja ishemijske bolesti. (36,37) Intermitentne klaudikacije predstavljaju tipičnu kliničku sliku pacijenta sa POAB i karakterišu se mišićnim bolom prilikom hoda, najčešće u potkolenicama, koji prolazi na odmor. Ipak, u svakodnevnoj kliničkoj praksi pacijenti sa POAB češće navode zamor, osećaj peckanja ili žarenja, pre nego klaudikacione tegobe. Ovakva klinička slika može dovesti do postavljanja pogrešne dijagnoze, te pacijenti mogu dugo ostati neprepoznati i neadekvatno lečeni. (38-40)

Klasifikacija ishemije ekstremiteta po Fontenu

Stadijum I - Asimptomatski / nespecifične tegobe

Stadijum II - Intermitentne klaudikacije

IIa > 200 metara hoda

IIb < 200 metara hoda

Stadijum III - Bol u miru

Stadijum IV - Ishemijski ulkus / gangrena

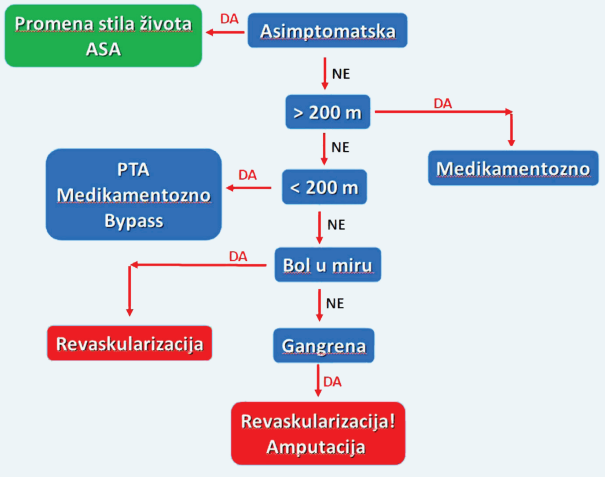
Ipak, kritična ishemija ekstremiteta, manifestovana bolom u miru ili gangrenom, neretko može biti prvi simptom POAB. Bol u miru se definiše kao per-

zistirajući bol u distalnim delovima ekstremiteta koji se pojačava pri podizanju ili smanjuje pri spuštanju ekstremiteta i često je praćen kliničkim znakovima ishemije ekstremiteta (odsustvo pulsa proksimalno od mesta bola, hladnoća i bledilo ekstremiteta, oštećenje dorzalne fleksije stopala – lezija funkcije peronealnog živca). Gangrena predstavlja terminalni stadijum POAB i karakteriše se ireverzibilnim ishemijskim promenama zahvaćenog dela ekstremiteta. (slika 38.1) U oba slučaja, revaskularizacija je neodložna u cilju spasavanja ekstremiteta, ili pak ablativno hirurško lečenje iz vitalnih indikacija. (36,37,41)

POAB je okarakterisana i stvaranjem kolateralne cirkulacije, kroz proces angiogeneze i arteriogeneze, čime se može zaustaviti i čak preokrenuti gorepomenuta kaskada ishemijskih promena, što dovodi do oporavka normalne funkcije tkiva. (42) Angiogeneza predstavlja process formiranja nove kapilarne mreže iz već postojećeg vaskularnog korita, kao odgovor na dugotrajnu ishemiju. Naime, ishemično tkivo sekretuje brojne faktore rasta (FGF, VEGF, HIF), koji stimulišu proliferaciju i lateralnu migraciju kapilarnih endotelijalnih ćelija. (43,44)

Dodatno, s obzirom da je process angiogeneze najčešće nedovoljan kako bi se postigla odgovarajuća perfuzija ekstremiteta, nastupa process arteriogeneze u kome doalzi do dilatacije arteriola, koje inače nemaju značajnu ulogu u perfuziji ekstremiteta u zdravih osoba. (45,46) Porast gradijenta arterijskog

Slika 38.1. Gangrena prstiju uz ishemijski rubor i znake limfangitisa



Shema 38.1. Algoritam za terapijski pristup pacijentima sa POAB u odnosu na stepen sihemije

pritiska između magistralnih arterija i mikrocirkulacije, kroz odgovor zida krvnog suda dovode do uvećanja dijametra arteriola za čak 20-50 puta. (47,48) U uslovima kada ova dva procesa nadvladaju primarni ishemijski process, bol se tokom vremena ublažava ili potpuno nestaje. Ova dva mehanizma predstavljaju predmet i cilj istraživanja mnogih eksperimentalnih studija, dok se klinička afirmacija tek očekuje. (44,49)

Ekspanzija i sve šira dostupnost endovaskularnog lečenja POAB nameće se kao primarni modalitet lečenja ovakvih pacijenata, pre svega zbog minimalno invazivnog pristupa i boljih kratkoročnih rezultata u odnosu na otvoreni hirurški pristup. (50-52) (shema 38.1) Ipak, iako nekoliko prospektivnih, randomizovanih, multicentričnih studija traga za podacima neophodnim za definisanje protokola i smernica u svakodnevnoj praksi, jasni klinički vodiči i dalje nedostaju. U predstojećim istraživanjima postoji mnogo izazova, a saradnja između stručnih centara je neophodna kako bi se obezbedili visokokvalitetni dokazi koji su hitno potrebni. (53-55)

Akutna ishemija ekstremiteta

Akutna ishemija ekstremiteta može biti uzrokovana traumom ili tromboembolijskom događajem, na bazi aterokslerotski izmenjene arterije ili u uslovima hiperkoagulabilnih stanja.

Znaci akutne ishemije ekstremiteta

- Bol
- Bledilo
- Hladnoća
- Odsustvo pulsa
- Parestezije
- Paraliza

Akutna ishemija je reverzibilna u prvih 4-6 časova. Ukoliko se ne pristupi urgentnoj revaskularizaciji, ireverzibilna ishemija vodi u nekrozu tkiva i sistemsku intoksikaciju. U tom slučaju, indikovana je amputacija ekstremiteta iz vitalnih indikacija. S druge strane, nakon revaskularizacije postoji rizik od reperfuzionog sindroma u ranom postoperativnom periodu.

Dobro prepoznati molekularni mehanizmi vode u perfuzioni i nutritivni dizbalans zahvaćenog ekstremiteta, što rezultira lokalnim edemom, te autofagijom, apoptozom i nekrozom tkiva, uz oslobađanje štetnih produkata metabolizma u sistemsku cirkulaciju. (56-60) Posledična sistemska acidoza, hiperkalemija i mioglobinemija dovode do teških aritmija i akutne bubrežne insuficijencije. U takvih pacijenata, invazivan monitoring u neposrednom postoperativnom periodu je obavezan. (61,62)

Zaključak

Pacijenti sa vaskularnim oboljenjima često osećaju bol i imaju visok rizik od od pojave hroničnog bola. U akutnom okruženju preporučuje se urgentna revaskularizacija, u cilju spašavanja ekstremiteta, uz preventivne analgetičke metode gde je to moguće. Hronični bol u vaskularnih pacijenata je uvek kompleksan, pri čemu bolesnici često imaju višestruke komorbiditete, čime je adekvatan terapijski pristup otežan. Potrebno je dodatno istraživanje patogeneze i terapije bola uz multidisciplinarno upravljanje bolešću u cilju maksimalne relaksacije od bola, te povratka normalne funkcije i kvaliteta života ove grupe pacijenata.

Pre svega, u studije vaskularnih centara o rezultatima revaskularizacije treba uvesti parametre za merenje akutnog i hroničnog ishemijskog bola; dalje, potrebno je bolje razumevanje progresije bola iz akutnog u hronični i kako to sprečiti, te naposletku kako najbolje upravljati sindromima hroničnog bola kod periferne ishemijske bolesti. U predstojećim istraživanjima postoji mnogo izazova, a saradnja između stručnih centara je neophodna kako bi se obezbedili visokokvalitetni dokazi koji su hitno potrebni.

Literatura

1. Seretny M, Colvin LA. Pain management in patients with vascular disease. Br J Anaesth. 2016;117(2):ii95-ii106.
2. Bosma J, Vahl A, Wisselink W. Systematic review on healthrelated quality of life after revascularization and primary amputation in patients with critical limb ischemia. Ann Vasc Surg 2013; 27: 1105–14
3. Reid KJ, Harker J, Bala MM, et al. Epidemiology of chronic non-cancer pain in Europe: narrative review of prevalence, pain treatments and pain impact. Curr Med Res Opin 2011; 27: 449–62
4. Doth AH, Hansson PT, Jensen MP, Taylor RS. The burden of neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of health utilities. Pain 2010; 149: 338–44
5. Kuo IY, Howitt L, Sandow SL, McFarlane A, Hansen PB, Hill CE. Role of T-type channels in vasomotor function: team player or chameleon? Pflugers Arch 2014; 466: 767–79
6. Ansari D, Gianotti L, Schroder J, Andersson R. Fast-track surgery: procedure-specific aspects and future direction. Langenbecks Arch Surg 2013; 398: 29–37
7. O'Sullivan SE, Kendall PJ, Kendall DA. Endocannabinoids and the cardiovascular response to stress. J Psychopharmacol 2012; 26: 71–82
8. Jiang LH, Gamper N, Beech DJ. Properties and therapeutic potential of transient receptor potential channels with putative roles in adversity: focus on TRPC5, TRPM2 and TRPA1. Curr Drug Targets 2011; 12: 724–36
9. Bouman E, Dortangs E, Buhre W, Gramke HF. Current techniques and strategies for anesthesia in patients undergoing peripheral bypass surgery. J Cardiovasc Surg 2014; 55: 207–16
10. Ramaswamy S, Wilson JA, Colvin LA. Non-opioid-based adjuvant analgesia in perioperative care. Contin Educ Anaesth Crit Care Pain Med 2013; 13: 152–7
11. McDougall JJ. Peripheral analgesia: hitting pain where it hurts. Biochim Biophys Acta 2011; 1812: 459–67
12. Schug SA, Saunders D, Kurowski I, Paech MJ. Neuraxial drug administration: a review of treatment options for anaesthesia and analgesia. CNS Drugs 2006; 20: 917–33
13. Smith BH, Macfarlane GJ, Torrance N. Epidemiology of chronic pain, from the laboratory to the bus stop: time to add understanding of biological mechanisms to the study of risk factors in population-based research? Pain 2007; 127: 5–10
14. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. Lancet 2006; 367: 1618–25
15. IASP. International Association for the Study of Pain Taxonomy. 2011. Available from http://www.iasp-pain.org/ Taxonomy (accessed 31 December 2014)
16. Leffler A, Monter B, Koltzenburg M. The role of the capsaicin receptor TRPV1 and acid-sensing ion channels (ASICS) in proton sensitivity of subpopulations of primary nociceptive neurons in rats and mice. Neuroscience 2006; 139: 699–709
17. Xu T-L, Duan B. Calcium-permeable acid-sensing ion channel in nociceptive plasticity: a new target for pain control. Prog Neurobiol 2009; 87: 171–80
18. Ruger LJ, Irnich D, Abahji TN, Crispin A, Hoffmann U, Lang PM. Characteristics of chronic ischemic pain in patients with peripheral arterial disease. Pain 2008; 139: 201–8
19. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. Annu Rev Neurosci 2009; 32: 1–32
20. Woolf CJ. Central sensitization: uncovering the relation between pain and plasticity. Anesthesiology 2007; 106: 864–7
21. von Hehn CA, Baron R, Woolf CJ. Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. Neuron 2012; 73: 638–52
22. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. Lancet Neurol 2010; 9: 807–19
23. Honore P, Rogers SD, Schwei MJ, et al. Murine models of inflammatory, neuropathic and cancer pain each generates a unique set of neurochemical changes in the spinal cord and sensory neurons. Neuroscience 2000; 98: 585–98
24. Sytze Van DP, Cotter MA, Bravenboer B, Cameron NE. Pathogenesis of diabetic neuropathy: focus on neurovascular mechanisms. Eur J Pharmacol 2013; 719: 180–6
25. Grone E, Uceyler N, Abahji T, et al. Reduced intraepidermal nerve fiber density in patients with chronic ischemic pain in peripheral arterial disease. Pain 2014; 155: 1784–92

26. Flor H, Nikolajsen L, Staehelin Jensen T. Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? Nat Rev Neurosci 2006; 7: 873–81
27. McLachlan EM, Jänig W, Devor M, Michaelis M. Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. Nature 1993; 363: 543–6
28. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve—an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. Pharmacol Rev 2000; 52: 595–638
29. Baron R, Schattschneider J. Chapter 25 The autonomic nervous system and pain. Handb Clin Neurol 2006; 81: 363–82
30. Jänig W, Baron R. Complex regional pain syndrome: mystery explained? Lancet Neurol 2003; 2: 687–97
31. Hopkins PN. Molecular biology of atherosclerosis. Physiol Rev. 2013;93(3):1317-542.
32. Weinberg I, Jaff MR. Nonatherosclerotic arterial disorders of the lower extremities. Circulation. 2012;126(2):213-22.
33. Meredith IT, Currie KE, Anderson TJ. Postischemic vasodilation in human forearm is dependent on endothelium-derived nitric oxide. Am J Physiol. 1996;270(4 Pt 2):H1435-40.
34. Gokce N, Vita JA, Bader DS, et al. Effect of exercise on upper and lower extremity endothelial function in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol. 2002;90(2):124-7.
35. Kiani S, Aasen JG, Holbrook M, et al. Peripheral artery disese is associated with severe impairment of vascular function. Vasc Med. 2013;18:72-8.
36. Fontaine R, Kim M, Kieny R. Surgical treatment of peripheral circulation disorders [in German]. Helv Chir Acta. 1954;21(5-6):499-533.
37. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. J Vasc Surg. 1997;26(3):517-38.
38. Collins TC, Petersen NJ, Suarez-Almazor M, et al. The prevalence of peripheral arterial disease in a racially diverse population. Arch Intern Med. 2003;163(12):1469-74.
39. Wang JC, Criqui MH, Denenberg JO, et al. Exertional leg pain in patients with and witout peripheral arterial disease. Circulation. 2005;112(22):3501-8.
40. Schorr EN, Treat-Jacobson D. Methods of symptom evaluation and their impact on peripheral artery disease (PAD) symptom prevalence: A review. Vasc Med. 2013;18(2):95-111.
41. Matzke S, Lepantalo M. Claudication does not always precede critical leg ischemia. Vasc Med. 2001;6(2):77-80.
42. Simon F, Oberhuber A, Floros N, et al. Pathophysiology of chronic limb ischemia. Gefasschirurgie. 2018;23(Suppl 1):13-18.
43. Dragneva G, Korpisalo P, Yia-Herttualla S. Promoting blood vessel growth in ischemic diseases: challenges in translating preclinical potential into clinical success. Dis Model Mech. 2013;6(2):312-22.
44. Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical application of angiogenesis. Nature. 2011;473(7347):298-307.
45. Scholz D, Cai WJ, Schaper W. Arteriogenesis, a new concept of vascular adaptation in occlusive disease. Angiogenesis. 2001;4(4):247-57.
46. Schaper W. Collateral circulation: past and present. Basic Res Cadiol. 2009;104(1):5-21.
47. Scholz D, Ito W, Fleming I, et al. Ultrastructure and molecular histology of rabbit hind-limb collateral artery growth (arteriogenesis). Virchows Arch. 2000;436(3):257-70.
48. Schapper W, De Brabander M, Lewi P. DNA synthesis and mitoses in coronary collateral vessels of the dog. Circ Res. 1971;28(6):671-9.
49. Ko SH, Bandyk DF. Therapeutic angiogenesis for critical limb ischemia. Semin Vasc Surg. 2014;27(1):23-31.
50. Indes JE, Mandawat A, Tuggle CT, et al. Endovascular procedures for aorto-iliac occlusive disease are associated with superior short-term clinical and economic outcomes compared with open surgery in the inpatient population. J Vasc Surg. 2010;52(5):1173-9.
51. Kudagi VS, White CJ. Endovascular stents: a review of their use in peripheral arterial disease. Am J Cardiovasc Drugs. 2013;13(3):199-212.
52. Jones WS, Dolor RJ, Hasselblad V, et al. Comparative effectiveness of endovascular and surgical revascularization for patients with peripheral artery disease and critical limb ischemia: systematic review of revascularization in critical limb ischemia. Am Heart J. 2014;167(4):489-98.
53. Peripheral arterialis disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guidelines adherence. Eur Heart J. 2015;36(15):932-8.
54. Adams GL, Mustapha J, Gray W. The LIBERTY study: Design of a prospective, observational, multicenter trial to evaluate the acute and long-term clinical and economic outcomes of real-world endovascular device interventions in treating peripheral artery disease. Am Heart J. 2016;174:14-21.
55. Menard MT, Farber A. The BEST-CLI trial: a multidisciplinary effort to assess whether surgical of endovascular therapy is better for patients with critical limb ischemia. Semin Vasc Surg. 2014;27(1):82-4.
56. Baines CP. The mitochondrial permeability transition pore and ischemia-reperfustion injury. Basic Res Cardiol. 2009;104(2):181-8.
57. Kvietys PR, Granger DN. Role of oxygen and nitrogen species in the vascular responses to inflammation. Free Radic Biol Med. 2012;52(3):556-92.
58. Minamino T, Komuro I, Kitakaze M. Endoplasmatic reticulum stress as a therapeutic targer in cardiovascular disease. Circ Res. 2010;107(9):1071-82.
59. Gute DC, Ishida T, Yarimizu K, et al. Inflammatory responses to ischemia and reperfustion in skeletal muscle. Mol Cell Biochem. 1998;179(1-2):169-87.
60. Baines CP. How and when do myocytes die during ischemia and reperfusion: the late phase. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2011;16(3-4):239-43.
61. Carden DL, Granged DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfustion injury. J Pathol. 2000;190(3):255-66.
62. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, et al. Cell biology of ischemia/reperfustion injury. Int Rev Cell Mol Biol. 2012;298:229-317.

39. POGLAVLJE

VENSKI BOL

Đorđe Radak, Nenad Đukić, Mihailo Nešković, Igor Atanasijević

Hronična venska bolest (HVB) predstavlja rezultat nekompetentnosti venskih zlistaka, uz posledično povećanje venskog pritiska i pojavu proširenih površnih vena. Bol kao prateći simptom u značajnoj meri utiče na kvalitet života pojedinaca i najčešće predstavlja glavni razlog bolesnika da potraže medicinsku pomoć.
Teorije o nastanku venskog bola su višestruke, od mišljenja da bol nastaje nakon čisto mehaničke stimulacije nociceptivnih vlakana, pa sve do savremenih teorija o ulozi lokalnog inflamatornog sindoma u generisanju bola. S obzirom na potencijalno fatalne komplikacije nelečene HVB, definitivno interventno zbrinjavanje ovih pacijenata je neophodno. Neophodno je multidisciplinarno upravljanje bolešću u smislu relaksacije od bola, te povratka normalne funkcije i kvaliteta života ove grupe pacijenata.

Uvod

Varikozne vene nastaju kao posledica nekompetentnosti venskih zalistaka u dubokim, površnim i perforantnim venama. Ova insuficijencija dovodi do refluksa krvi što dalje rezultira povećanjim venskog pritiska i posledičnom pojavom proširenih vena donjih ekstremiteta. (1)

S obzirom na visoku incidenciju u opštoj populaciji i zdravstveno i socio-ekonomsko opterećenje koje bolest proširenih vena sa sobom nosi, pogrešno je shvatanje da varikozne vene predstavljaju primarno estetski problem, te da se kao takav smatraju medicinski nevažnim i imaju nizak terapijski prioritet. Činjenica je, međutim, da bol, oticanje, otvorene ulceracije i drugi morbiditeti u značajnoj meri utiču na kvalitet života pojedinca. (2-4)

Dodatno, pacijenti sa proširenim venama imaju povišen nivo proinflamatornih i protrombinskih markera, što za sobom povlači rizik od ozbiljnih, životno ugoražavajućih stanja, kao što su duboka venska tromboza (DVT) i plućna embolija (PE). Shodno tome, poznavanje karakteristika i rano prepoznavanje venskog bola je od presudnog značaja za pravovremeno lečenje ove grupe pacijenata. (4)

Mehanizmi nastanka bola

Vene su inervisane senzornim nervnim vlaknima, koja potiču iz dorzalnih ganglija kičmene moždine. Pojedina nervna vlakna imaju ishodište u samom venskom zidu, između endotelnih i glatkih mišićnih ćelija, dok su druga vlakna prisutna i perivenski, gde su u bliskom kontaktu sa mikrocirkulacijom. (5)

Ranije se smatralo da je samo prisustvo proširenja venskog zida dovoljno za nastanak bolnih senzacija. Međutim, eksperimenti u kojima je izvođena balon dilatacija venskih segmenata pokazali su da je za nastanak bola potrebno da se vena proširi tri puta više od svog normalnog dijametra. To ne odgovara realnim uslovima, s obzirom na činjenicu da se bol javlja i u ranijim stadijumima, što dalje implicira da proširenje venskog zida svakako nije jedini faktor u nastanku bola. (6,7)

Savremenije teorije o poreklu venskog bola bazirane su na lokalnim zapaljenskim procesima. Perzistirajuća venska hipertenzija ključna je u razvoju lokalne inflamatorne reakcije. Pod uticajem povišenog pritiska i izmenjenog toka krvi, dolazi do poremećaja funkcije i aktivacije endotelnih ćelija, najpre u smislu ekspresije molekula koji omogućavaju povećanu adherentnost cirkulišućih leukocita. To postepeno dovodi do razvoja zapaljenske reakcije, posredovane citokinima i oslobođenim lokalnim medijatorima zapaljenja, kao što su bradikinin, PAF *(platelet-activating factor)*, prostaglandin E2 i leukotrijen B4. PAF stimuliše lokalno oslobađanje histamina i serotonina, što dalje povećava adherentnost leukocita na venski endotel i dodatno pojačava zapaljensku reakciju. Većina oslobođenih medijatora zapaljenja, od kojih je bradikinin posebno značajan, mogu stimulisati nocioceptore u venskom zidu i perivenskom prostoru i time direktno provocirati bolne senzacije. (8-12)

Studije više autora ukazuju na značaj inflamacije u nastanku i napredovanju simptoma hronične venske bolesti (HVB). Naime, značajno viši nivo endotelnih adhezionih molekula u plazmi zabeležen je u ispitanika koji su provodili više vremena stojeći, u poređenju sa ispitanicima iz kontrolne grupe. Takođe, postoji i pozitivna korelacija između ekspresije određenih citokina i hemodinamskih pro-

mena u različitim stadijumima HVB. Pojedini autori su čak ukazali na potencijalnu ulogu pojedinih citokina, kao što su EGF *(endothelial growth factor)* i PDGF *(platelet derived growth factor)* kao biomarkera progresije bolesti i procene mogućnosti pojave recidiva nakon hirurške intervencije. (8,9,13)

Klinička prezentacija hronične venske bolesti

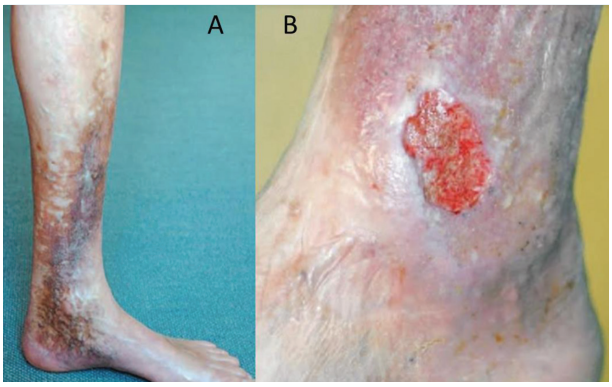
HVB je manifestovana nizom različitih znakova, zavisno od stadijuma bolesti, od kojih je prisustvo varikoznih vena tipičan znak. (slika 39.1) U pogledu simptoma, bolesnici se žale na osećaj umornih nogu, oticanje nogu nakon stajanja, iritaciju kože, grčeve u mišićima, dok bol predstavlja simptom koji najviše remeti kvalitet života. Bol je takođe i glavni razlog bolesnika da potraže medicinsku pomoć. (14,15)

Prilikom procene bola, neophodno je najpre anamnestički i kliničkim pregledom isključiti stanja sa simptomima sličnim onim kod HVB. Tu najčešće spadaju periferna arterijska bolest, artroza kuka ili kolena i diskus hernija. Venski bol karakterističan je po tome što se intenzivira prilikom stajanja ili sedenja, kada su noge u spuštenom položaju, dok se elevacijom nogu, hodanjem, odnosno svim radnjama koje smanjuju venski pritisak, bol se ublažava. Intenzitet bola najlakše je proceniti i pratiti uz pomoć vizuelno-analogne skale, kao i ispitivanjem o učestalosti i tipu korišćenih analgetika. Uobičajena lokalizacija bola je u nivou potkolenica, gde je i najčešće prisustvo variksa, a pojava bola izvan ove regije obično ukazuje na prisustvo refluksa u velikoj safenskoj veni ili dubokim venama, odnosno,

Slika 39.1. Izražene varikozne vene

na progresiju bolesti. Uopšte, povećanje intenziteta bola upućuje na progresiju bolesti, i potrebu za daljom dijagnostikom i eventualnom promenom u načinu lečenja. (16-20)

Kliničkim pregledom određuje se stadijum HVB prema CEAP klasifikaciji. (tabela 39. 1) Svaki od kliničkih stadijuma CEAP sistema, karakterisan je prisustvom ili odsustvom simptoma. (slika 39.2) Očekivano je da u težim kliničkim stadijumima, intenzitet bola bude veći. Međutim, pokazano je da to nije uvak slučaj. Pojedini bolesnici u ranijim stadijumima prijavljuju značajno veći intenzitet bola od onih u kasnijim stadijuma. Jedno od objašnjenja ove pojave jeste da je različita dužina trajanja istog procesa potrebna za pojavu bolnih senzacija i patološkog remodelovanja venskih sudova.(16-18, 21,22)



Slika 39.2. Uznapredovala venska bolest; A – hipostatske kožne promene, B – nezalečen venski ulkus

Bol bi tako bio kratkoročna posledica venske hipertenzije, te se može smatrati i ranim prediktorom HVB. Sa druge strane, varikozno remodelovane vene predstavljaju kasniju posledicu istog procesa. Takođe, primarno mesto aktivacije venskih nocioceptora može biti i u mikrocirkulaciji, što bi objasnilo pojavu bola pre nastanka vidljivih znakova HVB. (23,24)

Karakteristika težih kliničkih oblika HVB jeste i senzorna periferna neuropatija, koja može da objasni smanjenje učestalosti i intenziteta bola u ozbiljnijim stadijumima bolesti. Smatra se da nastaje kao posledica povećanog endoneuralnog pritiska i ishemije, usled venske mikroangiopatije. Postoji značajan porast praga za taktilne, vibracione i termalne senzacije u ekstremitetima bolesnika sa HVB. (24)

Najzad, usled izuzetne složenosti mehanizama nastanka bola u HVB, značajna je varijabilnost u prezentovanju bola između različitih bolesnika. Varijabilnost može postojati na nekoliko različitih nivoa transmisije bola – reaktivnost ćelija uključenih u lokalni zapaljenski proces, gustina venskih i perivenskih nocioceptora i, konačno, intenzitet percepcije signala u mozgu. (23,24)

Primarni tretman HVB predstavljaju kompresivna terapija i venoaktivni agensi, sa ciljem uklanjanja bola i prevencije progresije bolesti. (25,26) S druge strane, invazivni pristup lečenju HVB predstavljaju otvorena hirurgija, endovenska laserska ablacija i skleroterapija. (27)

CEAP klasifikacija

Klinička klasifikacija *(C)*

C0	Bez vidljivih znakova venske bolesti
C1	Teleangiektazije i/ili retikularne vene
C2	Varikozne vene
C3	Edem
C4	Promene na koži i u potkožnom tkivu
C4a	Pigmentacija ili ekcem
C4b	Lipodermatoskleroza
C5	Zalečeni ulkus
C6	Aktivni ulkus

Etiološka klasifikacija *(E)*

Ec	Kongenitalni (*Klippel-Trenaunay* sindrom)
Ep	Primarni
Es	Sekundarni
En	Bez identifikovanog uzroka

Anatomska klasifikacija *(A)*

As	Površni sistem
Ad	Duboki sistem
Ap	Perforatori
An	Bez identifikovane lokalizacije

Patofiziološka klasifikacija *(P)*

Pr	Refluks
Po	Opstrukcija, tromboza
Pr,o	Refluks i opstrukcija
Pn	Bez identifikovanog mehanizma

Akutna venska oboljenja

Flebotromboza je tromboza dubokih vena (obično donjih ekstremiteta), uzrokovana povredom venskog zida, venskom stazom i/ili hiperkoagulabilnim stanjem (Virhofljeva trijada). To je jedan od najčešćih vaskularnih poremećaja sa učestalošću od 0,5 na 1000 osoba godišnje. Flebothromboza se manifestuje perzistirajućim bolom praćenim edemom i cijanotičnom prebojenošću udova. Postoji nekoliko kliničkih modela predviđanja koji se koriste za precizniju dijagnozu. Glavni cilj lečenja je prevencija plućne embolije i rekurentne flebotromboze, a postiže se odmaranjem i antikoagulantnom terapijom. (28-30)

Tromboflebitis je tromboza površnih vena, koja se dešava spontano ili nakon (slučajne ili jatrogene) traume. Može se razviti na terenu normalnih ili varikozno izmenjenih vena, a karakterišu ga tipični znaci upale (bol, otok, toplota, crvenilo, oštećenje funkcije). Zbog činjenice da 3-11% nelečenih pacijenata razvija trombozu dubokih vena donjih ektremiteta, ovaj entitet dobija veliki klinički značaj. U takvim slučajevima, urgentna ligatura safenofemoralnog ušća je obavezna.(31,32)

Zaključak

Pacijenti sa HVB često osećaju bol koji u značajnoj meri može uticati na kvalitet života. Kao takav, bol najčešće predstavlja glavni razlog bolesnika da potraže medicinsku pomoć. Imajući u vidu postojanje brojnih teorija o nastanku i razvoju venskog bola, potrebno je dodatno istraživanje patogeneze i terapije bola.

Dodatno, imajući u vidu potencijalno fatalne komplikacije nelečene HVB, definitivno interventno zbrinjavanje ovih pacijenata je neophodno. Takođe, u studije vaskularnih centara je potrebno uvesti upitnike i parametre za merenje postojanja venskog bola. Neophodno je multidisciplinarno upravljanje bolešću u smislu relaksacije od bola, te povratka normalne funkcije i kvaliteta života ove grupe pacijenata.

Literatura

1. Joseph N, Abhishai B, Thouseef MF, Devi MU, Abna A, Juneja I. A multicenter review of epidemiology and management of varicose veins for national guidance. Annals of Medicine and Surgery 2016;8:21-27
2. Das K, Ahmed S, Abro S, Arain MS. Vericose veins; outcome of surgical management and recurrences. Prof Med J 2014;21:509-513
3. Schoonover JP, King TT, Gray C, Campbell K, Sherman C. 3 alternatives to standard varicose vein treatment. J Fam Pract 2009;58:522-526
4. Chang SL, Huang YL, Lee MC, Hu S, Hsiao YC, Chang SW, Chang CJ, Chen PC. Association of Varicose Veins With Incident Venous Thromboembolism and Peripheral Artery Disease. JAMA. 2018; 319(8): 807–817.
5. Vital A, Carles D, Conde Da Silva Fraga E, et al. Unmyelinated C fibers and inflammatory cells present in the wall of human varicose veins. A clinic-pathological study. Phlebolymphology 2010;17:27.
6. Arndt JO, Klement W. Pain evoked by polymodal stimulation of hand veins in humans. J Physiol 1991;440:467.
7. Klement W, Arndt JO. Adenosine does not evoke pain from venous and paravascular nociceptors in the human. Cardiovasc Res 1992;26:186-9.
8. Danziger N. Pain in chronic venous disease: perspectives for research. Medicographia. 2011;33:325-31.

9. Tisato V, Zamboni P, Menegatti E. Endothelial PDGF-BB produced ex vivo correlates with relevant hemodynamic parameters in patients affected by chronic venous disease. Cytokine 2013;63:92-6.
10. Michiels C, Arnould T, Knott I, et al. Stimulation of prostaglandin synthesis by human endothelial cells exposed to hypoxia. Am J Physiol 1993;264:866-74.
11. Saharay M, Shields DA, Porter JB, et al. Leukocyte activity in the microcirculation of the leg in patients with chronic venous disease. J Vasc Surg 1997;26:265-73.
12. Sharma R, Randhawa PK, Singh N, et al. Bradykinin in ischemic conditioning-induced tissue protection: Evidences and possible mechanisms. Eur J Pharmacol. 2015;768:58-70.
13. Padberg FT, Jr, Maniker AH, Carmel G, et al. Sensory impairment: a feature of chronic venous insufficiency. J Vasc Surg 1999;30:836-42.
14. Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. J Vasc Surg 2004;40:1248-52.
15. Andreozzi GM, Cordova RM, Scomparin A, et al. Quality of life in chronic venous insufficiency. An Italian pilot study of the Triveneto Region. Int Angiol 2005;24:272-7.
16. Radak DJ, Tanaskovic SZ, Vlajinac HD, et al. Relationship between pain and CEAP C categories of chronic venous disease. Angilogy 2016;67:670-5.
17. Amsler F, Blattler W. Compression therapy for occupational leg symptoms and chronic venous disorders – a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Vasc Endovasc Surg 2008;35(3):366-72.
18. Blattler W, Thomae HJ, Amsler F. Venous leg symptoms in healthy subjects assessed during prolonged standing. J Vasc Surg: Venous Lymphatic Disorders 2016;4(4):455-62.
19. Radak DJ, Sotirovic VA. Risk factors for symptomatic chronic venous disorders: results from the international Vein Consult Program. Medicographia 2015;35:85-91
20. Vlajinac HD, Radak DJ, Marinkovic JM, Maksimovic MZ. Risk factors for chronic venous disease. Phlebology 2012;27:416-22.
21. Bradbury A, Evans C, Allan P, et al. What are the symptoms of varicose veins? Edinburgh vein study cross sectional population survey. BMJ 1999;318:353-6.
22. Conway AM, Nordon IM, Hinchliffe RJ, et al. Patient-reported symptoms are independent of disease severity in patients with primary varicose veins. Vascular 2011;19:262-8.
23. Howlader MH, Smith PG. Symptoms of chronic venous disease and association with systematic inflammatory markers. J Vasc Surg 2003;38:950-4.
24. Reinhardt F, Wetzel T, Vetten S, et al. Peripheral neuropathy in chronic venous insufficiency. Muscle Nerve 2000;23:883-7.
25. Shingler S, Robertson L, Boghossian S, et al. Comprssion stockings for the initial treatment of varicose veins in patients without venous ulceration. Cochrane Database Syst Rev 2014;12:CD008819.
26. Perrin M, Ramelet AA. Pharmacological treatment of primary chronic venous disease: rationale, results and unanswered questions. Eur J Vasc Endovasc Surg 2011:41:117-25.
27. Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. Circulation 2014;130:333-46.
28. Fowkes FJI, Price JF, Fowkes FGR. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: systematic review. Eur J Vasc Endvasc Surg 2003;25:1-5.
29. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Application of a diagnostic clinical model for the management of hospitalized patients with suspected deep-vein thrombosis. Thromb Haemost 1999;81:493-7.
30. Dryjski M, O'Brien-Irr MS, Harris LM, et al. Evaluation of a screening protocol to exclude the diagnosis of deep venous thrombosis among emergency department patients. J Vasc Surg 2001;34:1010-15.
31. Changelis D, et al. Progression of superficial venous thrombosis to deep vein thrombosis. J Vasc Surg 1996;24:745-9.
32. Van Weert H, et al. Spontaneous superficial venous thrombophlebitis: does it increase risk for thromboembolism? Fam Pract 2006;55:52-7.

40. POGLAVLJE

BOL U ANEURIZMATSKIM I DISEKANTNIM BOLESTIMA AORTE

Đorđe Radak, Nenad Đukić, Mihailo Nešković, Igor Atanasijević

Iako aneurizmatska i disekantna oboljenja aorte mogu biti asimptomatska, često su praćena pojavom karakterističnog bola. Spekuliše se da mehanička stimulacija perifernih nociceptora i periaortalni inflamatorni proces, uz uključivanje autonomtnog nervnog sistema, učestvuju u generisanju bola u ovih pacijenata.
Nerupturirane aneurizme su najčešće asimptomatske i predstavljaju uzgredan nalaz prilikom kliničkog pregleda ili skrininga populacije, mada se mogu prezentovati nejasnim, tupim bolom u predelu trbuha ili grudnog koša. S druge strane, ruptura aneurizme je povezana sa naglom pojavom jakog bola uz kliničke simptome šoka.
Iako iznenadan i oštar, cepajući bol u grudnom košu i/ili trbuhu predstavlja "zaštitni znak" disekcije aorte, simptomi neretko mogu biti i suptilni ili pak mogu probuditi sumnju na druga medicinska stanja. Dodatno zabrinjava činjenica da gotovo svaki treći pacijent sa disekcijom aorte bude pogrešno dijagnostikovan
U oba slučaja, pojava, karakter i kvalitet bola su od krucijalnog dijagnostičko-prognostičkog značaja. Rano prepoznavanje bola je neophodno, kako bi takvi pacijenti bili hitno i adekvatno zbrinutni u referentnim ustanovama.

Uvod

Aneurizmatska bolest aorte predstavlja patološku dilataciju segmenta aorte za najmanje 50% od njenog normalnog dijametra, sa tendencijom permanentnog rasta i posledične rupture. Aneurizma može biti lokalizovana na torakalnom ili abdominalnom delu aorte, dok se torakoabdominalna aneurizma definiše kao aneurizma descendentnog dela aorte sa propagacijom u abdominalnu aortu. (1)

Učestalost aneurizmi abdominalne aorte (AAA) se povećala tokom protekle dve decenije, delom zbog starenja populacije, porasta broja pušača, uvođenja programa skrininga i poboljšanih dijagnostičkih aparata. Ovaj poremećaj je češći kod osoba muškog pola, sa stopama prevalencije koje se procenjuju na 1,3–8,9% kod muškaraca, odnosno 1,0–2,2% kod žena. S druge strane, procenjuje se da učestalost aneurizmi torakalne aorte (AToA) iznosi najmanje 5-10 na 100.000 osoba godišnje. (2,3)

S druge strane, disekcija aorte (DA) nastaje cepanjem intimalnog sloja aorte, uz prodiranje krvi u medijalni sloj i posledično stvaranje lažnog lumena. (4) Incidencija DA procenjuje se na 5 do 30 slučajeva na milion stanovnika godišnje. Iako retko stanje, može sa sobom nositi katastrofalne posledice, uz prateću smrtnost od 50% u prvih 48 časova od nastanka simptoma. (5-8)

U oba slučaja, pojava bola je od krucijalnog prognostičkog značaja. S toga je važno rano prepoznavanje i povezivanje bola sa aneurizmatskom ili disekantnom bolešću aorte.

Aneurizmatski bol – mehanizam nastanka i klinička prezentacija

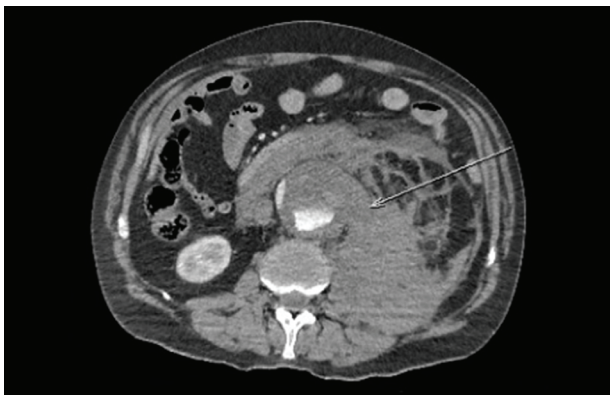
Nerupturirane aneurizme su najčešće asimptomatske u većine pacijenata i predstavljaju uzgredan nalaz prilikom kliničkog pregleda ili skrininga populacije. Izuzetno mogu biti dijagnostikovane nakon pojave komplikacija, kao što su distalna embolizacija iz aneurizmatske vreće, ili, retko, nakon akutne tromboze. Ipak, AAA se može prezentovati nejasnim abdominalnim bolom ili bolom u lumbalnom delu, koji mogu biti posledica lokalnog kompresivnog efekta ili distenzije visceralnih organa. Slično, AToA se može prezentovati tupim, nespecifičnim bolom u grudima. Kao posledica pritiska na okolne strukture, mogu se javiti kašalj, promuklost i nedostatak daha. U ovom slučaju, aneurizma se definiše kao simptomatska i najčešće zahteva neodložno hirurško ili endovaskularno zbrinjavanje. (1,9,10)

Sam mehanizam generisanja bola je i dalje nejasan. Spekuliše se da mehanička stimulacija perifernih nociceptora na nemijelinizovanim C vlaknima ili malim, mijelinizovanim Aδ vlaknima učestvuje u generisanju bola u pacijenata sa aneurizmatskom bolešću aorte. (11,12) Dodatno, retroperitonealni inflamatorni proces može biti odgovoran za nastanak bolnih senzacija. (13) Takođe, ekspresija adrenergičnih receptora na aferentnim nociceptivnim neuronima, stimulacija simpatičkih aksona u ganglijama dorzalnog korena i povećano prisustvo lokalnih inflamatornih medijatora (npr. interleu-

kin-8) kroz proces simpatičko-aferentnog vezivanja dovode do uključivanja autonomnog nervnog sistema u proces generisanja i prezentacije bola u ovih pacijenata. (14-16)

Ruptura AAA je okarakterisana trijadom iznenadnog, jakog bola u srednjem delu trbuha ili bokovima (opisana je i propagacija bola u skrotum), zatim šoka i prisustva pulsirajuće abdominalne mase. Međutim, stepen šoka varira u zavisnosti od lokalizacije i veličine rupture, kao i vremena proteklog do definitivnog hirurškog zbrinjavanja. Ruptura anterolateralnog zida u peritonealnu šupljinu je najčešće fudrojantnog kliničkog toka te je povezana sa smrću na licu mesta. (1)

S druge strane, većina pacijenata koji stignu do bolnice imaju rupturu posterolateralnog zida aneurizme u retroperitonealni prostor (slika 40.1), gde se mali rascep zida aneurizme može spontano i privremeno zatvoriti, uz posledično manji gubitak krvi. Ovi pacijenti imaju veću šansu za preživljavanje, te je od krucijalnog značaja prepoznavanje vremenskog "prozora" u prvih par časova od nastanka simptoma. Ovaj period bi trebalo iskoristiti za hitan medicinski transfer i definitivno hirurško lečenje. (1) Naime, približno 50% pacijenata sa rupturom AAA stigne do bolnice, dok kod operisanih svaki drugi ne preživi operativni zahvat. (17,18)



Slika 40.1. MDKT angiografski prikaz rupture aorte za ekstravazacijom krvi u retroperitonealni prostor.

Zanimljivost je da se prva epizoda rupture može definitivno zadržati i postati hronični pulsatilni ekstra-aortni hematom. Veoma retko, aneurizma može spontano rupturirati u duodenum; uz stopu incidencije od 0,04 - 0,07%. Češće, aortoduodenalna fistula nastaje nakon prethodne hirurške intervencije, sa stopom incidencije od 0,5-2,3%. Ruptura u šupljinu vene se javlja u 3-6% svih rupturiranih aneurizmi aorte, praćena očiglednim obrascem edema donjeg ekstremiteta koji se neretko pogrešno pripisuje ileokavalnom flebotrombotičkom procesu. Međutim, razvoj kongestivne srčane insuficijencije i percepcija kontinuiranog abdominalnog šuma su patognomonični za aortokavalnu fistulu. (19,20)

Ruptura AToA prezentuje se naglo nastalim, cepajućim bolom u grudima ili leđima, sa propagacijom u vrat i donju vilicu. Mogu se javiti i otežano disanje, gubitak svesti te simptomi moždanog udara, kao što su slabost ili unilateralna paraliza ekstremiteta. Dodatno, ruptura u pleuralnu šupljinu (najčešće levu) povezana je sa hipotenzijom, ruptura u jednjak prezentuje se hematemezom, dok ruptura u traheju ili bronhe rezultira hemoptizijama. Treba ipak imati u vidu da je ruptura torakalne aorte izuzetno retka, te u slučajevima naglo nastalog, jakog bola u grudima pre treba razmotriti akutni infarkt miokarda ili disekciju aorte. (1,9)

Bol u disekciji aorte

Disekcija aorte je ne toliko čest medicinski entitet koji sa sobom ipak nosi visok mortalitet. Iako iznenadan i oštar, cepajući bol u grudnom košu predstavlja "zaštitni znak" DA, simptomi neretko mogu biti i suptilni. Naime, na osnovu anamnestičkih podataka i kliničkog pregleda, pravu dijagnozu moguće je postaviti samo u 15% do 43% slučajeva. Ukoliko se DA ne prepozna i ne leči na vreme, mortalitet dostiže čak 50% u prvih 48 časova od pojave simptoma. (5-7) Blagovremena dijagnostika je neophodna, a na osnovu dva glavna anatomska klasifikaciona sistema (DeBakey i Stanford) moguće je pacijente svrstati u adekvatne terapijske grupe. (21) Napomena je da je Stanford sistem u nešto široj kliničkoj upotrebi.

Stanford klasifikacija

Tip A - Ascendentna aorta i luk aorte

Tip B - Distalno od odvajanja leve potključne arterije

DeBakey klasifikacija

Tip I - Ascendentna aorta i luk aorte

Tip II - Ascendentna aorta

Tip IIIa - Descendentna aorta do iznad nivoa dijafragme

Tip IIIb - Descendentna aorta do ispod nivoa dijafragme

Iznenadan i jak, oštar bol u grudima je klasičan simptom koji se javlja kod 73% pacijenata, sa još većom učestalošću kod mlađih pacijenata. Bol u prednjem delu grudnog koša tipičan je za tip A disekcije, dok su disekcije tipa B češće povezane sa leđnim i abdominalnim bolom, mada je ovaj obrazac promenljiv. (22,23)

Iznenadni početak, najosjetljiviji deskriptor bola, prisutan je u oko 90% pacijenata. Ostale uobičajene prezentacije za disekcije tipa A i B uključuju sinkopu (13% tipa A) i abdominalni bol (22% tipa A i 43% tipa B), koji imaju značajne prognostičke implikacije, signalizirajući povećan rizike za nastanak šoka, mezenterijalnog infarkta i ishemije ekstremiteta, što sveukupno povećava intrahospitalni mortalitet, s obzirom da uzrok kliničkog stanja pacijenta često dugo ostane neprepoznat. (24-26)

Ključna činjenica za kliničare je da se skoro 30% pacijenata sa DA prvobitno pogrešno dijagnostikuju. Posebno je zabrinjavajuće da se DA najčešće pogrešno dijagnostikuje kao akutni koronarni sindrom (AKS), u slučajevima kada se disekcija proteže do ishodišta koronarnih arterija, što dovodi do povišenih vrednosti kardiospecifičnih biomarkera i dinamičkih elektrokardiografskih promena koje ukazuju na srčanu ishemiju. (23)

Ipak, postoje određene simptomatske razlike između DA i AKS. Klasični simptom bola u grudima u DA nastaje naglo i često je povezan sa osećajem "cepanja" ili "kidanja". S druge strane, bol u grudima koji je povezan sa AKS je klinički manje dramatičan i karakteriše se progresivnim jačanjem intenziteta bola. Uzimajući u obzir ove suptilne razlike, može se izbeći fatalno pogrešno dijagnostikovanje stanja pacijenta i terapijski pristup, jer inicijalni tretman AKS uključuje antikoagulatne, antiagregacione, a ponekad i fibrinolitičke agense - medikamente koji su kontraindikovani u pacijenata sa DA. Stoga, mora se imati u vidu diferencijalna dijagnoza DA kod pacijenata koji imaju sinkopu nepoznatog porekla, bol u grudima ili leđima, akutni abdominalni bol, akutnu srčanu insuficijenciju, odsustvo pulsa na ekstremitetima ili malperfuzioni sindrom. (23)

Zaključak

Aneurizmatska i disekantna oboljenja aorte predstavljaju ozbiljna medicinska stanja, sa visokim stopama morbiditeta i mortaliteta. Iako sam mehanizam nastanka bola i dalje predstavlja otvoreno pitanje, senku na odgovor baca klinička prezentacija bola u ovakvih pacijenata. U oba slučaja, pojava, karakter i kvalitet bola su od krucijalnog dijagnostičko-prognostičkog značaja, te je njegovo rano prepoznavanje neophodno, kako bi takvi pacijenti bili hitno i adekvatno zbrinutni u referentnim ustanovama.

Literatura

1. Mathur A, Mohan V, Ameta D, Gauray B, Haranahalli P. Aortic aneurysm. J Transl Int Med. 2016;4(1):35–41
2. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Hye RJ, Makaroun MS. et al. The aneurysm detection and management study screening program: validation cohort and final results. Arch Intern Med. 2000;160:1425–30
3. Kuzmik GA, Sang AX, Elefteriades JA. Natural history of thoracic aortic aneurysms. J Vasc Surg. 2012;56:565
4. Nienaber CA. Pathophysiology of acute aortic syndromes. In: Baliga RR, Nienaber CA, Isselbacher EM, Eagle KA, editors., eds. Aortic Dissection and Related Syndromes New York, NY: Springer; 2007:17-43
5. Spinelli D, Benedetto F, Donato R, Piffaretti G, Marrocco-Trischitta MM, Patel HJ, Eagle KA, Trimarchi S. Current evidence in predictors of aortic growth and events in acute type B aortic dissection. J. Vasc. Surg. 2018 Dec;68(6):1925-1935.e8.
6. Lau C, Leonard JR, Iannacone E, Gaudino M, Girardi LN. Surgery for Acute Presentation of Thoracoabdominal Aortic Disease. Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2019 Spring;31(1):11-16.
7. Wu L. The pathogenesis of thoracic aortic aneurysm from hereditary perspective. Gene. 2018 Nov 30;677:77-82.
8. Baliyan V, Parakh A, Prabhakar AM, Hedgire S. Acute aortic syndromes and aortic emergencies. Cardiovasc Diagn Ther. 2018 Apr;8(Suppl 1):S82-S96.
9. Harris C, Croce B, Cao C. Thoracic aortic aneurysm. Ann Cardiothorac Surg. 2016;5(4):407.
10. Moxon JV, Parr A, Emeto TI, Walker P, Norman PE, Golledge J. Diagnosis and monitoring of abdominal aortic aneurysm: current status and future prospects. Curr Probl Cardiol. 2010;35(10):512–548.
11. Seretny M, Colvin LA. Pain management in patients with vascular disease. Br J Anaesth. 2016;117(2):ii95-ii106.
12. Xu T-L, Duan B. Calcium-permeable acid-sensing ion channel in nociceptive plasticity: a new target for pain control. Prog Neurobiol 2009; 87: 171–80
13. Paravastu SC, Ghosh J, Murray D, Farquharson FG, Serracino-Inglott F, Walker MG. A systematic review of open versus endovascular repair of inflammatory abdominal aortic aneurysms.nEur J Vasc Endovasc Surg. 2009; 38(3):291-7.
14. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve—an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. Pharmacol Rev 2000; 52: 595–638
15. Baron R, Schattschneider J. Chapter 25 The autonomic nervous system and pain. Handb Clin Neurol 2006; 81: 363–82
16. Jänig W, Baron R. Complex regional pain syndrome: mystery explained? Lancet Neurol 2003; 2: 687–97
17. Aggarwal A, Qamar A, Sharma V, Sharma A. Abdominal aortic aneurysm: A comprehensive review. Exp Clin Cardiol. 2011; 16(1): 11–15
18. Harris LM, Faggioli GL, Fiedler R, Curl GR, Ricotta JJ. Ruptured abdominal aortic aneurysms: Factors affecting mortality rates. J Vasc Surg. 1991;14:812–8.
19. Lemos DW, Raffetto JD, Moore TC, Menzoian JO. Primary aortoduodenal fistula: a case report and review of the literature. J Vasc Surg. 2003;37:686–9.
20. Davis PM, Gloviczki P, Cherry KJ Jr, Toomey BJ, Stanson AW, Bower TC. et al. Aorto-caval and ilio-iliac arteriovenous fistulae. Am J Surg. 1998;176:115–8
21. Berretta P, Cefarelli M, Montalto A, Savini C, Miceli A, Rubino AS, Troise G, Patanè L, Di Eusanio M. [Surgical indications for thoracic aortic disease: beyond the "magic numbers" of aortic diameter]. G Ital Cardiol (Rome). 2018;19(7):429-436
22. Nienaber CA, Eagle KA. Aortic dissection: new frontiers in diagnosis and management, part I: from etiology to diagnostic strategies. *Circulation* 2003;108(5):628-635
23. Ramanath VS, Oh JK, Sundt III TM, EagleKA. Acute Aortic Syndromes and Thoracic Aortic Aneurysm. Mayo Clin Proc. 2009; 84(5): 465–481.
24. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, et al. The international registry of acute aortic dissection (IRAD): new insights into an old

disease. *JAMA* 2000;283(7):897-903

25. Henke PK, Williams DM, Upchurch GR, et al. Acute limb ischemia associated with type B aortic dissection: clinical relevance and therapy. *Surgery* 2006;140(4):532-539
26. Nallamothu BK, Mehta RH, Saint S, et al. Syncope in acute aortic dissection: diagnostic, prognostic, and clinical implications. *Am J Med.* 2002;113(6):468-471

41. POGLAVLJE

HRONIČNI PELVIČNI BOL

Ivana Likić Lađević

Hronični pelvični bol traje duže od 6 meseci, za razliku od somatskog bola ovaj visceralni bol dolazi iz dubine i teško ga je lokalizovati, udružen je sa pojavom različitih autonomnih refleksa, kao što su nemir, mučnina, povraćanje, preterano znojenje (dijaforeza). To je preneseni bol koji se javlja u određenom somatskom dermatomu.

Sindrom hroničnog pelvičnog bola se definiše ukoliko se u kliničkoj slici manifestuju 4 ili više parametara:1) bol koji traje duže od 6 meseci; 2) predhodnim tretmanom nije otklonjen bol; 3)smanjena fizička funkcionalnost zbog bola; 4)vegetativni znaci depresije; 5)izmenjena uloga u porodici;

Ciklični pelvični bol je povezan sa menstrualnim ciklusom. Dismenoreja je klinički sindrom bolne menstruacije. Danas je prihvaćena klasifikacija na primarne i sekundarne dismenoreje. Kod primarne dismenoreje ne postoji pelvična patologija koja se može makroskopski identifikovati. U sekundarnoj dismenoreji ona je uvek prisutna.

Najčešći uzročnici sekundarne dismenoreje su: endometrioza, akutna i hronična pelvična inflamatorna bolest, postojanje intrauterinog kontraceptivnog uloška (spirale), miomi uterusa,polipi i adhezije, kongenitalne malformacije unutrašnjih genitalnih organa, cervikalna stenoza, ovarijalne ciste, sindrom pelvične kongestije, anovulatorni ciklusi.

Nastanak primarne dismenoreje se objašnjava brojnim faktorima: psihološki, uterusna ishemija, cervikalna stenoza, povećano oslobađnje vazopresina i prostaglandina.

Hronični bol urološkog porekla može se prezentovati kao pelvični bol zbog anatomske blizine i zajedničkog embrionalnog razvoja urinarnog i genitalnog trakta. Rekurentni cistouretritisi, sindrom bolne prostate, sindrom bolnog skrotuma, sindrom bolnog testisa, sindrom bolnog epididimisa, divertikuloza uretre, penilni bol, bol posle vazektomije, uretralni sindrom, intersticijalni cistitis, urgentnost mokrenja, frekventnost mokrenja, infiltrativni tumori mokraćne bešike, ektopični pelvični bubreg, urolitijaza, ureteralna obstrukcija mogu biti uzrok hroničnog pelvičnog bola.

Izolovan bol u leđima u odsustvu bola u pelvisu retko je ginekološkog porekla. Muskuloskeletne abnormalnosti najčešće dobrinose simptomatologiji hroničnog pelvičnog bola. Takođe sve strukture i mišići koji su inervisani od strane Th12 do L4 mogu da reflektuju bol u donji deo abdomena.

Perinealni bolni sindrom je bol neuropatskog porekla koji se javlja u inervacionom području pudendalnog nerva, i može biti udružen sa simptomima od strane urinarnog trakta, rektuma i sa seksualnom disfunkcijom. Patologija bola nije u potpunosti jasna ali je bol često udružen sa negativnim kognitivnim, bihevjoralnim, seksualnim i emocijalnim konsekvencama kao i sa simptomima koji ukazuju na disfunkciju donjeg urinanog, creva, ginekološku i seksualnu disfunkciju. Perinealni bolni sindrom se mora razdvojiti od pudendalne neuralgije koja je specifično oboljenje izazvano sa oštećenjem nerva.

U lečenju ovih pacijenata najvažniji je multidisciplinarni pristup. To podrazumeva da je nephodno lečiti pacijenta koji ima bol a ne bol kod pacijenta i to na sledeći način:
– Uključiti u lečenje ginekologa, urologa, hirurga, psihologa, anesteziologa, fizijatra, dijetetičara
– Primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL), tricikličnih antidepresiva
– Primena nervnig blokada (pudendalna, ilioingvinalna, iliohipogastrična, genitofemoralna i hipogastrična)
– Primena akupunkture
– Pomoć psihijatra

Hronični pelvični bol se definiše kao bol koji traje duže od 6 meseci. Senzorna vlakna iz pelvičnih visceralnih organa (kao što su bešika i uterus) i somatskih struktura (koža, mišići, anus, uretra) kao i njihovi senzorni spinalni korenovi su prikazani na tabeli 41.1.

Visceralni bol za razliku od somatskog bola dolazi iz dubine i teško ga je lokalizovati. Akutni visceralni bol je udružen sa pojavom različitih autonomnih refleksa, kao što su nemir, mučnina, povraćanje, preterano znojenje (dijaforeza). Jedan bitan aspekt visceralnog pelvičnog bola je preneseni bol koji se javlja u određenom somatskom dermatomu.

Različiti periferni uzroci hroničnog pelvičnog bola prikazani su u tabeli 41.2.

Tabela 41.1. Senzorna vlakna i segmenti u koje prenose bol iz pelvičnih organa

Organ	Spinalni segment	Spinalni nervi
Perineum, vulva, donji deo vagine	S2-S4	Pudendalni, ingvinalni, genitofemoralni, posterofemoralni kutani
Gornji deo vagine, cerviks, donji uterini segment, zadnja uretra, trigonum mokraćne bešike, uterosakralni i kardinalni ligament, rektosigmoid, donji delovi uretera	S2-S4	Pelvični autonomni - putem pelvičnih nerava
Fundus uterusa, proksimalni deo jajovoda, široki ligament, gornji deo mokraćne bešike, cekum, slepo crevo, terminalni deo debelog creva	Th11-12, L1	Lumbosakralni autonomni preko hipogastričnog pleksusa
Spoljne 2/3 jajovoda	Th9-10	Torakolumbalni autonomni preko renalnog i aortnog pleksusa i celijačnih i mezenteričnih ganglija
Abdominalni zid	Th12-L1	Iliohipogastrični T12-L1 ilioingvinalni <l1-<l2 genitofemoralni

Tabela 41.2. Periferni uzroci hroničnog pelvičnog bola

Ginekološki

Neciklični
- Adhezije
- Endometrioza
- Salpingo-oophoritis
- Sindrom zaostalog jajnika
- Sindrom pelvične kongestije
- Ovarijalne neoplazme

Ciklični
- Primarna dismenoreja
- Sekundarna dismenoreja
  a. anamalije uterusa
  b. cervikalna stenoza
  c. neperforirani himen ili tranferzalni vaginalni septum
  d. intrauterine sinehije- Asherman-ov sindrom
  e. sindrom pelvične kongestije
  f. uterini leomiomi
  g. endometrioza
  h. adenomioza

Muskuloskeletni
- Bol u donjem delu leđa
  a. Kongenitalne anomalije
  b. Skolioza ili kifoza
  c. Spondiloza
  d. Spondilolisteza
  e. Povrede kičmene moždine
  f. Inflamacija
  g. Tumori
  h. Osteoporoza
  i. Degenerativne promene
  j. Kokcidinija
- Miofacijalni sindrom
- Fibromijalgija
- Spazam mišića pelvičnog dna

Genitourinarni
- Rekurentni cistouretritisi
- Intersticijalni cistitisi
- Uretralni sindrom
- Divertikuloza uretera
- Obstrukcija uretera
- Karcinom mokraćne bešike
- Pelvična lokalizacija bubrega

Gastrointestinalni
- Sindrom iritabilnih creva
- Ulcerozni colitis
- Granulomatozni kolitis (Crohn-ova bolest)
- Karcinom
- Infektivna dijareja
- Rekurentna parcijalna opstrukcija tankih creva
- Diverticulitis, Hernija
- Ponovljane kolike iz predela slepog creva

Neurološki
- Sindrom pritisnutog nerva
- Neurinom
- Trigger tačke

Sistemski
- Akutna intermitentna porfirija
- Sistemski lupus erythematosus
- Limfom
- Neurofibromatoza

Adhezije

Adhezije su pronađene kod 16-44% pacijentkinja koje su podvrgnute laparoskopiji zbog hroničnog pelvičnog bola (CPP) (1,2). Kresch je pronašao adhezije u 51% pacijenata sa hroničnim pelvičnim bolom. Mnoge studije pokazuju adhezije kod 1/4 pacijentkinja sa hroničnim pelvičnim bolom, a oko 40% adhezija kod asimptomatskog infertiliteta.

Koninckx i saradnici su 1991 laparoskopisali 227 pacijentkinja i našli su istu prevalencu i distribuciju adhezija između pacijentkinja koje su imale hronični pelvični bol i onih koje su imale asimptomatski infertilitet. (3)

Peters i saradnici u studiji kod pacijentkinja sa hroničnim pelvičnim bolom kod kojih su laparoskopski dijagnostikovane adhezije 3. i 4. stadijuma bila je indikovana adhezioliza putem laparotomije. Pacijentkinje su praćene 16 meseci nakon operacije i pokazali da nema značajnog benefita od adheziolize. (4)

Ipak se pokazalo da postoji smanjenje bola posle adheziolize u podgrupi žena koje su imale sindrom hroničnog pelvičnog bola,

Sindrom hroničnog pelvičnog bola se definiše ukoliko se u kliničkoj slici manifestuju 4 ili više parametara:

1) bol koji traje duže od 6 meseci
2) predhodnim tretmanom nije otklonjen bol,
3) smanjena fizička funkcionalnost zbog bola,
4) vegetativni znaci depresije
5) izmenjena uloga u porodici.

U budućnosti postoje indicije za tkz. laparoskopsko mapiranje bola u lokalnoj anesteziji da bi se odredilo koje tkivo i koje adhezije izazivaju bol. (5).

Endometrioza

Endometrioza se definiše kao prisutvo endometrijalnih žlezda i strome van sluznice materice (endometrijuma). Najčešće je lokalizovana po peritoneumu Douglasovog špaga, ovarijumima, parijetalnom i visceralnom pelvičnom peritoneumu.

Česta je pojava cista na jajnicima koje su ispunjene tamnim hemosiderinskim sadržajem tkz. čokoladne ciste, endometriomi.

Endometrioza se javlja kod 1-2% svih žena, odnosno kod 15-25% žena sa infertilitetom.

Tačan mehanizam nastanka ovog oboljenja je nepoznat. Postoje brojne teorije o patogenezi endometrioze.

Prema Simpsonovoj imlantacionoj teoriji endometrijalno tkivo se transportuje retrogradno kroz tube tokom menstruacije, a potom implantira po peritoneumu ili abdominalnim organima. Takođe se kao mogući uzrok navodi deficit celularnog imuniteta i nemogućnost prepoznavanja ektopičnog endometrijalnog tkiva.

Simptomi ovog oboljenja nastaju kao posledica cikličnog krvarenja aberantnog endometrijuma u okolna tkiva izazivajući inflamaciju i oštećenje tkiva.

U kliničkoj slici dominira hronični pelvični bol, dismenoreja 60-80%, dispareunija 25-50%, abnormalno materično krvarenje, primarni i sekundarni infertilitet 30-50%.

Hronični pelvični bol kod žena sa endometriozom može se javiti u bilo kom delu ciklusa. Dismenoreja (bolna menstruacija) je najznačajniji klasični simptom.

Bol može početi sedam do deset dana pre početka krvarenja i trajati posle prestanka krvarenja. Bol je u obliku pritiska ili oštrog bola i to u donjem delu abdomena, leđima i rektumu sa propagacijom u vaginu, perineum i butinu.

Dispareunija (bolni seksualni odnosi) ili dyschezija (bolna peristaltika) su česte kada se bolest javlja u douglasovom prostoru, uterosakralnom ligamentu ili rektovaginalnom septumu.

Ukoliko je zahvaćen urinarni trakt javljaju se česti pozivi na mokrenje, urgentno mokrenje, bol u bešici. Obstrukcije creva i uretera su retke.

Progresija bolesti rezultuje obliteracijom douglasovog špaga povlačenjem uterusa ka rektumu tkz. fiksiranom retroverzijom uterusa.

Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničkog pregleda, ultrazvučnog pregleda, laparoskopije, laparotomije, i histopatološke verifikacie. Ginekološkim pregledom se palpiraju uvećani cistično izmenjeni ovarijumi, tvrdoća pri rektalnom pregledu u Douglasovom prostoru i u predelu uterosakralnih ligamenata, jak bol pri pomeranju unutrašnjih genitalnih organa prilikom bimanuelnog ginekološkog pregleda. Ultrazvučno se mogu videti uvećani ovarijumi sa cistama ispunjenim gušćim nehomogenim sadržajem (čokoladne ciste). Diferencijalno dijagnostički može izgledati kao cistična ovarijalna neoplazma.

Lečenje obuhvata primenu medikamentozne terapije i hirurških procedura. Hirurgija omogućava uspostavljanje normalnih anatomskih odnosa i uklanjanje svih žarišta endometrioze, endometriotičnih cista i fibroznih priraslica. Medikamentozni tretman uključuje oralne kontraceptive, androgene, visoke doze oralnih ili depo progestina ili analoge gonadotropnog oslobađajućeg hormona (GNRH) (**6).**

Tumori i ciste reproduktivnih organa

Akutni bol u maloj karlici i abdomenu može nastati usled torzije adneksa, torzije leomioma na peteljci ili degeneracije leomioma. Hronično, pelvični tumori

kao što su leomiomi ili ovarijalne neoplazme izazivaju abdominalnu nelagodnost. Nelagodnost može nastupiti usled pritiska na bešiku ili rektum. Dijagnoza se postavlja na osnovu ginekološkog pregleda, ultrazvučnog pregleda, imidžing metoda (magnetna rezonanca - MR, multislajs kompjuterozovana tomografija - MSCT). Lečenje je hirurško, miomektomija ili histerektomija sa obostranom adneksektomijom.

Sindrom pelvične kongestije

Poslednjih četrdeset godina bila je interesantna uloga kongestije ili uterinih i ovarijalnih venskih varikoziteta u genezi hroničnog pelvičnog bola. Simptomi uključuju abdominalni i bol u leđima (lumbalni bol), dismenoreju, dispareuniju i menoragiju. Bol je obično obostran, nisko u karlici i pogoršava se u lutealnoj fazi ciklusa i menstrualnom periodu. Postoji samo mali broj studija koji uključuju ultrazvuk i dopler i magnetnu rezonancu za dijagnostiku pelvične kongestije.

U terapijske svrhe izaziva se hipoestrogeno stanje. U randomiziranoj placebo kontrolisanoj studiji vršena je hormonska supresija Medroxyprogesteron acetatom (MPA) 30 mg dnevno tokom 3 meseca. MPA je redukovao bol u 50% slučajeva a placebo u 33%. Međutim nakon tretmana bol se vratio u MPA grupi a nije u placebo grupi. (7). Totalna abdominalna histerektomija sa obostranom adneksektomijom kod žena koje su završile sa reprodukcijom eleminisala je bol u 33-36% slučajeva koji su praćeni tokom jedne godine. Embolizacija pelvičnih venskih sudova nije našla kliničku primenu zbog velikog rizika a bez očekivanog benefita.

Salpingo oophoritis

Zapaljenje jajnika i jajovoda može biti uzrok hroničnog pelvičnog bola. Kod pacijentkinja se obično javljaju simptomi akutne i subakutne infekcije, pre nego što bol postane hroničan. Najčešći izazivači su N. Gonorrhoeae i Chlamydia trachomatis, kao i ostale aerobne i anerobne bakterije koje kolonizuju vaginu. Pacijentkinje se žale na bol u donjem delu abdomena u maloj karlici (90% slučajeva) koji je udružen sa groznicom (33%) ili daju podatak da su ranije imale pelvičnu inflamatornu bolest (PID). Ginekološkim pregledom uočava se mukopurulentan vaginalni iscedak (75%), a u laboratorijskim analizama leukocitoza i povišen C-reaktivni protein (CRP) (50%).

Dijagnoza se postavlja na osnovu anamneze, ginekološkog pregeda, izolacije mikroorganizama iz vaginalnog i cerviklanog bakteriološkog brisa, laparoskopskom vizuelizacijom i izolovanjem mikroorganizama iz peritonealne tečnosti ili biopsije.
U terapijske svrhe primenjuju se antibiotici širokog spektra i oni koji pokrivaju anaerobne bakterije. (8)

Sindrom zaostalog ovarijalnog tkiva

Stanja ko što su endometrioza, pelvičn inflamatorna bolest, hronične adhezije u maloj karlici mogu da otežaju hirurško lečenje tj. Histerektomiju sa obostranom salpingooforektomijom. To može rezultovati ostatkom dela ovarijuma kortikalnog tipa. Dve do pet godina nakon hirurgije pojavljuje se ciklični bol. Ginekološkim pregledom, UZ pregledom i kompjuterozovanom tomografijom (CT) ili MR uočava se tkivo u lateralnom delu pelvisa na mestu ovarijuma. Hormonskim ispitivanjima pacijentkinja koje nisu na hormonskoj supstitucionoj terapiji dobijaju se vrednosti folikostimulirajućeg hormona (FSH) i estradiola kao u premenopauzi. Lečenje podrazumeva hirurško odstranjenje rezidualnog ovarijalnog tkiva, primenu GnRH agonista, estrogena i progestina. (9).

Ciklični pelvični bol

Ciklični pelvični bol je povezan sa menstrualnim ciklusom. Dismenoreja je klinički sindrom bolne menstruacije. Ona može da predstavlja izolovn poremećaj u kome je bol dominantan simptom, a prouzrokovan je samom menstruacijom ili može da bude udružen sa drugim stanjima. Oko 50% žena koje imaju menstruaciju imaju dismenoreju.

Danas je prihvaćena klasifikacija na primarne i sekundarne dismenoreje. Kod primarne dismenoreje ne postoji pelvična patologija koja se može makroskopski identifikovati. U sekundarnoj dismenoreji ona je uvek prisutna.

Primarna dismenoreja

Primarna dismenoreja (PD) se javlja 5 do 12 meseci nakon prve menstruacije (menarhe), odnosno kada se uspostave ovulatorni ciklusi i može trajati do četrdesete godine života. Bol počinje nekoliko sati pre početka menstruaalnog krvarenja i obično traje 48 do 72 sata. Najjači je tokom prvog ili drugog dana menstruacije. Bol je po prirodi spazmotičan lociran suprapubično i širi se prema leđima i duž unutrašnje i prednje strane butina. Praćen je mučninom, povraćanjem dijarejom, glavoboljom i osećajem umora. Mogu se javiti nervoza i vrtoglavica, a vrlo retko dolzi do kratkotrajnog gubitka svesti. Prilikom bimanuelnog ginekološkog pregleda nalaz je uredan.

Dijagnoza se postavlja na osnovu anameze i kliničke slike i isključivanjem drugih uzroka dismenoreje.

Nastanak primarne dismenoreje se objašnjava brojnim faktorima: psihološki, uterusna ishemija, cervikalna stenoza, povećano oslobađnje vazopresina i prostaglandina.

Promene u produkciji ovarijalnih steroidnih hormona, kao i promene u nivou endometrijalnih pro-

staglandina dovode do ciklične varijacije u aktivnosti uterusa tokom normalnog menstrualnog ciklusa. Povišena produkcija i oslobađanje endometrijalnih prostaglandina, stvara patološku uterusnu aktivnost, redukovanje uterusne cirkulacije, čime dovodi do uterusne hipoksije i ishemije, odnosno bola.

Kod žena koje nemaju dismenoreju najniži uterusni tonus tokom menstrualnog krvarenja je 10 mmHg, aktivan pritisak je maksimalno 120 mmHg, a prosečan broj kontrakcija je 3-4/min. Kod žena sa dismenorejom sva tri parametra imaju povišene vrednosti.

Dokazano je da žene sa primarnom dismenorejom imaju veće koncentracije PgF2 alfa u endometrijumu i menstrualnoj krvi. (10).

Takođe je dokazano da postoje povećane serumske vrednosti eotaksina kod pacijentkinja sa PD što može biti još jedan od faktora u patogenezi PD. (11)

Sekundarna dismenoreja

Sekundarna dismenoreja javlja se više godina nakon menarhe kao posledica patoloških stanja na organima u maloj karlici.

Najčešći uzročnici sekundarne dismenoreje su: endometrioza, akutna i hronična pelvična inflamatorna bolest, postojanje intrauterinog kontraceptivnog uloška (spirale), miomi uterusa,polipi i adhezije, kongenitalne malformacije unutrašnjih genitalnih organa, cervikalna stenoza, ovarijalne ciste, sindrom pelvične kongestije, anovulatorni ciklusi.

Pozitivna anamneza na recidivantni PID, neregularni menstrualni ciklusi, menoragija, intrauterini uložak (spirala), problem infertiliteta sugerišu na sekundarnu dismenoreju.
Dijagnoza se postavlja bimanuelnim ginekološkim pregledom, laboratorijskim i mikrobiološkim analizama, UZ pregledom, hormonskim analizama, histerosalpingografijom, laparoskopijom, histeroskopijom i kiretažom (12).

Tretman:

1. *Inhibitori sinteze cikooksigenaze – NSAIL*
2. *Lekovi koji izazivaju hormonsku supresiju: visoke doze oralnih ili depo progestina, kontraceptivi, agonisti GnRH*
3. *Sedativi, analgetici, spazmolitici*
4. *Laparoskopska ablacija uterosakralnog ligamenta, presakralna neurektomija, histerektomija.*

Gastroenterološki uzroci hroničnog pelvičnog bola

Cerviks, uterus, adneksa, donji ileum, sigmoidni kolon i rektum imaju istu visceralnu inervaciju. Njihovi bolni signali putuju istim simpatičkim nervima do nivoa Th 10 - L1 kičmene moždine, te je teško izdiferencirati da li je bol ginekološki ili enterokolični. Bol iz gastrointestinalnog trakta je obično difuzan.

Sindrom iritabilnih creva – je jedan od najčešćih uzroka bola u donjem abdomenu i to u donje levom kvadrantu. Javlja se u oko 7-60% žena koje su se javile ginekologu zbog hroničnog pelvičnog bola. Dijagnoza se postavlja na osnovu sledećih kriterijuma: 1) gubitak bola nakon defekacije; 2) početak je povezan sa promenama u frekvenciji; 3) tvrdoća stolica. Pojava krvi u stolici, pozitivna porodična anamneza na kancer kolona, gubitak u težini, abnormalni pelvični i abdominalni pregled zahtevaju kolonoskopiju.

Tretman se sastoji od dijete sa dosta vlakana, redukcija stresa, niske doze tricikličnih antidepresiva, anksiolitika, antiholinergika ili spazmolitika.

Divertikuloza kolona – se javlja kod 5-40% ljudi starijih od 40 godina. Divertikuloza je najčešće asimptomatska. Zapaljenje divertikula- divertikulitis uzrokuje akutni bol u levom donjem delu abdomena praćen groznicom i leukocitozom.

Inflamatorne bolesti creva (ulcerozni kolitis ili granulomatozni kolitis) - su često akutne sa dijarejom, groznicom, povraćanjem i anoreksijom. Dijagnoza se postavlja kolonoskopijom ili Rtg pregledom sa barijumom.

Tumori GITa – mogu biti uzrok hroničnog pelvičnog bola. Najčešći rani simptomi karcinoma debelog creva su promene crevnih navika kod 74% pacijentkinja i pojava abdominalnog bola kod 65% pacijenata. Dijagnoza se postavlja pregledom stolice na okultno krvarenje, rektalnim pregledom, kolonoskopijom, MR, MSCT.

Hernija – je uključena u diferencijalnu dijagnozu bola u donjem abdomenu. Ingvinalne hernije se kod žena javljaju u malom procentu. Prednje i zadnje perinealne hernije su obično ograničene na cystocele, rectocele i enterocele. Lečenje podrazumeva hiruršku korekciju ili aplikaciju pesara u cilju repozicije prolapsa kod žena sa velikim perioperativnim rizikom (13).

Urološki uzroci hroničnog pelvičnog bola

Hronični bol urološkog porekla može se prezentovati kao pelvični bol zbog anatomske blizine i zajedničkog embrionalnog razvoja urinarnog i genitalnog trakta. Rekurentni cistouretritisi, sindrom bolne prostate, sindrom bolnog skrotuma, sindrom bolnog testisa, sindrom bolnog epididimisa, divertikuloza uretre, penilni bol, bol posle vazektomije, uretralni sindrom, intersticijalni cistitis, urgentnost mokrenja, frekventnost mokrenja, infiltrativni tumori mokraćne bešike, ektopični pelvični bubreg, urolitijaza, ureteralna obstrukcija mogu biti uzrok hroničnog pelvičnog bola.

Sindrom bolne prostate – se javlja kao perzistentni ili rekurentni epizodični bol koji značajno utiče na emocionalni status pacijenta (14).

Uretralni sindrom – se može prezentovati kao hronični pelvični bol ili sa iritativnim simptomima od strane donjeg urinarnog trakta kao što su dizurija, često mokrenje i dispareunija. U laboratorijskim analizama nailazi se na strilan nalaz urinokulture ili nizak broj kolonija (<10 4ml), negativna chlamidijalna infekcija i vulvovaginitis. Etiologija sindroma je nepoznata, ili hronična inflamacija periuretralnih žlezda ili spastičnost uretre sa slabošću periuretralne muskulature.

Tretman se sastoji u: 1) aktivaciju mišića pelvičnog dna; 2) primena niskih doza antibiotika širokog spektra 3 – 6 meseci ili ako se sumnja na Chlamidiju Azitromicin 1g/24h; 3) primena estrogena u obiliku vaginalnog gela kod postmenopauzalnih žena.

Intersticijalni cistitis (IC) – je inflamatorno stanje nepoznate etiologije mada se sumnja na autoimuno oboljenje, poremećaj u glikozaminoglikanskom sloju mukoze mokraćne bešike i povećanoj aktivnosti senzornih neuropeptida. Od simptoma se javljaju često morenje, urgentno mokrenje, noćno mokrenje, suprapubični bol sa negativnim laboratorijskim analizama.

Najmanje dva od sledećih simptoma su neophodni za postavljanje dijagnoze IC: bol ne prestaje sa pražnjenjem bešike; bol je suprapubičan, pelvičan, uretralni, vaginalni ili perinealni; cistoskopski se ne vide glomerulacije; smanjenje elastičnosti na cistometrogramu.

Tretman IC uključuje:

1. Instilacija dimetilsulfoksida ili analoga glukozaminoglikana,
2. TENS (transkutana električna nervna stimulacija koja pojačava tonus mišića pelvičnog dna)
3. Fizikalna terapija ili ponovljeni blok hipogastričnog pleksusa
4. Empirijska primena antiholinergika, spazmolitika, NSAIL, tricikličnih antidepresiva.

Uklještenje ili povreda nerva

Sindrom povrede nerava se najčešće javlja par meseci do par godina nakon laparotomije po Pfannenstielu ili posle laparoskopske incizije ili posle saobraćajnog traumatizma ili posle vežbanja. Simptomi su javljaju prilikom pokreta a popuštaju tokom mirovanja.

Najčešće su zahvaćeni nervi ilioingvinalni (T12, L1), iliohipogastrični (T12, L1) i genitofemoralni (L1, L2).

Bol se opisuje kao probadajući nalik kolici, lociran duž lateralne ivice rektusa, često udružen sa ključajućim bolom i bolom koji se opisuje kao "pečenje" i koji se širi u kuk ili sakroilijačni region. Mučnina, nadutost, menstruacija, puna bešika ili puna creva pojačavaju bol. Ukoliko izvedemo nervni blok sa injekcijom lokalnog anestetika (2 do 3 ml lidokaina) bol nestaje (15).

Terapija:

1. Hirurško otklanjanje povređenog nerva.
2. Triciklični antidepresivi
3. Antikonvulzivi (gabapentin i pregabalin)
4. Akupunktura
5. Fizikalni tretman

Muskuloskeletni uzroci hroničnog bola

Izolovan bol u leđima u odsustvu bola u pelvisu retko je ginekološkog porekla. Muskuloskeletne abnormalnosti najčešće dobrinose simptomatologiji hroničnog pelvičnog bola. Takođe sve strukture i mišići koji su inervisani od strane Th12 do L4 mogu da reflektuju bol u donji deo abdomena. Specijalista fizikalne medicine i fizioterapeut moraju da naprave evaluaciju bola i odrede adekvatnu terapiju (16).

Perinealni bolni sindrom

Perinealni bolni sindrom je bol neuropatskog porekla koji se javlja u inervacionom području pudendalnog nerva, i može biti udružen sa simptomima od strane urinarnog trakta, rektuma i sa seksualnom disfunkcijom. Patologija bola nije u potpunosti jasna ali je bol često udružen sa negativnim kognitivnim, bihevjoralnim, seksualnim i emocijalnim konsekvencama kao i sa simptomima koji ukazuju na disfunkciju donjeg urinanog, creva, ginekološku i seksualnu disfunkciju. Perinealni bolni sindrom se mora razdvojiti od pudendalne neuralgije koja je specifično oboljenje izazvano sa oštećenjem nerva.

Psihološki faktori hroničnog pelvičnog bola

Studije su pokazale povećanu učestalost psiholoških poremećaja kod žena sa hroničnim pelvičnim bolom. Izražena depresija i afektivni poremećaji su opisani kod žena sa hroničnim pelvičnim bolom bez patološkog procesa. Kod žena koje su seksualno zloupotrebljavane ili psihički maltretirane u 90% slučajeva javlja se pelvični bol. Na psihološki faktor hroničnog pelvičnog bola možemo misliti ako nemamo drugu somatsku patologiju (17)

Dijagnoza i tretman hroničnog pelvičnog bola

Dijagnoza zahteva multidisciplinarni pristup

- Dobro uzeta anamneza
  - *Otkriti prirodu bola*
  - *Lokalizacija i radijacija bola*
  - *Koji izroci utiču na njegovo pojačanje ili smanjenje*
  - *Kada se bol javlja*
  - *Uticaj menstruacije, vežbanja, rada, stresa, seksualnog odnosa na sam bol.*
  - *Podaci o ranijem ispitivanju bola*
- *Simptomatologija od strane genito urinarnog trakta:* dizurija, hitno mokrenje, često mokrenje, suprapubični bol, abnormalno vaginalno krvarenje, vaginalna sekrecija, dismenoreja, dispareunija, infertilitet.
- *Simptomatologija od strane gastrointestinalnog trakta:* opstipacija, dijareja, nadimanje, tenezmi, promena boje i oblika stolice, pojava krvi u stolici.
- *Simptomatologija od strane muskuloskeletnog sistema:* bol u lumbalnom delu, u krstima, radijacija tog bola, da li je povezan sa povredom slabošću i promenom položaja.
  - *Psihološki faktori, seksualno i emotivno maltretiranje, pokušaj samoubistva*
  - *Zavisnost od lekova i alkohola*
  - *Odnos porodice prema samom pacijentu (previše pažnje)*

Zamoliti pacijenta da zabeleži tokom dana kada se javlja bol, intezitet i kvalitet bola i koje lekove koristi. Dnevnik treba da vodi minimum dva meseca.

Kompletan fizikalni pregled:

- Opšti, ginekološki, urološki, pregled abdomena.
- Neurološki pregled lumbalnog i sakralnog dela kičme
- Pregled od strane fizijatra
- Ispitati postojanje ingvinalne hernije, cystocele, rectocele.
- Uraditi laboratorijske analize (Le, SE, Er, urin, urinokultura, cervikalni i vaginalni bris, bris uretre, koprokultura, papanikolau razmaz).
- EHO abdomena i male karlice, MR, MSCT
- Pregled psihologa

Primarno treba isključiti hitno hirurško oboljenje. Ukoliko se dijagnostikuje neko specifično patološko stanje treba primeniti adekvatan tretman.

Dijagnostička laparoskopija

Prema mnogim autorima upotreba laparoskopije je kontraverzna. 14-77% pacijentkinja sa hroničnim pelvičnim bolom nema značajnu patologiju. Takođe 2/3 pacijentkina koje su imale adhezije one nisu bile uzrok bola. Nehirurški tretman hroničnog pelvičnog bola je uspešan kod 65-95% pacijentkinja.

Baloch i saradnici su laparoskopskim ispitivanjem kod žena sa hroničnim pelvičnim bolom detektovali (18):

- tuberkulozu kod 20% žena
- endometriozu kod 12.9% žena
- pelvičnu inflamatornu bolest i pelvične adhezije kod 9.4% žena

Fenotip bola na osnovu UPOINT klasifikacije:
(Urinary, Psychosocial, Organ Specific, Infection, Neurologic/Systemic, Tenderness of Skeletal Muscles)

Tabela 41.3. UPOINT klasifikacija fenotipa bola (19)

Fenotip bola	Procena
Urologija	Protok urina, dnevnik mokrenja, cistoskopija, ultrazvuk, uroflumetrija
Psihologija	Anksioznost ubog bola, depresija i gubitak funkcija, istorija negativnog seksualnog iskustva
Specifični organ	Pitaj o ginekološkim, gastointestinalnim, ano-rektalnim i seksualnim tegobama. Ginekološki pregled, rektalni pregled
Infekcija	Spermokultura, urinokultura, vaginalni bris, koprokultura
Neurologija	Pitaj za neurološke tegobe (gubitak osećaja, disestesija)
Slabost mišića	Palpacija mišića pelvičnog dna, abdominalnih i glutealnih mišića
seksologija	Erektilna funkcija, ejekulatorna funkcija, bol posle orgazma

Multidisciplinarni pristup lečenja hroničnog pelvičnog bola

U lečenju ovih pacijenata najvažniji je multidisciplinarni pristup. To podrazumeva da je nephodno lečiti pacijenta koji ima bol a ne bol kod pacijenta i to na sledeći način:

- Uključiti u lečenje ginekologa, urologa, hirurga, psihologa, anesteziologa, fizijatra, dijetetičara
- Primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL), tricikličnih antidepresiva
- Primena nervnig blokada (pudendalna,ilioingvinalna, iliohipogastrična, genitofemoralna i hipogastrična)

- Primena akupunkture
- Pomoć psihijatra

Multidisciplinarni pristup u terapiji hroničnog pelvičnog bola ima bolji efekat od samog konzervativnog ginekološkog i hirurškog lečenja.

LITERATURA

1. Kresch AJ, Seifer DB, Sachs LB, Barrese I. Laparoscopy in 100 women with chronic pelvic pain. Obstetrics and Gynecology 1984;64:672–74
2. Hughes JM. Psychological aspects of pelvic pain. In: Rocker I (ed) Pelvic pain in women. Diagnosis and management. Springer-Verlag, London, 1990:pp13–20
3. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. Fertility and Sterility 1991;55:759–770
4. Peters AAW, Trimbos-Kemper GCM, Admiraal C, Trimbos JB. A randomized clinical trial on the benefit of adhesiolysis in patients with intraperitoneal adhesions and chronic pelvic pain. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 1992;99:59–62
5. Howard FM, El-Minawi AM, Sanchez RA. Conscious pain mapping by laparoscopy in women with chronic pelvic pain. Obstetrics and Gynecology 2000;96: 934–944
6. Cheong YC, Smotra G, Williams AC. Non-surgical interventions for the management of chronic pelvic pain. Cochrane Database Syst Rev 2014;3:CD008797
7. Beard RW, Kennedy RG, Gangar KF, Stones RW, Rogers V, Reginald PW, Anderson M. Bilateral oophorectomy and hysterectomy in the treatment of intractable pelvic pain associated with pelvic congestion. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 1991;98: 988–992
8. Mitchell C, Prabhu M. Pelvic inflammatory disease: current concepts in pathogenesis, diagnosis and treatment. Infect Dis Clin North Am 2013;7(4):793-809
9. Magtibay PM, Magrina JF. Ovarian remnant syndrome. Clin Obstet Gynecol 2006;49(3):526-34
10. Böttcher B, Laterza RM, Wildt L, Seufert RJ, Buhling KJ, Singer CF, Hill W,Griffin P, Jilma B, Schulz M, Smith RP. A first-in-human study of PDC31 (prostaglandin F2α receptor inhibitor) in primary dysmenorrhea. Hum Reprod 2014;29(11):2465-73.
11. Gul E, Kavak EC. Eotaxin levels in patients with primary dysmenorrheal. Journal of Pain Research 2018;11: 611–613.
12. Osayande AS, Mehulic S. Diagnosis and initial management of dysmenorrhea. Am Fam Physician. 2014;89(5):341-6
13. Stein SL. Chronic pelvic pain. Gastroenterol Clin North Am 2013;42(4):785-800.
14. Riegel B, Bruenahl CA, Ahyai S, Bingel U, Fisch M, Löwe B. Assessing psychological factors, social aspects and psychiatric co-morbidity associated with Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome (CP/CPPS) in men – a systematic review. J Psychosom Res 2014;77(5):333-50.
15. Rigaud J, Delavierre D, Sibert L, Labat JJ. Management of chronic postoperative pelvic and perineal pain due to parietal somatic nerve damage. Prog Urol 2010;20(12):1158-65.
16. Gyang A, Hartman M, Lamvu G. Musculoskeletal causes of chronic pelvic pain: what a gynecologist should know. Obstet Gynecol 2013;121(3):645-50
17. Alappattu MJ, Bishop MD. Psychological factors in chronic pelvic pain in women: relevance and application of the fear-avoidance model of pain. Phys Ther 2011;91(10):1542-50
18. Baloch S, Khaskheli MN, Malik AM. Diagnostic laparoscopic findings in chronic pelvic pain. J Coll Physicians Surg Pak 2013;23(3):190-3
19. Samplaski MK, Li J, Shoskes DA. Clustering of UPOINT domains and subdomains in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and contribution to symptom severity. J Urol 2012;188(5):1788-93.

42. POGLAVLJE

ABDOMINALNI BOL

Vladimir Živanović

Abdominalni bol je simptom velikog broja različitih oboljenja i može biti generalizovan, lokalizovan, ili u vidu grčeva (po tipu kolika). Može da nastane naglo ili postepeno da se pojačava od slabog ka intenzivnom u toku nekoliko sati ili više dana.
Najčešće je uzrokovan infekcijom nekog od organa koji se nalazi u abdomenu i/ili retroperitoneumu. Drugi značajni uzroci abdominalnog bola uključuju inflamaciju, poremećaj pasaže u gastrointestinalnom traktu, neoplastični rast tkiva nekog od abdominalnih organa i poremećaj mikrobioma creva.
Sa patofiziološkog aspekta abdominalni bol može biti visceralnog porekla (epigastrijum, mezogastrijum i hipogastrijum), somatskog porekla u predelu jednog od kvadranata trbuha, a može se manifestovati i kao projektovani bol (supraklavikularna jama, velike usne/mošnice i unutrašnja strana butina).
Dijagnoza se temelji na anamnestičkim podacima, kliničkom pregledu i dodatnim invazivnim ili neinvazivnim dijagnostičkim procedurama.
Terapijski pristup je individualan i uključuje hirurško lečenje i/ili medikamentni tretman.

Uvod

Čest simptom – bol u trbuhu, koji se javlja kod velikog broja individua od detinjstva do duboke starosti, može da bude prouzrokovan promenama na abdominalnim organima ali i da bude prisutan bez fizičkih promena. Iako klasifikujemo bol u trbuhu kao organski i neorganski, ova podela je uslovna i odnosi se na dominantni razlog.

Tokom razvoja oboljenja, bol se može pomerati. Razlikujemo visceralni, somatski i projektovani bol.

U početku inflamatornog oboljenja nekog od organa kao na primer akutne upale slepog creva gde je zahvaćena mukoza i submukoza, rastezanjem glatke muskulature se injicira visceralni bol koji splahničnim putem daje periumbilikalnu lokalizaciju. Može biti praćen mučninom i povraćanjem.

Progresijom inflamatornog procesa i zahvatanjem pune debljine zida crvuljka i prenosom inflamatornog procesa na strukture na koje sa naslanja upaljeni crvuljak (na primer parijetalni peritoneum prednjeg trbušnog zida) bol dobija somatski karakter koji je mnogo bolje prostorno odredjen u odnosu na visceralni.

Ukoliko je lokalizacija upaljenog slepog creva retrocekalna i retroperitonealna mogu se bolni impulsi prenositi genitofemoralnim nervom i dati simptome bola u velikim usnama ili mošnicama.

Projektovani bol je bolni impuls koji se prenosi cerebrospinalnim nervima:

1. nervus frenikus (C3-C5) - lokalizacija je u supraklavikularnoj jami;
2. genitofemoralni nerv - lokalizacija je u velikim usnama ili mošnicama i
3. obturatorni nerv gde je lokalizacija na unutrašnjoj strani butina.

Akutni abdomen

Nagli početak bola u trbuhu je čest i predstavlja veliki dijagnostički problem. Manje od 5% mladih ljudi sa ovim simptomom se hospitalizuje, a još manji broj i operiše (1). Pristup ovom dijagnostičkom problemu olakšava podela abdomena na četiri kvadranta i centralni abdomen, kao i razmatranje diferencijalne dijagnoze po kvadrantima.

Donji desni kvadrant

Akutni appendicitis

Najčešći razlog bola u donjem desnom kvadrantu je akutni appendicitis, pogotovo kod muške dece (2). Bol, često udružen sa odsustvom apetita, mučninom i učestalim povraćanjem, počinje najčešće periumbilikalno i vremenom se spušta u donji desni kvadrant. Ovo pomeranje fokusa bola je često udruženo sa povećanjem telesne temperature do 39^{0}C i ubrzanom peristaltikom. Izazov za kliničara je pravovremena dijagnoza akutnog appendicitisa kako bi se, sa jedne strane, isključila nepotrebna hirurgija, a sa druge strane zakasnela hirurgija kod komplikacije akutnog apendicitisa, kao što je perforacija, što povećava morbiditet. Tokom pregleda, pacijenti su izrazito bolno osetljivi na palpaciju u donjem desnom kvadrantu, gde se može napipati otok, osim u slučaju retroce-

kalnog appendixa, gde je moguće napipati bolnu osetljivost desno tokom rektalnog pregleda. Nativni rentgen pregled (rtg) abdomena u početnim fazama upale nije specifičan a, kasnije daje opšte znake hidroaeričnih nivoa kod usporene pasaže. Ultrazvučni pregled, u zavisnosti od anatomske pozicije, može da da kvalitetnije informacije u prilog akutnog appendicitisa. Kompjuterizovana tomografija (CT) abdomena daje još kvalitetnije informacije, ali uz povećane troškove i izlaganje pacijenta jonizujućem zračenju. U krvnoj slici može da dodje do elevacije polimorfonukleara i povišenih parametara inflamatornog odgovara u biohemijskim analizama. Kod žena u generativnom periodu potrebno je isključiti oboljenje genitalnih organa s obzirom na njihovu visoku učestalost u opisanoj simptomatologiji.

Tabela 42.1. Najčešći uzroci akutnog abdomena – diferencijalna dijagoza

Donji desni kvadrant
Akutni appendicitis
Mezenterični limfadenitis
Infektivni distalni ileitis
Crohnova bolest
Kod žena promene na adneksama
Ektopična trudnoća
Ruptura ovarijalne ciste
Akutni salpingitis
Bubrezi
Kalkulus u desnom ureteru
Akutni pijelonefritis
Akutna reumatska groznica
Piogeni sakroiliitis
Gornje desni kvadrant
Akutni holecistitis
Bilijarna kolika
Akutna hepatična inflamacija ili distenzija
Perforirani duodenalni ulkus
Centralna zona
Gastroenteritis
Kolika tankog creva
Akutni pankreatitis
Gornji levi kvadrant
Perisplenitis
Infarkt slezine
Oboljenja lijenalne fleksure kolona
Donji levi kvadrant
Akutni divertikulitis
Kalkulus u levom ureteru

Uvodjenje laparoskopije kao dijagnostičke procedure koja se može produžiti operativnom procedurom je povećalo specifičnost dijagnostike i smanjilo broj nepotrebnih appendektomija (3).

Mezenterični limfadenitis

Diferencijalna dijagnoza bola u donjem desnom kvadrantu obuhvata veći broj patoloških stanja koja su opisana u tabeli 42.1. Kod dece i adolescenata koji su najčešće prezentovani sa ovim simptomima, alternativa po učestalosti akutnom appendictisu je mezenterični limfadenitis. Često se pojavljuje kao manifestacija epidemijskog – virusnog ataka na gornje respiratorne puteve. Olakšavajuća činjenica je da u su leukociti u krvnoj slici kod ovih pacijenata normalni uz blagu limfocitozu. Radiološka dijagnostika abdomena prikazuje limfadenopatiju sa neizmenjenim slepim crevom.

Infektivni distalni ileocecitis

Uobičajeno je udružen sa izraženijim sistemskim simptomima od akutnog appendicitisa. Pacijenti sa distalnim ileitisom često daju anamnestičke podatke o plivanju u jezeru ili konzumiranju kontaminirane vode tako da je neophodno usmeriti imunološku dijagnostiku ka Yersinii (4). Diferencijalna dijagnostika infektivnog ileocecitisa je produžena zbog povećanog broja pacijenata na imunosupresivnoj terapiji.

Crohn-ova bolest

Pacijenti sa Crohnovom bolešću uobičajeno daju prethodnu anamnezu epizoda neurednog bolnog crevnog pražnjenja sa nadimanjem i gubitkom telesne težine, uz druge ili bez sistemskih manifestacija bolesti. Palpabilan je otok u donjem desnom kvadrantu koji ispitujemo drugim neinvazivnim metodama kao što je EHO ili CT pregled abdomena.

Promene na adneksama

Posebno kod mladih žena u drugoj i trećoj dekadi starosti je neophodno isključiti tubarnu trudnoću ili adneksitis. Detaljna ginekološka anamneza sa naglaskom na periodima amenoreje i promiskuitetu. Vaginalnim pregledom je izražena bolna osetljivost u nivou adneksa uni ili bilateralno.

Renalna ili ureterična kolika

Bol kod renalne kolike počinje lumbalno i prostire se put nanize i napred prema mošnicama/velikim usnama. Uzrokovan je pomeranjem kamena od bubrežnog pelvisa ureterom do mokraćne bešike. Manifestuje se na mahove kao kolika, zbog propulzije kamena peristaltikom prema mokraćnoj bešici. Nailazi u talasima iako ne popušta u potpunosti do sledeće kontrakcije. Praćen je preznojavanjem i mučninom. Kalkulus može da se vidi na nativnom

rtg snimku abdomena a u sedimentu urina je prisutna hematurija koju diferencijalno dijagnostički razmatramo prema retrocekalnom akutnom apendicitisu.

Gornji desni kvadrant

Bilijarna kolika i akutni holecistitis

Bol kod bilijarne kolike počinje ispod desnog rebarnog luka i širi se u ledja ispod istostrane lopatice. Ponekad može biti udružen sa referalnim bolom koji se širi u vrh desnog ramena. Ovakvi pacijenti su osetljivi tokom palpacije u gornjem desnom kvadrantu i pojačava se bol tokom dubokog inspirijuma. Kod inflamacije žučne kese bol je konstantan. Najmanje dva patološka procesa sa istom prezentacijom treba diferencijalno dijagnostički razvrstati, a to su perforacija duodenalnog ulkusa i akutna kongestija jetre. Nativnim radiološkim pregledom abdomena možemo videti kalkuluse ukoliko sadrže kalcijum, dok je dijagnostika izbora ultrazvučni pregled abdomena (EHO) sa visokom specifičnošću i senzitivnošću. U testovima iz krvi su povišene vrednosti polimorfonukleara i jetrinih proba, a ukoliko je prisutan prolaz kalkulusa u bilijarne puteve onda je povišena i vrednost alkalne fosfataze.

Perforacija duodenalnog ulkusa

Pojava jakog, naglo nastalog bola u epigastrijumu koji se razvojem hemijskog peritonitisa vremenom spušta prema donjim partijama trbuha je karakteristična za perforaciju duodenalnog ulkusa sa izlivanjem nadražajnog sadržaja u slobodnu trbušnu duplju. Tokom pregleda pacijenta, palpira se nevoljno zategnuta trbušna muskulatura ("trbušni zid tvrd kao daska"). Nativnim radiološkim pregledom trbuha se može vizualizovatu slobodan vazduh u obliku srpova ispod dijafragme, a EHO pregledom abdomena se može verifikovati slobodna tečnost u trbuhu. Na početni hemijski peritonitis se može nadovezati bakterijski peritonitis, kada se u krvnoj slici može videti porast polimorfonukleara. Ovakav nastanak simptomatologije predstavlja reprezentativni primer akutnog abdomena.

Akutna kongestija jetre

Glavni organ u gornjem desnom kvadrantu je jetra i može biti uzrok akutnom bolu kao posledica rastezanja kapsule ili upale usled akutnog virusnog hepatitisa, akutne kongestije usled srčane insuficijencije ili pak obstrukcije hepatičnih vena (Budd-Chiari sindrom). Sva pobrojana stanja su karakterisana pojavom žutice i akutnim oslobadjanjem veće količine jetrinih enzima posebno transaminaza.

Centralni abdomen

Kolika tankog creva

Intestinalne kolike su najčešće uzrokovane akutnim enteritisom kao što je na primer akutni gastroenteritis. Pacijent ima mučninu, sa ili bez povraćanja, grčevite bolove koji se često smanjuju nakon učestalih prolivastih pražnjenja. Infekcija je uzrokovana virusima kontaktom u toku epidemije, bakterijama ili parazitima iz kontaminirane hrane ili vode. Mikroskopski pregled stolice na inflamatorne ćelije, jajašca i žive forme parazita i kultura stolice mogu da potvrde diferencijalnu dijagnozu. Nasuprot enteritisu, kolika tankih creva može biti uzrokovana i intestinalnom opstrukcijom koja se dalje diferencira u smislu nivoa opstrukcije i starosti pacijenta te kompetencijom Bauhinijeve valvule. Manifestacije mogu ići od mučnina sa distalnim pražnjenjem do izostanka stolice sa distenzijom i vomitiranjem crevnog sadržaja (miserere). Neinvazivna dijagnostika nativnim radiografskim pregledom trbuha vizualizuje hidroaerične nivoe u vijugama tankog creva. Praćenje promena radiološke slike u serijskom pregledu diferencijalno dijagnostički pomaže kod donošenja odluke za hiruršku intervenciju.

Akutni pankreatitis

Jedan od najjačih bolova u trbuhu je izazvan akutnim pankreatitisom što za supstrat ima retroperitonealnu upalu kao posledicu aktivacije enzima i lize pankreasnog tkiva te pomeranje veće količine tečnosti u ovaj prostor što se manifestuje i distenzijom trbuha praćenom mučninom, ponekad povraćanjem i parezom crevne peristaltike. Uzrok može biti bilijarni kalkulus kojii se zaglavio prepapilarno i onemogućava drenažu pankreatičnog stabla, zloupotreba alkohola, pojedini lekovi, hiperlipidemija, lokalna inflamacija u sklopu gastričnog ili duodenalnog ulkusa, postoperativni pankreatitis i dr.

Prisutan je jak bol u centralnom abdomenu sa pojasnom propagacijom put nazad u ledja i pacijenti ponekad rukama obuhvataju kolena i privlače put trbuha, te na taj način delimično ublažavaju bol. Tokom pregleda je trbuh bolno osetljiv na duboku palpaciju. U testovima iz krvi je povećana vrednost amilaze i lipaze. Još precizniji je test tripsinogen-2 iz urina (5). Vizualizacijom trbuha EHO pregledom abdomena se može videti proširenje zajedničkog žučnog puta, a više informacija daje kompjuterizovana tomografija koja je indikovana i kao ponavljanja u praćenju evolucije akutnog pankreatitisa.

Abdominalna angina

Centralni bol može biti prouzrokovan ishemijom intestinuma gde CT pregled može dati neke

informacije, a mnogo bolju vizualizaciju daje angiografija. Diferencijalno dijagnostički bi trebalo imati na umu i disekaciju aneurizme abdominalne aorte.

Gornji levi kvadrant

Bol slezine

Gornji levi kvadrant je zauzet slezinom gde uzrok akutnom bolu može biti infarkt slezine ili u sklopu akutnog serozitisa, kao kod familijarne Mediteranske groznice. Nelagoda u gornjem desnom kvadrantu može biti uzrokovana uvećavanjem slezine različitim uzrocima.

Lijenalna fleksura kolona

Naglo nastao bol može biti uzrokovan akutnom dilatacijom kod toksičnog megakolona kao posledica ulceroznog kolitisa, iako se češće manifestuje na delu transverzalnog i descedentnog kolona. Slične tegobe zapažamo i kod starijih pacijenata sa ishemičnim kolitisom i sekundarnim strikturama.

Diferencijalno dijagnostički treba razmotriti distenziju ili ulkusnu bolest želuca, kao i inflamaciju repa pankreasa.

Donji levi kvadrant

Akutni divertikulitis

Donji levi kvadrant je mesto gde se najčešće manifestuje bol uzrokovan akutnim divertikulitisom kod starije populacije. Pored bola prisutna je i groznica uz krvave stolice ili opstipaciju. Tokom palpacije trbuha se može napipati inflamatorni tumor u donjem levom kvadrantu koji pacijent brani.

Nespecifični ulcerozni kolitis

Najčešća lokalizacija bola kod ulceroznog kolitisa je u donjem levom kvadrantu. Tokom palpacije pacijent je često bolno osetljiv. Primarna dijagnostika je vizualizacija endoskopskim pregledom mukoze kolona i rektuma. Ovo stanje se može proširiti proksimalno i od zahvaćene oblasti kolona menja se i simptomatologija, a posebno je to izraženo kod toksičnog megakolona.

Peritonitis

Akutni peritonitis je uobičajeno sekundaran kod perforacije cevastog organa sa posledičnom reakcijom parijetalnog peritoneuma i nervnih završetaka koji su preko preperitonealnog masnog tkiva u kontaktu sa oslobodjenim sadržajem iz lumena perforiranog organa. Bolni nadražaj peritoneuma može nastati I usled direktnog kontakta sa inflamiranim organom, kao na primer kod akutnog apendicitisa, gde se inflamirani apendiks direktno naslanja na prednji trbusni zid. Bol je prisutan u celom trbuhu, iako na početku može biti u regiji perforacije. Pacijent zauzima prinudan položaj mirovanja jer svako pomeranje dovodi do pojačavanja bola, tako da je tokom pregleda trbuh nepokretan i trbusna muskultaura ne učestvuje u pokretima respiracije. Trbuh je tvrd kao "daska" jer misići prednjeg trbusnog zida brane inflamiranu mukozu ispod. Posledični efekat peritonitisa je paralitički ileus, pri čemu se crevo paralizira inflamacijom i dovodi do zaustavljanja peristaltike, što se manifestuje gubitkom zvuka peristaltičnog talasa tokom auskultacije abdomena. Nativni rtg pregled abdomena prikazuje aerolikvidne nivoe, a EHO pregled ukazuje na kolekcije slobodne tečnosti u trbušnoj duplji.

Kliničar mora da donese odluku da li je uzrok akutnog abdomena potrebno lečiti hirurški (perforacija i sl.) ili je potreban konzervativni tretman, kao i analgezija do započinjanja operativne procedure.

Dijagnoza teskih slučajeva akutnog abdominalnog bola

Lekari takodje moraju biti svesni mogućnosti da neka druga generalizovana oboljenja daju sliku akutnog abdominalnog bola (tabela 42.2.). Moguće je paracentezom i instilacijom fiziloskog rastvora i kasnije njegovom evakuacijom i brojanjem prisutnih ćelija inflamatornog odgovara, povećati sigurnost odluke za hirurškim lečenjem (6).

Tabela 42.2. Primeri generalizovanih medicinskih stanja sa prezentacijom akutnog abdominalnog bola.

AIDS
Neutropenijska enteropatija (7)
Poliartritis nodosa i polyangiitis (8)
Kolagena vaskulopatija
Familijarna mediteranska groznica (9)
Diabetes mellitus
Tabes dorsalis
Anemija srpastih ćelija
Akutna intermitentna porfiurija (10)
Apstinencijalna kriza

Hronični abdominalni bol

Hronični bol abdominalnog zida

Bol lokalizovana u trbušnom zidu i to kao površna osetljivost koja je prisutna i tokom zatezanja trbusne muskulature. Bol i osetljivost bi trebalo da prestanu nakon davanja lokalnog anestetika u osetljivu regiju. Najverovatnije objašnjenje je priklještenje i rastezanje prednjih kutanih grana torakoabdominalnog nerva. Diferencijalno dijagnostički treba

razmotriti male ventralne kile i herpes zoster zahvaćenog segmenta.

Organski razlozi hroničnog abdominalnog bola

Atipični oblik gastroezofagealnog refluksa

Većina pacijenata sa gastroezofagealnim refluksom ima žareće bolove iza grudne kosti i drugu simptomatologiju u grudnom kosu. Manji procenat ima epigastričnu lokalizaciju bola. Dijagnostika podrazumeva serološka ispitivanja na bakteriju - Helicobacter pylori (HbPy), kontrastna radiološka snimanja gastroduodenuma, endoskopiju i manometriju. Terapija inhibitorima protonske pumpe i eradikacija HbPy bakterije dovodi do olakšanja simptoma (11).

Želudačni ulkus

Pacijenti se žale na epizode prilično rasprostranjenog bola u epigastrijumu povezanog sa početkom unosa obroka hrane. Bol se može smanjiti unosom antacida, a primetan je i blagi gubitak na telesnoj težini. Danas se zna da je važan faktor peptičkog ulkusa prisustvo HbPy, cytotoxin-udrženi gen cagA genotipa (12). Ova bakterija se nastanjuje u mukozi i dovodui do upale i ulceracije.

Maligna neoplazija želudca

Osnovna diferencijalna dijagnoza želudačnog ulkusa je maligna ili benigna neoplazija. Maligna neoplazija je udružena uobičajeno sa atipičnim konstantnim bolom koji nije povezan za unosom obroka, ali je zato u korelaciji sa anoreksijom i značajnim gubitkom na telesnoj masi. Karcinom fundusa dovodi do disfagije i regurgitacije, dok prepiloричне promene uzrokuju obstrukciju izlaza iz želudca i dovode do povraćanja.

Primarni slabo diferentovani limfomi u limfnom tkivu mukoze (MALT) su relativno retki i čine do 10% svih maligniteta želudca. Danas imamo potvrdu da infekcija HbPy ima značaja u patogenezi kako želudačnih karcinoma tako i limfoma i da eradikacijom HbPy infekcije smanjujemo verovatnoću razvoja neoplazije (13).

Ulkus duodenuma

Pacijenti sa čirom dvanaesterca su često u mogućnosti da lokalizuju epigastrični bol i pokažu prstom desno od srednje linije ili subksifoidno na medijani uz propagaciju bola, ili bez nje, u ledja.

Bol je karakteristično udružen sa gladovanjem tako da se pacijenti često bude u ranim jutarnjim časovima. Obrok hrane ili antacidi umiruju bol. Mučnina, nadimanje trbuha i povraćanje su redje prisutni. Ovi pacijenti uobičajeno ne gube na telesnoj težini a ponekad i uvećavaju istu s obzirom da čestim obrocima smiruju tegobe. Terapija uključuje smanjenje lučenja kiseline i eradikaciju HbPy ukoliko je prisutan (14).

Gastropareza

Distenzija želudca može da prouzrokuje bol, sto je dokazano postavljanjem pejsmejkera i konverzijom tahigastrije u spore talase sto dovodi do ublažavanja simptoma i pražnjenja želudca (15). Pokazano je i da simptomatska distenzija želudca aktivira strukture uključene u stvaranju somatskog bola (16).

Hronična intestinalna pseudoopstrukcija

Poremećaji mioenteričkog pleksusa i glatke muskulature dovode do gubitka peristaltičke kontrole i intestinalne distenzije. Inicijalno pacijentova klinička slika odgovara inflamatorni sindrom creva (IBS) a kasnije hroničnoj intestinalnoj opstrukciji sa nadimanjem i bolovima, sa ili bez povraćanja, dijarejom udruženom sa porastom bakterija u crevu i malapsorpcijom. Mogu biti angažovani i jednjak, želudac sa gastroparezom i kolon sa opstipacijom. U tabeli 42.3. su pobrojani uzroci.

Dijagnoza se postavlja na bazi anamneze, kliničkog pregleda, radioloških ispitivanja, endoskopskopije i hirurški uzetog bioptata pune debljine zida cevastog organa. Serološki se mogu verifikovati antitela na enterične neurone. Terapija zavisi od etiologije.

Tabela 42.3. Neki od uzroka hronične intestinalne pseudopstrukcije.

1. Poremećaji mioenteričnog pleksusa
Razvojni poremećaj
Nasledni poremećaji organa
Sporadični poremećaji organa
Difuzna divertikuloza tankog creva
Amiloidoza
Toksično oštećenje (laksativi, antiholinergici i sl.)
2. Poremećaji glatke muskulature
Primarna (nasledna) miopatija organa
Sekundarne miopatije (sistemska skleroza)

Hronični pankreatitis i karcinom pankreasa

Hronični pankreatitis se razvija kod manje od 10% pacijenata koji su imali atak akutnog pankreatitisa. Veliki broj ovih pacijenata pati od epizoda relapsa ataka bolova praćenih povišenim vrednostima pankreatičnih enzima u krvi. U manje od 20%

slučajeva su prisutni perzistentni bolovi. Smatra se da postoje dva uzroka ovom tipu bolova. Prvi je da su pankreatični nervi zahvaćeni inflamacijom ili su u ožiljnom tkivu te je terapija nervni blok. Drugi razlog je povećanje intrakanilikularnog pritiska uzrokovanog ožiljnom stenozom kanala, a terapija smanjivanje lučenja pankreasnog soka. Pacijenti sa alkoholnim hroničnim pankreatitisom imaju koristi od apstinencije (17).

Bol kod karcinom pankreasa je uobičajeno centralno lokalizovan, dubok i siri se nazad u ledja. Nije povezan sa unosom obroka, velikog intenziteta je i zahteva jake analgetike. Kod sumnje na promene u pankreasu kao uzrok bola, metoda izbora u dijagnostići je kompjuterizovana tomografija, što se može dopuniti endoskopskom retrogradnom holangiopankreatografijom.

Gastrontestinalna hipersenzitivnost na hranu

Značaj alergije na neke sastojke normalne ljudske ishrane je potvrdjen (18). Može je izazvati konzumacija kravljeg mleka, belančevina soje, jaja, ribe, orašastih plodova kao i mnoge druge vrste hrane. Postoji definisan kompleks simptoma: nadimanje, bol u abdomenu i dijareja, posebno kod dece atopijske konstitucije. Kod odraslih su znatno redje. Kakav god da je mehanizam u pitanju, prepoznavanje uzročnika i njegovo izostavljanje iz ishrane dovodi do nestanka simptoma.

Neuobičajeni slučajevi

Kliničar mora biti svestan da pored gore pobrojanih entiteta, postoje i retki uzroci kao što su: Lajšmaniaza, mezenterički panikulitis (sklerozirajući mezokolitis, Weber-Christianova bolest i drugi.

Maldigestija i malapsorpcija ugljenih hidrata

Bakterijskom fermentacijom u kolonu od 5 grama, za čoveka nesvarljivih šećera, nastaje 1.000 mL ugljen dioksida, 400 mL metana (u prisustvu metan produkujućih bakterija) i 200 mL vodonik peroksida (19). Važno je razlikovati povećano stvaranje gasova, kao kod hipolaktazije, od osećaja nadimanja kod sindroma iritabilnog kolona sa normalnom produkcijom gasova (20).

Hipolaktazia

Nedostatak intestinalne laktaze je veoma čest u mnogim delovima sveta. Posledica je da kada se pije mleko ili unose drugi mlečni proizvodi dolazi do malapsorpcije laktoze na šta se nadovezuje gasna fermentacija u kolonu od strane prisutnih bakterija i javljaju se grčeviti bolovi, dijareja i obilna flatulacija. Dijagnoza se postavlja na osnovu anamneze i testa na laktozu u izdahnutom vazduhu. Lečenje se sastoji u tretmanu osnovnog uzroka kao što je celijačni sindrom, dijetom bez glutena a kasnije i dijetom bez laktoze (21). Alternativno se može dodavati mlečnoj ishrani kod ovih pacijenata vestačka laktaza.

Hiposukroza i multipla šećerna malapsorpcija

Zbog pozicije enzima, transportera i samog mehanizma transporta duboko u vilusima mukoze tankog creva i njihovog velikog broja druge deficijencije disaharidaza su retke. Naprimer, opisano je svega nekoliko slučajeva deficijencije sukroze. Uz anamnezu se uradi test na sukrozu iz ekshaliranog vazduha i odredi dijeta bez sukroze. Ukoliko su simptomi i dalje prisutni, mogu biti uključeni i enzimi za neke druge šećere kao što su fruktoza i sorbitol i takvi pacijenti se prikazuju kao dispepsija bez ulkusa.

Stagnirajući sindrom vijuge

Maldigestija ugljenih hidrata se može pojaviti i kod pacijenata sa kolonizacijom tankog creva. Uobičajeno su gornje partije tankog creva kolonizovane neposredno nakon obroka i bakterije bivaju otplavljene sa hranom. Kod pacijenata sa patologijom tankih creva, sadržaj lumena usporava kretanje i biva kolonizovan, što daje za posledicu malapsorpciju. Primer za ovakva stanja je: divertikuloza jejunuma, sistemska skleroza duodenuma i jejunuma, produkujuća fistula slepe vijuge kod Chronove bolesti, nepotpuna opstrukcija lumena kao kod radijacione enteropatije. Ova stanja su grupisana pod stagnirajući sindrom vijuge. Dijagnostikuju se radioloskim snimanjima i dokazivanjem malapsorpcije žučnih kiselina i vitamina B12.

Maldigestija kolona

Poremećaj digestije kolona se javlja ukoliko je hrana bogata nesvarljivim ugljenim hidratima. Ova stanja se javljaju kod prisustva većih količina takvih ugljenih hidrata u voću, povrću ili sorbitola iz žvakaćih guma. Kod prisustva ovih ugljenih hidrata ne dolazi do razlaganja istih u crevnom lumenu pa samim tim ni do apsorpcije njihovih produkata. Prate ih bolna nadimanja trbuha.

Opstipacija

Kod pacijenata sa opstipacijom dolazi do nagomilavanja fekalnih masa i gasova što dovodi do grčevitih bolova. Opstipacija može da se javi kod starije populacije bez drugih patoloskih stanja kolona ili kod divertikularne bolesti kolona. Dijagnoza se postavlja kliničkim pregledom i nativnim radioloskim pregledom abdomena kojim se isključuju drugi organski razlozi usporene ili onemogućene pasaže a lečenje je kombinacija dijete, adekvatne hidratacije, laksativa a ponekad i davanja klizmi. Opstipacija je

često razlog grčevitih bolova kod dece ali se prethodno mora isključiti dugačka lista drugih oboljenja čija posledica može biti opstipacija (22).

Neorganinski i psihogeni bol u trbuhu

1. Lokacija, širenje, vreme pojavljivanja, kvalitet i intenzitet bola ne odgovaraju ustanovljenom patofizioloskom obrascu.
2. Često je velika diskrepanca izmedju jačine bola i ponašanja pacijenta.
3. Pacijent ima ili je imao bolove na različitim mestima i na drugim delovima tela koji su ispitivani, ali nije nadjen uzrok.
4. Početak bola se može vezati za stres. Često je prisutan kod žalosti zbog gubitka bliskog srodnika koji je imao bolove u trbuhu kao glavni simptom.

Kod pacijenata sa hroničnim bolom, lokalizacija bola u trbuhu je na drugom mestu po učestalosti. Kod većine starije dece i adolescenata hronični abdominalni bol je funkcionalan i predstavlja interakciju regulatornih faktora na nivou creva i na nivou centralnog nervnog sistema.

Sindrom nadutosti vazduhom

Aerofagia

Aerofagija, ili prekomerno gutanje vazduha, može biti uzrokovana organskim stanjem koje dovodi do bola ili nelagode u farinksu i jednjaku i obuhvata akutni faringitis i peptički ezofagitis. Pacijent oseti olakšanje kada proguta vazduh, najverovatnije zbog formiranja jastučeta vazduha koje razdvaja inflamirane površine.

Neorgansko gutanje vazduha je najčećće uzrokovano anksioznošću i depresijom (23). Anksiozni ljudi teže da progutaju više vazduha i jedu brže, uz gutanje veće količine vazduha, tako da se vazduh skuplja u fundusu želudca, što stvara nelagodu i bol koji se prostire gastrointestinalnim sistemom, usled rastezanja receptora u zidu. Pacijenti sami sebi pomažu istiskivanjem vazduha "podrigivanjem". Uvodjenjem antidepresiva se može postići odredjeni terapijski efekat.

Dispepsija bez ulkusa

U istraživanjima je nađeno 30-60% pacijenata koji se žale na nespecifične tegobe u gornjem abdomen, bilo da su pozitivni na HbPy, sa ili bez gastritisa. Na ordiniranu tripl eradikacionu terapiju, sa inhibitorima protonske pumpe dolazi do smanjenja tegoba, mada nije jasno da li do poboljsanja dolazi zbog eradikacije HbPy ili placebo efekta.

Sindrom iritabilnog kolona

Većina ljudi ponekad pati od napada neorganskog bola udruženog sa stresom ili nakon epizode gastroenteritisa. Ovi bolovi vremenom postepeno slabe i nestanu. Sindrom iritabilnog kolona (IBS) kod dece se može javiti i do 15% slučajeva i obično traju najmanje 3 meseca. Odvajanje dispepsije bez ulkusa i iritabilnog sindroma kolona je vestačko jer i do polovine pacijenata imaju slične simptome i prelaze iz jedne u drugu kategoriju tokom godinu dana (24).

Incidenca u Americi IBSa je 20-30%, česće je prisutna kod žena, a u anamnezi je često navedeno polno i fizičko zlostavljanje. Vrh incidence je u trećoj dekadi. Pa ipak većina pacijenata sa ovim sindromom ne traži lekarsku pomoć.

Abdominalni bol je lokalizovan periumbilikalno kod dece a kod odraslih odgovara više projekciji kolona a najčešće u donjem levom kvadrantu, redje u desnom ili levom gornjem kvadrantu, u predelu hepatične i lijenalne fleksure kolona. Intenzitet varira od neprijatnosti do veoma jakog bola koji traje od nekoliko minuta do vise sati, ali retko kada ometa pacijenta u spavanju. Prisutan je meteorizam.

Promene u navikama pražnjenja creva su evidentne (do 90% paijenata) u vidu opstipacije ili dijareje. Kod polovine pacijenata bol se pojačava unosom obroka, a olaksava defekacijom. Apetit nije pogodjen i retko kada je gubitak u telesnoj težini značajan (veći od 3,5 kg), odnosno ukoliko je prisutan treba kod kliničara da pobudi sumnju na neku drugu dijagnozu.

Bol kod sindroma iritabilnog kolona je udružen sa mučninom, ali bez povraćanja, dispepsije, urinarnih simptoma (dizurije), ginekoloskih simptoma (dismenoreje) i glavobolja. Kod žena, u anamnezi, često imamo podatak da su zbog bolova u maloj karlici radjene eksplorativne kiretaže, pa sve do elektivne histerektomije (25). Kod ovih pacijenata je češći podatak o ranije učinjenoj apendektomiji zbog "hroničnog appendicitisa" i izražena je fobija od kancera.

Često je prisutan disparitet izmedju ozbiljnosti simptoma koje navode pacijenti i opšteg fizičkog statusa, jer izgledaju dobro. Sigmoidoskopskim pregledom ne nalazimo promene ali je teško endoskopski pregled kompletirati pankolonoskopijom zbog spazma i bola. Može se ispoljiti i mukozalna hiperalgezija na blagi kontakt sa endoskopom. Uobičajene laboratorijsko-biohemijske analize su u fizioloskim granicama.

Prisutni su poremećaji ponašanja u smislu afektivnih poremećaja. Stalno prisutan umor se po pravilu opisuje uz budjenje povezano sa osećajem iscrpljenosti i pored adekvatne dužine spavanja, iako i nesanica nije retka. Alternativno mogu pacijenti osećati depresiju i biti skloni plaču. Na formalnom testiranju, ovi pacijenti daju veći skor za aksioznost, neuroticizam i introverziju u poredjenju sa kontrol-

nom grupom ili u poredjenju sa pacijentima sa ulceroznim kolitisom. Rezultati testova na neurozu kod ovih pacijenata su izmedju normalnih i blagih neuroza. Pa ipak, psihološka odstupanja kod pacijenata sa sindromom iritabilnog kolona, su najverovatnije posledica, a ne uzrok IBS, ali zato često predstavljaju primarno usmerenje pacijenta ka lekarskoj pomoći.

Prisutna anemija ili leukocitoza nas upućuje na dodatnu dijagnostiku, kako bi isključili na primer inflamatornu bolest creva (IBD). Iako je važno sa stanovišta psihologije ne "pre dijagnostikovati" ove pacijente, trebalo bi uraditi irigografiju ili kolonoskopiju gde su nalazi uredni osim različito izraženog spazma. Do 25% pacijenata može da ima intoleranciju prema laktozi, ili neku drugu formu intolerancije prema hrani i uklanjanje ove namirnice iz ishrane može dovesti do značajnog poboljšanja.

Studije motiliteta često pokazuju nenormalnosti kako u motilitetu kolona tako i proksimalnih partija digestivnog trakta. Čak i motilitet jednjaka je poremećen i povezan sa hipersenzitivnosću lumbarnih aferentnih grana splanhnikusa. Rastezanje odgovarajućeg dela digestivnog trakta posebno distalnog kolona i rektuma kod odraslih, a izrazito kod dece, dovodi do gore opisanih bolova, sa pragom za bol postavljenim niže u poredjenju sa zdravim ispitanicima (hipersenzitvni fenomen). Kada se odvojeno posmatraju individue sa opstipacijom i usporenom aktivnosću kolona evidentne su promene u holinergičkom sistemu, dok pojedinci sa dijarejama i pojačanim motilitetom imaju adrenergički poremećaj.

Terapija uključuje iscrpne konsultacije i objašnjenja pacijentu o prirodi njegove bolesti. Dijeta uključuje veći procenat vlakanastih materija u ishrani, uključujući I konzumaciju klica žitarica, sa minimalnom industrijskom obradom, kako bi se normalizovao crevni transport. Traga se za tipom hrane na koju je pacijent intolerantan i posledično isključenje iz ishrane dovodi do poboljsanja. Davanja različitih sredstava za omekšavanje stolice (parafinsko ulje) kod pacijenata sa opstipacijom mogu ublažiti tegobe.

Ponekad se daju spazmolitici u kombinaciji sa sedativima kod pacijenata sa nadimanjem i grčevitim bolovima. Kod pacijenata sa oštrim, čestim bolovima, se može pokušati sa tricikličnim antidepresivima i blokatorima preuzimanja serotonina u nižim dozama, zbog njihovog neuromodulatornog i analgetičkog efekta. Serotonin igra glavnu ulogu u modulaciji funkcije mozak – gastrointestinalni trakt, tako da davanje inhibitora receptora 5-HT3 (ondansetron), kod pacijenata gde je dominatna dijareja, može da dovede do menjanja konzistencije stolice i proredjivanja pražnjenja. Alosetron, pre svega delujući na ekstrinzične aferentne neurone koji inervisu digestivni trakt, smanjuje dijareju, usporavajući tranzit crevnog sadržaja kroz levi kolon i povećava toleranciju na bol, povećavajući komplijansu na rastezanje i indirektno inhibirajući aktivaciju neurona kičmene moždine na rastezanje kolona. Kod ove terapije su prisutni ponekad ozbiljni nuzefekti (opstipacija sa fekalnom impaktacijom, do ishemičnog kolitisa).

Iritabilni sindrom kolona se smatra hroničnim bolnim stanjem koje traje više godina i insistiranje na dijetama sa visokim procentom vlakana daje kod 70% pacijenata prestanak bolova u petogodišnjem posmatranom periodu. Dalja istraživanja u razumevanju osovine mozak- digestivni trakt bi mogla dovesti do novih efikasnijih terapija.

Zaključak

Bol u trbuhu je simptom velikog broja različitih oboljenja od kojih su neka životno ugrožavajuća u neposrednom toku, kao što je to slučaj kod akutnog abdomena. Terapija je često hirurška intervencija dopunjena medikamentnom terapijom (na primer antibiotici kod infekcije) i potporom drugih organskih sistema koji su trpeli zbog osnovnog patološkog procesa (na primer ispad bubrežne funkcije usled sepse i dehidratacije). Kod funkcionalnih oboljenja gastrointestinalnog trakta potrebno je dijagnostikovati uzrok patofiziološkog mehanizma i njegovim uklanjanjem dovesti do oporavka pacijenta (intolerancija na laktozu i dijeta bez laktoze). Kod bola u trbuhu je često potrebna hitna dijagnostika i terapija radi postizanja optimalnog ishoda lečenja.

Literatura

1. Stevenson RJ 1985 Abdominal pain unrelated to trauma. Surgical Clinics of North America 65: 1181–1215
2. Michalowski W, Rubin S, Slowinski R et al 2001 Triage of the child with abdominal pain. Paediatrics and Child Health 6: 23–28
3. Olsen JB, Myren CI, Haahr PE 1993 Randomised study of the value of laparoscopy before appendectomy. British Journal of Surgery 80: 922–923
4. Attwood SEA, Mealy K, Cafferkey MT et al 1987 Yersinia infection and acute abdominal pain. Lancet 1: 529–533
5. Kemppainen EA, Hedstrom JI, Puolakkainen PA et al 1997 Rapid measurement of urinary trypsinogen-2 as a screening test for acute pancreatitis. New England Journal of Medicine 336: 1788–1793
6. Stewart RJ, Gupta RK, Purdie GL et al 1986 Fine catheter aspiration cytology of peritoneal cavity in difficult cases of acute abdominal pain. Lancet 2: 1414–1415
7. Starnes HF, Moore FD, Mentzer S et al 1986 Abdominal pain in neutropenic cancer patients. Cancer 57: 616–619
8. Jennette JC, Falk RJ 1997 Small-vessel vasculitis. New England Journal of Medicine 337: 1512–1523
9. Babior BM, Matzner Y 1997 The familial Mediterranean fever genecloned at last. New England Journal of Medicine 337: 1548–1549

10. Kauppinen R, Mustajorki P 1992 Prognosis of acute porphyria. Medicine 71: 1–12
11. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J et al 2000 Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 118: 661–669
12. Maastricht Consensus Report 1997 The management of H. pylori infection. Gut 41: 8–13
13. Sackman M, Morgner A, Rudolph B et al 1997 Regression of gastric MALT lymphoma after eradication of H. pylori is predicted by endosonographic staging. Gastroenterology 113: 1087–1090
14. Wyeth JW, Pounder RE, Duggan AE et al 1996 The safety and efficiency of ranitidine bismuth citrate in combinaton with antibiotics for the eradication of Helicobacter pylori. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 10: 623–630
15. McCallum RW, Chen J de Z, Lin Z et al 1998 Gastric pacing improves emptying and symptoms in patient with gastroparesis. Gastroenterology 114: 456–461
16. Ladabaum U, Minoshima S, Hasler WL et al 2001 Gastric distension correlates with activation of multiple cortical and subcortical regions. Gastroenterology 120: 369–376
17. Amman RW, Muelhaupt B 1999 The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. Gastroenterology 116: 1132–1140
18. Sampson HA, Sicherer SH, Birnbaum AH 2001 AGA technical review on the evaluation of food allergy in gastrointestinal disorders. Gastroenterology 120: 1026–1040
19. Hightower NC 1977 Intestinal gas and gaseousness. Clinics in Gastroenterology 6: 597–606
20. Levitt MD, Furne J, Olsson S 1996 The relation of passage of gas and abdominal bloating to colonic gas production. Annals of Internal Medicine 124: 422–424
21. Webster RB, Di Palma JA, Gremse DA 1995 Lactose maldigestion and recurrent abdominal pain in children. Digestive Diseases and Sciences 40: 1506–1510
22. Seth R, Heyman MB 1994 Management of constipation and encopresis in infants and children. Gastroenterology Clinics of North America 23: 621–636
23. Song JY, Merskey H, Sullivan S et al 1993 Anxiety and depression in patients with abdominal bloating. Canadian Journal of Psychology 38: 475–479
24. Agreus L, Svardsudd K, Nyren O et al 1995 Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability. Gastroenterology 109: 671–680
25. Crowell MD, Dubin NH, Robinson JC et al 1994 Functional bowel disorders in women with dysmenorrhea. American Journal of Gastroenterology 89: 1973–1977

43. POGLAVLJE

EPIDEMIOLOGIJA I KLASIFIKACIJA GLAVOBOLJA

Jasna Zidverc-Trajković

Glavobolja je jedna od najčešćih tegoba u opštoj populaciji. Tri najčešća tipa glavobolja u odrasloj populaciji su GTT, migrena i GPUM.
Migrena je najčešći neurološki poremećaj, treći najprevalentniji poremećaj i sedmi specifični uzrok onesposobljenosti svuda u svetu. Migrenu odlikuje jednostrana jaka i pulsirajuća glavobolja udružena sa foto- i fonofobijom, mučninom i povraćanjem. Jedna četvrtina obolelih od migrene ima migrenu sa aurom.
GTT je najprevalentnija forma glavobolje sa najvećim socioekonomskim uticajem. Odlikuje se obostranom lokalizacijom umerenog bola tipa pritiska sa oskudno izraženim udruženim fenomenima.
GPUM se javlja kod oko 1% odraslih i 0,5% adolescenata. Radi se o komplikaciji migrene ili GTT koja se javlja 15 ili više dana u esecu i udružena je sa prekomernom primenom medikamenamenta.
Najčešća TAG je klaster glavobolja od koje boluje jedna osoba na 1000 stanovnika. Odlikuje se izuzetno jakim bolom koji se uvek javlja sa iste strane glave, a udružen je sa kranijalnim autonomnim simptomima
Najvažniji simptomi i znaci - Primarne glavobolje odlikuju karakteristične osobine bola i udruženih simptoma. Na osnovu ovih osobina postavljeni su dijagnostički kriterijumi koji su navedeni u MKG.
Rana dijagnoza - Dijagnoza primarnih glavobolja se postavlja na osnovu anamneze i normalnog nalaza. Dijagnoza sekundarnih (simptomatskih) glavobolja se postavlja na osnovu kauzalnog oboljenja. MKG dozvoljava mogućnost postavljanja dijagnoze verovatne migrene (odnosno GTT, GPUM ili klaster glavobolje) kada su svi dijagnostički krietrijumi sipunjeni osim jednog.

Epidemiološka istraživanja pokazuju da je godišnja prevalencija glavoboljaoko 50% u svim zemljama sveta, zbogčega je glavobolja jedna od deset najčešćih tegoba globalnog zdravlja sa značajnim uticajem na kvalitet života obolelog i ekonomske resurse društva (1). Analiza studija prevalencija različitih tipova glavobolja pokazuje da jedan od devet odraslih u populaciji ima migrenu (11%), kao i da 42% odraslih pati od glavobolje tenzionog tipa (GTT). Migrena se odlikuje većim opterećenjem za obolelog, međutim zbog velikog broja obolelih, GTT ima čak i veći uticaj na društvo u celini ukoliko se uzme u obzir broj izgubljenih radnih dana zbog glavobolje (1). Oko 3% svetske odrasle populacije pati od hronične svakodnevne glavobolje. Ova grupa sa više od 100 miliona ljudi nosi najveće opterećenje glavoboljom i, verovatno, stigmom pošto glavobolja kao poremećaj nije generalno prihvaćena kao "prava bolest"(2).

Analiza evropskih studija koja je obuhvatila preko 200 000 odraslih ispitanika pokazuje da se glavobolja javila tokom prethodne godine kod 53% ispitanika, i to 61% žena i 45% muškaraca (3). Slična učestalost je procenjena kod dece i mladih, a nešto niža (36%) kod starijih osoba. Ukupna životna prevalencija glavobolja kod odraslih u Evropi se procenjuje na 77% (3).

MKG se, zbog jedinstvene terminologije i preciznih dijagnostičkih kriterijuma smatra standardom u dijagnostici glavobolja (4). Ovaj dokument je namenjen istraživanju i kliničkoj praksi, a predstavlja zbir svih dosadašnjih saznanja na temu glavobolja. Prema klasifikaciji, razlikuje se preko 200 različitih tipova glavobolja koje su razvrstane u 14 klasa. Prve četiri klase pripadaju primarnim glavoboljama: migreni, GTT, TAG i ostalim primarnim glavoboljama. Simptomatske, odnosno sekundarne kako ih klasifikacija označava, glavobolje zauzimaju od pete do dvanaeste klase gde su razvrstane prema etiologiji. Klasa 13 pripada bolnim kranijalnim neuropatijama i ostalim bolovima lica, dok su u 14. klasi ostale glavobolje koje nisu klasifikovane na drugom mestu. U dodatku (Appendix) se nalaze alternativni dijagnostički kriterimi za pojedine glavobolje koje su definisane u glavnom delu Klasifikacije, kao i predlozi za one glavobolje koje još uvek čekaju istraživanja da bi se potvrdile kao posebni entiteti (4).

Tri najčešća tipa glavobolja u odrasloj populaciji su GTT, migrena i GPUM.

Epidemiologija i klasifikacija migrene

Prema podacima evropske studije prevalencije, od migrene boluje 14,7% odraslih i to 17,6% žena i 8% muškaraca, kao i 9,2% dece i mladih, i to 9,1% devojčica i 5,2% dečaka (3). Životna prevalencija migrene je 16%, a ukoliko se dodaju i ispitanici sa dijagnozom verovatne migrene, dakle oni kod kojih su

ispunjeni svi dijagnostički kriterijumi migrene osim jednog, navedeni procenti postaju dvostruko veći (5). Porast broja obolelih od česte migrene je zabeležen tokom desetogodišnjeg praćenja (6), što je, verovatno, posledica preciznije dijagnostike. Broj novih bolesnika sa migrenom sa starenjem lagano opada, a među faktorima koji utiču na pojavu migrene nalaze se ženski rod, mlađe životno doba, porodična predispozicija, udruženost sa čestim GTT, nizak edukacioni nivo i veliko opterećenje na poslu (7).

Udruženost migrene i GTT kod istog bolesnika je česta. Podaci populacionih studija pokazuju da 34% bolesnika sa hroničnom GTT ima koegzistirajuću epizodičnu migrenu, a broj ovih bolesnika je čak 80-95% u tercijarnim centrima. Udruženost ove dve primarne glavobolje je faktor rizika za razvoj GPUM što se događa kod četvrtine ovih bolesnika (8). Oko 20% bolesnika sa epizodičnom migrenom tokom narednih desetak godina se transformiše u hroničnu migrenu, a faktori rizika za ovu transformaciju su veća učestalost ataka migrene i početak bolesti pre 20. godine života (7). Isto istraživanje je pokazalo da osobe sa glavoboljom, a naročito sa udruženom migrenom i GTT, češće koriste zdravstvene usluge u poređenju sa osobama bez glavobolje (7). U Evropskoj zajednici postoji 43 miliona obolelih od migrene, što godišnje košta društvo 43 miliona eura (9). Migrena je najčešći neurološki poremećaj, deveta najskuplja bolest u Evropskoj zajednici, a glavobolje u celini više koštaju od multiple skleroze, epilepsije i parkinsonove bolesti zajedno (9). Prema Global Burden of Disease Survey 2010, migrena se rangira kao treći najprevalentniji poremećaj i sedmi specifični uzrok onesposobljenosti svuda u svetu (10).

Tabela 43.1. Dijagnostički kriterijumi MKG za migrenu bez aure4.

A	Najmanje pet ataka koji ispunjavaju kriterijume B-D
B	Ataci glavobolje koji traju 4-72 sata (nelečeni ili neuspešno lečeni)
C	Glavobolja ima najmanje dve od četiri navedene osobine: 1. unilateralna lokalizacija 2. pulsirajući kvalitet 3. umeren ili jak intenzitet bola 4. pogoršanje na rutinsku fizičku aktivnost (npr, hodanje ili penjanje uz stepenice) ili dovodi do izbegavanja ovih aktivnosti
D	Tokom glavobolje javlja se najmanje jedno od navedenog: 1. mučnina i/ili povraćanje 2. fotofobija i fonofobija
E	Ne može se bolje objasniti drugom dijagnozom MKG.

Prema kliničkom ispoljavanju, migrena se deli na dva glavna podtipa, bez aure i sa aurom. Većina obolelih ima migrenu bez aure. Migrena bez aure je klinički sindrom koji se odlikuje glavoboljom specifičnih osobina i udruženim simptomima. U tabeli 43.1 su navedeni dijagnostički kriterijumi MKG za migrenu bez aure (4).

Migrena sa aurom se odlikuje prolaznim fokalnim neurološkim simptomima koji prethode ili, ređe, prate glavobolju. Osobine glavobolje i udruženi simptomi su isti kao i kod migrene bez aure. Prema MKG (4), simptomi aure mogu da budu vizuelni, senzitivni, poremećaji govora i /ili jezika, motorni, moždanog stabla ili retine. Ovi simptomi se postepeno razvijaju tokom ≥ 5 minuta, a ukoliko je prisutno više simptoma oni nastaju sukcesivno. Svaki pojedini simptom traje 5-60 minuta, a najmanje jedan simptom je unilateralan. Aura je udružena ili praćena glavoboljom unutar perioda od 60 minuta (4). Migrenu sa aurom ima nešto više od četvrtine obolelih od migrene, a često oboleli od migrene sa aurom imaju i migrenu bez aure.

Drugi podtipovi migrene, kao što su hronična migrena, komplikacije migrene i epizodični sindromi koji mogu da budu udruženi sa migrenom su značajno ređi. MKG dopušta mogućnost postavljanja dijagnoze verovatne migrene, u slučajevima kada su ispunjeni svi dijagnostički kriterijumi, osim jednog (4).

Epidemiologija i klasifikacija GTT

GTT je najprevalentnija forma glavobolje sa najvećim socioekonomskim uticajem, međutim, najmanje je proučavan tip glavobolje, verovatno zbog nedovoljno specifičnih osobina same glavobolje (1). Životna prevalencija ove glavobolje je 89%, i to tako što većina bolesnika ima retku epizodičnu GTT što znači da se glavobolja javlja jednom mesečno ili ređe, 18-37% obolelelih nekoliko puta mesečno, 10-15% jednom nedeljno, a 2-3% pati od hronične GTT sa glavoboljom koja se javlja 15 i više dana u mesecu (11).

Prevalencija i faktori udruženi sa pojavom GTT se značajno razlikuju u različitim životnim dobima. Pa tako, u odraslom dobu se epizodična GTT javlja kod 38% osoba, najčešće u četvrtoj dekadi života i tri puta je češća kod žena nego kod muškaraca (12). Faktori udruženi sa GTT u odraslom dobu su upotreba analgetika, depresija i anksioznost, kao i temporomandibularna disfunkcija (12). U starijem životnom dobu, za pojavu GTT, pored navedenih faktora, značajni su migrena i postojanje ostalih bolnih sindroma, kao što je na primer bol u leđima

(12). Kod dece je prevalencija epizodične GTT 10-25%, hronične 0,5-1%, a kao značajni fakrori za razvoj GTT se navode razvod roditelja, mali broj prijatelja među vršnjacima, simptomi depresije, bol u vratu i ramenima i temporomandibularna disfunkcija (12). Interesantan je podatak da prevalencija GTT lagano raste poslednjih godina, bez značajnjih promena učestalosti među rodovima i u različitim starosnim grupama (7). Za nastanak GTT su značajni: ženski rod, starije životno doba, samoprocena zdravlja kao loše, nesposobnost relaksacije posle posla i nedovoljno spavanja (13). Studije blizanaca pokazuju da genetski faktori imaju uticaj na pojavu česte epizodične i hronične GTT, ali ne i retke epizodične GTT gde je uticaj faktora sredine presudan (14). Procenjuje se da direktni troškovi koji obuhvataju ambulantne preglede i hospitalizacije bolesnika, dopunske dijagnostičke metode i primenjene lekove, kao i indirektni troškovi u smislu radnog apsentizma ili smanjene produktivnosti, za GTT čine oko 10% od troškova koje se godišnje u evropskim zemljama napravi zbog glavobolja (15).

Prema broju dana u mesecu sa glavoboljom, GTT se deli na retku epizodičnu, čestu epizodičnu i hroničnu GTT. Svaki od ovih podtipova GTT se, zatim, deli na onaj koji je udružen sa osetljivošću perikaranijalne muskulature i onaj koji nije. Klasifikacija ostavlja mogućnost da se postavi dijagnoza verovatne GTT kada su svi dijagnostički kriterijumi, osim jednog za ovaj tip glavobolje ispunjeni (4). U tabeli 43.2 su navedeni dijagnostički kriterijumi za GTT.

Često je teško razlikovati GTT od blažih napada migrene. U dodatku (Appendix) MKG, predlažu se alternativni dijagnostički kriterijumiza GTT prema kojima nijedan udruženi fenomen ne sme da prati glavobolju ovog tipa (4). Smatra se, naime, da su hipersenzitivnost i vegetativna simptomatologija osnovne patofiziološke osobine migrene, kao i da ovi fenomeni nisu prisutni kod GTT. Dalja bazična istraživanja i klinička praksa će pokazati da li je ovaj stav opravdan.

Tabela 43.2. Dijagnostički kriterijumi MKG za GTT4

A	Najmanje deset epizoda glavobolje koja ispunjava kriterijume B-D
B	Ataci glavobolje koji traju 30 minuta do 7 dana
C	Najmanje dve od četiri navedene osobine: 1. bilateralna lokalizacija 2. kvalitet pritiska ili stezanja (nepulsirajući) 3. blag ili umeren intenzitet 4. nema pogoršanja bola pri izvođenju rutinskih fizičkih aktivnosti kao što su šetnja ili penjanje uz stepenice
D	Oba od navedenog: 1. nema mučnine ili povraćanja 2. fotofobija ili fonofobija
E	Ne može se bolje objasniti drugom dijagnozom MKG.

Epidemiologija i klasifikacija GPUM

Procenjuje se da je prevalencija GPUM (u literaturi na engl. jeziku *Medication overuse headache*, MOH) 0,9-1,0% kod odraslih (16, 17) i 0,5% kod adolescenata (18). Istraživanja novijeg datuma procenjuju prevalenciju GPUM na čak 2% (8).

Ova glavobolja se razvija tokom meseci ili, češće, godina kod bolesnika sa primarnom glavoboljom, najčešće migrenom ili GTT koji suviše često koriste lekove za terapiju ataka migrene. Dolazi do razvoja novog tipa glavobolje ili značajnog pogoršanja ranije glavobolje tako da bolesnik ima glavobolju ≥ 15 dana u mesecu udruženo sa prekomernom primenom analgetika koji više nisu dovoljno efikasni. GPUM najčešće prestaje ukoliko se obustavi primena prekomerno korišćenih lekova. U tabeli 43.3 su navedeni dijagnostički kriterijumi GPUM (4).

Tabela 43.3. Dijagnostički kriterijumi MKG za GPUM4

A	Glavobolja se javlja ≥ 15 dana u mesecu kod bolesnika koji od ranije ima glavobolju.
B	Redovna primena jednog ili više lekova za terapiju ataka glavobolje u periodu > 3 meseca
C	Ne može se bolje objasniti drugom dijagnozom MKG

GPUM se zatim deli prema vrsti prekomerno upotrebljavanog leka, na onu izazvanu primenom ergotamina, triptana, običnih analgetika (paracetamola, acetilsalicilne kiseline, NSAIL), opioida, kombinovanih analgetika i kombinacije analgetika. Prekomernom se smatra upotreba ovih lekova češće od 10 dana u mesecu, osim za obične analgetike gde se prekomernim smatra primena lekova češće od 15 dana u mesecu. Ovaj broj dana u mesecu kao odrednica prekomerne primene medikamenata se zasniva na ekspertskom mišljenju, bez još uvek dovoljno istraživačkih dokaza (4).

Epidemiologija i klasifikacija TAG

U ovoj grupi glavobolja najčešća je KG, sa životnom prevalencijom 124 na 100 000 stanovnika, što znači da od KG boluje najmanje jedna osoba od hiljadu (19). Uprkos relativno visokoj učestalosti, jasno definisanim i tipičnim odlikama, mnogi bolesnici sa KG su pogrešno dijagnostikovani i pogrešno

Tabela 43.4. Dijagnostički kriterijumi MKG za KG4

A	Najmanje 5ataka koji ispunjavaju kriterijume B-D
B	Jak ili veoma jak unilateralni orbitalni, supraorbitalni i/ili temporalni bol koji traje 15-180 minuta (ukoliko je nelečen)
C	Jedno ili oba od navedenog: 1. najmanje jedan od sledećih simptoma ili znakova koji se javlja istostrano sa glavoboljom: a) konjuktivalna hiperemija i/ili lakrimacija b) nazalna kongestija i/ili ronoreja c) edem kapka d) znojenje čela i lica e) crvenilo čela i lica f) osećaj ispunjenosti uva g) mioza i/ili ptoza 2. Osećaj nemira ili agitacija
D	Ataci se javljaju sa učestalošću od jednog na drugi dan do osam dnevno tokom perioda dužeg od polovine trajanja aktivne bolesti
E	Ne može se bolje objasniti drugom dijagnozom MKG.

lečeni. Od ove glavobolje češće boluju muškarci od žena, u odnosu 4:3 (19). Interesantno je da je KG dugo smatrana tipično "muškom glavoboljom", međutim, savremene studije pokazuju manju razliku u učestalosti KG između rodova. Ovaj pomak prevalencije se tumači promenama u načinu života savremenih žena koje su češće zaposlene, puše i konzumiraju alkohol u odnosu na život žena ranije.

Epizodična forma bolesti, u kojoj postoji najmanje jedan mesec bez ataka glavobolje, je šest puta češća od hronične (19). Prvi ataci KG se najčešće javljaju između 20. i 40. godine života kada se ispoljavaju tipičnim osobinama, dok su autonomni fenomeni ređi i manje izraženi kadabolest nastaje posle ovog perioda (20). U našoj sredini postavljanje tačne dijagnoze i ispravno lečenje je kasnilo 7-8 godina u svim uzrasnim grupama (21), međutim, naša sredina nije izuzetak, pošto se pogrešna dijagnoza kod ovih bolesnika često postavlja (21).

Tradicionalno se KG povezuje sa određenim antropometrijskim osobina kao što je "facies leonina", karakternim osobinama i životnim navikama, Savremena istraživanja potvrđuju višu prevalenciju pušača među obolelima od KG u poređenju sa opštom populacijom, što naročito važi za obolele od hronične forme bolesti, dok ekscesivna konzumacija alkohola notirana u ranijim istraživanjima, nije potvrđena i u istraživanjima koja su skorije rađena (22). Suprotno od toga, oboleli od KG izbegavaju alkohol, naročito tokom aktivnih perioda bolesti zbog sposobnosti alkohola da trigeruje atake KG. Genetska predispozicija je pokazana za KG, kao i za druge primarne glavobolje, sa relativnim rizikom 4,7-17,6 kod srodnika prvog stepena (14). Opterećenje koje nosi KG je veliko sa ograničenim aktivnostima svakodnevnog života kod skoro 80% obolelih, a kod 13% čak i van klaster perioda (23). Četvrtina bolesnika nije u stanju da učestvuje u socijalnim aktivnostima, porodičnom životu i kućnim poslovima (23). Zbog KG skoro svi bolesnici menjaju životne navike, što se naročito odnosi na spavanje i upotrebu alkohola. Stopa apsentizma ovih bolesnika je značajno viša u odnosu na opštu populaciju, kao i obraćanje zdravstvenim službama (23).

U tabeli 43.4 sunavedeni dijagnostički kriterijumi za KG (4).

Druge glavobolje iz grupe TAG su značajno ređe što se odnosi na paroksizmalnu hemikraniju, i izuzetno retke (ili neprepoznate) kada se radi o SUNCT-u.

Skraćenice:

GTT - glavobolja tenzionog tipa

MKG - Međunarodna klasifikacija glavobolja

GPUM - glavobolja prekomerne upotrebe medikamenata

TAG - trigeminalne autonomne glavobolje

KG - klaster glavobolja

SUNCT - *short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing*, kratkotrajni unilateralni neuralgiformni ataci glavobolje sa konjuktivalnom hipertemijom i suzenjem

Literatura

1. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher AI et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. Cephalalgia 2007;27:193-210.
2. Steiner TJ. Lifting The Burden: the global campaign to reduce the burden of headache worldwide. J Headache Pain 2005; 6:373-7.
3. Stovner L, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolightproject. J Headache Pain 2010; 11:289–99.

4. Headache Classification Committee of the International Headache Society.The International Classification of Headache Disorders. 3rd (beta version). Cephalalgia 2013; 33:629–808.
5. Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G, Chautard MH, Lucas C. Migraine and probable migraine–results of FRAMIG 3, a French nationwide survey carried out according to the 2004 IHS classification. Cephalalgia 2005; 25:1146–58.
6. Le H, Tfelt-Hansen P, Skytthe A, Kyvik KO, Olesen J. Association between migraine, lifestyle and socioeconomic factors: a population-based cross-sectional study. J Headache Pain 2011; 12:157-72.
7. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jørgensen T, Jensen R. Has the prevalence of migraine and tension-type headache changed over a 12-year period? A Danish population survey. Eur J Epidemiol 2005; 20:243-49.
8. Katsarava Z, Diener HC.Medication overuse headache in Germany. Cephalalgia 2008;28:1221-2.
9. Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen HU, Jönsson B; CDBE2010 study group; European Brain Council. The economic cost of brain disorders in Europe. Eur J Neurol 2012;19:155-62.
10. Martelletti P, Birbeck GL, Katsarava Z, Jensen RH, Stovner LJ, Steiner TJ. The Global Burden of Disease survey 2010, Lifting The Burden and thinking outside-the-box on headache disorders. J Headache Pain 2013;14:13.
11. Bendtsen L, Jensen R. Tension-type headache: the most common, but also the most neglected headache disorder. Curr OpinNeurol 2006;19:305-9.
12. Crystal SC, Robbins MS. Epidemiology of tension-type headache. Curr Pain Headache Rep 2010;14:449-54.
13. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jørgensen T, Jensen R. Incidence of primary headache: a Danish epidemiologic follow-up study. Am J Epidemiol 2005;161:1066-73.
14. Russell MB. Genetics of tension-type headache. J Headache Pain 2007;8:71-6.
15. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, Steiner TJ, Barré J, Katsarava Z, Lainez JM, Lampl C, Lantéri-Minet M, Rastenyte D, Ruiz de la Torre E, Tassorelli C, Andrée C. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. Eur J Neurol 2012;19:703-11.
16. Katsarava Z, Dzagnidze A, Kukava M, Mirvelashvili E, Djibuti M, Janelidze M, Jensen R, Stovner LJ, Steiner TJ; Lifting The Burden: The Global Campaign to Reduce the Burden of Headache Worldwide and the Russian Linguistic Subcommittee of the International Headache Society. Primary headache disorders in the Republic of Georgia: prevalence and risk factors. Neurology 2009; 73:1796–803.
17. Colas R, Munoz P, Temprano R, Gomez C, Pascual J. Chronic daily headache with analgesic overuse: epidemiology and impact on quality of life. Neurology 2004; 62:1338–42.
18. Dyb G, Holmen TL, Zwart JA. Analgesic overuse among adolescents with headache: the Head-HUNT-Youth Study. Neurology 2006; 66:198–201.
19. Fischera M, Marziniak M, Gralow I, Evers S. The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. Cephalalgia 2008; 28:614-618.
20. Zidverc-Trajkovic J, Markovic K, Radojicic A, Podgorac A, Sternic N. Cluster headache: Is age of onset important for clinical presentation? Cephalalgia 2014; 34:664-670.
21. Viana M, Tassorelli C, Allena M, Nappi G, Sjaastad O, Antonaci F. Diagnostic and therapeutic errors in trigeminal autonomic cephalalgias and hemicrania continua: a systematic review. J Headache Pain 2013; 14:14.
22. Schürks M, Diener HC. Cluster headache and lifestyle habits. Curr Pain Headache Rep 2008; 12:115-121.
23. Jensen RM, Lyngberg A, Jensen RH. Burden of cluster headache. Cephalalgia 2007; 27:535-541.

44. POGLAVLJE

PATOFIZIOLOGIJA GLAVOBOLJA

Jasna Zidverc-Trajković

Patofiziološki mehanizam migrene se smatra biološkim modelom za istraživanje bola glave.
Faze ataka migrene su prodromi, aura, faza glavobolje, postdromi i interiktalna faza.
Prodromna faza je, verovatno, posledica aktivacije hipotalamusa.
U osnovi aure je talas kortikalne depolarizacije (CSD).
Oftalmična grana trigeminalnog živca inerviše *durae mater* i velike intrakranijalne krvne sudove, a aferentne projekcije ovog živca se završavaju u TCN.
Fotofobija, fonofobija i alodinija koji prate glavobolju u migreni, su klinički ekvivalent centralne senzitizacije, odnosno aktivacije senzitivnih puteva mozga i kičmene moždine.
U interiktalnoj fazi su zabeležene strukturne i funkcionalne promene mozga.

Još pre dva veka, operacije mozga sa otvorenom lobanjom su pokazale da nisu sve intrakranijalne strukture osetljive na bol, a naročito nervne ćelije. Dura na bazi mozga i venski sinusi mozga sa svojim pritokama smešteni u duplikaturama dure, arterije dure, karotidne, vertebralne i bazilarna arterija, arterije Willisovog poligona i proksimalni delovi grana cerebralnih, vertebralnih i bazilarne arterije, kao i glosofaringealni, vagusni, trigeminalni i gornji cervikalni živci su strukture koje poseduju nociceptivne receptore. Generisani nociceptivni impulsi putuju aferentnim vlaknima trigeminalnog i prva dva cervikalna živca do Gaserovog gangliona i dorzalnih cervikalnih ganglija, a zatim, aksonima do ponsa i dalje ka subkorteksu i korteksu. Mnogobrojni ascedentni i descedentni modulatorni sistemi vrše senzitizaciju i inhibiciju ove nocicepcije, i atraktivna su meta delovanja lekova koji su efikasni u terapiji primarnih glavobolja.

Čini se da je mehanizam bola u sekundarnim (simptomatskim) glavoboljama jasan, pošto tu bol nastaje usled kompresije, trakcije, ili inflamacije meninga, neuralnih i vaskularnih struktura koje poseduju receptore za bol. Mehanizam bola u primarnim glavoboljama, međutim, nije dovoljno poznat. Prema savremenom konceptu patofiziologije primarnih glavobolja smatra se da je u osnovi bolest receptora, nervnih vlakana, centara ili modulatornih sistema nocicepcije, dakle radi se o primarnoj bolesti nociceptivnog sistema. Primarne glavobolje se, verovatno, međusobno razlikuju prema segmentima nocicepcije koji su disfunkcionalni.

Od svih glavobolja, najviše je proučavan patofiziološki mehanizam migrene koja se smatra biološkim modelom za istraživanje bola glave.

Faze ataka migrene

Atak migrene je izuzetno kompleksan moždani događaj koji traje satima ili danima, i sastoji se iz pet faza: prodromi, aura, faza glavobolje, postdromi i interiktalnafaza. Navedene faze nisu obavezno prisutne kod svih bolesnika, niti u svakom ataku migrene, a tokom jedne faze se odigrava preklapanje čitavog niza hemijskih, fizioloških i anatomskih događaja naredne faze.

Premonitorna faza (prodromi)

Ova faza se odigrava satima pre početka aure ili glavobolje kod više od 80% odraslih bolesnika i nešto manjeg broja dece (1). Neki od ovih bolesnika mogu da predvide nastupajući atak migrene čak 12 sati pre nastanka glavobolje. U ovoj fazi se najčešće javljaju malaksalost, iritabilnost, otežana koncentracija, promene raspoloženja, zevanje, osećaj ukočenog vrata, fotofobija i mučnina (2). Bolesnici, takođe, navode promene apetita, želju za određenom vrstom hrane, nadimanje, piloerekciju, promene izraza lica ili telesne percepcije (2). Neki od ovih simptoma nastaju i nestaju pre faze glavobolje, dok drugi postaju izraženiji kada se glavobolja javi, i mogu da traju i pošto glavobolja nestane, tokom postromne faze. Priroda simptoma premonitorne faze je tesno povezana sa tzv.“okidačima” (trigerima) migrene. Preosetljivost na svetlost, zvuk i miris koja se javlja kao premonitorni simptom, je verovatno u osnovi izlaganja jakom svetlu, buci, i jakim mirisima koji bolesnici navode kao okidače migrenskog napada. Smatra se da značajnu ulogu u premonitornoj fazi ima neurotransmiter dopamin, pošto je primena dopaminskih agonista u stanju da izazove slične simptome, kao što su zevanje, mučnina, pospanost i nesvestica (3). Metoklopramid,

dopaminski antagonista je efikasan kod nekih bolesnika u terapiji ataka migrene (4). Pa ipak, činjenica da dopaminski agonisti nisu u stanju da izazovu atak migrene je dovela do hipoteze da je promena aktivnosti hipotalamusa koja dovodi do promena raspoloženja, apetita i energije u osnovi premonitornih simptoma (5). PET studije vizuelizuju aktivaciju hipotalamusa u premonitornoj fazi migrene, a oreksin, specifični hipotalamusni peptid se testira kao potencijalni cilj terapije migrene (6).

Faza aure

Aura obuhvata skup prolaznih neuroloških simptoma koji se javlaju kod najmanje četvrtine obolelih od migrene i obično prethode fazi glavobolje, mada se mogu javiti i uporedo sa glavoboljom ili čak i bez nje. Kod 99% obolelih aura se ispoljava vizuelnim poremećajima kao što su distorzije vidnog polja scintilantnim skotomima sa nazubljenim ivicama, a opisuju se i kompleksni vizuelni fenomeni. Ređe se javljaju senzitivni simptomi kao što su parestezija lica ili udova ili poremećaji govora tipa disfazije. Simptomi aure se javljaju izolovano ili sukcesivno, postepeno nastaju i postepeno nestaju i to tako što svaki simptom traje do 60 minuta (7). U osnovi aure je talas kortikalne depolarizacije (u literaturi na eng.jeziku *cortical spreading depression*, CSD). Funkcionalnom MR je pokazano da CSD nastaje u određenom regionu ekstrastrijatnog korteksa i da se, zatim, širi brzinom 3,5 ± 1,5 mm/min na okolne regione vizuelnog korteksa prateći retinotopsku organizaciju (8).

Bilateralna posteriorna kortikalna hipoperfuzija je pokazana PET metodom i kod bolesnika sa migrenom bez aure unutar 4 sata od početka ataka, a ova hipoperfuzija perzistira i posle olakšanja glavobolje injekcijom sumatriptana (9). Ovi nalazi čvrsto povezuju migrenu sa aurom i migrenu bez aure u jedan patofiziološki entitet, sa pretpostavkom da aura postoji i tokom ataka migrene bez aure, ali se odigrava u manje elokventnim zonama mozga. Interesantno je da bolesnici sa vizuelnom, kao i vizuelnom i senzitivnom aurom, prijavljaju i druge poremećaje viših kortikalnih funkcija tokom aure, kao što su teškoće u prepoznavanje boja, lica i predmeta; anterogradna i retrogradna amnezija, audiivna agnozija, fenomen "već viđenog", disfazija, disnomija, diskalkulija, disgrafija, disleksija, astereognozija, apraksija i prostorna dezorijentacija (10). Ovi fenomeni se javljaju kod 65% bolesnika tokom aure i češći su kod dužeg trajanja aure, kao i kod "komplikovanije" aure u kojoj su pored vizuelnih prisutni i senzitivni simptomi (10). Na osnovu ovakvih kliničkih nalaza, može se pretpostaviti da se CSD širi iz okcipitalnog ka parijetalnom i zatim temporalnom režnju.

Kako je tačno aura, odnosno CSD, povezan sa bolom, odnosno aktivacijom trigeminovaskularnog sistema, nije u potpunosti poznato. Eksperimenti na animalnim modelima migrene su pokazali da je CSD u stanju da dvostruko poveća aktivnost meningealnih nociceptora koja nastaje oko 14 minuta posle CSD i da ova aktivnost traje oko 40 minuta (11), kao i da je CSD u stanju da aktivira neurone trigeminalnog kaudalnog jedra (TCN), neposredno ili odloženo, kao i da ova aktivacija traje 20 do 90 minuta (12). Povezanost CSD i aktivacije trigeminovaskularnog sistema na humanom materijalu, međutim, još uvek nije dokazana.

Dugo vremena nije bilo jasno kako je moguće da lekovi koji se primenjuju u profilaksi migrene, a pripadaju različitim klasama lekova. kao što su beta-adrenergički blokatori, kalcijumski antagonisti, antiepileptici i antidepresivi, postižu sličnu terapijsku efikasnost. Na animalnom modelu genetski modifikovanog miša sa mutacijom CACNA1A gena, tako da ima snižen prag za započinjanje CSD na eksperimentalne stimuluse, je pokazano da primena različitih profilaktika smanjuje učestalost CSD za 40-80% i povećava prag stimulacije (13).

Faza glavobolje

Kod većine obolelih, ključna manifestacija migrene je glavobolja, međutim, šta tačno dovodi do aktivacije neuronskih nociceptivnih puteva kod osetljivih osoba nije u potpunosti poznato.

Razumevanje patofiziologije migrene je značajno napredovalo poslednje dve dekade, uz poseban doprinos specifičnih antimigrenskih lekova - agonista serotoninskih 1B/1D receptora - triptana. Ova istraživanja su pokazala da je jedna od ključnih komponenti patofiziologije, nociceptivna inervacija trigeminovaskularnog sistema, odnosno durae mater i velikih intrakranijalnih krvnih sudova, koju inerviše oftalmična grana trigeminalnog živca i čije se aferentne projekcije završavaju u TCN. TCN zajedno sa C1 i C2 regionima cervikalne kičmene moždine čini trigeminocervikalni kompleks (TCC), glavni relejni centar koji prenosi nociceptivne informacije iz kranijalne vaskulature do moždanog stabla i viših centara gde se informacija obrađuje. Aktivacija ovog sistema može da dovede do otpuštanja različitih vazoaktivnih neuropeptida iz perivaskularnih nervnih vlakana koji dovode do promena dijametra krvnih sudova i doprinose ispoljavanju simptoma migrene (tabela 44.1) (14).

Eksperimentalna istraživanja na animalnim i humanim modelima, kao i merenja nivoa neuropeptida tokom ataka migrene, klaster glavobolje i paroksizmalne hemikranije su pokazala da CGRP daje glavni doprinos bolu u ovim primarnim gla-

Tabela 44.1. Vazoaktivni neuropepditi u migreni

Perivaskularna nervna vlakna	Vazoaktivni neuropeptidi
Senzitivna vlakna trigeminalnog živca	Peptid sličan genu kalcitonina (CGRP) Supstanca P Neurokinin A Peptid koji aktivira pituitarnu adenilat-ciklazu (PACAP) Azot-oksid sintetaza (NOS)
Parasimpatička nervna vlakna	Vazoaktivni intestinalni peptid (VIP) Peptid koji aktivira pituitarnu adenilat-ciklazu (PACAP) Neuropeptid Y Acetil-holin Azot-oksid sintetaza (NOS)
Simpatička nervna vlakna	Noradrenalin Neuropeptid Y Adenozin trifosfat (ATP)

voboljama, kao i da je VIP odgovoran za kranijalne autonomne simptome, kao što su konjuktivalna hiperemija i lakrimacija u atacima trigeminalnih autonomnih glavobolja (15).

Direktne ascedentne veze TCC ostvaruje sa delovim moždanog stabla kao što su ventrolateralni delovi periakveduktalne sive mase (PAG), locus coeruleus (LC), rostralna ventromedijalna medula (RVM) i pons, zatim sa hipotalamusom, i neuronima trećeg reda kvintotalamičkog (trigeminotalamičkog) puta do jedara talamusa. Talamus je ključna struktura centralnog procesiranja i integracije svih ulaznih nociceptivnih informacija. Ventralno posteromedijalno jedro (VPM) talamusa šalje ascedentne signale u korteks. Matrica bola (u literaturi na eng, jeziku *pain matrix*) predstavlja mrežu moždanih struktura koja se aktivira nociceptivnom stimulacijom i obuhvata, pored talamusa, primarnu i sekundarnu senzitivnu koru, prednji cingulatni i prefrontalni korteks. Ove strukture vrše integraciju senzitivnih, afektivnih i kognitivnih odgovora na bol, a njihova aktivacija je pokazana PET-om tokom ataka migrene i klaster glavobolje (16). Descedentne projekcije iz korteksa idu ka talamusu, hipotalamusu i LC, a zatim, iz hipotalamusnog A11 dopaminergičkog nukleusa i iz PAG kroz RVM ka TCC i tako vrše kontrolu njegove aktivnosti.

Danas su aktuelne dve savremene hipoteze koje pokušavaju da objasne patofiziologiju migrene aktivacijom, i potencijalno senzitizacijom centralnih struktura moždanog stabla i dijencefalona odgovornih za simptome migrene kod obolelih koji imaju predispoziciju za migrenu, a koja je rezultat sniženog praga za trigeminovaskularnu aktivaciju. Ove dve hipoteze se, međutim, razlikuju u proceni inicijalnog događaja koji aktivira trigeminovaskularni sistem.

Prema prvoj hipotezi, primarni događaj je aktivacija perifernih neurona prvog reda trigeminalnog živca u odgovor na nociceptive signale iz meninga. Kontinuirana aktivacija meningelanih nociceptora može da sekvencijalno aktivira trigeminovaskularne neurone prvog, drugog i trećeg reda koji, zatim, aktiviraju mnoge moždane regione i dovode do simptoma migrene (15). Ovim sekvencijalnim mehanizmom se objašnjava pulsirajući kvalitet bola u migreni, kao i pogoršanje bola tokom fizičke akrivnosti. Ascedentna aktivacija struktura mezencefalona kao što su PAG i RVM koje kontrolišu descendentnu modulaciju bola spinalnog odgovora, hipotalamusa koji je značajan za homeostatske simptome migrene i talamusa koji prenosi bol na suprotnu stranu glave i tela i ekstracefaličke strukture objašnjava ostale simptome poremećaja. Međutim, trigeri migrene koji su homeostatski kontrolisani, kao što su spavanje, uzimanje hrane i stres, nisu u stanju da direktno aktiviraju meningealne nociceptore. Prema ovoj hipotezi, trigeri migrene, verovatno, aktiviraju gornje salivatorno jedro (GSJ) koje se nalazi u ponsu. GSJ je centar trigeminalnih autonomnih refleksa i sadrži neurone kranijalnog parasimpatičkog autonomnog vazodilatatornog puta, a dobija refleksne konekcije iz trigeminalnog jedra. Neuroni iz ovog jedra sadrže VIP kao primarni neurotransmiter, a prolaze velikom petroznom granom facijalnog živca do pterigopalatinskog gangliona, a zatim, do kranijalnih krvnih sudova i suznih žlezda. Aktivacija GSJ dovodi do kranijalnih autonomnih simptoma koji se često viđaju kod migrene (17) i obavezno kod trigeminoautonomnih glavobolja kao što su klaster glavobolja i paroksizmalna hemikranija (18). U GSJ konvergiraju bidirekcioni ulazi trigeminovaskularnog sistema i PAG što dovodi do vazodilatacije, otpuštanja inflamatornih medijatora i aktivacije meningealnih nociceptora (19). Neprekidna aktivacija meningealnih nocicieptora vrši sekvencijalnu senzitizaciju trigeminovaskularnih neurona i aktivi-

ra moždane centre dovodeći do glavnih simptoma migrene kao što u iritabilnost, promene apetita, malaksalost i depresija putem veza sa mezencefalonom, hipotalamusom i amigdaloidnim jedrima.

Alternativna hipoteza umesto sekvencijalnog odgovora, smatra da su promene ili disfunkcije moždanih struktura koje su zadužene za modulaciju senzitivnog i senzornog ulaza, uključujući i trigeminalnu nocicepciju odgovorne za migrenu. Moždano stablo i talamus su, verovatno, "medijatori migrene" i disfunkcija ovih struktura dovodi do percepcije aktivacije TCC sa putevima koji aktiviraju centralne strukture. Doprinos kompleksnosti simptomatologije migrene daju bidirekciono, ascedentno i descedentno prenošenje signala između PAG, RVM, locus coeruleus i GSJ u moždanom stablu, kao i viših centara kao što je hipotalamus, talamus i sama moždana kora.

Pokazano je da neserotoninergičke "on", "off" i "neutralne" ćelije postoje u RVM i PAG gde descedentno kontrolišu nociceptivno procesiranje. "On" ćelije olakšavaju prenošenje nociceptivnih signala i inhibiraju se opioidima, a "off" ćelije su tonički aktivne, inhibiraju nociceptivni odgovor i aktiviraju se opioidima. "Neutralne" ćelije koje su naziv dobile u doba kada se smatralo da ne daju odgovor na nociceptivne informacije, ustvari odgovaraju na bolne stimuluse koji su udaljeno plasirani (20). Izmenjeno funkcionisanje "on"-"off" ćelija bi moglo da bude odgovorno za izmenjenu percepciju odgovora na stres i homeostatskih eksternih trigera migrene, preko veza PAG i RVM sa hipotalamusom, amigdaloidnim jedrima i korteksom. Kao rezultat nastaju premonitorni simptomi, kao i aktivacija i senzitizacija trigeminovaskularnog sistema ili, možda, percepcija ove aktivacije, što dovodi do glavobolje i ascedentne senzitizacije putem trigeminotalamičkog puta i za posledicu ima bol prenesen na druge kranijalne i ekstrakranijalne strukture i kutanu alodiniju (pogrešnu percepciju bezazlenih stimulusa kao bolnih). Homeostatski simptomi su rezultat aktivacije hipotalamusa. Pokazano je da terapija migrene usmerena na strukture moždanog stabla i diencefalona može da modulira prenošenje impulsa trigeminovaskularne nocicepcije, što znači da akutna i preventivna terapija migrene dizajnirana ciljano ka ovim strukturama može da omogući nove mehanizme terapije (15).

Fotofobija, fonofobija i alodinija koji prate glavobolju u migreni, su klinički ekvivalent centralne senzitizacije, odnosno aktivacije senzitivnih puteva mozga i kičmene moždine. Prema tradicionalnom modelu bola, ovi fenomeni se javljaju kao sekundarna posledica ulaza nociceptivnih impulsa na periferiji. Rana pojava foto- i fonofobije tokom ataka migre i dokazi dobijeni neurovizuelizacionim tehnikama, međutim, sugerišu da ovi fenomeni mogu da budu nezavisni od trigeminalnog puta. Moguće je da je centralna senzitizacija primarni događaj ataka migrene koji ne zahteva bol kao inicijalni triger. Činjenica da područja moždanog stabla koja su aktivna tokom bola, ostaju aktivna i posle uspešne terapije, sugeriše da ova aktivnost nije samo odgovor na bol, već bazična moždana aktivacija koja je možda i suština poremećaja (21).

Faza rezolucije (postdromi)

Ova faza obuhvata simptome koji se javljaju satima i danima po rezoluciji glavobolje. U ovoj fazi se kod većine bolesnika javlja umor, slabost, kognitivne teškoće i promene raspoloženja. Mogući su i rezidualna glavobolja, nesvestica i gastrointestinalni simptomi. Ponekad bolesnik ove simptome koji se javljaju tokom terapije ataka migrene smatra neželjenim efektom terapije, dok su oni u stvari delovi samog ataka migrene. Sličnost premonitornih i postdromnih simptoma otvara mogućnost da su ovi simptomi bili prisutni tokom čitavog ataka migrene, ali "nevidljivi" zbog glavobolje, mučnine ili simptoma aure.

Interiktalna faza

U ovoj fazi su zabeležene strukturne i funkcionalne promene mozga za koje se, pošto koreliraju sa učestalošću ataka i dužinom trajanja migrene, smatra da su posledica same migrene, a ne predispozicija ka ovom poremećaju. CAMERA studija je pokazala da osobe sa migrenom imaju značajno češće "neme" infarkte mozga u cerebelumu i periventrikularne lezije u odnosu na ispitanike bez migrene, kao i da se ove promene češće javljaju kod obolelih od migrene sa aurom, žena i većom mesečnom učestalošću ataka (22). Morfometrijske studije su pokazale redukciju gustine neurona u beloj možanoj masi frontalno, parijetalno i okcipitalno, kao i moždanoj kori frontalnog, temporalnog, prednjeg cingulatnog girusa, insuli, amigdaloidnim jedrima i parijetalnom operkulumu uz porast gustine neurona u PAG (23). Zajedno sa funkcionalnim promenama zabeleženim u interiktalnoj fazi, ova istraživanja su poljulja stav da je migrena:neprogresivna bolest bez strukturnih anomalija CNS.

Genetika migrene

Razmišljanje da bi migrena mogla da bude nasledna bolest zasnovano je na zapažanju da se migrena često javlja kod srodnika prvog stepena obolelih osoba. Studija na blizancima je pokazala veću stopu konkordantnosti za monozigotne, nego za dizigotne blizance (24). Populacione studije koje analiziraju mogući model nasleđa u porodicama sa

migrenom, daju kontradiktorne rezultate, tako da se za sada smatra da je migrena bez aure multifaktorijalna bolest i da nastaje kombinacijom poligenetskih faktora i faktora sredine.

Redak oblik migrene sa aurom je familijarna hemiplegična migrena (FHM) koja se nasleđuje autozomno-dominatno. Bolest počinje u detinjstvu ili mladom odraslom dobu, a odlikuje se atacima glavobolje osobina migrene sa foto- i fonofobijom, nauzejom i vomitusom kojoj prethodi ili je praćena hemiparezom. Hemipareza traje od nekoliko minuta do nekoliko nedelja i povlači se potpuno bez sekvela. Skener glave i MR pokazuju normalan nalaz ili, eventualno, edem. Nekoliko gena je identifikovano u ovoj bolesti. Polovine obolelih ima mutaciju gena na kratkom kraku hromozoma19 koji kodira alfa1 subjedinicu P/Q kalcijumovih voltažnih kanala i naziva se CACNA1A gen (25). Kod bolesnika sa ovom mutacijom česta je ataksija, a napad se provocira minornom povredom glave i može da bude udružen sa komom. U FHM-II mutacija je na hromozomu 1, na genu za ATP1A2, a u FHM-III otkrivena je mutacija gena za voltažni natrijumov kanal (25). Geni uključeni u FHM su istraživani u nehemiplegičnoj migreni i kako svi ovi geni kodiraju elektrolitne kanale, pretpostvljeno je da bi migrena mogla da bude kanalopatija.

Skraćenice:

PET - pozitronska emisiona tomografija
CSD talas kortikalne depolarizacije
TCN - trigeminalno kaudalno jedro
TCC - trigeminalni kaudalni kompleks
CGRP - peptid sličan genu kalcitonina
VIP - vazoaktivni intestinalni peptid
PACAP - peptid koji aktivira pituitarnu adenilat ciklazu
NOS - azot-sintetaza
ATP - adenozin trifosfat
PAG - periakveduktalna siva masa
LC - locus coeruleus
RVM - rostralna ventromedijalna medula
VPM - ventralno posteromedijalno jedro
GSJ - gornje salivatorno jedro
CNS - centralni nervni sistem
FHM - familijarna hemiplegična migrena

Literatura

1. Schoonman GG, Evers DJ, Terwindt GM, van Dijk JG, FerrariMD. The prevalence of premonitory symptoms in migraine: Aquestionnaire study in 461 patients. Cephalalgia 2006;26:1209-13.
2. Becker WJ. The premonitory phase of migraine and migraine management. Cephalalgia 2013; 13:1117-21.
3. Patatanian E, Williams NT. Drug-induced yawning – a review. Ann Pharmacother 2011; 45:1297-301.
4. Friedman BW, Mulvey L, Esses D, Solorzano C, Paternoster J, Lipton RB, Gallagher EJ. Metoclopramide for acute migraine: A dose-finding randomized clinical trial. Ann Emerg Med 2011; 57:475-82.
5. Alstadhaug KB. Migraine and the hypothalamus. Cephalalgia 2009;29:809-17.
6. Holland P, Goadsby PJ. The hypothalamic orexinergic system: Pain and primary headaches. Headache 2007; 47:951-62.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 3rd Ed (beta version). Cephalalgia 2013; 33:629–808.
8. Hadjikhani N, Sanchez del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, Kwong KK, Cutrer FM, Rosen BR, Tootell RB, Sorensen AG, Moskowitz MA. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001; 98:4687-92.
9. Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F, Geraud G. Posterior cerebral hypoperfusion in migraine without aura. Cephalalgia 2008; 28:856-62.
10. Petrusic I, Zidverc-Trajkovic J, Podgorac A, Sternic N. Underestimated phenomena: higher cortical dysfunctions during migraine aura. Cephalalgia2013;33:861-7.
11. Zhang X1, Levy D, Noseda R, Kainz V, Jakubowski M, Burstein R. Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: implications for migraine with aura. J Neurosci 2010; 30:8807-14.
12. Zhang X1, Levy D, Kainz V, Noseda R, Jakubowski M, Burstein R. Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression. Ann Neurol 2011; 69:855-65.
13. Ayata C, Jin H, Kudo C, Dalkara T, Moskowitz MA. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. Ann Neurol 2006; 59:652-61.
14. Uddman R, Edvinsson, L. Neuropeptides in the cerebral circulation. Cerebrovasc Brain Metab Rev 1989; 1:230–52.
15. Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. Nat Rev Neurosci 2011; 12:570-84.
16. Sprenger T, Goadsby P J. What has functional neuroimaging done for primary headache and for the clinical neurologist? J Clin Neurosci 2010; 17: 547–53.
17. Lai TH, Fuh JL, Wang SJ. Cranial autonomic symptoms in migraine: characteristics and comparison with cluster headache. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; 80:1116–9.
18. Goadsby PJ. Pathophysiology of cluster headache: a trigeminal autonomic cephalalgia. Lancet Neurol 2002; 1:251–7.
19. 1Burstein R, Jakubowski M. Unitary hypothesis for multiple triggers of the pain and strain of migraine. J Comp Neurol 2005; 493:9–14.
20. Ellrich J, Ulucan C, Schnell C. Are 'neutral cells' in the rostral ventro-medial medulla subtypes of on- and off-cells? Neurosci Res 2000; 38:419–23.
21. Afridi SK, Matharu MS, Lee L, Kaube H, Friston KJ, Frackowiak RS, Goadsby PJ. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryltrinitrate. Brain 2005; 128:932–39.
22. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, Launer LJ. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. JAMA 2004; 291:427-34.
23. Ellerbrock I, Engel AK, May A. Microstructural and network abnormalities in headache. Curr Opin Neurol 2013; 26:353-59.
24. Ulrich V, Gervil M, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB. Evidence of a genetic factor in migraine with aura: a population-based Danish twin study. Ann Neurol 1999; 45:242-46.
25. van den Maagdenberg AM, Haan J, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine: gene mutations and functional consequences. Curr Opin Neurol 2007; 20:299-305.

45. POGLAVLJE

AKUTNE GLAVOBOLJE

Aleksandra Radojičić, Jasna Zidverc Trajković

Glavobolja akutnog nastanka kao jedina ili dominantna tegoba predstavlja razlog za pregled 1-4.5% svih pacijenata na odeljenjima urgentne medicine u svetu
Većina pacijenata sa akutnom glavoboljom koja traži pomoć u urgentnim službama ima egzacerbaciju neke od već ranije prisutnih primarnih glavobolja poput migrene i klaster glavobolje.
Potencijalno životno ugrožavajući uzrok ima 10-20% onih sa akutnom, naglo nastalom, najjačom glavoboljom u životu.
Akutne simptomatske glavobolje kod subarahnoidalne hemoragije, akutnog bakterijskog meningitisa, herpes simpleks encefalitisa, cerebralne venske tromboze ili disekcije cervikocefaličnih arterija zahtevaju urgentnu dijagnostiku i lečenje.
Podaci o karakteristikama akutne i ranijih glavobolja, fizikalni i neurološki pregled osnovni su koraci u evaluaciji bolesnika sa akutnom glavoboljom, dok se u slučajevima simptomatskih glavobolja dijagnoza postavlja korišćenjem dopunskih neuroimidžing metoda i pregledom cerebrospinalne tečnosti.
Svi pacijenti sa akutnom glavoboljom zahtevaju što raniju primenu terapije u cilju olakšanja bola, obično u parenteralnom obliku, nezavisno od toga da li se radi o primarnim ili sekundarnim glavoboljama.
Terapijski odgovor ne pomaže postavljanju etiološke dijagnoze.

Smatra se da većina ljudi doživi glavobolju bar jednom tokom svog života ali je procenat onih koji imaju potrebu za medicinskom pomoći mali. Ipak, glavobolja je jedna od najčešćih tegoba koja se prijavljuje i lekarima primarne zdravstvene zaštite i neurolozima, a akutna glavobolja se kao primarni simptom i razlog za pregled na odeljenjima urgentne medicine u svetu navodi kod 1-4,5% svih pregledanih pacijenata (1-3). Glavobolja takođe predstavlja drugi najčešći razlog urgentnog neurološkog pregleda u tercijarnim zdravstvenim ustanovama, odmah posle moždanog udara (4). Ovi bolesnici se žale na glavobolju koja je nastala u poslednjih nekoliko dana, sati ili minuta ili na glavobolju veoma jakog intenziteta.

Većina pacijenata sa akutnom glavoboljom koja traži pomoć u urgentnim službama ima egzacerbaciju neke od već ranije prisutnih primarnih glavobolja, dok iza svega 5% njih stoji ozbiljna intrakranijalna patologija (5). Potencijalno životno ugrožavajući uzrok ima 10-20% onih sa akutnom, naglo nastalom, najjačom glavoboljom u životu (5). Zbog toga je osnovni zadatak lekara da prepozna akutne simptomatske glavobolje i razlikuje ih od rekurentnih ataka primarnih glavobolja, te shodno tome preduzme adekvatno i pravovremeno lečenje. Tačna dijagnoza se postavlja na osnovu pažljivo uzetih podataka o karakteristikama glavobolje, a u pojedinim slučajevima korišćenjem adekvatnih dopunskih procedura sa potpunim poznavanjem njihovih prednosti i ograničenja.

Akutne simptomatske glavobolje

Iako mnoge bolesti prikazane u tabeli 45.1 mogu biti uzrok akutne novonastale glavobolje, postoje oboljenja koja se svrstavaju u najurgentnija stanja u medicini kod kojih svako kašnjenje u dijagnostici i primeni pravih terapijskih mera može dovesti do letalnog ishoda ili trajnog invaliditeta. To se pre svega odnosi na subarahnoidalnu hemoraguju (SAH), neuroinfekcije poput akutnog bakterijskog meningitisa ili herpes simpleks encefalitisa, ali i glavobolju usled cerebralne venske tromboze ili disekcije cervikocefaličnih arterija.

Subarahnoidalna hemoragija se kod 85%-100% bolesnika prezentuje izuzetno jakom, naglo nastalom glavoboljom koja najčešće predstavlja njen prvi i kardinalni znak bolesti (6). Ova vrsta moždanog krvarenja se može javiti kao posledica traume glave ali češće spontano usled rupture intrakranijalne aneurizme (80%) ili arteriovenske malformacije (5%) (7). Prevalencija sakularnih aneurizmi u opštoj populaciji iznosi oko 2%, međutim, najveći broj aneurizmi je asimptomatski i predstavlja uzgredan nalaz na angiografiji ili obdukciji. Ruptura intrakranijalne aneurizme je katastrofalan događaj pošto 12% bolesnika sa SAH umire odmah, pre nego što stigne do lekara, a 40% umire tokom prve nedelje bolesti. Kod trećine preživelih zaostaje težak neurološki deficit koji onemogućava samostalno funkcionisanje i veliki broj bolesnika posle SAH ima ozbiljan kognitivni deficit (7). Tipično pacijenti opisuju glavobolju kao

Tabela 45.1. Diferencijalna dijagnoza akutne novonastale glavobolje (5)

Primarna česta	Migrena Klaster
Primarna retka	Na fizički napor Povezana sa seksualnim aktivnostima Primarna glavobolja udara groma Primarna glavobolja kašlja
Post-traumatska	Zatvorena povreda glave bez krvarenja Povreda glave sa epiduralnim/subduralnim/subarahnoidalnim/intracerebralnim krvarenjem
Udružena sa vaskularnim poremećajima	Subarahnoidalna hemoragija Disekcija karotidne ili vertebralne arterije Cerebralna venska tromboza Akutna cerebralna ishemija Subduralni i epiduralni hematomi Parenhimska hemoragija Nerupturirana sakularna aneurizma Akutna hipertenzija Temporalni arteritis i drugi vaskulitisi
Udružena sa nevaskularnim intrakranijalnim poremećajima	Intermitentni hidrocefalus Idiopatska intrakranijalna hipertenzija Spontana intrakranijalna hipotenzija Postpunkciona (lumbalna, epiduralna) Intrakranijalna neoplazma Pituitarna apopleksija Arnold Chiari malformacija
Metabolički poremećaji i intoksikacija	Ugljen monoksid Glavobolja indkovana lekovima Feohromocitom
Udružena sa sistemskom infekcijom	Akutno febrilno oboljenje Akutni pijelonefritis
Intrakranijalna infekcija	Meningoencefalitis (bakterijski, virusni, gljivični) Cerebralni absces
Bolesti oka, sinusa, zuba	Akutni optički neuritis Akutni glaukom Akutni sinusitis
Cervikogena	Neuralgija n. occipitalis maior Cervikogeni miozitis
Kranijalne neuralgije	Trigeminalna neuralgija

Modifikovano prema: Davenport R. Sudden headache in the emergency department. Pract Neurol. 2005;5:132-143.

najjaču u životu koja maksimum svog intenziteta dostiže unutar minuta. Bol je najčešće u početku difuzan, da bi se kasnije lokalizovao u okcipitonuhalnoj regiji što je posledica prisustva krvi u subarahnoidalnom prostoru i pojave aseptičnog meningitisa. Klinički se ovo ispoljava pozitivnim meningealnim i znacima povišenog intrakranijalnog pritiska, kao što su ukočen vrat, mučnina i povraćanje, a ponekad dolazi do poremećaja stanja svesti ili se vide i fokalni neurološki znaci poput lezije okulomotornog živca ukoliko se radi o rupturi zadnje komunikantne arterije. Međutim, 8% obolelih opisuje blagu kontuinuiranu glavobolju koja postepno narasta u intenzitetu, što uz normalan neurološki nalaz predstavlja atipičnu kliničku prezentaciju i veliki dijagnostički izazov (8). Postavljanje dijagnoze SAH podrazumeva pregled mozga kompjuterizovanom tomografijom (CT) kao i angiografsko ispitivanje, a ukoliko se dijagnostikuje aneurizma lečenje je najčešće hirurško po jasno definisanim neurohirurškim protokolima.

Za razliku od SAH, epiduralni ili subduralni hematomi su, najčešće, posledica traume. Klinički se odlikuju glavoboljom koja se pogoršava tokom dana, nedelja ili meseci i fokalnim neurološkim ispadima, te tako liče na glavobolju koja se javlja kod intrakranijalnih tumora. Posebno rizična populacija za sva intrakranijalna krvarenja su alkoholičari, zbog čestih padova i oštećenja jetre sa posledičnim poremećajem koagulacionih parametara. Pored njih, to su i osobe sa epilepsijom, pacijenti na antikoagulantnoj terapiji, na dijalizi, kao i gerijatrijska populacija (9).

Glavobolja izazvana disekcijom karotidnih i/ili vertebralnih arterija obično je iznenadnog početka (čak i u vidu "udara groma"), jakog intenziteta, lokalizovana na strani zahvaćenog krvnog suda. Glavobolja sa ili bez bola u vratu je ubedljivo najčešći simptom (u 55-100% slučajeva) a najčešće i prvi simptom (33-86% slučajeva) ovog poremećaja koji prethodi znacima moždane ili retinalne ishemije pa tako zahteva što raniju dijagnozu i terapiju (10).

Cerebralna venska tromboza je kod 80-90% obolelih praćena pojavom glavobolje, koja se klasično opisuje kao difuzna progresivna i jaka uz ostale znake intrakranijalne hipertenzije. Ona takođe može biti i jednostrana i iznenadna, ponekad imitira migrenu, a ponekad glavobolju kod SAH ili primarnu glavobolju udara groma. Fokalni neurološki deficit, epileptički napadi ili subakutna encefalopatija obično su prisutni, ali ne i neizostavno, tako da svaka novonastala, stalna glavobolja treba da pobudi sumnju da se radi o cerebralnoj venskoj trombozi posebno ukoliko postoji podatak o protrombotičnim faktorima. Dijagnoza se potvrđuje neuroimidžingom i odgovarajućim angiografskim pregledom, a lečenje podrazumeva primenu antikoagulantne terapije (10).

Jaka glavobolja može da prati i hipertenzivnu krizu. Obostrana i pulsirajuća glavobolja obično nastaje tokom akutnog porasta sistolnog (≥180 mm Hg) i/ili dijastolnog (≥120 mm Hg) krvnog pritiska, a prestaje posle njegove normalizacije. U slučaju prolongiranog održavanja ovako visokih vrednosti krvnog pritiska može nastati hipertenzivna encefalopatija usled poremećene cerebralne autoregulacije i porasta endotelijalne permeabilnosti što dovodi do razvoja edema mozga, a pacijenti pored jake difuzne glavobolje koja se pogoršava fizičkim naporom imaju i vizuelne poremećaje (uključujući slepilo), epileptičke napade, postaju konfuzni ili pospani. CT pregled pokazuje difuzne ili multifokalne zone moždanog edema, najčešće u parijetookcipitalnim regionima mozga (10).

Glavobolja je obično prvi i najčešći simptom bakterijskih, virusnih, gljivičnih ili paraziratnih intrakranijalnih infekcija. Glavobolja koja se pripisuje bakterijskom meningitisu ili meningoencefalitisu je tipično akutna, intenzivna i udružena sa ukočenim vratom, mučninom, groznicom, izmenjenim mentalnim stanjem, fokalnim neurološkim znacima i generalizovanim epileptičkim napadima (10). Ipak, može da se razvije i u okviru blagih simptoma sistemske infekcije sličnih gripu. Uzročnici su brojni mikroorganizmi među kojima su češće izdvajaju Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis i Listeria monocytogenes, a direktna stimulacija senzornih završetaka u moždanicama bakterijskim produktima, toksinima i medijatorima zapaljenja odgovorna je za rani početak glavobolje. Podatak o respiratornoj infekciji, upali uva, sinusa, koje prethode de-novo glavobolji povećava verovatnoću da je došlo do infekcije mozga i moždanica. U slučaju virusnih encefalitisa opisuje se najčešće difuzna glavobolja, sa fokusom intenzivnog bola čeono ili iza očiju, jakog ili izuzuetno jakog intenziteta, a oboleli imaju poremećaje pamćenja, govora, sluha, otežano rasuđivanje, halucinacije, epileptičke napade, motorne i senzitivne deficite. Herpes simplex virus tip 1 i 2, ali i drugi herpes virusi, enterovirusi, adenovirusi opisuju se kao izazivači (10). Neuroinfekcija se dijagnostikuje na osnovu kliničkog i pregleda cerebrospinalne tečnosti (CST), a hitno lečenje infekcije je imperativ s obzirom na visoku smrtnost u slučaju dijagnostičkog kašnjenja.

Akutne primarne glavobolje

Primarne glavobolje su skup čestih hroničnih poremećaja koji se odlikuju ponavljanim akutnim egzarcerbacijama i, ponekad, zahtevaju pomoć hitnih službi. Mogu da predstavljaju diferencijalno dijagnostički problem, a čak i kada to nisu, zahtevaju terapiju (11). Razlog za javljanje u urgentne centre pacijenata sa primarnim glavoboljama je bol koji je intenzivniji nego inače, traje duže nego obično, bol koji ne reaguje na terapiju koja ga je do tada kupirala, ali i novi, do tada nepoznati simptomi (smetnje vida, govora, trnjenje ekstremiteta i sl.) koji se javljaju udruženo sa glavoboljom (na pr. aura kod pacijenata sa migrenom) ili bol koji je nastao pod posebnim okolnostima. Pored pacijenata sa migrenom i klaster glavoboljom čiji se ponavljani napadi karakterišu visokim stepenom onesposobljenosti kako zbog jačine bola tako i zbog udružene vegetativne i autonomne simptomatologije i koji traže olakšanje u urgentnim službama ali ne zahtevaju dopunsku dijagnostiku, pregledaju se i pacijenti sa ređim formama primarnih glavobolja koje predstavljaju pravi dijagnostički izazov za svakog lekara. Ovo se u prvom redu odnosi na primarne glavobolje koje se javljaju naglo provocirano fizičkim naporom ili seksualnim odnosom

koje zbog okolnosti svog nastanka obično asociraju lekare na veoma ozbiljna stanja poput SAH, arterijske disekcije ili sindroma reverzibilne cerebralne vazokonstrikcije. Slično je i sa primarnom glavoboljom "udara groma" čiji eksplozivni početak najviše liči na rupturu cerebralne aneurizme.

Epidemiološke studije su pokazale da primarna glavobolja udružena sa seksualnom aktivnošću može da se javi u bilo kom seksualno aktivnom uzrastu, da je češća kod muškaraca nego kod žena (odnos varira od 1,2:1 do 3:1), da je prisutna nezavisno od vrste seksualne aktivnosti, a intenzitet bola se pojačava sa porastom seksualnog uzbuđenja i svoj eksplozivni maksimum dostiže neposredno pre ili tokom orgazma(10). Ova glavobolja nije povezana sa autonomnim ili vegetativnim simptomima, niti sa senzornim, senzitivnim, motornim znacima ili poremećajem stanja svesti. Neki pacijenti imaju samo jedan atak ovakve glavobolje u životu, dok se kod 40% njih ataci ponavljaju i u periodu dužem od godinu dana. Prilikom prve pojave glavobolje udružene sa seksualnom aktivnošću obavezno je isključiti sve organske uzroke. Isto se preporučuje i za primarnu glavobolju "udara groma" čija se dijagnoza ne može postaviti bez detaljne evaluacije stanja pacijenta u urgentnoj službi.

Evaluacija bolesnika sa akutnom glavoboljom

Kako su uzroci akutnih glavobolja u urgentnoj službi veoma heterogeni, nakon završenih pregleda i svih predviđenih hitnih dijagnostičkih procedura se kod čak 37% bolesnika ne može odmah postaviti definitivna dijagnoza poštujući kriterijume međunarodne klasifikacije glavobolja (MKG) (12). To posebno važi za prve napade primarnih glavobolja poput migrene ili klaster glavobolje za čije je precizno dijagnostikovanje potrebno višestruko ponavljanje sličnih tegoba u dužem vremenskom periodu. Uzimanje detaljne anamneze o glavoboljama od pacijenta koji trpi jak bol ili za koga čak sumnjamo da ima potencijalno životno ugrožavajuće stanje se često izbegava ili preskače u želji da mu se što pre pomogne i obave sva ispitivanja. Međutim, najveći broj dijagnostičkih grešaka akutne glavobolje se dešava upravo u prvom satu boravka u urgentnoj službi kao posledica neadekvatno uzete anamneze (5).

Anamneza

Podaci o karakteristikama akutne glavobolje su najvažniji; način nastanka, intenzitet i lokalizacja bola, kvalitet, trajanje glavobolje, da li ima pogoršanja bola pri rutinskim fizičkim aktivnostima, mučnine ili povraćanja osnovna su pitanja za svakog pacijenta. Nakon toga slede podaci o eventualnim ranijim glavoboljama i učestalosti njihovog javljanja, kao i podaci o aktuelnim bolestima (infekcije, traume, maligne bolesti i sl.) i upotrebi lekova. Sve ove informacije su nam potrebne da bi procenili da li aktuelna glavobolja odgovara kriterijumima neke od primarnih glavobolja ili postoje "dijagnostički alarmi" odnosno sumnja na sekundarnu glavobolju.

Tako na primar kod osoba sa ranijim glavoboljama pojava jake unilateralne pulsirajuće glavobolje praćene povraćanjem upućuje nas da se radi o migreni, dok ponavljane bilateralne tupe glavobolje bez specifičnih karakteristika osim dugog trajanja (do 7 dana bez prestanka) govore u prilog tenzionoj glavobolji. Periorbitalna lokalizacija bola viđa se kod primarnih glavobolja poput klastera i drugih trigeminalnih autonomnih glavobolja, ali može biti i simptom akutnog glaukoma, tromboze kavernoznog sinusa ili optičkog neuritisa. Unilateralni bol lica opisuje se kod akutnog sinuzitisa, karotidne disekcije, a potenciranje žvakanjem prisutno je i kod trigeminalne neuralgije i glavobolje zbog gigantocelularnog arteritisa (12).

Životno doba u kome se glavobolja javlja po prvi put je takođe značajno. Retrospektivnom analizom rađenom na velikom broju pacijenata koji su pregledani zbog glavobolje u urgentnim centrima nađeno je da je starost preko 55 godina značajan prediktor postojanja organskog uzroka (3) Novonastala glavobolja kod osoba starijeg životnog doba može biti posledica gigantocelularnog arteritisa, akutnog glaukoma, moždanog tumora ili metastaze ili jedna od manifestacija akutnog moždanog udara. Kranijalne neuralgije su takođe značajno ćešće u ovom periodu života.

Osim lokalizacije i pacijenti i lekari najviše pažnje obraćaju na jačinu bola. U kliničkoj praksi se pojava "najjače glavobolje u životu" obično dovodi u vezu sa ozbiljnim i potencijalno ugrožavajućim stanjima poput moždanog krvarenja. Nekoliko prospektivnih studija je ukazalo da je ovakva glavobolja kod 17% pacijenta stvarno posledica SAH, a da kod 29% bolesnika postoji izvestan patološki korelat na hitno urađenoj kompjuterizovanoj tomografiji mozga (13,14).

Visoku suspektnost da se radi o subarahnoidalnoj hemoragiji daje podatak da je glavobolja nastala naglo, poput "udara groma", tj da je svoj maksimalni intenzitet dostigla unutar nekoliko sekundi. U grupi pacijenata koji nisu ranije patili od glavobolja a javili su se urgentnoj službi sa glavoboljom poput udara groma 25%- 70% ima SAH ili intracerebralno i intraventrikularno krvarenje (15-17). Prospektivnom studijom kod 102 pacijenata sa glavoboljom poput udara groma izdvojeni su simptomi za koje je dokazana najčvršća veza sa moždanim krvarenjem a to su nagli početak, povraćanje, pojava bola u naporu,

fokalni neurološki deficit, epileptički napad i poremećaj stanja svesti (17).

Iako nisu ni specifični ni dovoljno senzitivni, anamnestički podaci o najjačoj i naglo nastaloj glavobolji su najvažniji u daljoj evaluaciji bolesnika.

Fizikalni i neurološki pregled

Pregled svih pacijenata sa glavoboljom treba da obuhvata merenje krvnog pritiska, pulsa i telesne temperature. Inspekcija kože može nam pomoći u dijagnostikovanju meningokokne sepse, nazolikvoreje, otoragije kod okultnih trauma glave, a pored inspekcije uvek je potrebno proveriti i da li postoji bolna osetljivost ekstrakranijalnih struktura (sinusa, paravertebralne muskulature, temporomandibularnog zgloba i temporalne arterije). Potrebno je neizostavno obaviti neurološki pregled sa pregledom fundusa i meningealnih znakova, uz procenu mentalnog i kognitivnog statusa (9).

Uloga neuroimidžinga

Cilj primene neuroimdžing metoda kod osoba sa glavoboljama je identifikacija potencijalno lečive lezije nervnog sistema. Potrebno je pažljivo proceniti ko ima koristi od neuroimižinga u konkretnoj situaciji. Ward (18) navodi osam upozoravajućih karakteristika, ili tzv, "dijagnostičkih alarma" koji potvrđuju sumnju da je glavobolja posledica organske bolesti nervnog sistema (tabela 45.2). U slučaju da glavobolja ne zadovoljava kriterijume neke od primarnih glavobolja, odnosno kada somatski ili neurološki nalaz nisu normalni ili postoje upozoravajući znaci da se radi o sekundarnoj glavobolji pregled je neophodno dalje dopuniti neuroradiografskim metodama (9,19). Prema analizi američkog konzorcijuma za glavobolje bolesnik sa glavoboljom i patološkim neurološkim nalazom ima 3 puta veću verovatnoću da ima neku intrakranijalnu patologiju, dok normalan neurološki nalaz kod bolesnika sa glavoboljom smanjuje verovatnoću pozitivnog nalaza na neuroimidžingu za 30% (20).

U dijagnostici akutnih glavobolja CT endokranijuma bez kontrasta predstavlja metodu izbora kako zbog široke dostupnosti u urgentnim službama tako i zbog značajno veće senzitivnosti u odnosu na magnetnu rezonancu (MR) mozga u detekciji akutnog subarahnoidalnog krvarenja u prvih 72 sata od nastanka. Kod pacijenata sa glavoboljom MR je senzitivnija u detekciji klinički nesignifikantnih abnornalnosti, ali može biti korisna baš kao i CT ili MR angiografija u zavisnosti od diferencijalne dijagnoze u pojedinim slučajevima (19). Pored subarahnoidalnog krvarenja patološka stanja koja se mogu identifikovati ovim metodama su tumori, vaskularne malformacije, aneurizme, tromboza venskih sinusa, epiduralni i subduralni hematomi, apseci, hidrocefalus, hipertenzivna encefalopatija, ishemijski moždani udar i dr. što je preduslov za hitno kauzalno lečenje. Ipak, pri tumačenju rezultata sprovedenog snimanja moramo poznavati i ograničenja ovih metoda. U slučaju subarahnoidalne hemoragije sa malim volumenom krvi kao i kod pacijenata sa težom anemijom CT pregled endokranijuma može biti lažno negativan, a njegova senzitivnost u detekciji SAH značajno opada sa vremenom. Iako u prvih 12 sati senzitivnost dostiže čak 98%, nakon 2 dana se krv može detektovati CT pregledom kod oko 85% a nakon 7 dana kod manje od 50% obolelih (13).

Tabela 45.2. Upozoravajući znaci koji upućuju na sekundarnu glavobolju (18)

1. Promene u neurološkom nalazu i mentalnom statusu
Starosna dob preko 50 godina života,
3. Pogoršaje dok traje observacija bolesnika,
4. Patološki vitalni znaci (povišena telesna temperatura, arterijski pritisak i slično)
5. Novonastala glavobolja kod bolesnika sa karcinomom ili AIDS-om,
6. Epileptički napadi,
7. Nagli početak glavobolje ili početak posle fizičkog napora,
8. Prva ili najjača glavobolja u životu.

Preuzeto iz: Ward TN, Levin M, Phillips JM. Evaluation and management of headache in the emergency department. Med Clin North Am 2001; 4: 971-85.

Pregled cerebrospinalne tečnosti

Doprinos lumbalne punkcije (LP) i pregleda CST u evaluaciji bolesnika sa akutnom glavoboljom nije sistematski istražen. Klinička praksa nam govori da osim što je to neizostavan korak u hitnoj dijagnostici intrakranijalne infekcije može biti korisna procedura i kod pacijenata sa glavoboljom intrakranijalne hipotenzije kao i kod pacijenata sa idiopatskom intrakranijalnom hipertenzijom. U ovim stanjima su nalazi na neuroimidžingu normalni ili neinformativni te je merenje pritiska likvora koje se obavlja tokom LP osnova za potvrdu dijagnoze. Intrakranijalna hipertenzija se takođe na taj način može verifikovati i kod pacijenata sa glavoboljom usled cerebralne venske tromboze u rediim situacijama sa nekonkluzivnim nalazom na neuroimidžingu. Još jedna od indikacija za hitnu LP je i sumnja na SAH kod pacijenata sa normalnim nalazom na CT endokranijuma. Američki koledž lekara urgentne medicine je na osnovu publikovanih dokaza preporučio da bolesnicima sa naglo nastalom, in-

tenzivnom glavoboljom i normalnim CT nalazom bez kontrasta treba uraditi analizu likvora da bi se isključila SAH (19). Procenjuje se da LP potvrđuje dijagnozu SAH u 2,5 do 3,5% ovakvih slučajeva (21).

Kod pacijenata sa sumnjom na neuroinfekciju LP se može raditi i bez prethodnog CT pregleda ukoliko su normalnog neurološkog nalaza i mentalnog statusa i imaju normalan nalaz na fundoskopiji. Ipak, svima sa znacima povišnog intrakranijalnog pitiska, poremećajem stanja svesti ili fokalnim neurološkim deficitom neophodno je prethodno uraditi neuroimidžing kako bi se procenio rizik od moždane hernijacije i potencijalno fatalnih komplikacija (19).

Kao i neuroimidžing i LP ima ograničenja u detekciji značajne intrakranijalne patologije. U slučaju SAH eritrociti se brzo degradiraju u likvoru otpuštajući oksihemoglobin koji se, zatim, uz pomoć makrofaga leptomeninga, trećeg i četvrtog dana degradira u bilirubin. Oksihemoglobin i bilirubin daju ksantohromiju – žutu obojenost likvora, i to ružičastu ili ružičasto- žutu oksihemoglobin, a žutu bilirubin. Oksihemoglobin se može detektovati već 2 sata nakon SAH, međutim, ksantohromija je prisutna tek 12 sati posle SAH kod svih bolesnika (22). U idealnim uslovima, LP bi trebalo da se odloži za 12 sati posle iktusa, što naravno nije moguće u kliničkoj praksi gde se pregled bolesnika sa akutnom glavoboljom i normalnim CT nalazom sprovodi ambulantno u hitnoj službi (23). Zbog toga se preporučuje da se posle inicijalno normalnog nalaza likvora i čvrste kliničke sumnja na SAH, ponovi LP posle 12 sati (6).

Sa druge strane, traumatska LP se viđe kod 13,3% svih punkcija, a posebno je nezgodno kada se ovakva situacija desi kod bolesnika sa sumjom na SAH. U tom slučaju test sa tri epruvete u kojima se likvor bistri ima značaja u isključivanju dijagnoze SAH samo ako je u poslednjoj epruveti 0 eritrocita. Lažno pozitivni rezultati mogu dovesti do preduzimanja daljih nepotrebnih i invazivnih procedura poput klasične ili digitalne subtrakcione angiografije (24).

Lečenje akutne glavobolje

Svi pacijenti sa akutnom glavoboljom zahtevaju što raniju primenu terapije u cilju olakšanja bola, nezavisno od toga da li se radi o primarnim ili sekundarnim glavoboljama. Kako je za uzimanje detaljne anamneze, somatski i neurološki pregled kao i planirana dalja ispitivanja u cilju postavljanja definitivne dijagnoze i kauzalnog lečenja potrebno vreme, uvek treba imati na umu da pacijent trpi bol i primeniti analgetsku terapiju bez odlaganja i bez bojazni da će to promeniti dalju kliničku prezentaciju bolesti.

Zbog prateće mučnine i brzine delovanja leka, u lečenju akutnih glavobolja u urgentnim službama daju se lekovi u parenteralnoj formi. Iako zvaničnih vodiča nema, retrospektivne analize kartona pregledanih pacijenata u više evropskih urgentnih centara ukazuju je na to da se u terapiji ataka primarnih glavobolja najčešće primenjuju nesteroidni antiinflamatorni lekovi (50-75%), antiemetici (8-29%), benzodijazepini (10-13%) i triptani (1,5%) (25, 26). Pacijenti sa migrenom na severnoameričkom kontinentu prosečno prime 1,8 lekova parenteralno, i to najčešće antiemetike (promethazine, hydroxyzine 75,2%,) opioide (meperidine 50,7%), nesteroidne analgetike (ketorolac 23,1%) i specifičnu antimigrensku terapiju (sumatriptan s.c 10,3%) (27). Rehidratacija, inhalacija kiseonika i kortikosteroidi takođe su deo terapijskih protokola u urgentnoj službi. Cilj ovakvog lečenja akutnih napada primarnih glavobolja je da se obezbedi brzo, efikasno i dugotrajno oslobađanje od bola i udruženih simptoma uz minimum neželjenih efekata terapije i omogućći pacijentima vraćanje normalnim aktivnostima. Svaka poseta pacijenta sa egzacerbacijom primarne glavobolje urgentnom centru trebala bi da bude signal da se pacijent obrati neurologu, kako bi se ubuduće optimizovala terapija ataka i u slučaju potrebe uvela profilaktička terapija čestih glavobolja (26).

Kod sekundarnih glavobolja i sumnje na SAH obično se izbegavaju oni lekovi koji deluju vazokonstriktornim mehanizom, kao što su triptani i dihidroergotamin. Analgetici sa antiagregacionim svojstvima, kao što su nesteroidni antiinflamatorni lekovi, se mogu jednokratno primeniti kod svih bolesnika bez poremećaja koagulacije, pa čak i kada se radi o intrakranijalnom krvarenju. Međutim, veoma važno je znati da terapijski odgovor ovde ne pomaže postavljanjuu etiološke dijagnoze. Tako se u literaturi sreću brojni primeri kada glavobolja usled tumora mozga privremeno prestaje ili značajno popušta na primenu analgetika, glavobolja usled SAH i intracerebralne hemoragije na primenu antiemetika i nesteroidnih analgetika, kod virusnog meningitisa bol može da kupira dihidroergotamin i parenteralna primena antiemetika, dok je sumatriptan efikasan i kod glavobolja koje prate cerebralnu vensku trombozu i disekciju karotidne arterije (19). Nasuprot tome pacijenti sa hroničnom glavoboljom sa prekomernom primenom analgetika većinom su rezistentni na slične terapijske pokušaje.

Pored potrebe za urgentnim kupiranjem bola dalje lečenje sekundarnih glavobolja je primarno kauzalno, dok je lečenje primarnih glavobolja zadatak neurologa.

Literatura

1. Morgenstern LB, Huber JC, Luna-Gonzales H, Saldin KR, Grotta JC, Shaw SG,Knudson L, Frankowski RF. Headache in the emergency department. Headache. 2001 Jun;41(6):537-41.
2. Goldstein JN, Camargo CA Jr, Pelletier AJ, et al. Headache in United States emergency departments: demographics, work-up and frequency of pathological diagnoses. Cephalalgia. 2006;26:684-690.
3. Ramirez-Lassepas M, Espinosa CE, Cicero JJ et al. Predictors of intracranial pathologic findings in patients who seek emergency care because of headache. Arch Neurol. 1997; 54:1506–1509
4. Rizos T, Jüttler E, Sykora M, Poli S, Ringleb PA. Common disorders in the neurological emergency room--experience at a tertiary care hospital. Eur J Neurol. 2011 Mar;18(3):430-5.
5. Davenport R. Sudden headache in the emergency department. Pract Neurol. 2005;5:132-143.
6. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti ML, Bullard MJ, Lee JS, Eisenhauer M, Symington C, Mortensen M, Sutherland J, Lesiuk H, Wells GA. High risk clinical characteristics for subarachnoid haemorrhage in patients with acute headache: prospective cohort study. BMJ 2010; 341:c5204.
7. Evans RW. Headaches. In: Diagnostic testing in neurology. Ed. Evans RW. Philadelphia: WB.Saunders; 1999: pp.1-19.
8. Evans RW. First or worst headaches. In: Handbook of headache, 2nd edition. Ed. Evans RW, Mathew NT. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins;2005:pp.177.
9. Godwin S, Villa J. Acute Headache In The ED: Evidence-Based Evaluation And Treatment Options. Emerg Med Pract. 2001;3(6):1-32.
10. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013; 33: 629-808.
11. Zidverc-Trajković J. Headache. National guidelines for primary care physicians. Srpsko lekarsko društvo, Beograd, 2005 (In Serbian).
12. Davenport R. Acute headache in the emergency department. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002 Jun;72 Suppl 2:ii33-ii37.
13. Morgenstern LB, Luna-Gonzalez H, Huber JC, et al. Worst headache and subarachnoid hemorrhage: prospective, modern computed tomography and spinal fluid analysis. Ann Emerg Med 1998;32(4):297-304.
14. Mills ML, Russo LS, Vines FS, et al. High-yield criteria for urgent cranial computed tomography scans. Ann Emerg Med 1986;15:1167-1172.
15. Harling DW, Peatfield RC, Van Hille PT, et al. Thunderclap headache: is it migraine? Cephalalgia 1989;9:87-90.
16. Lledo A, Calandre L, Martinez-Menendez B, et al. Acute headache of recent onset and subarachnoid hemorrhage: a prospective study. Headache 1994;34:172-174.
17. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, et al. Headache characteristics in subarachnoid haemorrhage and benign thunderclap headache. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1998;65(5):791-793.
18. Ward TN, Levin M, Phillips JM. Evaluation and management of headache in the emergency department. Med Clin North Am 2001; 4: 971-85.
19. Edlow J, Panagos P, Godwin S, Thomas T, Decker W. Clinical Policy: Critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with acute headache. Ann Emerg Med 2008; 52:407-436.
20. US Headache Consortium. Evidence-based guidelines in the primary care setting: neuroimaging in patients with nonacute headache. American Academy of Neurology, 2000. Available at: http://www.aan.com. Accessed January 1, 2001
21. van der Wee N, Rinkel GJ, Hasan D, et al. Detection of subarachnoid haemorrhage on early CT: is lumbar puncture still needed after a negative scan? J Neurol Neurosurg Psychiatry.1995;58:357-359.
22. Vermeulen M, Hasan D, Blijenberg BG, Hijdra A, van Gijn J. Xanthochromia after subarachnoid haemorrhage needs no revisitation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1989; 52:826-828.
23. Bumbaširević Lj. Headache as emergent state. In Micić D. editor, Zidverc-Trajković J. guest editor. Acta clinica - Headaches (In Serbian). Beograd: Klinički centar Srbije; 2004; 4:81-92.
24. Shah KH, Richard KM, Nicholas S, Edlow JA. Incidence of traumatic lumbar puncture. Acad Emerg Med 2003; 10(2):151–154
25. Relja G, Granato A, Capozzoli F, Maggiore C, Catalan M, Pizzolato G, Zalukar W, Livia V, Gregorutti S, Zorzon M. Nontraumatic headache in the Emergency Department: a survey in the province of Trieste. J Headache Pain 2005; 6:298–300
26. Torelli P, Campana V, Cervellin G, Manzoni GC. Management of primary headaches in adult Emergency Departments: a literature review, the Parma ED experience and a therapy flow chart proposal. Neurol Sci. 2010 Oct;31(5):545-53.
27. Vinson DR, Hurtado TR, Vandenberg JT, Banwart L. Variations among emergency departments in the treatment of benign headache. J Emerg Med 1999; 17:137–144

46. POGLAVLJE

HRONIČNA GLAVOBOLJA

Aleksandra Radojičić

Hronična glavobolja je definisana kao glavobolja koja se javlja 15 ili više dana u mesecu i traje duže od tri meseca.
Hronične glavobolje mogu biti primarne i sekundarne
Prekomerna upotreba lekova smatra najznačajnijim faktorom rizika za nastanak hroničnih glavobolja a određena je frekvencom uzimanja pojedine klase lekova protiv bola a ne njihovom količinom
Uvođenje profilaktičke terapije je osnova farmakološkog lečenja osoba sa primarnim hroničnim glavoboljama, dok se kod terapijskih rezistentnih bolesnika primenjuje multidisciplinarni pristup sa kombinacijom fizikalnih procedura, bihevioralne terapije i neuromodulacije.
Obustava prekomerne upotrebe medikamenata je prvi korak u lečenju glavobolje prekomerne upotrebe medikamenata

Epidemiološke studije sprovedene u različitim delovima sveta su pokazale da oko 4% populacije odraslih pati od hronične glavobolje, tj. one koja se javlja bar 15 dana u mesecu u periodu dužem od 3 meseca (1,2). Međutim, ovaj u medicinskoj literaturi opšteprihvaćen termin nije jasno definisan u okviru Međunarodne klasifikacije glavobolja (MKG) zato što ne predstavlja specifičnu dijagnozu već označava spektar različitih stanja i oboljenja koji mogu da dovedu do sličnog kliničkog ispoljavanja.

Česte, svakodnevne ili skoro svakodnevne glavobolje značajno remete funkcionisanje i negativno utiču na kvalitet života obolelih, ipak i dalje se širom sveta nedovoljno prepoznaju, dijagnostikuju i leče te predstavljaju rastući zdravstveno- ekonomski problem (2). Ovome doprinosi i česta udruženost sa psihijatrijskim oboljenjima, a više studija je pokazalo da se anksioznost i depresija gotovo dva puta češće javljaju kod pacijenata sa hroničnom glavoboljom u poređenju sa osobama koje pate od epizodične migrene (3,4).

Etiologija i klasifikacija hronične glavobolje

Slično epizodičnim i hronične glavobolje mogu biti primarne i sekundarne. Intrakranijalna hipo i hipertenzija, strukturne lezije endokranijuma, vaskularna inflamatorna i neinflamatorna kao i druga oboljenja mogu se prezentovati izolovanom glavoboljom hroničnog karaktera, pa ukoliko se hronična, konstantna ili progresivna glavobolja javi kod osoba bez prethodnih primarnih glavobolja zahteva se detaljno ispitivanje u cilju utvrđivanja etiologije. Mogući uzroci sekundarnih hroničnih glavobolja prikazani su u tabeli 46.1 (5).

Pacijenti sa različitim tipovima primarnih glavobolja mogu takođe patiti od hronične glavobolje koja se ne može pripisati nekom drugom uzroku. Procenjuje se da oko 20% osoba sa migrenom ili tenzionom glavoboljom od početka bolesti ima hroničnu formu, dok se kod 80% njih hronična glavobolja javlja tokom dužeg procesa transformacije iz epizodične glavobolje (6).

Iako je koncept hronične dnevne glavobolje poslednje dve decenije u fokusu pažnje istraživača, još uvek su aktuelna istraživanja patofizioloških mehanizama koji stoje u osnovi transformacije primarnih epizodičnih u hronične glavobolje, a otvorena su i pitanja faktora rizika, prirodnog toka bolesti, terapijskih strategija i uspešnosti lečenja ovih bolesnika.

Prema klasifikaciji Silbersteina i Liptona delimo ih u dve kategorije u zavisnosti od dužine trajanja napada bola, a ovakva podela značajno olakšava snalaženje lekarima u svakodnevnoj kliničkoj praksi (7) (tabela 46. 2). U literaturi se pod terminom hronične dnevne glavobolje u užem smislu podrazumevaju upravo one čiji ataci traju duže od 4 sata, a koje mogu, ali i ne moraju uvek biti praćene prekomernom upotrebom medikamenata. Upravo ove glavobolje predstavljaju veliki javno zdravstveni problem jer sa sobom nose veliki stepen onesposobljenosti (7). Mada su fenomenološke razlike između entiteta hronične migrene, hronične tenzione glavobolje, nove dnevne perzistentne glavobolje i hemicrania continua-e za većinu lekara pa čak i neurologa suptilne, u pitanju su patogenetski različita oboljenja čiji su dijagnostički kriterijumi jasno definisani u MKG i koja se leče različitim terapijskim strategijama.

Tabela 46.1. Sekundarne hronične glavobolje

Glavobolja prekomerne upotrebe medikamenata
Posttraumatska glavobolja
Glavobolja izazvana traumom glave
Glavobolja izazvana traumom vrata
Poremećaj intrakranijalnog pritiska
Glavobolja koja se pripisuje intrakranijalnoj hipertenziji (idiopatska ili sekundarna)
Glavobolja koja se pripisuje intrakranijalnoj hipotenziji (spontana, usled likvorne fistule)
Kranijalne neuralgije
Trigeminalna neuralgija
Okcipitalna neuralgija
Vaskularni uzroci
Glavobolja koja se pripisuje gigantocelularnom arteritisu
Glavobolja koja se pripisuje cerebralnoj venskoj trombozi
Strukturne intrakranijalne lezije
Glavobolja koja se pripisuje intrakranijalnoj neoplazmi
Infekcija
Gljivični meningitis
Sinuzitis (sfenoidni)
Glavobolja koja se pripisuje poremećaju homeostaze
Glavobolja koja se pripisuje arterijskoj hipertenzizji
Glavobolja apneje u spavanju
Glavobolja koja se pripisuje hipotireoidizmu
Glavobolja koja se pripisuje poremećaju kranijuma, vrata i stuktura lica
Cervikogena glavobolja
Glavobolja koja se pripisuje temporomandibularnoj disfunkciji
Glavobolja koja se pripisuje psihijatrijskom poremećaju
Glavobolja koja se pripisuje somatiformnom poremećaju
Glavobolja koja se pripisuje psihotičnom poremećaju

Preuzeto iz: Halker RB, Hastriter EV, Dodick DW. Chronic daily headache: an evidence-based and systematic approach to a challenging problem. Neurology. 2011;76(7 Suppl 2):S37–43.

Trigeminoautonomne glavobolje koje karakteriše klasterovanje napada unilateralnog bola trigeminalne distribucije u određenim vremenskim periodima takođe mogu imati svoju hroničnu formu, a ovakva dijagnoza se može postaviti kod osoba kod kojih periodi sa glavoboljom traju duže od godinu dana, a period remisije kraće od jednog meseca (8) S obzirom na učestalost javljanja u opštoj populaciji retko su uzroci hronične glavobolje, a slično važi i za novu dnevnu perzistentnu glavobolju čija je prevalencija 0,03% i hemicrania continuu koja je opisana na serijama slučajeva.

Tabela 46.2. Primarne hronične glavobolje

Ataci > od 4 sata*	Ataci < od 4 sata
Hronična migrena	Hronična klaster glavobolja
Hronična glavobolja tenzionog tipa	Hronična paroksizmalna hemikranija
Hemicrania continua	Primarna probodna glavobolja
Nova dnevna perzistentna glavobolja	Glavobolja spavanja

*Sa ili bez prekomerne upotrebe medikamenata

Modifikovano iz Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M. Classification of daily and near-daily headaches: field trial of revised IHS criteria. Neurology. 1996;47:871–5.

Glavobolja spavanja specifična je po stereotipnom javljanju bola tokom spavanja koje uzrokuje buđenje, bez drugih udruženih fenomena, nalikuje tenzionoj i kod većine obolelih ima hroničan karakter. I pored toga što je u pitanju primarna glavobolja, potrebno isključiti apneju u spavanju, noćnu hipertenziju, hipoglikemiju ili strukturne lezije endokranijuma kao moguće uzroke (8).

S kliničkog aspekta najvažnije je znati da najveći procenat osoba sa hroničnom glavoboljom boluje od 3 najčešća tipa glavobolje- migrene, tenzione glavobolje i glavobolje prekomerne upotrebe medikamenata (GPUM).

Hronična migrena

Treće izdanje MKG definiše hroničnu migrenu kao glavobolju koja se javlja 15 ili više dana u mesecu u periodu dužem od 3 meseca kod osoba koje imaju migrenu sa ili bez aure, a od kojih bar 8 dana mesečno glavobolja ima karakteristike migrene (8) (tabela 46. 3). Sama definicija sadrži u sebi važno kliničko zapažanje da sa porastom učestalosti napada migrena postepeno menja svoja karakteristična ispoljavanja i pojedinim danima može da nalikuje tenzionoj. Između napada izuzetno jake, pulsirajuće glavobolje praćene mučninom, povraćanjem, foto ili fonofobijom pacijenti imaju i nešto blaže glavobolje bez udruženih fenomena koje nekada vremenom postaju i češće od prave migrene ili čak konstantno prisutne. Upravo zbog toga je hronična migrena ranije slikovito nazivana transformisanom.

Studije procenjuju da 2% populacije boluje od hronične migrene, kao i da između 3 i 14% onih sa epizodičnom migrenom godišnje razije hroničnu glavobolju (9). Pored prekomerne upotrebe lekova

Tabela 46.3. Dijagnostički kriterijumi Međunarodne klasifikacije glavobolja za hroničnu migrenu, (MKG kod 1.3)

A.	Glavobolja (slična tenzionoj ili migreni) koja se javlja 15 dana mesečno tokom >3 meseca i ispunjava kriterijume B i C
B.	Javlja se kod pacijenta koji je imao najmanje 5 napada koji ispunjavaju kriterijume B-D za 1.1 Migrenu bez aure i/ili kriterijume B i C za 1.2 Migrenu sa aurom
C.	Tokom ≥ 8 dana mesečno u periodu ≥ 3 meseca, ispunjava bilo šta od navedenog: 1. kriterijum C i D za 1.1 Migrena bez aure 2. kriterijum B i C za 1.2 Migrenu sa aurom 3. pacijent veruje da se na pocetku radilo o migreni i ima olaksanje na triptane ili ergot derivate.
D.	Ne moze se bolje objasniti drugom ICHD-3 dijagnozom.

Preuzeto iz: Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013; 33: 629-808.

gojaznost, poremećaji spavanja, povrede glave, pušenje, konzumiranje kafe, stresni događaji i život bez partnera identifikovani su kao potencijalni faktori rizika za hronifikaciju (10). Hronifikacija teče postepeno, a smatra se da pored ponavljane trigeminalne aktivacije ulogu imaju i genetski faktori. Povećanje učestalosti glavobolja, transformacija i širenje prethodno lokalizovanog bola upućuju na moguću senzitizaciju centralnih nociceptivnih neurona trigeminalnog puta kao i onih u periakveduktalnoj sivoj masi. Repetitivna aktivacija trigeminalnog nerva mogla bi da izazove biološke i funkcionalne promene neurona trigeminalnog jedra nc.spinalis, da dovede do smanjenja praga nadražaja i ekspanzije receptivnih polja sa kliničkim korelatom kutane alodinije. Šta više, supresija serotoninom posredovanih kontrolnih mehanizama potencira centralnu senzitizaciju redukcijom endogene descendentne inhibicije bola i potencira procese hronifikacije (11).

Koristeći tehnike snimanja magnetnom rezonancom visoke rezolucije Welch i saradnici su još 2001. godine uočili morfološke promene-povišene nivoe gvožđa u periakveduktalnoj sivoj masi (PAG) i nc. ruberu kod pacijenata sa epizodičnom migrenom i hroničnim dnevnim glavoboljama. Nivoi gvožđa korelirali su sa dužinom trajanja bolesti, a najviši su registrovani kod onih sa hroničnom migrenom i prekomernom upotrebom medikamenata. Postavljena je hipoteza da ponovljena aktivacija PAG tokom migrenskih ataka, praćena hiperemijom i ćelijskim oštećenjem slobodnim radikalima dovodi do progresivnog taloženja gvožđa u PAG, pa samim tim i do progresivnog gubitka prirodne antinociceptivne uloge ove moždane strukture, što dalje vodi ka hronifikaciji glavobolja (12). Smatra se da i druge uočene promene poput redukovane sive mase moždane kore u zonama odgovornim za obradu signala bola takođe mogu imati sličnu ulogu (13).

Prirodni tok hronične migrene je nedovoljno poznat. Veruje se da je proces hronifikacije reverzibilan, mada je nakon dvogodišnjeg praćenja gotovo 400 bolesnika sa hroničnom migrenom svega 26% imalo glavobolju ređe od 10 dana mesečno, a prediktori remisije bili su odsustvo alodinije i manji inicijalni broj dana sa glavoboljom (14).

Hronična tenziona glavobolja

Hronična tenziona glavobolja se prema aktuelnim kriterijumima MKG javlja prosečno 15 ili više dana u mesecu u periodu dužem od tri meseca (≥180 dana godišnje) a karakteriše se bolom kvaliteta pritiska ili stezanja, blagog do umerenog intenziteta koji traje satima, a nekada i danima bez prestanka (tabela 46. 4). Odsustvo pojačanja bola pri uobičajnim fizičkim aktivnostima, jake mučnine ili povraćanja doprinose da ova glavobolja bude nedovoljno prepoznatljiva, dijagnostikovana i lečena (8,15). Procenjena prevalencija je od 0,5 do 4,8% i mada je za razliku od migrene epizodična tenziona

Tabela 46.4. Dijagnostički kriterijumi Međunarodne klasifikacije glavobolja za hroničnu tenzionu glavobolju (MKG kod 2.3)

A.	Glavobolja se javlja 15 dana mesečno tokom>3 meseca i ispunjava kriterijume B-D
B.	Trajanje više časova do više dana, ili neprekidno
C.	Najmanje dve od sledeće četiri karakterisitike:
	1. obostrana lokalizacija
	2. kvalitet pritiska ili stezanja (nepulsirajuća)
	3. blag ili umeren intenzitet
	4. bez pogoršanja pri uobičajenoj fizičkoj aktivnosti (hodanje ili penjanje uz stepenice)
D.	Oba sledeća:
	1. ne više od jednog: fotofobija, fonofobija ili blaga mučnina
	2. bez umerene ili jake mučnine niti povraćanja
E.	Ne moze se bolje objasniti drugom ICHD-3 dijagnozom

Preuzeto iz: Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013; 33: 629-808.

glavobolja gotovo podjednako često prisutna kod oba pola, rezultati nekoliko epidemioloških studija ukazuju da od hronične forme ipak češće pate žene (15-17).

Patofiziološki mehanizmi nisu u potpunosti jasni. Povećana perikranijalna mišićna osetljivost i generalizovana hipersenzitivnost za pritisak i bolne draži kod ovih bolesnika su najprominentniji nalazi dosadašnjih istraživanja(18,19). Pretpostavljeni mehanizam uključuje kombinaciju i periferne i centralne senzitizacije i to tako da prolongirana nociceptivna stimulacija iz osetljivog prikranijalnog miofascijalnog tkiva vodi ka segmentnoj centralnoj senzitizaciji na nivou zanjih rogova kičmene moždine i kaudalnog jedra trigeminalnog živca, a potom i ka sekundarnoj senzitizaciji supraspinalnih neurona talamusa ili sometosenzornog korteksa što sve zajedno epizodičnu glavobolju transformiše u hroničnu (19). Takođe opisuje se i smanjena antinociceptivna aktivnost supraspinalnih struktura kao i smanjenje volumena sive mase uključene u kontrolu bola (20). Da postoji abnormalna modulacija bola u centralnom nervnom sistemu govori nam i to da dok je kod osoba sa epizodičnom tenzionom glavoboljom prag bola normalan, kod onih sa hroničnom formom je snižen za mehaničke, električne i termičke stimuluse, a senzitivnost na bolne draži povećana i to ne samo na glavi, već i ekstrakranijalno (19). Ipak, za sada nije dovoljno jasno da li je sve ovo uzrok ili možda samo prateći fenomen hronifikacije, s obzirom da je ustanovljeno populacionom longitudinalnom studijom u Danskoj da su osobe koje su tokom 12 godina praćenja razvile hroničnu tenzionu glavobolju imale na početku normalne skorove mišićne osetljivosti i normalan prag bola (21).

Prognoza pacijenata sa čestom epizodičnom i hroničnom tenzionom glavoboljom je relativno povoljna, sa šansom za remisiju (bez glavobolje ili ≤1 mesečno) od oko 45%; ipak čak 16% obolelih je u danskoj studiji nakon 12 godina praćenja i dalje zaostalo sa hroničnom glavoboljom (22).

Glavobolja prekomerne upotrebe medikamenata (GPUM)

Prekomerna upotreba lekova danas se smatra najčešćim uzrokom nastanka hroničnih glavobolja, a GPUM predstavlja najprevalentniju sekundarnu glavobolju u opštoj populaciji, veliki zdravstveni, socijalni i ekonomski problem u svim delovima sveta. Prema aktuelnim podacima 1%-2% populacije boluje od GPUM, s tim što se prava dimenzija ovog problema ogleda u činjenici da ovi bolesnici čine oko 30% pregledanih pacijenata u evropskim a čak 60- 80% u američkim centrima za glavobolje i tercijarnim ustanovama (1,23). **Žene 3,5 puta češće obolevaju od muškaraca, GPUM se može se javiti u svakom životnom dobu, opisuje se čak i kod dece od 6 godina, mada je najčešća kod osoba u četvrtoj i petoj deceniji života što se poklapa se sa periodom maskimalnog ispoljavanja migrene (24,25).** Treće izdanje MKG je definiše kao hroničnu glavobolju, prisutnu 15 ili više dana u mesecu koja se kod pacijenata sa prethodno postojećom glavoboljom razvila ili značajno pogoršala usled redovne, prekomerne upotrebe lekova namenjenih lečenju glavobolja (8) (tabela 46. 5). Prekomerna upotreba određena je frekvencom uzimanja pojedine klase lekova (brojem dana u mesecu) a ne njihovom količinom. Tako na primer uzimanje običnih analgetika i nesteroidnih antiinflamatornih lekova 15 ili više dana u mesecu može izazvati ovu glavobolju, dok kombinovani analegtici, opioidi i specifični animigrenski lekovi (triptani, ergotamini) kao i njihove kombinacije mogu takođe biti uzročnici ako se koriste češće od 10 dana mesečno, duže od tri meseca (8).

Tabela 46.5. Dijagnostički kriterijumi Međunarodne klasifikacije glavobolja za glavobolju prekomerne upotrebe medikamenata (MKG kod 8.2)

A. Glavobolja se javlja 15 ili više dana u mesecu kod osoba sa prethodnim glavoboljama
B. Prekomerna upotreba jednog ili više lekova koji se koriste u terapiji ataka u trajanju dužem od tri meseca
C. Ne može se bolje objasniti drugom ICHD-3 dijagnozom

Preuzeto iz: Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013; 33: 629-808.

Bolest se javlja samo kod osoba sa prethodnim primarnim glavoboljama, i to u prvom redu migrenom ili tenzionom glavoboljom, dok se izuzetno retko viđa kod onih sa hroničnim klasterom. Prekomerna upotreba akutne terapije kod osoba sa primarnim glavoboljama utiče na razvoj hronične glavobolje čak i kada se medikamenti ne koriste za lečenje glavobolje već u terapiji druge vrste bola ili iz nekog drugog razloga (26). Specifičnost ovog fenomena najbolje se ogleda u očiglednom pradoksu da glavobolju izazivaju upravo oni lekovi čija je primarna namena da je prekinu, olakšaju ili izleče.

Karakteriše se progresivnim povećanjem učestalosti, a često i promenom karakteristika ranijih glavobolja. Jačina, lokalizacija, kvalitet i trajanje bola u

velikoj meri varira od osobe do osobe, a zavisi i od vrste prekomerno upotrebljavanog medikamenta. Prekomerna upotreba analgetika, kombinovanih preparata i ergotamina kod pacijenata sa migrenom dovodi češće do razvoja hronične glavobolje sa tenzionim karakteristikama, dok prekomerna upotreba triptana značajno povećava učestalost migrenskih ataka ili takođe vodi razvoju skoro svakodnevne glavobolje migreniformnog ili tenzionog tipa (27). Pored glavobolje, kliničku sliku upotpunjuju i simptomi i znaci somatskih komplikacija, posledica efekata lekova.

S obzirom na odsustvo uniformne kliničke prezentacije danas se smatra da je mnogo značajnije prepoznavanje procesa transformacije primarne migrene ili tenzione glavobolje u glavobolju prekomerne upotrebe lekova od njenih samih osobina. Mnogi autori pokušali su da definišu pojedine karakteristične elemente složenog procesa transformacije. Kod osoba sa migrenom tipično migrenski fenomeni- mučnina, povraćanje, foto i fonofobija tokom godina postaju manje izraženi, dok intenzitet svakog individualnog ataka može biti veoma varijabilan, ostavljajući tako u nedoumici i pacijenta ali i lekara oko izbora terapije. Na terenu česte, sada gotovo svakodnevne glavobolje tenzionih karakteristika i dalje se povremeno diferenciraju jasno eksprimirani migrenski ataci, provocirani menstruacijom ili drugim stresnim faktorima. I najmanja fizička ili intelektualna aktivnost pokreće glavobolje, dok je po pravilu profilaktička terapija nedovoljno efikasna. Sve češće glavobolje nepredvidljivih karakteristika navode pacijente na preventivno uzimanje simptomatske terapije, dok kratkotrajna obustava lekova kod ovih bolesnika trenutno pogoršava postojeću glavobolju. Ovim mehanizmom nesvesno se potencira dalja prekomerna potrošnja lekova i doprinosi održavanje začaranog kruga GPUM (28).

Pretpostavljeni patofiziološki mehanizmi se pored teorija centralne senzitacije već opisane kod pacijenata sa hroničnom tenzionom glavoboljom i migrenom baziraju i na analogiji sa opioidima izazvanim paradoksalnim bolom, gde u osnovi ove antinociceptivne tolerancije stoji pojačana aktivnost facilitirajućih "on" ćelija rostralne ventromedijalne medule, regiona odgovornog za kompleksan proces integracije transmisije i descendentne modulacije bola (29). Funkcionalne neuroimidžing studije opisuju hipometabolizam orbitoftontalne kore koji je viđen i kod osoba sa bolestima zavisnosti i zloupotrebom supstanci, reverzibilnu disfunkciju ventromedijalne prefrontalne kore uz promenu volumena sive mase u više moždanih regiona uključujući mezencefalon i orbitoftontalni koteks, bez jasnog pokazatelja da li su promene uzrok ili posledica prekomerne upotrebe lekova (30).

Prepoznavanje i uvažavanje ovog problema i dalje je neadekvatno, nedovoljno, a nekada čak i potcenjeno, kako od strane samih pacijenata, lekara pimarne zdravstvene zaštite tako i od strane specijalista. Velikom meta-analizom studija sa preko 2612 ispitanika utvrđeno je da je u momentu postavljanja adekvatne dijagnoze GPUM prosečna dužina trajanja migrenske ili tenzione glavobolje bila preko 20 godina, dužina perioda prekomerne upotrebe medikamenata 10 godina, a prosečno trajanje hronične svakodnevne glavobolje skoro 6 godina (31). U literaturi se ističe podatak da je najbolji pokazatelj da se radi o ovom entitetu upravo broj prethodno neuspešnih terapijskih pokušaja i promenjenih lekara, s obzirom da glavobolju ovih pacijenta u proseku leči 5.5 lekara koristeći 8.6 različitih terapijskih stategija (32).

Lečenje

Lečenje bolesnika sa hroničnim glavoboljama smatra se izazovom za svakog lekara s obzirom da se bolest često komplikuje niskom frustracionom tolerancom, komorbidnim psihijatrijskim bolestima kao i fizičkom i emocionalnom zavisnošću (33). Lečenje često zahteva multidiciplinarni pristup, sa kombinacijom farmakoloških mera, fizikalnih tehnika i bihevioralne terapije.

Kod svih sekundarnih glavobolja otklanjanje ili lečenje uzroka je imperativ. Potpuna obustava prekomerne upotrebe lekova smatra se terapijom izbora GPUM, a njen cilj je prekidanje ciklusa hroničnih glavobolja i povratak na prethodni epizodični obrazac primarnih glavobolja (34). I pored nedostatka dovoljno kvalitetnih studija kojim bi se nedvosmisleno potvrdila opravdanost ovog postupka, kliničko iskustvo pokazuje da gotovo svi pacijenti imaju izvesnu korist od detoksikacije, kao i da posle uspešne detoksikacije profilaktička terapija koja ranije nije bila efikasna postaje efikasna.

Uvođenje profilaktičke terapije je osnova farmakološkog lečenja osoba sa hroničnim glavoboljama i to da bi se smanjila ne samo učestalost i intenzitet glavobolje, već i potreba za uzimanjem simptomatske terapije i poboljšala njena efikasnost. Izbor leka zavisi od tipa primarne glavobolje, a u kliničkoj praksi se preferira monoterapija lekovima prvog izbora koju čine beta blokatori, antiepileptici, kalcijumski antagonisti, modulatori angiotenzina i botulinski toksin kod hronične migrene ili triciklični i drugi antidepresivi kod hronične glavobolje tenzionog tipa (35). Efikasnost kombinovane profilaktičke terapije za sada nije utvrđena placebo kontrolisanim studijama, ali rezultati otvorenih istraživanja ostav-

ljaju otvorenu mogućnost da je upravo kombinacija preventivnih lekova racionalni pristup kod rezistentnih pacijenata (5).

Bihevioralne tehnike poput biofeedbacka, relaksacionih tehnika, kognitivno-bihevioralne terapije, edukacije i promena stila života pacijenata sa glavoboljama povećaju efikasnost profilaktičkih lekova i nisu povezane sa neželjenim dejstvima, te predstavljaju deo savremenih terapijskih potokola u specijalizovanim centrima (36).

Primena neuromodulacije rezervisana je isključivo za selektovanu grupu bolesnika, kod kojih su dosadašnje mere prevencije glavobolja bile neuspešne. Neuromodulacijom, invazivnom ili neinvazivnom mogu biti targetovani gotovo svi delovi nervnog sistema, od kičmene moždine, dubokih moždanih jedara, preko motorne kore do perifernih ili kranijalnih živaca. Do sada je kod terapijski rezistentnih bolesnika u okviru kliničkih istraživanja različitog kvaliteta ispitivana efikasnost i bezbednost više razliličitih procedura neuromodulacije: duboka moždana stimulacija hipotalamusa, simulacija okcipitalnog živca, stimulatacija sfenopalatinskog gangliona, cervikalne kičmene moždine, stimulacija vagusnog živca, transkranijalna DC (direct current) stimulacija, repetitivna transkranjialna magnetna stimulacija kao i transkutana električna stimulacija nerva. Ipak, aktuelni stav Evropske federacije za glavobolje je da se ove procedure za sada mogu primenjivati strogo selektivno i samo u tercijarnim centrima za glavobolje sve dok se dokazi o njihovoj efikasnosti jasno ne potvrde budućim kontrolisanim studijama (37).

Hronične glavobolje čine spektar različitih onesposobljavajućih oboljenja, sličnih ali još uvek nedovoljno dobro poznatih patogenetskih mehanizmima koje zahtevaju dugotrajno lečenje neizvesne prognoze. Prekomerna upotreba lekova najčvršće je dokazan faktor rizika. Zbog toga se optimalnom strategijom u borbi protiv hroničnih glavobolja smatra upravo prevencija prekomerne upotrebe medikamenata sa ranom identifikacijom osoba u riziku, pravovremenim uvođenjem preventivnih lekova, detekcijom i lečenjem psihijatrijskih i somatskih komorbidnih bolesti, kao i kontinuiranom edukacijom i pacijenata i lekara o svim prednostima i zamkama u lečenju glavobolja.

Literatura

1. Castillo J, Munoz P, Guitera V, Pascual J. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. Headache 1999; 39:190–96.
2. Atlas of headache disorders and resources in the world 2011. Geneva: WHO; 2011.
3. Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. J Neurol Neurosurg Psychiatry.2010;81(4):428–32.
4. Radat F, Lanteri-MinetM, Nachit-Ouinekh F,Massiou H, Lucas C, Pradalier A, et al. The GRIM2005 study of migraine consultation in France. III: psychological features of subjects with migraine. Cephalalgia. 2009;29(3):338–50.
5. Halker RB, Hastriter EV, Dodick DW. Chronic daily headache: an evidence-based and systematic approach to a challenging problem. Neurology. 2011;76(7 Suppl 2):S37–43.
6. Evans RW, Mathew NT. Handbook of Headache. 2d ed. Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins; 2005. p. 113
7. Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M. Classification of daily and near-daily headaches: field trial of revised IHS criteria. Neurology. 1996;47:871–5.
8. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013; 33: 629-808.
9. Buse DC, Manack AN, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Turkel CC, et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. Headache. 2012;52(10):1456–70.
10. Scher A, Midgette L, Lipton R. Risk Factors for Headache Chronification Headache 2008; 48:16-25.
11. Lipton RB. Tracing transformation: chronic migraine classification, progression, and epidemiology.Neurology. 2009;72(Suppl 5):S3–S7.
12. Welch KM, Nagesh V, Aurora S, Gelman N: Periaqueductal grey matter dysfunction in migraine: Cause or the burden of illness? Headache 2001; 41:629–37.
13. Carod-Artal FJ. Tackling chronic migraine: current perspectives. J Pain Res. 2014 Apr 8;7:185-94.
14. Manack A, Buse DC, Serrano D, Turkel CC, Lipton RB. Rates, predictors, and consequences of remission from chronic migraine to episodic migraine. Neurology. 2011;76(8):711–718
15. Yu S, Han X. Update of chronic tension-type headache. Curr Pain Headache Rep. 2015 Jan;19(1):469.
16. Lavados PM, Tenhamm E. Epidemiology of tension-type headache in Santiago, Chile: a prevalence study. Cephalalgia. 1998;18(8): 552–8.
17. Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, Lipton RB. Epidemiology of tension-type headache. JAMA. 1998;279(5):381–3.
18. Schmidt-Hansen PT, Svensson P, Bendtsen L, Graven-Nielsen T, Bach FW. Increased muscle pain sensitivity in patients with tension-type headache. Pain. 2007;129(1–2):113–21.
19. Bezov D, Ashina S, Jensen R, Bendtsen L. Pain perception studies in tension-type headache. Headache. 2011 Feb;51(2):262-71.
20. Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Straube A, et al. Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache. Neurology 2005; 65:1483–1486
21. Buchgreitz L, Lyngberg AC, Bendtsen L, Jensen R. Increased pain sensitivity is not a risk factor but a consequence of frequent headache: a population-based follow-up study. Pain. 2008;137(3):623–30.
22. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jorgensen T, Jensen R. Prognosis of migraine and tension-type headache: a population-based follow-up study. Neurology 2005; 65:580–585.
23. Colas R, Munoz P, Temprano R, et al. Chronic daily headache with analgesic overuse: epidemiology and impact on quality of life.Neurology 2004; 62:1338–42
24. Straube A, Pfaffenrath V, Ladwig K-H, Meisinger C, Hoffmann W, Fendrich K, Vennemann M, Berger K. Prevalence of chronic migraine and medication overuse headache in Germany—the German DMKG headache study. Cephalalgia 2010; 30: 207-13.
25. Jensen R, Bendtsen L. Medication overuse headache in Scandinavia. Cephalalgia 2008; 28:1237-39.
26. Wilkinson SM, Becker WJ, Heine JA: Opiate use to control bowel motility may induce chronic daily headache in patients with migraine. Headache 2001, 41:303–09.

27. Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, et al. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. Neurology 2002; 59:1011–14.
28. Smith T, Stoneman J. Medication overuse headache from antimigraine therapy: clinical features, pathogenesis and management. Drugs 2004; 64 (22): 2503-14.
29. Eisenach JC. Preemptive hyperalgesia, not analgesia? Anesthesiology 2000; 92: 308-9.
30. Westergaard ML, Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Medication-overuse headache: a perspective review. Ther Adv Drug Saf. 2016 Aug;7(4):147-58.
31. Diener HC, Dahlof CGH. Headache associated with chronic use of substances. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, editors. The headaches, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 1999. pp. 871–78.
32. Diener H.C, Limmroth V. Medication-overuse headache: a worldwide problem. The Lancet Neurology 2004; 3:475-83.
33. Saper JR: Chronic headache syndromes. Neurol Clin 1989; 7:387–412.
34. Evers S, Jensen R; European Federation of Neurological Societies. Treatment of medication overuse headache--guideline of the EFNS headache panel. Eur J Neurol. 2011 Sep;18(9):1115-21.
35. Sinclair AJ, Sturrock A, Davies B, Matharu M. Headache management: pharmacological approaches. Pract Neurol. 2015 Dec;15(6):411-23.
36. Nash JM, Park ER, Walker BB, Gordon N, Nicholson RA. Cognitive-Behavioral Group Treatment for Disabling Headache. Pain med. 2004;5(2):178-186.
37. Martelletti P, Jensen RH, Antal A, et al. Neuromodulation of chronic headaches: position statement from the European Headache Federation. J Headache Pain. 2013 Oct 21;14:86.

47. POGLAVLJE

TERAPIJA PRIMARNIH GLAVOBOLJA

Nadežda Šternić, Jasna Zidverc-Trajković

Lekovi prvog izbora u terapiji ataka migrene su analgetici i to paracetamol, NSAIL i acetilsalicilna kiselina, najčešće u kombinaciji sa antiemeticima. Ukoliko efikasnost analgetika nije dovoljna, preporučuje se primena triptana. Profilaktička terapija migrene se uvodi kod bolesnika koji imaju više od dva ataka migrene mesečno ili kod kojih terapija ataka nije efikasna. Lekovi prvog izbora u profilaktičkoj terapiji migrene su beta-blokatori i antiepileptici. Za lečenje menstrualne migrene preporučuje se kratkotrajna profilaktička terapija neproksenom ili frovatriptanom. U terapiji ataka migrene tokom trudnoće dozvoljen je paracetamol, a ukoliko je potrebna profilaktička terapija savetuju se metoprolol, propranolol, amitriptilin i magnezijum, i to po završetku prvog trimestra.
U terapiji ataka GTT primenjuju se NSAIL, a za profilaktičko lečenje česte epizodične ili hronične GTT amitriptilin. Osnovni princip terapije GPUM je obustava analgetika uz terapiju apstinencijalne glavobolje ukoliko je to potrebno.
U terapiji ataka KG primenjuje se kiseonik intranazalno ili triptani u subkutanim ili nazalnim formulacijama. U profilaktičkoj terapiji KG primenjuju se prednizon i verapamil.
Za terapiju ataka migrene kod dece starije od dve godine mogu se primeniti paracetamol i ibuprofen, a starije od 12 godina sumatriptan i zolmitriptan. U profilaksi migrene kod dece dokumentovana je efikasnost beta-blokatora i flunarazina.
Za terapiju ataka glavobolje kod starijih savetuju se paracetamol i NSAIL, a u profilaksi selektivni inhibitori preuzimanja serotnina ili serotonina i noradrenalina.

Terapija migrene

U terapiji migrene se primenjuje lečenje ataka migrene i profilaktičnka terapija same bolesti, a način lečenja i primena farmakoloških sredstava se ne razlikuju kod migrene sa ili bez aure.

Terapija ataka migrene

Lekovi prvog izbora u terapiji ataka migrene su analgetici i to paracetamol, NSAIL i acetilsalicilna kiselina, najčešće u kombinaciji sa antiemeticima[1]. Ukoliko efikasnost analgetika nije dovoljna, preporučuje se primena triptana. Terapija derivatima ergotamina se, zbog ozbiljnih neželjenih efekata, danas smatra zastarelom i rezervisana je za retke indikacije u specijalističkim službama za lečenje glavobolja[2].

Farmakoterapija je efikasnija ukoliko se kombinuje sa odmaranjem, odnosno spavanjem, te ukoliko je potrebno u tom cilju se može dodati diazepam 5 mg. U tabeli 47.1 su navedeni nazivi lekova i inicijalne doze sa dokazanom efikasnošću u terapiji ataka migrene[3].

Tabela 47.1. Analgetici u terapiji ataka migrene

Analgetik	Inicijalna doza (mg)
Acetilsalicilna kiselina	1000
Ibuprofen	400 - 600
Naproksen	500 - 700
Diklofenak	50 - 100
Paracetamol	1000

Navedene doze lekova se mogu ponaviti 2-3 puta tokom dana, a broj dana u mesecu kada se koriste analgetici ne bi smeo da bude veći od 14 da bi se izbegao razvoj GPUM. Kod pridružene mučnine, ovi analgetici se primenjuju zajedno sa antiemeticima da bi se suzbili vegetativni simptomi i povećala resorpcija analgetika, i to metoklopramid 20 mg supozitorija ili tableta 10-20 mg, ili domperidon tableta od 10-20 mg koji ima manji potencijal neželjenih ekstrapiramidnih efekata od metoklopramida.

Bez obzira što su triptani međusobno slične efikasnosti i uzgrednih efekata, efikasnost ovih lekova može da bude različita kod određenog bolesnika[1]. Ukoliko jedan triptan nije efikasan, korisno je da bolesnik pokuša sa drugim triptanom u narednom ataku. Kao i za analgetike savetuje se primena leka što pre, na samom početku glavobolje kada je bol još blag[4], a nije pokazano povećanje efikasnosti triptana ukoliko se ovi lekovi primene pre glavobolje, na primer u fazi aure[2]. U tabeli 47.2 su navedeni svi triptani koji su u kliničkoj primeni, a navedene doze se mogu ponoviti posle 2 sata ukoliko se posle efikasne inicijalne doze glavobolja vrati[3]. Na 24 sata maksimalno je dozvoljena primena 2 doze.

Pokazano je povećanje efikasnosti triptana u kombinaciji sa NSAIL[5] ili antiemetikom[6]. Da bi se izbegao razvoj GPUM primenu triptana bi trebalo ograničiti na 9 dana mesečno. Česti neželjeni efekti

Tabela 47.2. Triptani u terapiji ataka migrene

Triptan	Oblik i doza leka	Komentar
Sumatriptan	Tablete, 50 mg i 100 mg Sprej za intranazalnu primenu, 10 mg i 20 mg Supozitorije 25 mg Injekcije za sc. primenu 6 mg	U kliničkoj praksi od 1991. godine zbog čega se najviše iskustva ima sa ovim lekom.
Zolmitriptan	Tablete 2,5 mg i 5 mg Sprej za intranazalnu primenu, 2,5 mg i 5 mg	Brzo delovanje, primenjuje se i u terapiji klaster ataka
Naratriptan	Tablete, 2,5 mg	
Rizatriptan	Tablete, 10 mg	5 mg ukoliko se kombinuje sa propranololom
Almotriptan	Tablete, 12,5 mg	Manje neželjenih efekata
Eletriptan	Tablete, 40 mg	80 mg je dozvoljeno
Frovatriptan	Tablete 2,5 mg	Manje neželjenih efekata i duže trajanje delovanja

triptana su osećaj pritiska u vratu ili grudima, kao i malaksalost. Ova klasa lekova je, zbog vazokonstriktornog potencijala, kontraindikovana kod bolesnika sa loše kontrolisanom hipertenzijom, ishemijskom bolešću srca, prebolelim moždanim udarom i perifernom vaskularnom bolešću.

Profilaktička terapija migrene

Cilj profilaktičke terapije je smanjenje učestalosti i/ili intenziteta ataka. Ova terapija se uvodi kada bolesnik ima više od dva ataka migrene mesečno, ukoliko terapija ataka nije dovoljno efikasna, kao i kada bolesnik ima česte ili prolongirane aure[1]. Profilaktička terapija se smatra efikasnom ukoliko dovede do smanjenja učestalosti ili intenziteta ataka za 50%, a nema značajne neželjene efekte. Izuzetno je važno da se bolesnik obavesti o očekivanom efektu terapiju da bi se na taj način postavila realna očekivanja.

Uvek se počinje sa najmanjom dozom leka koja se, zatim, postepeno povećava do ostvarivanja efikasnosti ili pojave neželjenih efekata (u literaturi na engl. jeziku *start low and go slow*). Ukoliko nema neželjenih efekata, profilaktička terapija se primenjuje minimalno tri meseca pre procene efikasnosti. Kada se postigne redukcija učestalosti ataka, doza leka se postepeno redukuje do ukidanja na svakih 6-12 meseci da bi se proverilo da li je bolesniku i dalje potrebna ova terapija.

U tabeli 47.3 su navedeni lekovi koji predstavljaju lekove prvog izbora u profilaktičkoj terapiji migrene.

Kao lekovi drugog izbora preporučuju se amitriptilin u dozi od 10 do 100 mg na dan koji se primenjuje u jednoj dozi pred spavanje, a posebno je koristan kod bolesnika koji imaju koegzistirajuću migrenu i GTT, zatim naproksen u dozi 2x500 mg koji je posebno koristan za kratkotrajnu prevenciju menstrualne migrene, kao i bisoprolol u dnevnoj dozi 5-10 mg. Lekovi trećeg izbora u profilaksi migrene su kandasartan, lizinopril, acetilsalicilna kiselina, magnezijum, riboflavin, metilsergid, gabapentin i pizotifen.

O efikasnosti nefarmakoloških metoda u terapiji migrene za sada postoje samo veoma ograničeni dokazi[1,3].

Terapija GTT

U terapiji ataka GTT primenjuju se NSAIL u dozama koje su pikazane u Tabeli 47.4. Ovi lekovi

Tabela 47.3. Profilaktička terapija migrene

Lek	Dnevna doza (mg)	Neželjeni efekti
Beta-blokatori		zamorljivost, vrtoglavica, smanjena fizička kondicija, hladni ekstremiteti
Metoprolol	50-200	
Propranolol	40-240	
Antiepileptici		Parestezije, sedacija, kognitivne smetnje, vrtoglavica, gubitak telesne težine, renalna kalkuloza
Topiramat	25-200	
Valproati	500-1800	Dispepsija, tremor, porast telesne težine, oštećenje jetre, trombocitopenija, fetalne malformacije
Blokatori kalcijumskih kanala		Pospanost, zamorljivost, porast telesne težine, depresija, Parkinsonova bolest
Flunarazin	5-10	

su pokazali efikasnost u terapiji epizodične, ali ne i hronične GTT[8].

Primenu ovih lekova je potrebno ograničiti na 14 ili manje dana u mesecu, zbog opasnosti od razvoja GPUM. Profilakstička terapija se primenjuje

Tabela 47.4. Lekovi i doze za terapiju ataka GTT.

Analgetik	Doza (mg)
Ibuprofen	200-800
Acetilsalicilna kiselina	500 - 1000
Naproksen	250 - 500
Diklofenak	12,5 - 100
Paracetamol	1000

kod bolesnika sa hroničnom GTT gde je, najčešće, efikasnost navedenih analgetika ograničena ili izostaje. Kod bolesnika sa čestom epizodičnom GTT primenjuje se profilaktička terapija ukoliko postoji opasnost od razvoja GPUM. Lek prvog izbora je amitriptilin u dozi 10-75 mg koji je pokazao redukciju od 30% u poređenju sa placebom[9]. U pojedinačnim studijama je pokazana efikasnost inhibitora serotonina i noradrenalina, kao što su mirtazapin u dozi od 15-30 mg[10] i venlafaksin u dnevnoj dozi od 150 mg[11]. Ovi lekovi se uvode u najmanjoj dozi, a titracija do postizanja efekta se vrši postepeno, tokom nekoliko nedelja, da bi se poboljšala komplijansa, U terapiji hronične GTT, nije pokazana efikasnost selektivnih inhibitora preuzimanja serotonina, mišićnih relaksanasa, niti botulinskog toksina[8].

U terapiji GTT savetuje se konkomitantna primena nefarmakoloških metoda lečanja za čiju efikasnost nema dokaza u kliničkim randomizovanim studijama, ali postoji ekspertsko mišljenje o korisnosti istog[3]. Preporučuju se identifikacija i eliminisanje trigera, korekcija držanja za vreme radnih aktivnosti, aktivne vežbe za smanjivanje mišićne napetosti, bihejvioralna i kognitivna terapija usmerena na tehnike preovladavanja stresa i bola. Studije koje su se bavile akupunkturom daju kontradiktorne rezultate, dok za spinalne manipulacije i intervencije na velikom potiljačnom živcu u terapiji GTT nije pokazana efikasnost[12].

Terapija GPUM

Smatra se da je obustava prekomerno upotrebljavanog analgetika *sine qua non* terapije GPUM koja dovodi do izlečenja hronične glavobolje i povratka na prethodnu epizodičnu formu u kojoj su lekovi terapije ataka opet efikasni[13]. Od izuzetnog je značaja za obustavu analgetika uključiti bolesnika kao aktivnog partnera terapije odgovarajućim informacijama i podrškom tokom obustave. Analgetici se obustavljaju potpuno ili se njihova primena ograničava na dva puta nedeljno tokom naredna dva meseca. Simptomi apstinencije koji obuhvataju i povratnu glavobolju sa mučninom, povraćanjem, poremećajem spavanja, agitacijom, anksioznošću, hipotenzijom i tahikardijom mogu da traju 2-10 dana i zavise od tipa prekomerno upotrebljavanog leka. Najkraći su za triptane kada traju 2-3 dana, a najduži za kombinovane analgetske preparate koji sadrže kodein ili ergotamin[14]. Većina bolesnika se leči ambulantno, a hospitalizacija se savetuje bolesnicima sa prekomernom upotrebom opioida ili barbiturata, značajnim kardiovaskularnim ili psihijatrijskim komorbiditetima, kao i onima kod kojih je prethodno ambulantno lečenje bilo neuspešno[14]. U periodu apstinencijalnih simptoma, kao terapija podrške se mogu koristiti levopromazin 12,5-25 mg ili prometazin 25 mg do tri puta dnevno tokom nedelju dana sa brzim smanjivanjem doze, a u slučaju obimnog povraćanja metoklopramid supozitorije 20 mg, takođe do tri puta dnevno.

Nema usklađenih stavova o potrebi i vremenu uvođenja profilaktičke terapije. Dok pojedini eksperti smatraju da je potrebno uvesti profilaktik sa započinjanjem obustave prekomerno upotrebljavanog leka zbog velike sklonosti GPUM ka recidivu, drugi zastupaju mišljenje da je potrebno sačekati dva meseca od obustave, zatim razmotriti dijagnozu postojeće glavobolje i uvesti profilaktik, ukoliko je to potrebno, po principima uvođenja profilaktičke terapije za migrenu, odnosno GTT[3,14].

Terapija klaster glavobolje

Zbog velikog intenziteta bola koji u roku od nekoliko minuta dostiže maksimum tokom ataka KG u terapiji ataka se primenjuju, uglavnom, parenteralne formulacije lekova. Pošto većina obolelih od KG ima epizodičnu formu bolesti koja se odlikuje periodima bola, profilaktička terapija sa uvodi što pre, a doze lekova se povećavuju brzo. Kada ataci KG prestanu, doza profilaktika se održava još dve nedelje, a zatim se započinje postepeno smanjivanje doze leka do ukidanja.

U tabeli 47.5 su navedeni lekovi i doze za terapiju ataka i profilaktičku terapiju KG[1,3].

Nefarmakološke metode lečenje,generalno, nisu efikasne u terapiji KG[15], međutim, infiltracija velikog potiljačnog živca vodenom suspenzijom betametazon propionata i sodijum fosfata u dozi od 2 ml sa 0,5 ml rastvora 2% lidokaina je pokazala profilaktički efekat koji traje četiri nedelje ili duže[16]. Infiltracija se može ponoviti tek posle minimalno tri meseca da bi se izbegla lokalna nekroza vezivnog tkiva i

Tabela 47.5. Lekovi i doze za terapiju ataka KG1,3

Lek	Formulacija i doza (mg)	Neželjeni efekti
Terapija ataka		
Kiseonik 100%	intranazalno, 7-12 L/min	nema
Sumatriptan	subkutano, 6 mg	Osećaj pritiska u grudima ili vratu, mučnina, distalne parestezije, malaksalost
Sumatriptan	intranazalno, 20 mg	
Zolmitriptan	intranazalno, per os, 5-10	
Profilaktička terapija		
Verapamil	240-960 mg	Opstipacija, vrtoglavica, edemi potkolenica, zamorljivost, hipotenzija, bradikardija
Prednizon	1 mg/1 kg telesne težine	Porast telesne težine, akne, osteoporoza, dijabetes, hipertenzija, glaukom, promene raspoloženja
Litijum karbonat*	prema vrednostima u serumu	Mučnina, dijareja, poliurija, tremor, porast telesne težine

* u terapiji hronične KG

alopecija[16]. Nove tehnike, kao što su obostrana neurostimulacija velikog potiljačnog živca i duboka moždana stimulacija posteriornog hipotalamusa su rezernisane za terapijski rezistentne bolesnike sa KG i obavljaju s u nekoliko visoko specijalizovanih ustanova[15].

Terapija drugih tipova TAG je zadatak specijalističkih službi. Lek izbora za lečenje paroksizmalne hemikranije i hemicrania continua je indometacin do doze od 225 mg, a u terapiji SUNCT-a se primenjuju lamotrigin, topiramat i gabapentin[1,3].

Terapija glavobolja u uslovima hitnih službi

U uslovima hitnih medicinskih službi, terapija bi morala da bude jednostavna, lekovima dokazane efikasnosti, u formulacijama koje se brzo apsorbuju (rektalno, intramuskularno ili intravenski) i brzo postižu efekat.

U tabeli 47.6 su navedeni lekovi koji se primenjuju u terapiji migrene u hitnim službama[17].

Za terapiju migrenskog statusa i rekurentne migrene, odnosno ataka koji se ponavlja u roku od 24 sata po uspešnom inicijalnom lečenju, preporučuje se deksametazon 10 mg, a zatim 4 mg na svakih 6 sati[18].

Za terapiju GTT u uslovima hitne službe savetuje se primena NSAIL intramuskularno ili intravenski, uz istovremenu primenu oralnih benzodiazepina u slučajevima kada je prisutna anksioznost[17]. Čak i u slučajevima sekundarnih glavobolja sa poznatim uzrokom navedeni lekovi se primenjuju da olakšaju bol bolesniku, imajući u vidu da efikasnost leka ne znači da je glavobolja primarna.

Tabela 47.6. Terapija ataka migrene u hitnoj službi

Lek	Formulacija i doza (mg)	Neželjeni efekti
Ketolorak	im. 60 + 30 (posle 8h)	gastrointestinalne smetnje, vrtoglavica, pospanost
Acetilsalicilna kiselina	iv., 1000	gastrointestinalne smetnje, alergija
Metamizol	iv. 1000	Hipotenzija, agranulocitoza, alergija
Dihidroergotamin	in., rec. 2	Porast krvnog pritiska, anginozi bol
Sumatriptan	sc. 6; in. 20, rec. 25	Pritisak u grudima, mučnina, distalne parestezije, malaksalost
Metoklopramid	iv. ili im. 10	Sedacija, akatizija, ekstrapiramidni simptomi
Ondansetron	iv. 4-8	Dijareja, groznica, vrtoglavica, opsipacija, raš, zamagljenvid, mišični spazmi
Prohlorperazine	iv. ili im.5-10	Sedacija, agitacija, hipotenzija, vrtoglavica, ekstrapiramidni simptomi
Meperidin	sc., iv., im., 25-100	Sedacija, dezorijentacija, akatizija, opstipacija, zavisnost
Diazepam	iv. 5-10	sedacija, hipotenzija, zavisnost

Legenda: im. - intramuskularno, iv. - intravenski, sc. - subkutano, in. - intranazalno, rec. -rektalno

Menstrualna migrena i terapija glavobolja u trudnoći

Principi terapije ataka menstrualne migrene se ne razlikuju od terapije nemenstrualne migrene, uz napomenu da su ovi ataci, obično, terapijski rezietentniji[19]. Za profilaktičku terapiju menstrualne migrene je efikasna ciklična primena lekova koja se počinje dva dana pre prvog dana menstrualnog krvarenja i traje šest dana. Efikasnost su pokazali naproksen, tablete u dozi od 500 mg primenjeni dva puta dnevno ili frovatriptan tablete od 2,5 mg dva puta dnevno[3,17]. Ukoliko se već primenjuje profilaktička terapija kod bolesnica koje pored menstrualne imaju i nemenstrualne atake migrene, doza profilaktičkog leka se može povećati u navedenom periodu[3,17]. Efikasnost je pokazao i magnezijum u dnevnoj dozi od 360 mg koji se primenjuje 15 dana od prvog dana menstruacije do početka sledećeg perioda. Za žene koje koriste hormonske kontraceptive savetuje se produžavanje kontinuirane primene kontraceptiva tokom perioda od 9 nedelje, umesto 3, a zatim sedam dana pauze, ili primena navedenih cikličnih profilaktičkih lekova pre perioda bez tableta.

Kod 70% žena sa migrenom ataci nestaju ili se značajno proređuju tokom trudnoće, da bi se ponovo vratili na prethodnu učestalost posle porođaja ili po završetku dojenja. Ukoliko je, ipak, potrebna farmakoterapija, za atake je najbezbediji paracetamol primenjen u dozi od 1000 do 1500 mg. U trudnoći, a naročito u prvom trimestru se izbegava primena NSAIL i preparata sa kodeinom, a primena ergotamina je kontraindikovana tokom čitavog graviditeta zbog sposobnosti da kontrahuje uterus[3,20]. U poslednjem trimestru se izbegava metoklopramid, a dozvoljena je primena domperidona[17]. Registar trudnica koje su koristile sumatriptan pokazuje da ovaj lek, najverovatnije, nema teratogeni potencijal. Registrovana su tri slučaja ezofagealne atrezije na 1718 porođaja, dok je normalna učestalost ovog poremećaja 1/5000, što znači da je rizik[3], ukoliko postoji, veoma nizak. Međutim, prevremeni porođaj i manja težina novorođenih u poređenju sa prosekom su registrovani pri primeni sumatriptana[21]. Za ostale triptane nema dovoljno podataka o bezbednosti primene u trudnoći. Za retke žene kojima je, zbog učestalih ataka u trudnoći, potrebno da se uvede profilaktička terapija, najbezbednijim se smatraju metoprolol, propranolol, amitriptilin i magnezijum, i to po završetku prvog trimestra[1,3]. Beta-blokatori nemaju teratogeni potencijal, ali mogu da dovedu do intrauterinog zaostajanja rasta, hipoglikemije, bradikardije i, kasnije, respiratorne depresije. Amitriptilin je potrebno obustaviti 7 dana pre porođaja da bi se izbegao apstinencijalni sindrom novorođenčeta koji se odlikuje respiratornim distresom i otežanim hranjenjem.

Tokom dojenja se za terapiju ataka preporučuju paracetamol, neki NSAIL i sumatriptan. Po primeni ostalih triptana savetuje se da se ne doji naredna 24 sata. Izbegava se primena acetilsalicilne kiseline, benzodiazepina, ergotamina i metoklopramida. U periodu dojenje, kao profilaktici se mogu primenjivati valproati[3,20].

Terapija glavobolja kod dece

Za terapiju ataka migrene kod dece starije od dve godine mogu se primeniti paracetamol i ibuprofen, a starije od 12 godina sumatriptan i zolmitriptan. Od antiemetika preporučuje se domperidon zato što ređe dovodi do ekstrapiramidnih poremećaja u odnosu na druge neuroleptike. U profilaksi dečje migrene dokumentovana je efikasnost beta-blokatora i flunarazina kao lekova prvog izbora[3].

Terapija glavobolja kod starijih

Za terapiju ataka migrene najbezbedniji je paracetamol, a zatim NSAIL ukoliko nema gastrointestinalnih ili renalnih komorbiditeta. Domperidon je bezbedniji od metoklopramida zbog ekstrapiramidnih neželjenih efekata. Samo nekoliko studija je istraživalo primenu triptana kod osoba starijih od 65 godina koji nemaju vaskularne faktore rizika, i nije uočen veći rizik od kardio- ili cerebrovaskularnih komplikacija u odnosu na opštu populaciju, Ergotamini su kontraindikovani zbog izraženog vazokonstriktornog potencijala. Opioidi se ne savetuju zbog potencijla da izazovu dezorijentaciju, sedaciju i mučninu[22].

Lekovi prvog izbora u profilaksi migrene, u ovom životnom dobu su lekovi iz grupe beta blokatora koji se ne smeju primenjivati ukoliko postoji opstruktivna plućna bolest, bradikardija ili aritmija, kao i depresija, a poseban oprez je potreban ukoliko postoji dijabetes[22]. Zbog visoke prevalencije depresije u starijem dobu, antidepresivi su dobra terapijska opcija. Izbegavaju se triciklični antidepresivi kao što je amitriptilin, zbog antiholinergičkih efekata - sedacije, kognitivnih poremećaja, aritmije, posturalne hipotenzije, akutnog glaukoma i urinarne retencije. Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina ili serotonina i noradrenalina se bolje tolerišu, ali su i manje efikasni u profilaksi migrene. Od antiepileptika najefikasniji su topiramat i valproati. Potreban je oprez pri primeni topiramata zbog potencijala da indukuje kognitivne poremećeje i sedaciju, a ovaj lek je kontraindikovan kod osoba sa glaukomom i nefrolitijazom. Valproati mogu da dovedu do tremora, ataksije i posledično padova, kao i oštećenja jetre.

Nekoliko pozitivnih izveštaja postoji o efikasnosti lizinoprila i kandasertana u profilaksi migrene što je korisno naročito ukoliko postoji hipertenzija[17].

U terapiji GTT kod starijih, za atake se preporučuju paracetamol i NSAIL, a za profilaksu mirtazapin, kao i selektivni inhibitori preuzimanja serotnina ili serotonina i noradrenalina[17].

Skraćenice:

NSAIL - nesteroidni intiinflamatorni lekovi

GPUM - glavobolja prekomerne upotrebe medikamenata

GTT - glavobolja tenzionog tipa

KG - klaster glavobolja

TAG - trigeminalne autonomne glavobolje

SUNCT - *short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing*, kratkotrajni unilateralni neuralgiformni ataci glavobolje sa konjuktivalnom hipertemijom i suzenjem

Literatura

1. Evers S, Afra J, Frese A et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine—report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2009; 16:968–81.
2. Olesen J, Diener HC, Schoenen J, Hettiarachchi J. No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. Eur J Neurol 2004; 11:671–7.
3. Bendtsen L, Birk S, Kasch H, Aegidius K, Sørensen PS, Thomsen LL, Poulsen L, Rasmussen MJ, Kruuse C, Jensen R. Danish Headache Society. Reference programme: diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society, 2nd Edition, 2012. J Headache Pain 2012; 13 Suppl 1:S1-29.
4. Scholpp J, Schellenberg R, Moeckesch B, Banik N. Early treatment of a migraine attack while pain is still mild increases the efficacy of sumatriptan. Cephalalgia 2004; 24:925–933.
5. Smith TR, Sunshine A, Stark SR, Littlefield DE, Spruill SE,Alexander WJ. Sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine. Headache 2005; 45:983–91.
6. Schulman EA, Dermott KF. Sumatriptan plus metoclopramide in triptan-nonresponsive migraineurs. Headache 2003; 43:729–33.
7. Welch KM, Ellis DJ, Keenan PA. Successful migraine prophylaxis with naproxen sodium. Neurology 1985; 35:1304–10.
8. Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache - report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2010; 17:1318–25.
9. Holroyd KA, O'Donnell FJ, Stensland M, Lipchik GL, Cordingley-GE, Carlson BW. Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy, and their combination: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285:2208–15.
10. Bendtsen L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. Neurology 2004; 62:1706–11.
11. Zissis N, Harmoussi S, Vlaikidis N et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine XR in outpatients with tension-type headache. Cephalalgia 2007; 27:315–24.
12. Melchart D, Streng A, Hoppe A et al. Acupuncture in patients with tension-type headache: randomised controlled trial. BMJ 2005; 331:376–82.
13. Olesen J. Detoxification for medication overuse headache is the primary task. Cephalalgia 2012; 32:420-2.
14. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Discontinuation of medication overuse in headache patients: recovery of therapeutic responsiveness. Cephalalgia 2006; 26:1192–8.
15. May A, Leone M, Afra J et al. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. Eur J Neurol 2006; 13:1066–77.
16. Ambrosini A, Vandenheede M, Rossi P et al. Suboccipital injection with a mixture of rapid- and long-acting steroids in cluster headache: a double-blind placebo-controlled study. Pain 2005; 118:92–6.
17. Sarchielli P, Granella F, Prudenzano MP, Pini LA, Guidetti V, Bono G, Pinessi L, Alessandri M, Antonaci F, Fanciullacci M, Ferrari A, Guazzelli M, Nappi G, Sances G, Sandrini G, Savi L, Tassorelli C, Zanchin G. Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version. J Headache Pain 2012 (Suppl 2):S31-70.
18. Rowe BH, Colman I, Edmonds ML, Blitz S, Walker A, Wiens S. Randomized controlled trial of intravenous dexamethasoneto prevent relapse in acute migraine headache. Headache 2008; 48:333–40.
19. MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A. Prevention of menstrual attacks of migraine: a double-blind placebo-controlled crossover study. Neurology 2006; 67:2159–63.
20. Lay CL, Broner SW. Special considerations in the treatmentof migraine in women. Semin Neurol 2006; 26:217–22.
21. Blair EM, Nelson KB. Migraine and preterm birth.J Perinatol 2011; 31:434–39.
22. Sarchielli P, Mancini ML, Calabresi P. Practical considerations for the treatment of elderly patients with migraine. Drugs Aging 2006; 23:131–55.

48. POGLAVLJE

TRIGEMINALNA NEURALGIJA

Jasna Zidverc-Trajković

TN je najčešća bolest kranijalnih živaca i najčešći uzrok bola lica odraslih.
Javlja se u populaciji starijeg i srednjeg životnog doba, dvostruko češće kod žena.
Manifestuje se ponavljanim unilateralnim kratkotrajnim bolovima koji su ograničeni na inervaciono područje jedne ili više grana trigeminalnog živca, a provociraju se dodirom kože i pokretima vilice.
Razlikuje se klasična TN koja je izazvana pritiskom krvnog suda na ishodište trigeminalnog živca od bolne trigeminalne neuropatije koja je simptom drugog oboljenja kao što su herpetična i postherpetična neuralgija, multipla skleroza, tumori mozga i povrede glave.
Bol TN često prati anksioznost, depresija, gubitak telesne težine i smanjen kvalitet života.
MR pregled glave je obavezan kod svih bolesnika sa TN.
Pred bolne kranijalne neuronopatije, diferencijalna dijagnoza TN obuhvata TAG, TMD, perzistentni idiopatski bol lica i sindrom pečenja usta, kao i neuralgije drugih kranijalnih živaca.
Lekovi prvog izbora su antiepileptici, sa najviše dokaza o efikasnosti za karbamazepin. Hirurško lečenje se preporučuje za farmakorezistentne bolesnike.
Najvažniji simptomi i znaci - Bol u maksilarnoj ili mandibularnoj distribuciji trigeminalnog živca jednostrano koji traje od delića sekunde do dva minuta i ponavlja se nekoliko do stotinu puta na dan, jakog intenziteta i oštrog kvaliteta. Bol se provocira dodirom kože i pokretima vilice, a između napada bola postoje refrakterni periodi.
Rana dijagnoza - Sumnja na TN se postavlja na osnovu karakterističnog opisa bola. MR pregled glave je obavezan kod svih bolesnika sa TN.
Osnove lečenja - Bolna trigeminalna neuronopatija se leči kauzalno prema osnovnom oboljenju, a u simptomatskoj terapiji se primenjuju isti lekovi koji se koriste u lečenju klasične TN. Lekovi prvog izbora su antiepileptici, sa najviše dokaza o efikasnosti za karbamazepin. Trećina bolesnika je refrakterna na farmakoterapiju i leči se operativno sa najviše dokaza o efikasnosti za MVD.

U poređenju sa drugim bolestima, trigeminalna neuralgija (TN) nije česta bolest, sa procenjenom incidencijom od 4,3 na 100 000 stanovnika u opštoj populaciji[1]. TN se najčešće javlja posle četvrte decenije života, sa vrhom prevalencije između 45. i 59. godine života, i dvostruko češće kod žena[1]. TN je, nesumnjivo, najčešća bolest kranijalnih živaca i najčešći uzrok bola lica odraslih. Nedavno objavljena epidemiološka istraživanja pokazuju da je učestalost TN značajno viša, i da pogađa skoro 30 osoba na 100 000 stanovnika sa velikim brojem pogrešno dijagnostikovanih bolesnika i, posledično, neodgovarajućim lečenjem[2].

Smatra se da je TN je poznata od antičkih vremena, te se navodi opis Areteja iz Kapadokije[3] koji bi, međutim, prema savremenim saznanjima više odgovarao opisu osobina glavobolje kod migrene. Kliničke osobine TN, onakve kakve ih danas poznajemo, opisuju John Locke 1677., a zatim John Fothergill 1773. godine[4]. Eponim "bolni tik" ("tic douloureux") dodeljuje Nicolaus Andre 1756. godine da opiše nevoljni grč mišića lica na strani bola.

Danas je TN predmet interesovanja stomatologa, maksilofacijalnog hirurga, neurologa, neurohirurga, kao i specijalista medicine bola. Bez obzira na činjenicu da je poznata od davnina, patofiziologija TN nije u potpunosti poznata, a primenjene terapijske strategije nisu uvek efikasne, te je zbog toga TN i dalje predmet istraživanja.

Opis, klasifikacija i dijagnostički kriterijumi

TN odlikuju ponavljani unilateralni kratkotrajni bolovi slični električnom šoku, iznenadnog nastanka i nestanka, ograničeni na inervaciono područje jedne ili više grana trigeminalnog živca i provocirani bezazlenim stimulusima. Bolovi mogu da nastanu bez jasnog uzroka ili da budu posledica drugog oboljenja. Dodatno, pored opisanih napada bola, u istom području, može da bude prisutan i stalni bol lica umerenog intenziteta.

MKG u svom trećem izdanju[5], razmatra TN u poglavlju 13 posvećenom bolnim kranijalnim neuropatijama i ostalim bolovima lica. Prema MKG razlikuje se klasična TN od bolne trigeminalne neuronopatije (stari naziv: simptomatska TN). Klasična TN sa zatim deli na čisto paroksizmalnu i onu sa pridruženim perzistentnim bolom lica (stari naziv: atipična TN ili TN tip 2). Bolna trigeminalna neuro-

Tabela 48.1. Dijagnostički kriterijumi TN prema MKG5

A	Najmanje 3 ataka jednostranog bola lica koji ispunjava kriterijume B i C
B	Javlja se u distribuciji jedne ili više grana trigeminalnog živca, bez širenja izvan područja trigeminalne inervacije
C	Bol ima najmanje 3 od 4 navedene osobine: 1. javlja se u paroksizmima koji traju od delića sekunde do 2 minuta 2. jakog intenziteta 3. kvaliteta sličnom udaru električne struje, žiganju, probadanju, ubodu 4. provociran bezazlenim stimulusima na zahvaćenoj strani lica
D	Nema klinički evidentnog neurološkog deficita
E	Ne možu se bolje objasniti drugom dijagnozom MKG.

nopatija se deli prema kauzalnom oboljenju na TN tokom akutne infekcije Herpes zosterom, postherpetičnu, postraumatsku, u multiploj sklerozi, usled tumorske lezije i u okviru ostalih, ređih poremećaja. Da bi se postavila dijagnoza TN, prema MKG[5], potrebno je da bolesnik ispuni dijagnostičke kriterijume navedene u tabeli 48.1.

Hipestezija i hipalgezija u zahvaćenom trigeminalnom regionu uvek ukazuju na oštećenje aksona, odnosno trigeminalnu neuropatiju i zahtavaju ekstenzivna dopunska ispitivanja da bi se isključili simptomatski slučajevi. Suprotno od navedenog, hiperalgezija u bolnom regionu, najčešće nije znak alarma, već samo odraz bolesnikove povećane pažnje prema bolnoj strani.

Osobine bola

Bol se tipično javlja u maksilarnoj ili mandibularnoj distribuciji trigeminalnog živca. Ređe, bol zahvata dve susedne grane: oftalmičku i maksilarnu ili maksilarnu i mandibularnu, ili sve tri grane istovremeno. Izolovano zahvatanje oftalmične grane se opisuje kod manje od 5% obolelih, a zahvatanje oftalmične i mandibularne grane uz pošteđenu maksilarnu granu dovodi u sumnju dijagnozu TN[6]. Bol u TN nikada ne prelazi na suprotnu stranu, a obostrana lokalizacija uvek ukazuje na leziju u moždanom stablu, najčešće plak multiple skleroze. Interesantan, i za sada bez dovoljno objašnjenja je i podatak da se bol značajno češće javlja na desnoj strani lica[7,8], što je suprotno od mnogih drugih bolnih poremećaja. Naime, smatra se da se bol češće javlja na levoj strani tela što se tumači različitim funcionalnim kapacitetima leve i desne hemisfere da integrišu i razlikuju senzorne informacije, kao i pretpostavljenom dominacijom desne hemisfere u emotivnom procesiranju. Pokušaj da se odstupanja TN od navedene teorije objasni time što se kranijalni živci ne ukrštaju nije našao potvrdu u drugim bolnim poremećajima lica[9] i za sada ostaje nerazjašnjen.

Atak bola nastaje spontano ili provocirano senzitivnim stimulusima unutar obolele trigeminalne zone (triger zona). Međutim, senzitivni stimulusi izvan trigeminalne zone na primer dodir ruke ili drugi senzorni stimulusi kao što su jako svetlo ili buka mogu da isprovociraju atak bola. Bolesnici doživljavaju od nekoliko do više stotina ataka tokom 24 sata koji su, karakteristično, odsutni u snu. Između učestalih ataka postoji kratak refrakterni period tokom kojeg se bol ne može isprovocirati i koji bolesnici koriste da nešto popiju, pojedu ili obave osnovnu ličnu higijenu. Ataci se, barem na početku bolesti javljaju u periodima bola koji traju nedeljama i mesecima i koji se smenjuju sa periodima remisije. Kako bolest odmiče bolni periodi postaju sve duži, a periodi remisije sve kraći[10].

Između ataka bolesnik je, najčešće, bez simptoma, međutim veliki broj obolelih je anksiozan i u strahu od sledećeg ataka. Kod značajnog broja obolelih dolazi do gubitka u telesnoj težini, razvoja depresije i smanjenja kvaliteta života, a kod preko trećine bolesnika i radne sposobnosti[11]. Kod manjeg broja obolelih, između ataka bola, prisutan je stalni bol lica umerene jačine u području zahvaćenom napadima i kod ovih bolesnika lečenje je manje uspešno.

Diferencijalna dijagnoza

Ispravna dijagnoza je neophodan uslov za uspešnu terapiju, a prvi korak je razlikovanje klasične TN od bolne trigeminalne neuronopatije. Kako je navedeno, bilateralna prezentacija bola ili senzitivni deficit u zahvaćenom regionu jasno upućuju na simptomatsku TN. Međutim, kod čak 15% bolesnika sa opisom tegoba koji odgovaraju klasičnoj TN se MR pregledom glave otkrivaju patološki procesi, najčešće tumori ponto-cerebelarnog ugla ili plakovi multiple skleroze[12]. Blink-refleks ima veću senzitivnost i specifičnost u poređenju sa evociranim potencijalima za razlikovanje klasične od simptomatske TN[12].

TN koja se javlja tokom akutne infekcije Herpes zosterom se često manifestuje bolom koji prethodi

izbijanju karakteristične ospe u periodu do 7 dana što otežava postavljanje ispravne dijagnoze. Herpes zoster zahvata trigeminalni ganglion u 10–15% slučajeva infekcije, i to, najčešće oftalmičnu granu. Retko bol nije praćen izbijanjem ospe (zoster sine herpete) što otežava dijagnozu koja se u tim slučajevima dokazuje PCR detekcijom varičela vurusne DNK u krvi i/ili likvoru. Bol obično ima kvalitet žarenja, proboda, pečenja i udružen je sa kutanom alodinijom. Oftalmični herpes može da bude udružen sa lezijom III, IV ili VI kranijalnog živca. Herpes zoster je čest kod imunokompromitovanih bolesnika i javlja se kod 10% obolelih od limfoma i 25% obolelih od Hočkinove bolesti[13]. Postherpetična trigeminalna neuronopatija je češća kod starijih i, slično akutnoj, najčešće zahvata oftalmičnu granu. Bol je tipično kvaliteta žarenja ili svraba koji može da bude veoma intenzivan uz senzitivne poremećaje i alodiniju u zahvaćenoj teritoriji. Dijagnozu olakšavaju bledi ili ružičasti ožiljci koji su sekvele herpetične erupcije[14].

Savremena istraživanja pokazuju da oko 7% obolelih od multiple skleroze ima TN, koja je, međutim, veoma retko prezentujući simptom bolesti. Ovde je prezentacija bola često obostrana, a efikasnost terapije manja u poređenju sa klasičnom TN[15].

Kod bolesnika sa klasičnom TN koja izolovano zahvata oftalmičnu granu, diferencijalno dijagnostičko razmatranje obuhvata i TAG - grupu primarnih glavobolja koje se odlikuju unilateralnim oštrim i jakim bolom oftalmične distribucije udruženim sa istostranim autonomnim fenomenima kao što su crvenilo oka, lakrimacija, nazalna kongestija, semiptoza, mioza, znojenje ili crvenilo čela ili lica, osećaj ispunjenosti uva[5]. Dijagnostičku dilemu najčešće izazivaju TAG kraćeg trajanja kao što su SUNCT i SUNA. Prema dijagnostičkim kriterijumima MKG ataci glavobolje kod ovih sindroma traju 1-600 sekundi, i javljaju se u vidu proboda, serije proboda, ili prema modelu bola koji grafički predstavljen podseća na nazubljenu ivicu testere. Kao i kod klasične TN, tako i kod primarnih glavobolja, rezultati dopunskih dijagnostičkih ispitivanja su normalni, a nepostojanje refrakternog perioda kod SUNCT/SUNA, za razliku od TN, ostaje, najčešće, neprepoznato od strane bolesnika. TN oftalmične grane može, takođe, da bude praćena autonomnim fenomenima pošto stimulacija oftalmične grane trigeminalnog živca dovodi do refleksne aktivacije kranijalnog parasimpatičkog sistema. SUNCT/SUNA je značajno ređi poremećaj od TN sa, verovatno, velikim brojem bolesnika koji se pogrešno dijagnostikuju kao TN[16]. Terapijski arsenal za ove poremećaje je, međutim, sličan TN.

Druge neuralgije se odlikuje bolom istih osobina kao TN koji je drugačije distribuiran. Pa tako, kod glosofaringealne neuralgije bol zahvata zadnje partije jezika, tonzilarne lože, ždrelo, predeo ispod ugla mandibule i/ili uvo. Kao i kod TN, bolesnik može nedeljama ili mesecima pre pojave bola da oseća neprijatne senzacije u ovim regionima[5] Ređe, ataci bola mogu da budu udruženi sa simptomima nadražaja vagusa kao što su kašalj, promuklost, sinkope i bradikardija. Neurovaskularna kompresija se može detektovati i kod ove neuralgije, a opisani su i simptomatski slučajevi kod povrede vrata, multiple skleroze, tumora tonzila ili okolnih struktura, tumora ponto-cerebelarnog ugla i Arnold-Chiari malformacije[5]. Bol je kod neuralgije n.intermediusa lokalizovan u auditornom kanalu i može da se širi u temeno-potiljačne delove glave. Ponekad je udružen sa poremećajem lakrimacije, salivacije i poremećajem ukusa. Neuralgija n.intermediusa je često izazvana infekcijom Herpes zosterom[5]. Okcipitalna neuralgija se odlikuje bolom u posteriornim delovima skalpa, u distribuciji velikog, malog ili trećeg okcipitalnog živca, često udruženim sa hipestezijom ili dizestezijom u zahvaćenom regionu i osetljivošću živca na palpaciju. Kao dijagnostički test može se posluži aplikovanje anestetika u predeo zahvaćenog živca što dovodi do privremenog nestanka bola.

Drugi bolni poremećaji lica, kao što su TMD, perzistentni idiopatski bol lica i sindrom pečenja usta se odlikuju stalnim bolom manjeg intenziteta i drugačijeg kvaliteta. Kod TMD patološki proces zahvata sam zglob, mastikatorne mišiće ili okolne strukture, a bol je lokalizovan u slepoočnici, preaurikularno ili predelu mastikatornih mišića, istostrano ili obostrano, i izaziva se ili pogoršava pokretima vilice prilikom žvakanja ili govora, kao i pritiskom spolja na sam TM zglob[5]. Perzistentni idiopatski bol lica (raniji naziv: *atipični bol lica*) je loše lokalizovan, odnosno ne prati distribuciju perifernog živca, a kvalitet ovog bola se opisuje kao tup, dosadan,"gnjaveći" sa mogućim povremenim egzarcerbacijama oštrog bola. Sa lica se, tokom vremena, ovaj bol širi na druge delove kranio-cervikalnog regiona. Bolesnici često navode prethodnu minornu povredu, lica, gornje vilice, zuba ili desni, kao i stomatološku intervenciju[5]. Sindrom pečenja usta se odlikuje osećajem žarenja ili pečenja dela ili čitave usne duplje, a najčešće vrha jezika. Bol je tipično obostran i tokom dana varira u intenzitetu[5].

Patofiziološka osnova i lečenje

Kod mnogih, verovatno većine, bolesnikai sa TN se MR pregledom detektuje kompresija korena trigeminalnog živca na ishodištu iz ponsa tortuo-

znim ili aberantnim krvnim sudovima, najčešće gornjom ili prednje donjom cerebelarnom arterijom. Kompresija živca krvnim sudom dovodi do demijelinizacije koja omogućava lokalnu efaptičku transmisiju - horizontalno prenošenje akcionih potencijala. Kako je elektrofiziološki fenomen u osnovi patofiziologije TN, u farmakoterapiji se najčešće primenjuju lekovi iz grupe antiepileptika.

Najčešće postoji dobar odgovor, barem na početku, na primenu farmakoterapije. Za lečenje simptomatske TN primenjuje se kauzalno lečenje uz simptomatsko istim lekovima koji se primenjuju za lečenje klasične TN. Za nefarmakološke metode lečenja, na primer akupunkturu, za sada, nema dovoljno dokaza o efikasnosti, a analgetici i opioidi su veoma ograničene efikasnosti. Lekovi prvog izbora su antiepileptici, a doze se podešavaju prema toku bolesti[17]. Najviše dokaza o efikasnosti postoji za karbamazepin i okskarbazepin[18].

U tabeli 48.2 su navedeni nazivi lekova, početne, maksimalne i doze održavanja za lekove koji se koriste u terapiji TN.

Nova istraživanja pokazuju da i subkutana primena Botulinskog toksina u širokom rasponu doza od 6 do 100 jedinica aplikovanih u 2-15 mesta triger zone može da bude efikasna kod 70-100% bolesnika sa TN gde se redukcija intenziteta i učestalosti napada ostvaruje posle četiri nedelje od primene leka[19]. Prema rezultatima ove meta-analize nisu zabeleženi ozbiljniji neželjeni efekti, a stanje bez bola traje nekoliko meseci[19].

Ista farmakoterapija se primenjuje kod glosofaringealne neuralgije, naročito efikasno antiepileptici. Aplikacija lokalnog anestetika u tonzilarnu ložu i faringealni zid može da prevenira atake nekoliko sati[18].

Trećina obolelih od TN je refrakterno na medikamentozno lečenje i ovi bolesnicu su kandidati za hirurško lečenje. Preporuka je da se hirurško lečenje ne odlaže, pošto prolongirana TN dovodi do razvoja perzistentog bola i gubitka senzibiliteta u oštećenom trigeminalnom živcu. Na raspolaganju su MVD i različite lezione procedure na trigeminalnom ganglionu[12]. Interesantno je da MR nalaz neurovaskularnog kontakta/konflikta ne pomaže da se proceni korisnost od operativnog lečenja[12]. Smatra se da je MVD najefikasnija operativna procedura sa uspehom neposredno posle operacije kod 90% obolelih, posle prve godine kod 80%, a posle pet godina kod 73%. Operativni postupak obuhvata retromastoidnu kraniotomiju, a zatim dekompresiju živca od krvnih sudova teflonskim implantom. Perioperativni mortalitet je 0,2 - 0,5%, a od komplikacija se navode intrakranijalni hematomi, infarkti mozga i likvoreja kod 4% operisanih, aseptični meningitis kod 11%, gubitak sluha kod 10%, hipestezija ili dizestezije kod 7%[12]. Razlozi za operativni neuspeh MVD su, uglavno, vezani za nedovoljno dobru operativnu tehniku, dislokaciju teflonskog implanta, plasiranje suvišnih količina teflona i razvoj teflonskog granuloma koji se javlja kod 2-7% operisanih[20].

Za bolesnike kod kojih ne može da se uradi MVD, sprovode se lezione procedure na trigeminalnom ganglionu glicerolom, termokoagulacijom ili balon-kompresijom. U poređenju sa MVD ove procedure su manje efikasne.

Analiza ishoda lečenja kod bolesnika lečenih lezionim procedurama pokazuje da je posle prve godine bez bola bilo 65-85% operisanih, a posle pet godina oko 50% bolesnika. Od komplikacija se opisuju hip/anestezija kod 50%, dizestezija kod 6%, anaesthesia dolorosa kod 4% i keratitis kod 4% bolesnika.

Prednost lezionih procedura je u tome što mogu da se ponove kod operativnog neuspeha ili relapsa TN[12]. U novije vreme primenjuje se i sterotaksična destrukcija trigeminalnog gangliona (gamma-knife), za koju se procenjuje da je efikasnija u odnosu na druge lezione procedure, međutim, skupa oprema koja je potrebna da bi se snop radijacije usmerio na koren trigeminalnog živca u zadnjoj lobanjskoj jami je dostupna u samo nekoliko neurohirurških centara u svetu.

Tabela 48.2. Početna, maksimalna i doze održavanja lekova koji se koriste u terapiji TN17,18

Lek	Početna doza (mg)	Maksimalna doza (mg/dan)	Doza održavanja (mg)
Karbamazepin	2 x 100-200	2400	2-3x100-200
Okskarbazepin	2x150-300	2400	2-3x200-600
Lamotrigin	25	500	2x100-200
Baklofen	2x5	100	3-4x10-20
Gabapentin	300	3600	2-3x300-900
Pregabalin	2x75	600	2-3x75-200
Valproati	250	2400	?
Fenitoin*		2x100-200	

Meta-analiza 11 studija koja je obuhvatila oko 500 operisanih bolesnika sa TN zaključuje da nema dovoljno kvalitetnih studija da bi se navedene operativne tehnike međusobno uporedile, procenila učestalost neželjenih senzitivnih deficita, kao i dugotrajna efikasnost ovih procedura[20].

Relativno veliki broj farmakoterapijski refrakternih bolesnika, kao i onih kod kojih operativno lečenje nije efikasno, ukazuje na nedovoljno poznavanje patofiziologije TN. Patohistološki preparati trigeminalnog živca u TN pokazuju degranulaciju mastocita, vakuolizaciju i dezintegraciju neurona tokom aktivne faze bolesti, dok se u fazi remisije bolesti uočava ponovna pojava granula u mastocitima i regeneracije nervnih vlakana koja je, međutim, nepotpuna. Sa trajanjem bolesti dužim od 10 godina, u obolelom živcu raste broj vezivnih vlakana, a smanjuje se broj neurona[4]. Istraživanja strukturnom MR mozga obolelih od TN pokazuju veći volumen sive mase u talamusu, amigdaloidnim jedrima, periakveduktalnoj sivoj masi i bazalnim ganglijama, kao i deblji korteks u kontalateralnom primarnom senzitivnom korteksu i frontalnom polu uz tanji prednji cingulatni i orbitofrontalni korteks, kao i insulu[21]. Promene se detektuju i u beloj masi, pored poremećaja mikrostrukture u obolelom živcu, prisutne su u korpusu kalosumu, cingulumu, posteriornoj koroni radiati, gornjem longitudinalnom fascikulusu[22]. Korteks kuneusa i fuziformnog girusa koji su zaduženi za multisenzornu integraciju i kognitivno procesiranje bola kod obolelih od TN tanji je u poređenju sa zdravim ispitanicima[23]. Tačan značaj ovih promena, za sada nije poznat, i moguće je da su samo posledica povećane nociceptivne stimulacije ili oštećenja descendentnih modulatornih puteva koji nisu u stanju da adekvatno inhibiraju bol. Ne može se odbaciti ni mogućnost da su ove promene strukturna predispozicija nekih ljudi za TN, ili jednostavno predstavljaju plasticitet CNS-a u hroničnom bolu[21-24].

Skraćenice

TN - trigeminalna neuralgija

MKG - Međunarodna klasifikacija glavobolja

MR - magnetna rezonanca

PCR - *polymerase chain reaction* - tehnika amplifikacije virusnog genoma

TAG - trigeminalne autonomne glavobolje

SUNCT - *short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing*, kratkotrajni unilateralni neuralgiformni ataci glavobolje sa konjuktivalnom hipertemijom i suzenjem

SUNA - *short- lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms*, kratkotrajni unilateralni neuralgiformni ataci glavobolje sa kranijalnim autonommim simptomima

TMD - temporomandibularna disfunkcija

TM - temporomandibularni

MVD - mikrovaskularna dekompresija

CNS - centralni nervni sistem.

Literatura

1. Katusic S, Beard CM, Bergstralh E, Kurland LT. Incidence and clinical features of trigeminal neuralgia, Rochester, Minnesota, 1945-1984. Ann Neurol 1990; 27:89-95.
2. Hall GC, Carroll D, Parry D, McQuay HJ. Epidemiology and treatment of neuropathic pain: the UK primary care perspective. Pain 2006;122:156-62.
3. Adams F. The extent works of Aretaeus, the Cappadocian. London: Sydenham Society; 1856. p. 350-491.
4. Sabalys G, Juodzbalys G, Wang H-L. Aetiology and pathogenesis of trigeminal neuralgia: a comprehensive review. J Oral Maxillofac Res 2012; 3(4):e2.
5. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders: 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013; 33:629–808.
6. Barker FG 2nd, Jannetta PJ, Bissonette DJ, Larkins MV, Jho HD. The long-term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. N Engl J Med 1996; 334:1077-83.
7. Bangash TH. Trigeminal neuralgia: frequency of occurence in different nerve branches. Anesth Pain. 2011;1:70-2.
8. Mueller D, Obermann M, Yoon MS, Poitz F, Hansen N, Slomke MA, et al. Prevalence of trigeminal neuralgia and persistent idiopathic facial pain: A population-based study. Cephalalgia 2011; 31:1542-8.
9. Campbell JA, Lahuerta J, Bowsher D. Pain laterality in relation to site of pain and diagnosis. Pain 1985; 23:61-6.
10. Zakrzewska JM. Differential diagnosis of facial pain and guidelines for management. Br J Anaesth 2013; 111:95-104.
11. Zakrzewska JM, McMillan R. Trigeminal neuralgia: the diagnosis and management of this excruciating and poorly understood facial pain. Postgrad Med J 2011; 87:410-6.
12. Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K. et al. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. Neurology 2008; 71:1183-90.
13. Dworkin RH, Portenoy RK. Pain and its persistence in herpes zoster. Pain 1996; 67: 241–52.
14. Alvarez FK, de Siqueira SR, Okada M, et al. Evaluation of the sensation in patients with trigeminal post-herpetic neuralgia. J Oral Pathol Med 2007; 36:347-50.
15. Cruccu G, Biasiotta A, Di RS, et al. Trigeminal neuralgia and pain related to multiple sclerosis. Pain 2009; 143:186-91.
16. Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. Short-lasting Unilateral Neuralgiform Headache Attacks with Conjunctival injection and Tearing (SUNCT) or cranial Autonomic features (SUNA). A prospective clinical study of SUNCT and SUNA. Brain 2006; 129: 2746–60.
17. Obermann M. Treatment options in trigeminal neuralgia. Ther Adv Neurol Disord 2010; 3:107-15.
18. Bendtsen L, Birk S, Kasch H, Aegidius K, Sørensen PS, Thomsen LL, Poulsen L, Rasmussen MJ, Kruuse C, Jensen R; Danish Headache Society. Reference programme: diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society, 2nd Edition, 2012. J Headache Pain 2012; 13 (Suppl 1):S1-29.

19. Hu Y, Guan X, Fan L, Li M, Liao Y, Nie Z, Jin L. Therapeutic efficacy and safety of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia: a systematic review. J Headache Pain 2013; 14:72.
20. Zakrzewska JM, Akram H. Neurosurgical interventions for the treatment of classical trigeminal neuralgia. Cochrane Database Syst Rev 2011; 9:CD007312.
21. DeSouza DD, Moayedi M, Chen DQ, Davis KD, Hodaie M. Sensorimotor and pain modulation brain abnormalities in trigeminal neuralgia: a paroxysmal, sensory-triggered neuropathic pain. PLoS ONE 2013; 8:e66340.
22. DeSouza DD, Hodaie M, Davis KD. Abnormal trigeminal nerve microstructure and brain white matter in idiopathic trigeminal neuralgia. Pain 2014;155:37-44.
23. Parise M, Kubo TT, Doring TM, Tukamoto G, Vincent M, Gasparetto EL. Cuneus and fusiform cortices thickness is reduced in trigeminal neuralgia. J Headache Pain 2014; 15:17.
24. Obermann M, Rodriguez-Raecke R, Naegel S, Holle D, Mueller D, Yoon MS, Theysohn N, Blex S, Diener HC, Katsarava Z. Gray matter volume reduction reflects chronic pain in trigeminal neuralgia. Neuroimage 2013; 74:352-8.

49. POGLAVLJE

CERVIKALNI BOL

Konstantinović Ljubica, Predrag Stevanović

Cervikalni bol je simptom heterogene grupe oboljenja i poremećaja visoke učestalosti, kod hroničnog trajanja narušava funkcionalnu sposobnost i kvalitet života.
Najčešće je uzrokovan degenerativnim oboljenjem kičmenog stuba. Drugi mogući uzroci poput upale, trauma ili maligniteta zbog svoje ozbiljnosti u pogledu toka i lečenja zahtevaju njihovu obaveznu inicijalnu procenu.
Dijagnoza se zasniva na anamnezi i kliničkom pregledu u korelaciji sa radiološkim i neurofiziološkim ispitivanjima.
Klinički se manifestuje kao nespecifičan i radikularni bol, akutnog, subakutnog i hroničnog toka.
Patofiziološki mehanizmi bola mogu biti različiti i da evaluiraju kod istog pacijenta (nociopatski, neuropatski, mešoviti bol).
Terapijski pristup je multimodalan: lekovi, fizikalna terapija i rehabilitacija, interventne i hirurške metode.

Definicija cervikalnog bola

Cervikalni bol definiše se kao bol u vratu, odnosno u poručju koje je ograničeno linijom koja prolazi kroz okcipitalnu protuberanciju, lateralnim marginama vrata i linijom koja prolazi kroz procesus spinosus Th1,(1) sa ili bez iradijacije u gornje ekstremitete, potiljak i glavu. Cervikalni bol je simptom heterogene grupe oboljenja i poremećaja.

Epidemiologija

Procenjuje se da 30-50% opšte populacije ima, ili je imalo bol u vratu, sa većom učestaloću kod žena. Godišnja prevalenca varira od 15-50%, sa najvećom ušestalošću u srednjem životnom dobu (1). Epidemiološke studije ukazale su na odredjene faktore rizika za pojavu cervikalnog bola u koje spadaju: prethodne epizode bola u vratu i/ili u ledjima, prolongirano sedenje, izloženost vibraciji i povredama, odredjene psihosocijalne karakteristike (anksioznost, depresija, strah od aktivnosti), individualne karakteristike poput pušenja i izloženost povredama i ili ledjima (2, 3). Rezultati studije globalnog tereta bolesti (engl. *Global Burden of Disease*) ukazuju da je cervikalni bol u vratu 4^{ti} uzrok funkcionalne onesposobljenosti u svetu (4).

Etiologija cervikalnog bola

Uzroci cervikalnog bola mogu biti spinalnog (poput degenerativnih, zapaljenskih, traumatskih i neoplastičnih procesa) i ekstraspinalnog porekla (oboljenja i povrede anatomski bliskih i udaljenih struktura i organa). Bol u vratu može biti visceralno odraženi bol kod oboljenja pazušne jame, plućnog vrha i grudnog koša. (tabela 49.1).

Cervikalni bol je najčešće u 70-90% slučajeva izazvan degenerativnim promenama interverterbalnih diskusa, interverterbalnih zglobova i me-

Tabela 49.1. Uzroci cervikalnog bola

Spinalni mehanički uzroci	Spinalni uzroci ne-degenerativne etiologije	Ekstraspinalni uzroci
◆ Istegnuća i prenaprezanja ◆ Degenerativno oboljenje KS (diskus, faset zglobovi, difuzna skeletna hiperostoza) ◆ Trzajna povreda vrata	◆ Neoplazme[1] ◆ Infekcije (TBC, herpes zoster, borelioza, sifilis); sarkoidoza ◆ Inflamatorni artitisi i autoimmune bolesti (demijelinizacione bolesti, vaskulitisi) ◆ Fibromialgija Pedžetova bolest	◆ Sindrom torakalne aperture ◆ Pancoastov tumor Ezofagitis, faringealni absces Koronarne bolesti Vaskularna disekcija Regionalna mišićno-skeletna i neurološka oboljenja gornjih ekstremiteta[2]

Tabela modifikovana iz Kujper B. [5]; iz Cohen SP.[6]

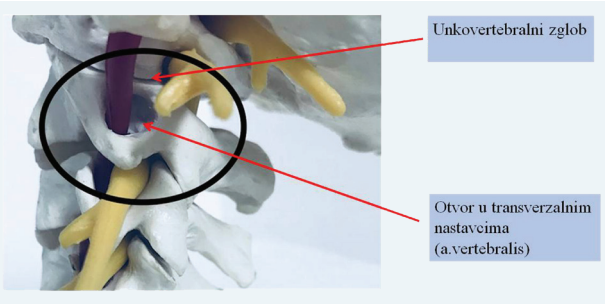
ko-tkivnih struktura (5). Degenerativna oštećenja struktura kičmenog stuba mogu da uzrokuju: u 99% slučajeva klinička bolna stanja poput cervikalnog posturalnog prenaprezanja, cervikalnog faset sindroma, cervikalnog diskogenog sindroma, cervikalnog "*whiplash*" sindroma i miofascijalnog bola, koja se manifestuju kao nespecifični bol (bez neurološkog oštećenja); i u manje od 1% mogu da uzrokuju foraminalnu stenozu i protruziju diskusa sa neurološkim oštećenjima kao što su cervikalna radikulopatija i cervikalna mijelopatija (6).

PATOFIZIOLOGIJA CERVIKALNOG BOLA

Cervikalni bol može biti po mehanizmu nocioceptivni, neuropatski, mešoviti (sa neuropatskom i/ili komponentom centralne senzitizacije). Za patofiziologiju cervikalnog bola, takodje su značajni kao i kod lumbalnog bola spinalni stabilizacioni sistem, evolutivni patoanatomski tok degenerativne bolesti i mehanizmi senzitizacije (pogledati poglavlje Patofiziologija lumbalnog bola).

Radi potpunijeg sagledavanja manifestacija degenerativnog procesa od značaja su neke posebnosti anatomske gradje vratnog dela kičmenog stuba (slika 49.1): postojanje unkovertebralnih zglobova[1], postojanja otvora u transverzalnim nastavcima kroz koji prolazi aa.vertebralis obmotana nervnim spletom (mogućnost iritacije i kompresije); inervisan diskus; frontalni položaj zglobnih površina fasetnih zglobova (što ih čini pokretnijim i izloženijim silama pri pokretima); blizak kontakt apofizealnih zglobova i unkovertebralnih zglobova sa medjupršljenskim otvorom koji je pri tom ispunjen skoro u potpunosti nervnim korenovima, za razliku od ostalih delova kičmenog stuba gde je stepen ispunjenosti 30-60%, što se smatra glavnim uzrokom češćih kliničkih manifestacija tzv. foraminalne stenoze.

Faktori rizika za hronicitet i mehanizmi senzitizacije slični su kao kod lumbalnog bola ali uopšteno rečeno psihosocijalni faktori su od manjeg uticaja nego kod lumbalnog bola (7).



Slika 49.1. Posebnosti anatomske gradje vratnog dela kičmenog stuba

KLINIČKA SLIKA

Kliničkom slikom dominira aksijalni bol u vratu i/ili bol u ruci, regiji lopatice i potiljku. Bol u ruci može da bude praćen znacima cervikalne radikulopatije sa perifernom distribucijom koja odgovara visini spinalne lezije u vidu motornih slabosti, poremećaja senzibiliteta i vegetativnih nadražajnih simptoma. Bol može da prati odbrambena reakcija u vidu spazma paravertebralne muskulature koja može da izmeni vratnu posturu. Retki simptomi mogu da budu prisutni kod pacijenata sa CB poput disfagije, bola u grudnom košu i licu, opšte slabosti, parestezije, auditivni, vizuelni simptomi i vrtoglavica, uglavnom nejasne patofiziologije. Hronični CB često prate poremećaji spavanja (u 70% pacijenata) i narušavanje funkcionalne aktivnosti što u značajnoj meri narušava kvalitet života pacijenta (8,9).

Kliničke forme cervikalnog bola klasifikuju se prema trajanju, prema asociranim simptomima i prema ICF klasifikaciji[2]. Iako su akutna i subakutna faza više definisane kliničkim simptomima i znacima (prisustvo aktuelne lezije), a manje vremenskim trajanjem, većina autora smatra da se cervikalni bol koji traje do 4 nedelje (po nekim autorima do 6 ne-

Tabela 49.2. Klasifikacija pacijenata sa CB u odnosu na prisustvo asociranih simptoma

Stepen I i II nespecifični CB 95-97 %	Stepen III CB sa radikulopatijom 1-2 %	Stepen IV CB specifičnog uzroka 1-3%
Bol u vratu bez neurološke simptomatologije (I) koji afektira dnevni život (II) Dodatna dg kod perzistencije bola nakon 4-6	***Bol u vratu sa radikulopatijom*** Dodatna dijagnostika	***Bol u vratu kao znak ozbiljne patologije*** ("red flags" u anamnezi) Infekcije, tumori, inflamatorne artropatije, mijelopatija Hitna dodatna dijagnostika

Tabela modifikovana iz Guzman J.[9]

1 Nisu sinovijalni zglobovi ali mogu da hipertrofišu i značajno doprines razvoju foraminalne stenoze.

2 Klasifikacija oštećenja i nesposobnosti (ICF)

Tabela 49.3. Poredjenje ICF i MKB klasifikacije

ICF	MKB
Bol u vratu sa deficitom mobilnosti	Cervicalgia (Cervikalna diskopatija bez radikularne lezije, Spondilartroza bez radikulopatije)
Bol u vratu sa glavoboljom	Cervikokranijalni sindrom
Bol u vratu sa posturalnim dizbalansom	Sindromi prenaprezanja i sindromi nestabilnosti
Bol vratu sa iradirajućim bolom	Spondilartroza sa radikulopatijom Cervikalna diskopatija sa radikulopatijom

delja) može smatrati akutnim, preko 4 nedelje do 12 nedelja subakutnim a duže od 3 meseca može smatrati hroničnim. Klasifikacija po asociranim simptomima, prisustvu radikulopatije i specifičnih simptoma (tabela 49.2) obuhvata: nespecifični bol (CB I i II stepena); cervikalni bol sa radikulopatijom (CB III stepena) i cervikalni bol usled specifičnh uzroka (CB IV stepena).[3]

Klinički oblici bola u vratu po ICF-klasifikaciji razlikuju se po predominatnom oštećenju telesnih struktura. PoredjenjeICF i MKB klasifikacije data je u tabeli 49.3.

Klinička procena i dijagnoza

Dijagnoza cervikalnog bola se bazira na anamnezi i pregledu, a kod pacijenata sa radikularnim bolom i kod pacijenata sa dužim trajanjem nespecifičnog bola u korelaciji sa dodatnim radiološkim i EMNG pregledom.

Procena

Anamneza obuhvata podatke o početku, lokalizaciji, trajanju, intenzitetu i kvalitetu bola, podatke o faktorima koji pogoršavaju i olakšavaju bol, aktivnostima koje bol ometa, drugim simptomima posebno vezanim za faktore rizika, dosadašnjem lečenju, medicinsku istoriju i socijalno epidemiološku podatke.

Pregled pacijenata sa cervikalnim bolom obuhvata opštu observaciju pacijenta, segmentni pregleda vrata, pregled ramena i grudnog koša, kao i neurološki preled gornjih i donjih ekstremiteta (tabela 49.4).[5] Segmentni pregled sastoji se iz inspekcije posture, palpatornog pregleda anatomskih struktura

Tabela 49.4. Simptomi i znaci cervikalne radikulopatije i regije bola[5]

Nivo	Miotom	Dermatom	Regija bola
C4 (≤10%)	m.trapezius, m.romboidues, levator scapulae i dr.	Zadnja strana vrata i ramena,	Medijalni i proksimalni deo vrata
C5 (10%)*	m.deltoideus,m.supraspinatus, m.infraspinatus, m.biceps, brachioradialis, m.serr.ant. i dr.	Lateralna strana nadlakta	Vrat, rame interskapularna regija i anteriorna strana ruke
C6 (20-25%)*	Svi kao i C5 i m.supinator, m.ext.carpi radialis.	Lateralna strana podlakta, palca i kažiprsta	Vrat, rame, interskapularna regija, lateralna strana podlaktice, palac i kažiprst
C7 (45-60%)*	m.triceps brachi, m.flex. carpi radialis, m.ext.carpi rad. m.abd.poll. i dr.	Posterolateralna strana ruke i srednji prst	Distalni delovi vrata, rame interskapularna regija, ekstenzorna strana podlaktice, grudni koš i treći prst
C8 (10%)	m.flex.dig. m.pronator mm.lumbricales 3 i 4 i dr.	Medijalna strana ruke i podlakta, četvrti i peti prst	Distalni delovi vrata, medijalna strana podlaktice i šaka

*Kod C5 i C6 lezija snižen je refleks bicepsa i brahioradijlisa, a kod C7 refleks tricepsa
Tabela po podacima iz Cohen SP.(6); Procenti učestalosti iz Radhakrishnan K. (1)

3 Klasifikacija je nastala pod okriljem dekade *kostiju i zglobova 2000.-2010*, na osnovu mišljenja grupe medjunarodnih i stručnjaka iz multidisciplinarnih oblasti za bol u vratu.

4 Regija bola više odgovara miotomskoj distribuciji nego dermatomskoj. U dermatomu mogu biti prisutne tipične senzorne lezije kada postoji koegzistentna radikulopatija.

5 Ispitivanje snage kod bolnih stanja nije potpuno objektivno, refleksna aktivnost je pouzdaniji znak za određivanje visine lezije, mada nema refleksa kojim procenjujemo C8 i Th1 nivo.

vratnog dela KS, pregleda pokretljivost vratnog dela kičmenog stuba pri fleksiji, ekstenziji, bočnoj fleksiji i rotaciji i primene specifičnih testova. Postoji više specifičnih (provokativnih, neurodinamičkih) testova za utvrdjivanje cervikalne radikulopatije, najčešće se koriste Spurlingov test, test aksijalne manuelne trakcije (distrakcijski test), test abdukcije i test istezanja. **Spurlingov test** se izvodi u sedećem položaju sa glavom u bočnoj fleksiji, rotaciji fleksiji uz aksijalnu kompresiju ispitivača. Modifikovan Spurling test se izvodi u bočnoj fleksiji, rotaciji i ekstenziji. Test je pozitivan kada se izazove tipična radikularna smetnja.[6] Pri izvođenju ovog testa treba biti veoma obazriv kod reumatodinog artritisa ili kod sumnje na osteoporozu ili metastaze jer se može izazvati dodatno oštećenje. Neki autori ne propručuju test bez prethodnog RTG snimka. **Test aksijalne manuelne trakcije** se izvodi tako što ispitivač čini manuelnu trakciju vrata u ležećem položaju sa blago savijenim vratom pacijenta. Test je pozitivan kada dodje do nestanka radikularnih simptoma. **Test abdukcije ruke** izvodi se dok je pacijent u sedećem položaju sa aktivnom abdukcijom ruke iznad glave. Test je pozitivan kada dodje do nestanka radikularnih simptoma (10). **Elvey test istezanja** je ekvivalent testu istezanja na donjim ekstremitetima (Lazarević, Laseque) izvodi se u ležećem položaju sa bočno flektiranom glavom abdukovanom rukom ekstendiranog lakta. T**est po Bickeless-u** izvodi se istezanjem u ramenu ispružene ruke unazad kada se provocira bol koji zrači niz ruku, sa dodatnim pogoršanjem bola ako se istovremeno glava okreće na suprotnu stranu.

Od velike koristi u proceni i praćenju pacijenata mogu da budu **dijagram lokalizacije bola** kao i skale za procenu intenziteta bola (VAS, kod starijih PRS), skale za procenu prisustva neuropatske komponente (DN4, Pain Detect, LANSS), skale funkcionalnosti (Neck Disability index), upitnik o kvalitetu života (upitnik SF-36) i skale prisustva faktora rizika za hronicitet.

Nema ošteg konsenzusa o hronološkom lociranju i načinu procene neuropatske komponente, psihosocijalnih faktora, a posebno bola usled centralne senzitizacije[7]. Preporučuje se da se ove procene učine kod pacijenata kod kojih su tokom uzimanja anamneze ustanovljeni simptomi i znaci neuropatskog, kao i faktori rizika, tj.znakovi žute zastavice (engl. *Yellow flags*). Najvažniji psihosocijalni faktori su neadekvatna verovanja ("opasno oboljenje"), nerealna očekivanja od tretmana, preokupacija bolešću,

Slika 49.2. Sagitalni MR snimak cervikalne diskus hernije

katastrofična razmišljanja, neadekvatno ponašanje (redukcija aktivnosti, strah od aktivnosti), problemi na poslu, i emocionalni problemi.

Dodatni pregledi su isti kao kod lumbalnog bola (RTG, MR, CT, EMNG, laboratorijske analize). Pri interpretaciji nalaza MR (slika 49.2) i CT pregleda uvek je nužna klinička korelacija jer postoji visoka učestalost hernija na snimcima MR-a i CT-a u asimptomatskih osoba. Abnormalnosti u vidu izmene intenziteta signala i protruzije registrovane su u 60% asimptomatskih osoba do 40 godina i 80% starijih od 60 godina (11). EMNG nalaz je koristan u dijagnozi radikularnog bola samo u slučajevima kada postoji oštećenje motornih aksona, kao i u diferencijalnoj dijagnozi neuropatija gornjih ekstremiteta.

Dijagnoza

Prvi korak u dijagnozi CB je diferencijalna dijagnoza prema drugim mogućim uzrocima (tabela 49.1). Kako se medju drugim mogućim uzrocima CB nalaze bolesti sa ozbiljnim drugim manifestacijama i posledicama, ustanovljen je ***algoritam upozoravajućih simptoma i znakova.*** On se koristi u inicijalnoj proceni pacijenata sa cervikalnim bolom i usmerava na hitne dijagnostičke procedure pre svega na MR pregled. Upozoravajući simptomi i znaci poznati su i pod nazivom znakovi crvene zastavice (engl. *Red flags*), predstavljeni su na tabeli 49.5. Ali sem brze identifikacije hitnih stanja sledi postupak

6 Test je visoko specifičan za kompresiju ali nije senzitivan. Pozitivan test potvrđuje dijagnozu ali je negativan ne isključuje.

7 Bolni sindrom koga karakteriše opšta hipersenzitivnost CNS čija patogeneza nije objašnjena, a ne postoje ni definisani dijagnostički kriterijumi.

Tabela 49.5. Algoritam upozoravajućih simptoma i znakova (više od 1)

Simptomi i znaci koji ukazuju na teža oštećenja	Simptomi i znaci koji ukazuju na ne-mehaničke uzroke
Znaci mijelopatije Znaci oštećenja gornjeg motoneurona (ispod nivoa lezije): slabost, pojačani refleksi, povišen tonus i pozitivan Babinski znak Senzorni znaci: smanjenje osećaja za bol, deficit pozicionog i vibracionog osećaja **Lhermitteov znak** (parestezija duž kičmenog stuba pri fleksiji glave)[3]	Bol trajanja preko mesec dana Gubitak telesne težine (preko 10 kg za 6 meseci) Starosna dob preko 50 i ispod 18 godina Istorija maligniteta, HIV infekcije, terapije kortikosteroidima i imunosupresivima Povišena telesna temperature, skora infekcija Nedavna trauma, hirurška intervencija na vratnom segmentu u prethodnih godinu dana

kompletne diferencijalne dijagnoze, posebno prema regionalnim mišićno-skeletnim oboljenjima i mišićno-skeletnim i neurološkim bolestima ruke.

Drugi korak je kategorizacija bola u vratu u nespecifični bol i radikularni bol.

Nespecifični bol u vratu (aksijalni, mehanički)

Nespecifični bol u vratu (NBV) lokalizovan je u areji oštećenja, intermitentan je i oštar pri provokativnim pokretima, ili tup u mirovanju, ima jasan, proporcionalan i ponovljiv anatomski obrazac pogoršanja i olakšanja tegobe, nije praćen dizesteziјama niti lancinatnim karakteristikama. Prisutna je lokalna palpatorna osetljivost uz smanjen obim pokreta u vratnom delu kičmenog stuba, uz uredan neurološki nalaz i negativne provokativne testove. Nespecifični bol u vratu može biti udružen sa somatskim odraženim bolom koji se propagira u segmentnoj distribuciji, ali uglavnom ne distalno od lakta, uz negativan neurološki nalaz i negativne provokativne testove. Nespecifični cervikalni bol može da potiče od oštećenja različitih anatomskih struktura, koja se nažalost ne manifestuju specifičnim kliničkim znacima visoke pouzdanosti, ali neke specifične karakteristike (kada su prisutne) mogu biti od dijagnostičkog značaja (tabela 49.6).

Nespecifični bol u vratu se u 50% bolesnika značajno smanjuje unutar 2 do 4 nedelje, a bolovi nestaju unutar 2 do 3 meseca, ali rekurentne epizode i hronični uz redukcija funkcionalnosti javlja se kod 30-44% pacijenata (12). Kod dužeg trajanja bola razvijaju se neuropatski i/ili bol usled centralne senzitizacije.

Treba razlikovati nespecifični bol u vratu od trzajne povrede vrata (engl. *Whiplash*) i difuzne skeletne hiperostoze.

Tabela 49.6. Specifičnosti kliničke slike NBV u odnosu na patoanatomske uzroke

Klinički oblici NBV	Specifičnosti
Cervikalni disk sindrom	Pacijenti referišu ***dugotrajan položaj fleksije vrata*** pre pojave bola, bol je lociran u nižim delovima vrata, širi se u oba ramena i unilateralno oko lopatice, uz bolnu osetljivost trapezijusa i ograničenu pokretljivost. Iradirajući bol je somatski odražen bol i uvek manjeg intenziteta od aksijalnog. Ne može da se korelira sa MR nalazom jer je mnogo više asimptomatskih osoba.
Cervikalni faset sindrom	Pacijenti referišu ***dugotrajne ili ponavljane pozicije sa vratom u ekstenziji*** pre pojave bola; bol je lociran oko KS više sa jedne strane, širi se u potiljak, ramena lopatice i proksimalne delove ruke. Iradirajući bol je manjeg intenziteta od aksijalnog. Injekcije anestetika u fasetni zglob mogu da budu od koristi u dijagnozi
Sindrom cervikalne spondiloze	Postepen početak, bolovi u vratu, potiljku, ramenom pojasu i gornjim delovima torakalne regije. Glavobolja je skoro uvek prisutna. U objktivnom nalazu prisutna je protruzija glave, zaobljena ramena i izražen cervikotorakalni prelaz. Pokretljivost u vratu je ograničena u svim pravcima.
Miofascijalni bol	Može da se pojavi kao posledica preopterećenja ili mikropovrede mišića (primarno ili sekundarno u sklopu deg.bolesti KS) ili kao deo lokalizovane manifestacije fibromialgije.[4] Karakteriše ga spontan ili provociran bol iz bolno osetljive tačke (triger) u mišiću praćen spazmom (palpabilna zadebljanja) i odraženim bolom.
Cervikalni sindrom prenaprezanja/istezanja	Obično su akutne povrede pri naglim pokretima ili usled loših posturalnih navika kada dolazi do istezanja mišićno ligamentarnih struktura. Ograničena je rotacija ka afektiranoj strani.

Trzajna povreda vrata nastaje kao posledica prenosa mehaničke energije tokom naglog ubrzavajućeg/usporavajućeg pokreta (trzaj), najčešću pri sudaru motornih vozila, kada nastaje oštećenja zglobnih i mekotkivnih struktura vrata. Postoje dokazi da dolazi do povrede zglobnih površina apofiznih zglobova,[8] povrede alarnih ligamenta[9] i povrede mišića koje vode u disfunkciju i izmenu propriocepcije. Klinička slika se razvija brzo, do nekoliko dana nakon povrede, ispoljava se bolom u vratu i ramenima, ograničenim pokretima, glavoboljom, vrtoglavicom i nekad kognitivnim poremećajima u okvirima postkontuzionog poremećaja. Pacijenti često referišu vizuelno-auditivne smetnje čija patofiziologija nije jasna. Perzistiranje tegoba nakon 3 meseca je loš prognostički znak sa trajanjem tegoba od više godina i pojavom fenomena centralne senzitizacije uz kompeksnije kliničke manifestacije kao što je pojava alodinije i raširene hiperalgezije, hiperalgezija na hladnoću, pojava fleksorne reakcije. Dijagnoza je klinička na osnovu podatka o prethodnoj povredi i simptomima. Tretman je visoko individualizovan sastoji se iz edukacije, obazrivog kineziterapijskog tretmana koji ima za cilj posturalnu reedukaciju i kognitivno-bihejvioralne terapije.

Cervikalni radikularni bol

Cervikalni radikularni bol (CRB) je mešoviti bol, koga karakteriše spontani i stalni bol u vratu i/ili ruci u vidu pečenja ili žarenja, paroksizmi prodornog ubodnog (lancinatnog) bola, abnormalne bolne senzacije poput alodinije ili hiperalgezija u dermatomskoj i miotomskoj distribuciji (tabela 49.4: regija bola)[10]. CRB je u 70-75% slučajeva uzrokovan oštećenjem radiksa u suženom foraminalnom prostoru u uslovima snižene visine pršljena usled degeneracije diskusa, degenerativnih promena napred na unkovertebralnim i pozadi na apofiznim zglobovima, a redje u 20-25% je uzrokovan diskus hernijom (1). Najčešće su zahvaćeni C7 i C6 koren (tabela 49.4). Tegobe se pogoršavaju pri povećanju intratekalnog pritiska ili položaja u kojima dolazi do dodatnog sužavanja foraminalnog prostora, kao kod primene specifičnih provokativnih testova čija je senzitivnost velika. Postoji uglavnom unilateralna lokalna palpatorna osetljivost nižih delova vratnog dela kičmenog stuba uz redukciju obima fleksiono/ekstenzionih pokreta, spazam pripadajuće muskulature, uz znake koegzistentne radikulopatije poput smanjenog osećaja za dodir i bol u dermatomu[11], pareze mišića i smanjene refleksne aktivnosti. Ukoliko je oštećenje radiksa nastalo proksimalno od mesta odvajanja zadnje grane postoji i paravetrebralni senzorni deficit. Učestalost simptoma i objektivnih znakova data je na tabeli 49.6. Prateća radikulopatija po toku može biti akutna, subakutna i hronična (14).

Diferencijalna dijagnoza cervikalnog radikularnog bola pored drugih mogućih uzroka (tabela 49.1) češće obuhvata sindrome sa sličnom simptomatologijom, regionalne mišićnoskeletne i neurološke bolesti poput kompresivne neuropatije gornjih ekstremiteta (tabela 49.7), sindroma tendinitisa ramena, brahijalni pleksitis i retko sindrom gornje aperture toraksa.

Kod sindroma tendinitisa ramena bol i slabost se javjaju pri određenom pokretu ramena, sa jasnim ograničenjem pokreta, bol se ne pojačava pri specifičnim testovima za radikularnu leziju, nema pozitivnog neurološkog nalaza, a ultrazvučni pregled mekih tkiva ukazuje na tip i stepen oštećenja tetiva. Odnos cervikalnog radikularnog bola sa bo-

Tabela 49.7. Učestalost simptoma i znakova kod cervikalne radikulopatije

Simptomi	%	Simptomi/znaci	%
Bol u ruci	99	Parestezije	90
Bol u vratu	70	Senzorni deficit	23
Skapularna bol	60	Osećaj slabosti	34
Atipične lokalizacije bola	10	Objektivna slabost	70

Tabela po podacima iz Dubuisson A. (13)

8 Potvrđeni su na autopsiji, dok se na stadardnim pregledima ne mogu videti.

9 Alarni ligamenti (lat. Ligamenta alaria) su kratki jaki ligamenti koji povezuju medijalnu stranu okcipitalnih kondila sa drugim cervikalnim pršljenom, sa biomehaničkom ulogom ograničavanja rotacije glave.

10 Dizestezije su dermatomske distribucije. Tako da kod najčešće cervikalne radikulopatije C7 parestezije su u srednjem prstu a bol u ramenu i lopatici.

11 Kod monoradikualrnih lezija zbog polisegmentne inervacije teže je ustanoviti gubitak osećaja za dodir

Tabela 49.7. Diferencijalna dijagnoza kompresivnih neuropatija ruke i radikulopatije

Koren	Neuropatija	Preklapanje	Razlika u odnosu na koren
C5	Uklještenje n.suprascapularisa	Bol u ramenu slabost abdukcije	Bolna osetljivost ureza u fossi supraspinati, ostali mišići očuvani
C6 i C7	Sindrom karpalnog tunela	Bol i parestezije u prstima šake	Noćna dizestezija, pozitivan Tinnel i Phalen znak, hipoestezija od I-III prsta, slabost tenara i prva 2 lumbrikalna mišića
C7	Kompresija post.interosealnog nerva[5]	Slabost ekstenzije palca i kažiprsta u MCF zglobu	Nema senzorne smetnje i ostali mišići su očuvani
C8	Kompresija anteriornog interosealnog nerva	Slabost fleksije palca u IF i kažiprsta u DIF zgl.	Nema senzorne smetnje i ostali mišići su očuvani
C8	Kompresija ulnarnog nerva u laktu	Senzitivne smetnje med. strane podlakta, slabost fleksije šake	Nema smetnji prokismalno od lakta, pozitivan Tinnel znak

lom u ramenu je kompleksan, posebno kada prateća radikulopatija izazove slabost u mišićima pokretačima ramena, te oni postanu osetljiviji na uobičajene pritiske sa pojavom tendinitisa. Diferencijalna dijagnoza prema kompresivnim neuropatijama kod cervikalnog radikularnog bola moguća je na osnovu lokalizacije bola, a kod prisustva radikulopatije i na osnovu distribucije slabosti i senzornih poremećaja, kao i na osnovu provokativnih testova i Tinnel znaka. Otežavajuća okolnost je što se kod kompresivnih neuropatija bol i parestezije mogu širiti proksimalno (somatski odraženi bol), ali provokacija tegoba nikada nije izazvana pokretima u vratu, sem kod postojanja tzv. dvostruke kompresije ("*double crash*").[12]

Kod pacijenata sa cervikalnom radikulopatijom tegobe se redukuju kod 60-70% redukuju unutar 3 meseca, a u 30% slučajeva bol je rekurentan tokom narednih 15 godina. Bolju prognozu imaju pacijenti koji su uključeni u konzervativni tretman (15).

Kontrolni pregled se obavlja nakon 4-6 nedelja kod nespecifičnog bola, a nakon 6-8 nedelja kod radikularnog bola u odnosu na inicijalni pregled, kada se procenjuju efekti tretmana, a posebnu pažnju treba da pobude pacijenti kod kojih **nije nastupilo poboljšanje** što zahteva:

- ponovnu primenu dijagnostičkog algoritma,
- procenu adherencije pacijenata predloženoj terapiji i savetima i
- ponovno razmatranje terapijskih opcija: nastavak FMR ili MDR do 12 nedelja, primenu interventnih i hirurških metoda.

Hronični bol u vratu

Hronični bol u vratu može biti po mehanizmu ponavljani nocioceptivni, mešoviti, neuropatski i/ili bol usled centralne senzitizacije. Oba tipa bola nespecifični i radikularni bol mogu da predju u hroničnu formu. Prediktori perzistentnog bola su starije doba, koegzistentni bol u ledjima, trzajna povreda vrata, iradirajući bol, prethodne epizode bola u vratu, slabost vratnih mišića, slabost inhibitornih mehanizama i depresija. Hronični bol je povezan sa smanjenjem funkcionalne sposobnosti i narušavanjem kvaliteta života u 50% pacijenata.

Terapija

Različita etiologija, multifaktorijalna patofiziološka evolucija mehanizama cervikalnog bola i različite kliničke manifestacije zahtevaju pažljivu dijagnozu i razmatranje multimodalnih terapijskih opcija. Terapijske opcije se dele na konzervativni, interventni i hirurški pristup.

Konzervativni tretman

Konzervativni tretman sastoji se iz edukacije, primene lekova, metoda fizikalne terapije i rehabilitacije, kao i primene komplementarnih metoda lečenja i kognitivno-bihejvioralne terapije. Cilj tretmana je redukcija bola, pridruženih smetnji i optimalizacija funkcionalnosti pacijenta.

Edukacija podrazumeva informisanje pacijenta o bolesti, toku, prognozi, potrebom za ponovnom procenom i dijagnostičkim pregledima i mogućnostima terapije. Posebno je važna edukacija pacijenta u akutnoj fazi o modifikaciji aktivnosti pre svega iz-

12 Opisane kod istovremene radikulopatije i karpal tunela, mehanizam je poremećaj protoka aksoplazme koja čini nerve osetljivijim na pritiske bilo gde distalno.

Tabela 49.7. Metode konzervativnog tretmana

Tretman	Akutni NBV	Hronični NBV	Radikularni bol
Modifikacija aktivnosti	V		V
Meki okovratnik	V		V
Medikamenti	V	V	V
Vežbe	V	V	V
Trakcija			V
TENS		V	
Laser	V	V	
EMP		V	
Akupunktura	V	V	V*
Mobilizacija		V	

*ako ne reaguje na druge tretmane

begavanjem ekstremnih pokreta fleksije i ekstenzije u vratu, i apostrofiranje nastojanja **da se vrate aktivnostima što je pre moguće**. Aktivnosti treba da se obavljaju u blago savijenom ili neutralnom položaju glave, bez podizanja ruku iznad nivoa ramena uz izbegavanje nošenje tereta. Posebno im treba skrenuti pažnju da ugao u laktu i kolenu treba da bude 90 stepeni, a ekran u visini očiju pri radu na računaru, uz ograničenje vremena provedenog u sedećem položaju (16).

Lekovi koji se preporučuju su analgetici i antiinflamatorni medikamenti, acetaminofen ili nesteroidni antiinflamatorni lekovi, a u slučaju spazma i miorelaksanti. U težim slučajevima[13] se pristupa kratkotrajnoj primeni kortikosteroida i opijatnih analgetika (17). Kod postojanja neuropatske komponente primenjuju se pregabalin i gabapentin bez jasnh dokaza o njihovoj efikasnosti.

Metode FMR i komplementarne metode u terapiji bola u vratu uzrokovanog degenerativnim promenama u vratnom delu kičmenog stuba obuhvataju aktivaciju pacijenta, nakon kratkotrajnog mirovanja (3-4 dana) sa primenom meke kragne[14], i uključivanja programa vežbi i primenu fizikalnih agensa. Primenjuju se sa srednjim i nižim stepenom preporuke vežbe[15], trakcija, fizikalni agensi (laser, TENS, elektromagnetna terapija, superficijalna toplota). Od komplementarnih metoda primenjuje se akupunktura i mobilizacione tehnike.[16] Vodiči nisu saglasni oko preporuka u pogledu tipa vežbi i fizikalnih agenasa, uglavnom zbog različitih kriterijuma dokaza o efikasnosti i načelno nedovoljnog broja studija efikasnosti ovih metoda. Sve nabrojane metode su od dokazane koristi kod pacijenata sa nespecifičnim bolom u odnosu na placebo i grupu pacijenat bez tretmana, ali ne i kod cervikalnog radikularnog bola, iako se empirijski primenjuju (tabela 49.8). Nije prikazana medjusobna prednost ovih metoda, pa se u kliničkoj praksi biraju prema raspoloživosti i preferenciji pacijenta (17).

Kognitivno bihejvioralna terapija primenjuje se kod perzistentnog bola, posebno kod prisustva pozitivnih psihosocijalnih faktora.

Interventne i hirurške metode

Transforaminalne injekcije kortikosteroida pokazale su povoljne kratkotrajne efekte na radikularni bol. Perkutana radiofrekventna neurotomija pokazala je kratkotrajne efekte kod bola usled afekcije apofiznih zglobova, kao i kod trzajne povrede vrata.

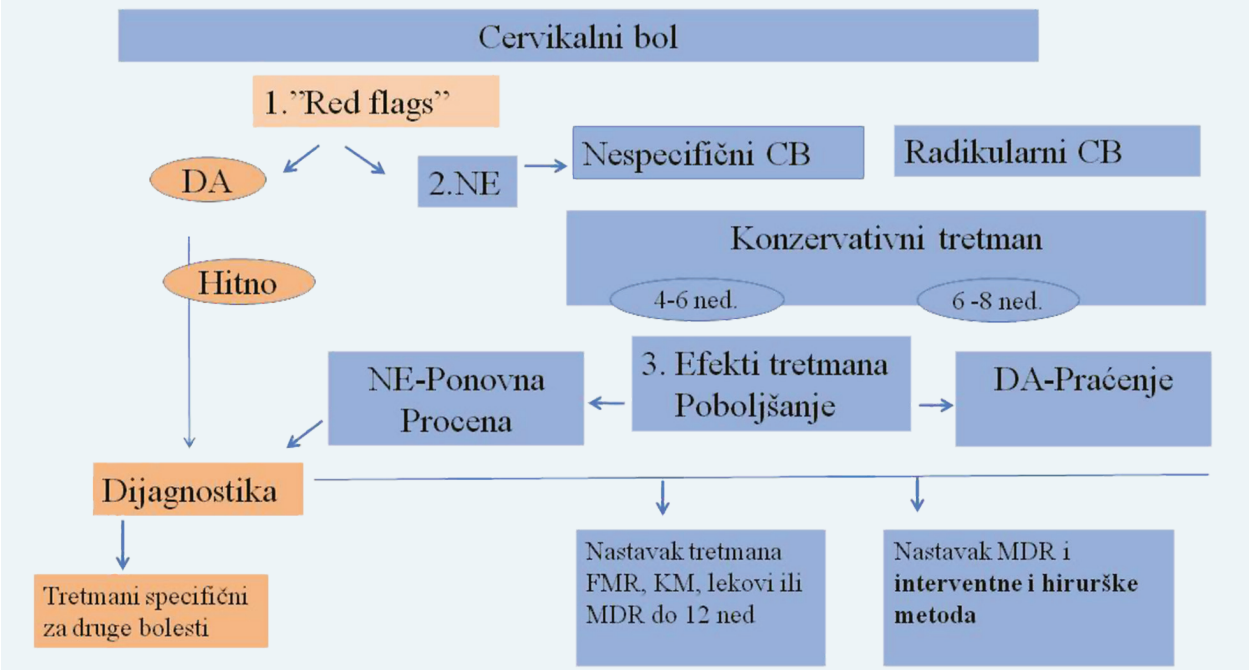
Indikacije za hirurško lečenje u slučaju bola u vratu su mijelopatija, intenzivan bol koji se ne smanjuje nakon adekvatne terapije, progresivna slabost u inervacionom području oštećenog korena nerva. Primenjuju se anteriorna discektomija sa fuzijom (engl. *Anterior cervical discectomy and fusion-ACDF*), zamena arteficijalnim diskom ili cervikalna disk artroplastika (engl. *Cervical disc arthro-*

13 Veći intenzitet bola (preko 7 po VAS skali)

14 Uloga meke kragne je da podrži bezbolan položaj, primenjuje se intermitentno po sat vremena do ukupno 3-4h h tokom dana, 1-2 nedelje.

15 Vežbe se primenjuje po odredjenim principima, prvo se restituiše obim pokreta, zatim vežbe jačanja i na kraju posturalne vežbe. Progesija vežbi se odvija tokom 3-6 nedelja kod NBV, a kod radikularnog bola od 3 do 12 nedelja.

16 Trakcija je indikovana u radikularnom bolu uz inicijalnu procenu podnošljivosti, a mobilizacione tehnike u oblicima bez radikularnog bola u akutnim i subakutnm fazama.



Slika 49.4. Algoritam procene i terapije kod akutnog i subakutnog cervikalnog bola

Legenda: FMR –fizikalna medicina i rehabilitacija, MDR-multidisciplinarna rehabilitacija

plasty-CDA) i posteriorna laminoformainotomija u zavisnosti od lokalizacije i ekstenzije degenerativnih promena. Kratkotrajne prednosti hiruške intervencije su evidentne u smislu redukcije bola i pridruženih smetnji, ali nema dovoljno podataka o dugotrajnim efektima (18).

Literatura

1. Radhakrishnan K, Litchy WJ, O'Fallon WM, Kurland LT. Epidemiology of cervical radiculopathy: a population-based study from Rochester, Minnesota, 1976 through 1990. Brain. 1994;117:325-335.
2. Fejer R, Kyvik KO, Hartvigsen J. The prevalence of neck pain in the world population: a systematic critical review of the literature. Eur Spine J. 2006;15(6):834-848.
3. Valentin GH, Pilegaard MS, Vaegter HB, Rosendal M, Ørtenblad L, Væggemose U,Christensen R. Prognostic factors for disability and sick leave in patients with subacute non-malignant pain: a systematic review of cohort studies. BMJ Open.2016; 6;6(1):e007616.
4. US Burden of Disease Collaborators. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. JAMA. 2013;310(6):591-608.
5. Kuijper B, Tans JT, Schimsheimer RJ, vn der Kallen BF, Nollet F, de Veisser M. Degenerative cervical radiculopathy: diagnosis and conservative treatment. A review. Europ J Neurol 2009; 16:15-20.
6. Cohen SP. Epidemiology, diagnosis and treatment of neck pain, Mayo Clin Proc 2015; 90:284-99.
7. Valentin GH, Pilegaard MS, Vaegter HB, Rosendal M, Ortenblad L, Væggemose U, et all. Prognostic factors for disability and sick leave in patients with subacute non-malignant pain: a systematic review of cohort studies. BMJ Open.2016; 6;6(1):e007616.
8. Wilkens P, ScheelI B, Grundnes O, Hellum C, Storheim K. Prognostic factors of prolonged disability in patients with chronic low back pain and lumbar degeneration in primary care: a cohort study. Spine; 2013;38:65–74.
9. Guzman J, Hurwitz EL, Carroll LJ, Haldeman S, Côté P, Carragee EJ, Results of the bone and joint decade 2000-2010 task force on neck pain and its associated disorders. Spine 2008; 33(Suppl):S14-S23.
10. Thoomes EJ, van Geest S, van der Windt DA, Falla D, Verhagen AP, Koes BW, et all. Value of physical tests in diagnosing cervical radiculopathy: a systematic review. Spine J. 2018; 18(1):179-189.
11. Matsumoto M, Fujimura Y, Suzuki N, Nyshi Y, Nakamura M, Yabe Y, et al. MRI of cervical intervertebral discs in asymptomatic subjects. J Bone Joint Surg Br. 1998;80:19-24.
12. Casey, E. Natural history of radiculopathy. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2011;22:1–5.
13. Dubuisson A, Lenelle J, Stevenaert A. Soft cervical disc herniation: a retrospective study of 100 cases. Acta Neurochir (Wien). 1993;125(1-4):115-9.
14. Bogduk N. The anatomy and pathophysiology of neck pain. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2011; 22(3):367-82.
15. Vasseljen O, Woodhouse A, Bjørngaard JH, Leivseth L. Natural course of acute neck and low back pain in the general population: the HUNT study. Pain. 2013;154:1237-1244.
16. Hurwitz EL, Carragee EJ, van der Velde G, Carroll LJ, Nordin M, Guzman J,et al. Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders.Treatment of neck pain: noninvasive interventions: results of the Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. Spine 2008; 15:33 (4 Suppl):S123-52.
17. Gross A, Forget M, St George K, Graham N, Perry L, Burnie SJ et al. Patient education for neck pain. Cochrane Database Syst Rev 2012;3, CD005106.
18. Carragee EJ, Hurwitz EL, Cheng I, Carroll LJ, Nordin M, Guzman J, et all. Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. Treatment of neck pain: injections and surgical interventions: results of the Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. Spine (Phila Pa 1976). 2008 ;33(4 Suppl):S153-69.

50. POGLAVLJE

BOL U RAMENU

Sonja Čejović, Vladan Stevanović

Bol u ramenu ili sindrom bolnog ramena je veoma često stanje multifaktorijalne etiologije čija zastupljenost je odmah iza bola u leđima
Bolnost koja traje duže od šest meseci tretira se kao hronično stanje bez obzira da li je pacijent predhodno već lečen.
Oboljenja rotatorne manžetne, adhezivni kapsulitis, nestabilnost i ostoartroza (OA) glenohumoralnog zgloba su najčešća uzročna stanja bolnog ramena. Kompleksne su etiologije i dijagnoza se postavlja na osnovu anamneze, kliničkog pregleda i radiografija, a u nejasnim slučajevima u dopunskoj dijagnostici koristi se ultrazvuk, magnetna rezonanca (sa ili bez kontrasta) i kompjuterizovana tomografija
Lečenje sindroma bolnog ramena je često dugo i neizvesnog ishoda, a obuhvata neoperativne i operativne metode.

Bolno rame ili sindrom bolnog ramena je veoma često stanje multifaktorijalne etiologije (1), čija je zastupljenost 6% svih koštanomišićnih tegoba (5), odmah iza bola u leđima (17,18), sa godišnjom incidencom od 15 novih epizoda na 1000 pacijenata u primarnoj zdravstvenoj zaštiti(5). Procenjuje se da 20% ukupne populacije u nekom periodu tokom života pati zbog sindroma bolnog ramena (17). U SAD bol u ramenu je na trećem mestu muskuloskeletne patologije, iza bola u donjem delu leđa i vratnoj kičmi; procenjena godišnja incidence je 10/1000, sa maksimalnim indeksom od 25/1000 u uzrastu 42 – 46 godina. Iako se smatra benignom bolešću 61% pacijenata još ima simptome nakon 18 meseci optimalnog konzervativnog lečenja. Muško:ženski odnos je 1:1, češće se javlja nakon 40 godine, a prosečan početak je sa 55 godina. (39) Takva učestalost praćena je velikim društvenim troškovima i radnom nesposobnošću pacijenta.

Pojava bola je vezana za određenu vrstu zanimanja ili sportske aktivnosti, kada je rameni pojas izložen naporu, kao i u slučajevima fizičke aktivnosti sa rukama iznad glave, npr. dizači tegova, teniseri, plivači, bezbol igrači (62,85), i rad sa ručnim alatom, lepljenje tapeta, slikari, konstruktori ponavljanje iste radnje, i gubitkom kontrole pokreta. (3,5,85) U 90% slučajeva epizode bolnog ramena bol je vanzglobne prirode. (4)

Bolno rame se javlja kao posledica burzitisa, tendinitisa, rascepa rotatorne manžetne (parcijalne ili kompletne), adhezivnog kapsulitisa ("frozen shoulder", smrznutoa rame), sindroma uklještenja / impindžmenta, avaskularne nekroze, osteoartroze glenohumeralnog zgloba (OA), drugih oblika degenerativnog oboljenja zgloba i trauma, u obliku kombinovanih ili samostalanih entiteta (slika 50.1). Oboljenja rotatorne manžetne (10%), adhezivni kapsulitis (6%) i OA glenohumoralnog zgloba (2-5%) su najčešća od svih stanja bolnog ramena. Kompleksne su etiologije a dijagnoza se postavlja na osnovu anamneze, fizikalnog pregleda i radiografija, a u nejasnim slučajevima u dopunskoj dijagnostici koristi se ultrazvučni pregled, magnetna rezonanca i kompjuterizovana tomografija. (1,5,16) Mogu se podeliti u šest dijagnostičkih kategorija (slika 50.2).

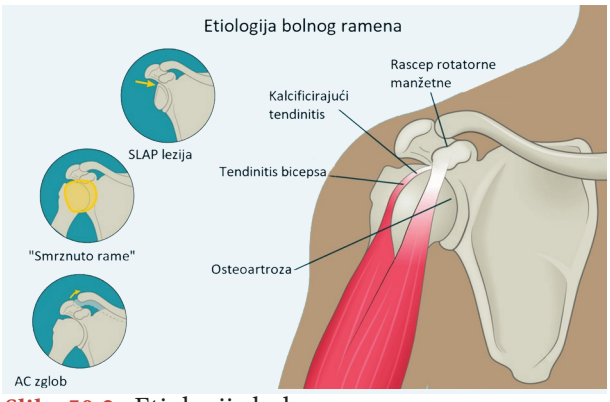
1. Syndroma armillae rotatoriae (sindrom rotatorne manžetne) podrazumeva zapaljenje i kalcifirajuće zapaljenje, kompletan i parcijalni rascep, i druga oboljenja tetiva mišića rotatorne manžetne; (M 75)
2. Capsulitis adhaesiva (adhezivni kapsulitis ramena); (M 75.0)

Slika 50.1. Aindrom bolnog ramena: uzroci i klinički testovi (Ilustracija uz dozvolu AAFP)

3. Osteoartroza art. glenohumeralis (osteoartroza ramenog zgloba); (M 19.0)
4. Nestabilnost glenohumeralnog zgloba; (M 25.2)
5. Patologija akromioklavikularnog zgloba; (M 25.3)
6. Drugi oblici hroničnog bola u predelu ramena, uključujući i retka patološka stanja koja su patofiziološki vezana za rame ili ne. (5) (M 25)

Drugi autori smatraju da se potencijalni uzroci bolnog ramena mogu podeliti u jedanaest entiteta:

1. Bursitis humeri (Zapaljenje serozne kese ramenog zgloba) i Rotator Cuff tendinitis (Zapaljenje tetiva rotatorne manžetne) – najčešća dijagnoza bolnog ramena.
2. Ruptura tetiva rotatorne manžetne – može biti parcijalna i totalna; nastaje kada se tetiva rotatorne manžetne odvoji od kosti. Hirurgija je nekada neophodna u tretmanu ovog stanja.
3. Capsulitis humeroscapularis adhaesiva (Zapaljenje kapsule glenohumeralnog zgloba) ili "Smrznuto rame" - stanje koje često dovodi do ukočenog zgloba ramena.
4. Tendinitis humeroscapularis calcificata (Kalcifikacijsko zapaljenje tetiva ramenjače) -depozit kalcijuma u tetivi, najčešće u tetivi rotatorne manžetne. Tretman zavisi od težine i intenziteta simptoma.
5. Instabilitas articuli glenohumeralis (Nestabilnost glenohumeralnog zgloba) - stanje "labavog" zgloba, nastalo nakon traume ili se postepeno razvija u sklopu sindroma hiperelasticiteta.
6. Luxatio art. glenohumeralis (Iščašenje glenohumeralnog zgloba) - može biti prednja i zadnja, odnosno u više ravni; stanje kada je glava humerusa dislocirana iz zglobne površine skapule.
7. Separacija akromioklavikularnog zgloba - razdvajanja akromioklavikularnog zgloba kao posledica povrede, razlikuje se od iščašenja.
8. Lezija labruma – može biti parcijalna i totalna; podrazumeva nekoliko različitih stanja pocepanog labruma i tretman zavisi od specifičnosti traume.
9. Lezija SLAP (Lezija gornjeg labruma) - *SLAP (superior labrum anterior to posterior)* lezija je jedna vrsta labralnog rascep ana mestu ishodišta duge glave bicepsa na glenoidnoj kvrgi. Najčešće nastaju kao posledica povrede prilikom pada na ispružene ruke.
10. Arthritis (artroza) glenohumeralis (Osteoartritis ramenog zgloba)- ređe se javlja od artritisa kolena i kuka, kod teških oblika može se uraditi hirurška zamena zgloba (ugradnja veštačke proteze zgloba).



Slika 50.2. Etiologija bolnog ramena

11. Ruptura tendinis m. biceps (Ruptura tetive bicepsa) - proksimalna rupture tetive mišića bicepsa u blizini zgloba. (2)

KLINIČKA DIJAGNOSTIKA

Istorija bolesti

Za istoriju bolesti u anamnezi od značaja je starosna dob, pol, glavne tegobe, ostala pridružena patološka stanja (dijabetes često prati "smrznuto rame", kod reumatoidnog artritisa). Anamnestički podaci koji su još od patofiziološkog značaja za sindrom bolnog ramena su: koja je dominantna ruka, zanimanje, fizičke i sportske aktivnosti, potencijalni uzrok, stepen nesposobnosti, učestalost i dužina trajanja tegoba (prethodni periodi bola i zapaljenja mogu da govore u prilog kalcifirajućeg tendinitisa), predhodne hirurške intervencije naročito gornjeg ekstremiteta, porodična anamneza itd. Glavne tegobe mogu biti bol, slabost, ukočenost i nestabilnost ramena. Isto tako je u anamnezi značajno kada su tegobe počele, koji je provocirajući faktor, njihov intenzitet, povreda i njen mehanizam, bol u miru i/ili noćni, akutne ili hronične tegobe, itd. U diferencijalnoj dijagnozi treba obratiti pažnju na stanja koja nemaju u osnovi patologiju ramena ali daju slične tegobe, a to su: cervikalni bol, neurološkog porekla: cervikalna radikulopatija, pleksus brahijalis i periferni nervi, kao i oboljenja vezana za grudni koš: srce, pluća, herpes zoster itd. (58,62)

U revijalnom radu iz 2008. godine sumirani su faktori i stanja koja su pridružena različitim patološkim oblicima bolnog ramena, i prikazani u tabeli 50.1. (5, 6-12)

Lokalizacija i karakteristike bola

Lokalizacija bola značajno može doprineti dijagnostici. Bol u prednjem-gornjem delu ramneog pojasa ide u prilog oboljenja akromiklavikularnog zgloba, a u predelu deltoidnog mišića obično je povezan sa patologijom rotatorne manžetne. Bol u

Tabela 50.1. Pridružena stanja i faktori u sindromu bolnog ramena (preuzeto iz 5; 6-12)

ISTORIJA BOLESTI	PRIDRUŽENA STANJA
Starosna dob(6,7,8)	*< 40god. nestabilnost, tendinopatija rotatorne manžetne*
	>40god. rascep rotatorne manžetne, adhezivni kapsulitis, OA glenohumeralnog zgloba
Dijabetes i oboljenja štitne žlezde (9,10)	*Capsulitis adhaesiva /smrznuto rame*
Prethodna trauma (11)	*< 40god. dislokacija/subluksacija ramenog zgloba*
	>40god. rascep rotatorne manžetne
Smanjena pokretljivost	*Capsulitis adhaesiva, OA*
Noćni bol (11)	*Poremećaj rotatorne manžetne, Capsulitis adhaesiva*
Ukočenost, peckanje, bol koji se prostire pored lakta	*Cervikalna etiologija*
Lokalizacija bola	*Bol u prednjem-gornjem delu ramena javlja se u patologiji akromioklavikularnog zgloba*
	Difuzni bol u regiji m.deltoideus-a vezan je za oboljenja rotatorne manžetne, Capsulitis adhaesiva, OA
Bol pri aktivnostima ruku iznad glave (11)	*Oboljenja rotatorne manžetne*
Sportske aktivnosti (12)	*Nestabilnost ramena u sportovima gde se ponavlja pokret ruku iznad glave (bezbol, tenis, rukomet, odbojka) i sportovi bliskog kontakta (fudbal, hokej)*
	Patologija akromioklavikularnog zgloba u sportu dizanja tegova
Slabost	*Oboljenja rotatorne manžetne, OA a.glenohumeralis*

vratu i cervikalni radikulopatski sindrom mogu imitirati bolno rame ali vrlo često se projektuje do lakta ili šake što je diferencijalno dijagnostički značajno, a hronično bolno rame uglavnom projektuje bol ka vratu usled spazma trapezoidnog mišića. Tup, noćni bol je najčešće simptom rascepa rotatorne manžetne, prisustva kalcifikata u tetivi supraspinatusa ili težeg oblika OA glenohumeratnog zgloba.

Prethodna terapija može da ublaži ili da pojača bol koji je važan znak u dijagnostici. Noćni bol pri spavanju na strani bolnog ramena može ukazati na predhodnu trauma ili oštećenje rotatorne manžetne. Izraziti bol pri aktivnostima sa podignutim rukama uglavnom se javlja kod tendinopatije i oboljenja rotatorne manžetne. Rana i kasna postoperativna komplikacija ramena može se javiti u obliku adhezivnog kapsulitis i OA.

Autoimune bolesti i inflamatorni artritis može zahvatiti glenohumeralni zglob, a dijabetes i oboljenje štitne žlezde mogu biti udruženi sa adhezivnim kapsulitisom. (5)

Stanje slično sindromu bolnog ramena koje se javlja kao komplikacija nakon lateralne disekcije vrata, najčešće jatrogenog uzroka usled povrede akcesornog nerva kičme. Manifestuje se bolom i smanjenom pokretljivošću gornjeg ekstremiteta i vratnog dela kičme. Ranom rehabilitacijom i kompleksnim pristupom može doći do poboljšanja. (35)

Klinički pregled / dijagnostika

Osnovni pregled obuhvata anamnezu, fizikalni pregled i rentgenski snimak (tabela 50.2).

Laboratorijske analize dopunjuju osnovni pregled a dijagnostička artroskopija se može preporučiti u pojedinim nejasnim slučajevima. (62)

Preporučen redosled pregleda je: inspekcija, palpacija, provera obima pokreta, senzitivnost, vaskularizacija, provocirajući i testovi snage.

Od imidžing dijagnostike primenjuje se: inicijalni - rentgenski snimak i rentgenski testovi, unapređeni - ultrazvučni pregled, magnetna rezonanca i kompijuterizovana tomografija sa specijalnim radiografskim testovima. (53, 62)

Syndroma armillae rotatoriae (Patologija rotatorne manžetne)

Prvo opis rascepa rotatorne manžetne je objavljen 1834. god od strane engleskog anatomiste J.G. Smith. Od tada stekla su se mnoga saznanja o epidemiologiji, učestalosti, simptomatologiji i lečenju različitih oštećenja rotatorne manžetne. Oboljenja rotatorne manžetne započinju kao zapaljenske promene na subakromijalnoj burzi i tetivama manžetne a u daljem razvoju patološkog procesa može doći do rupture ili rascepa tetiva. (62,63) U oboljenja rotatorne manžetne ubrajaju se parcijalni ili kompletni

Tabela 50.2. Specifičnosti kliničkog pregleda zgloba ramena

Klinički pregled		Patološko stanje
Inspekcija	Atrofija supra/infraspinatusa	Hronični rascep rotatorne manžetne
Palpacija	Osetljivost AC zgloba	Hronična dislokacija ili artroza AC zgloba
Obim pokreta	Ograničenost pokreta	Patologija rotatorne manžetne
Testovi	Hawkins' impingement	Sindrom uklještenja (impindžment) / oštećenje rotatorne manžetne
	Drop-arm	Masivna lezija rotatorne manžetne
	Empty-can supraspinatus	Rotatorna manžetna / supraspinatus
	Lift-off subscapularis	Rotatorna manžetna / subscapularis
	External rotation/infraspinatus strength	Rotatorna manžetna / infraspinatus
	Cross-body adduction	Patologija AC zgloba
	Apprehension	Glenohumeralna nestabilnost
	Relocation	Glenohumeralna nestabilnost

rascep, tendinitis ili tendinoza, i kalcifirajući tendinitis. Tipično je da su pacijenti stariji od 40 godina; manifestuje se bolom koji se može projektovati do lakta ili ka mestu pripoja m. deltoideus, često je prisutan noću, i onemogućava položaj na bolnoj strani. Drugi simptomi su: prisutna slabost, gubitak funkcije, bol pri pokretima, i pozitivan impindžment znak. U početku pasivna pokretljivost je moguća ali je limitirana bolom, kasnije se može razviti sindrom smrznutog ramena. Najveći broj pacijenata postojeće tegobe ne može da veže za neku traumu. Primarno se javlja kod osoba koje obavljaju aktivnosti podignutim rukama iznad glave.(15,62,67) Najčešće zahvata ***m. supraspinatus*** i to njegov pripoj na velikom tuberozitasu humerusa. (64) Rentgenski nalaz je obično normalan ali može biti pozitivan i od pomoći u postavljanju definitivne dijagnoze u slučajevima kalcifirajućeg tendinitisa, osteofita akromiona, ciste glave humerusa ili gornje migracije glave humerusa (tzv. rotatorna artropatija). (5,13,14,15) Često sa starenjem na tetivama rotatorne manžetne može doći do oštećenja i rascepa a da osobe nemaju simptoma. (52) Bol vezan za rotatornu manžetnu posledica je tendinitisa, burzitisa ili impindžmenta.

Tendinitis humeroscapularis calcificata (Kalcifikacijsko zapaljenje tetiva ramenjače)

Obično se javlja u petoj ili šestoj deceniji kao depozit kalcijuma u tetivi rotatorne manžetne i/ili burzi. (66) Uzrok nije dovoljno jasan ali veruje se da nastaje kao posledica lokalnih avaskularnih promena, ali i snažnih ili ponavljanih trauma. U osnovi je degeneracija kolagena u kojoj se deponuju soli kalcijuma, i koje je često mesto nekroze i zapaljenja. Javlja se u dva oblika: akutni i hronični. Akutni karakteriše intenzivan bol koji se pruža duž ruke, ruku obično pacijent drži priljubljenu uz telo i izbegava minimalni pokret. Hronični oblik karakteriše slabiji bol, koji ima dugu istoriju i može preći u tzv. smrznuto rame. Jednako je zastupljen u oba pola. Dijagnoza se može potvrditi radiografski. (62)

Oboljenja tetive m. Biceps

Duga glave bicepsa pripaja se delom za gornji deo labruma i zajedno učestvuju u stabilizaciji glenohumeralnog zgloba, a istovremeno je i depresor glave humerusa. Vrlo retko se javlja samostalno, uglavnom u sklopu impindžmenta odnosno sindroma uklještenja, i oboljenja rotatorne manžetne. (64,65) Patološka stanja koja su vezana za tetive bicepsa su tendinitis, subluksacija i dislokacija, parcijalna i totalna ruptura, i oštećenja u sklopu lezije SLAP-a. (62)

Capsulitis adhaesiva (Zapaljenje kapsule glenohumeralnog zgloba, "Smrznuto rame")

Adhesivni kapsulitis je oblik bolnog ramena u čijoj simptomatologiji dominira slaba pasivna i aktivna pokretljivost u zglobu. Patološke promene u osnovi su zapaljenje kapsule koja prelazi u fibrozu i nastaje kontrakture kapsuloligamentarnih struktura mada početni okidač promena još uvek nije poznat. Bol i ukočenost zgloba postepeno nastaju, bol se pojačava povećanjem obima pokreta a krajnji rezultat je gubitak pokretljivosti u svim ravnima. Može biti primarni ili idiopatski, često praćen dijabetesom, imunološkim ili oboljenjem štitne žlezde kao komorbitet, i sekundarni, poznatog uzroka (npr. usled oboljenja rotatorne manžetne, nakon trauma ili hirurškog lečenja). Radiografski je tipično da je nalaz normalan. (5,13,14,15,62,67) Manja bolnost može biti prisutna 2-3godine a zatim naglo dođe do pogoršanja simptoma. (52)

Bursistis regionis humeroscapularis

Burza je mala vezivna kesica ispunjena tečnošću koja se nalazi u zglobnom prostoru. Smeštena je između dela koske i mišića i/ili tetiva koji naležu na kost, i sprečava tarenje mekog tkiva. U ramenom zglobu u subakromijalnom prostoru, ispod akromiona a iznad tetiva rotatorne manžetne nalazi se jedna takva burza, koja se tare pri svakom pokretu ramena. Preterana aktivnost u ramenom zglobu može dovesti do zapaljenja burze tzv. bursistis subacromialis i često je udruženo sa oštećenjem rotatorne manžetne. (85)

Impindžment

Pri podizanju ruke do nivoa ramena sužava se prostor između akromiona i tetiva rotatorne manžetne, i može doći do njihovog većeg trenja ("impinge"). Suženje tog prostora iz nekog razloga i posledično povećanje trenja anatomskih struktura koje ga ispunjavaju, može dovesti do zapaljenjskih promena, bola pa čak i većeg oštećenja i poznat je pod imenom impindžment. (85)

LEČENJE BOLNOG RAMENA

Lečenje sindroma bolnog ramena je često dugo i neizvesnog ishoda (tabela 50.3). Prvi koraci u neoperativnom lečenju su mirovanje, fizikalna terapija (16) Medicinski tretman zavisi od godina starosti, simptomatologije i poremećaja motorne funkcije.(67)

Primena nekog medicinskog tretmana zavisi od uzroka i simptoma:

1. Mirovanje
2. Terapija ledom i primena toplote
3. Istezanje
4. Fizikalna terapija
5. Anti-inflamatorni lekovi (NSAIDs)
6. Injekcije kortikosteroidnih lekova. (2)

Svaki modalitet bolnog ramena zahteva različitu terapiju i zato prema pacijentima treba imati individualni pristup, a buduće strogo kontrolisane komparativne studije mogle bi doprineti formiranju stavova koji vid lečenja najviše odgovara različitim modalitetima. (2,16)

Lečenje multifaktorijalnih oboljenja je kompleksno i zato je preporučljivo da za tretman takvih stanja, npr. oboljenja rotatorne manžetne, adhezivnog kapsulitisa i OA ramenog zgloba, postoje preporučeni algoritmi postupaka (21). Kohortna studija pokazala je koji način neoperativnog lečenja je dao najbolje rezultate kod najčešćih oblika bolnog ramena. (17,19)

Modifikovati i prilagoditi aktivosti

Modifikovati i prilagoditi aktivnosti znači izbegavati pokrete koje pojačavaju bol do poboljšanja

Tabela 50.3. Medicinsko zbrinjavanje hroničnog bolnog ramena

UZROK	INICIJALNO LEČENJE	UZNAPREDOVALO LEČENJE
Akromioklavikularni zglob	*Modifikovati (prilagoditi) aktivnosti; paracetamol ili NSAIDs*	*Kortikosteroid/lokalni anestetik injekcija u akromioklvikularni zglob; hirurgija*
Capsulitis adhaesiva	*Modifikovati (prilagoditi) aktivnosti; fizikalna terapija; paracetamol ili NSAIDs; intraartikularna injekcija kortikosteroida*	*Intraartikularna injekcija kortikosteroida; moguća hirurgija*
Nestabilan a. glenohumeralis	*Modifikovati (prilagoditi) aktivnosti; fizikalna terapija*	*Hirurgija*
OA glenohumeralis	*Modifikovati (prilagoditi) aktivnosti; fizikalna terapija; paracetamol ili NSAIDs; lečenje komorbiditeta*	*Intraartikularna injekcija kortikosteroida; moguća hirurgija*
Oboljenja rotatorne manžetne	*Kod malih lezija rotatorne manžetne: Modifikovati (prilagoditi) aktivnosti; fizikalna terapija; paracetamol ili NSAIDs;*	*Kod većih lezija rotatorne manžetne: injekcija kortikosteroida; moguća hirurgija*
	Kod velikih lezija rotatorne manžetne: može se probati sa nekim vidom gore navedenih lečenja ili direktno preći na hirurgiju	

NSAIDs=nesteroidni antiinflamatorni lekovi
Korišćeni rezultati referenca 17, 20-22

kliničke slike (npr. izbegavati radnje sa podignutim rukama iznad glave u opsegu između 60 i 120 stepeni kod oboljenja rotatorne manžetne, adhezivnog kapsulitisa i OA). (11,17)

Analgetska terapija

U cilju uspešnog izlečenja primena analgetika je imperativ u stanjima bolnog ramena a najčešće se za tu svrhu koriste lekovi iz grupe NSAIDs, kratkodelujući opijati *i* paracetamol. U primeni analgetika treba imati individualni pristup sa posebnim osvrtom da li je reč o akutnom ili hroničnom stanju tj. o kratkoročnoj ili dugoročnoj upotrebi analgetske terapije. (17,20,31) Analgeticima treba postići obezboljavanje ili bar smanjen intenzitet bola u stanju mirovanja, i stvaranje uslova koje omogućavaju sprovođenje vežbi jačanja mišića, snage i povećan obim pokreta. Najčešće se preporučuju analgetici iz grupe nesteroidnih antinflamatornih lekova, čija neželjena dejstva su komplikacije od strane gastrointestinalnog trakta i kardiovaskularnog sistema. (16)

Fizikalna terapija

U okviru fizikalne terapije primenjuje se veliki broj različitih oblika tretmana a njihov izbor zavisi od dijagnoze i stanja pacijenta. Uglavnom je usmerena u dva pravca: smanjiti bol i povećati obim pokreta vežbama i istezanjem. Malo je dokaza da bi se potvrdilo da je dovoljna kao samostalan oblik lečenja kod bolnog ramena.(17, 32)

Injekcije

Ukoliko kod pacijenta sa bolnim ramenom ne dobijemo adekvatan odgovor na inicijalnu terapiju i zadovoljavajuće rezultate lečenja može se razmišljati o primeni injekcije kortikosteroida u kombinaciji sa lokalnim anestetikom. Sadržaj injekcije treba da se aplikuje ka problematičnoj zoni, kao što su subakromijalni prostor, akromioklavikularni ili glenohumeralni zglob. Ne postoji jedinstveno mišljenje o preporuci primene injekcija kod oboljenja rotatorne manžetne. Dve opsežne multicentrične studije nisu dale dovoljno dokaza ni za ni protiv primene, sledeće dve prikazale su rezultate da postoji značajna dobit u primeni subakromijalne injekcije kod oboljenja rotatorne manžetne i drugih oblika bolnog ramena, a naredna studija prikazuje da nema značajnih dobiti. (17, 23-27) Neke individualne studije priznaju da postoji dobit pri primeni subakromijalne injekcije kod oboljenja rotatorne manžetne i bolnog ramena u smislu kratoročnog smanjenja bola i povećane pokretljivosti (17, 26-29), a od strane Akademskog američkog udruženja ortopeda (American Academy of Orthopedic Surgeons, AAOS) je priznata metoda lečenja oštećenja rotatorne manžetne. (22)

Pacijenti sa adhezivnim kapsulitisom imaju koristi od primene injekcije ali intraartikularno; uslovljava umanjenje intenziteta bola i povećanje pokretljivosti, naročito kada se kombinuje sa adekvatnim izborom fizikalne terapije. (17,22,27)

Dosadašnja ispitivanja su potvrdila, manje ili više, da kortikosteroidne injekcije aplikovane lokalno jesu indikovane kod oboljenja rotatorne manžetne i adhezivnog kapsulitisa. Ipak, neophodno je da se nastavi dalje istraživanje na većim ciljnim grupama radi definisanja jasnijih algoritma primene te terapije u smislu indikacija, doza, učestalost, mesto aplikacije injekcija (slika 50.3). (54)

Intraartikularna primena injekcije kortikosteroida nije preporučena od strane AAOS u slučajevima OA glenohumeralisa a jeste kod istog oboljenja akromioklavikularnog zgloba, jer i kratkotrajno smanjenje tegoba doprinosi postavljanju prave dijagnoze. Bolji rezultati lečenja OA mogu se postići injekcijama rastvora hijalurona, koji se, takođe, može uspešno primeniti i u drugim stanjima bolnog ramena. (16,17,20,22)

Primena injekcija lokalnog anestetika pod ultrazvučnom (UZ) kontrolom može razrešiti dilemu oko porekla bola u ramenoj regiji. (34)

Injekcije se mogu dati u lekarskoj ordinaciji bez UZ ili radiološke kontrole ali se mnogo bolja aplikacija leka postiže njihovom upotrebom (slika 50.4). (17,56)

Slika 50.3. Ultrazvučni pregled i vođeno davanje injekcija

Slika 50.4. Evakuacija kalcifikata iz tetive supraspinatusa – "barbotage" tehnika

Slika 50.5. Artroskopski prikaz kalcifikata tetive supraspinatusa

Hirurgija

Najveći broj stanja bolnog ramena se izleči ili zaleči primenom neoperativnih oblika terapije. U slučajevima kada se tegobe nastavljaju a primenjena terapija nije zadovoljavajuće pomogla preporučuje se hirurgija (slika 50.5). Izbor intervencije zavisi od dijagnoze. Hirurgija se može primeniti i kod nejasnih slučajeva sa izraženim tegobama. Mada kod nekih stanja, npr. postoperativnog i posttraumatskog adhezivnog kapsulitisa, rezultati neoperativnog i operativnog lečenja su često razočaravajući. (17,33) Pre odluke za operativno lečenje često je neophodna dodatna dijagnostika: UZ pregled, magnetna rezonanca i artrografska magnetna rezonanca. (53)

Literatura

1. Meislin RJ1, Sperling JW, Stitik TP. Persistent shoulder pain: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. Am J Orthop (Belle Mead NJ). 2005 Dec;34(12 Suppl):5-9.
2. VERYWELL HEALTH (homepage on the internet). Shoulder Pain: Signs,Causes, and Tretment Options. By Jonathan Cluett, MD, a board-certified physician Updated February 25, 2018 https://www.verywell.com/shoulder-pain-2548793
3. Brox JI1. Regional musculoskeletal conditions: shoulder pain. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2003 Feb;17(1):33-56.
4. Perić P1.The painful shoulder--functional anatomy and clinical diagnosis. Reumatizam. 2003;50(2):36-7
5. Burbank KM1, Stevenson JH, Czarnecki GR, Dorfman J. Chronic shoulder pain: part I. Evaluation and diagnosis. Am Fam Physician. 2008 Feb 15;77(4):453-60.
6. Murrell GA, Walton JR. Diagnosis of rotator cuff tears [published correction appears in Lancet. 2001;357(9266):1452]. Lancet. 2001;357(9258):769–770.
7. Neer CS II. Anterior acromioplasty for chronic impingement syndrome in the shoulder: a preliminary report. J Bone Joint Surg Am. 1972;54(1):41–50.
8. Yamaguchi K, Ditsios K, Middleton WD, Hildebolt CF, Galatz LM, Teefey SA. The demographic and morphological features of rotator cuff disease. A comparison of asymptomatic and symptomatic shoulders. J Bone Joint Surg Am. 2006;88(8):1699–1704.
9. Cakir M, Samanci N, Balci N, Balci MK. Musculoskeletal manifestations in patients with thyroid disease. Clin Endocrinol (Oxf). 2003;59(2):162–167.
10. Smith LL, Burnet SP, McNeil JD. Musculoskeletal manifestations of diabetes mellitus. Br J Sports Med. 2003;37(1):30–35.
11. Litaker D, Pioro M, El Bilbeisi H, Brems J. Returning to the bedside:using the history and physical exam to identify rotator cuff tears. J Am Geriatr Soc. 2000;48(12):1633–1637.
12. Cahill BR. Osteolysis of the distal part of the clavicle in male athletes. J Bone Joint Surg Am. 1982;64(7):1053–1058.
13. Self EB. Clinical guidelines for shoulder pain. In: Norris TR, ed. Orthopaedic Knowledge Update: Shoulder and Elbow 2. 2nd ed. Rosemont, Ill.: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2002:443–467.
14. Iannotti JP, Kwon YW. Management of persistent shoulder pain. a treatment algorithm. Am J Orthop. 2005;34(12 suppl):16–23.
15. Stevenson JH, Trojian T. Evaluation of shoulder pain. J Fam Pract. 2002;51(7):605–611.
16. Moskowitz RW, Blaine TA. An overview of treatment options for persistent shoulder pain. Am J Orthop (Belle Mead NJ). 2005 Dec;34(12 Suppl):10-5. Review.
17. Burbank KM, Stevenson JH, Czarnecki GR, Dorfman J. Chronic shoulder pain: part II. Treatment. Am Fam Physician. 2008 Feb 15;77(4):493-7. Review.
18. Steinfeld R, Valente RM, Stuart MJ. A common sense approach to shoulder problems. Mayo Clin Proc. 199974(8):785–794.
19. Green S, Buchbinder R, Glazier R, Forbes A. Systemic review of randomised controlled trials of interventions for painful shoulder: selection criteria, outcome assessment, and efficacy. BMJ. 1998316(7128):354–360.
20. Andrews JR. Diagnosis and treatment of chronic painful shoulder: review of nonsurgical interventions. Arthroscopy. 200521(3):333–347.
21. Iannotti JP, Kwon YW. Management of persistent shoulder pain: a treatment algorithm. Am J Orthop. 2005 34(12 suppl):16–23.
22. Self EB. Clinical guidelines for shoulder pain. In: Norris TR, ed. Orthopaedic Knowledge Update. Shoulder and Elbow 2. 2nd ed. Rosemont, Ill.: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2002:443–467.
23. Koester MC, Dunn WR, Kuhn JE, Spindler KP. The efficacy of subacromial corticosteroid injection in the treatment of rotator cuff disease: a systemic review. J Am Acad Orthop Surg. 200715(1):3–11.
24. Green S, Buchbinder R, Glazier R, Forbes A. Interventions for shoulder pain. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001156.
25. Johansson K, Oberg B, Adolfsson L, Foldevi M. A combination of systematic review and clinicians' beliefs in interventions for subacromial pain. Br J Gen Pract. 200252(475):145–152.
26. Arroll B, Goodyear-Smith F. Corticosteroid injections for painful shoulder: a meta-analysis. Br J Gen Pract. 200555(512):224–228.
27. Buchbinder R, Green S, Youd JM. Corticosteroid injections for shoulder pain. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(1):CD004016.
28. Winters JC, Sobel JS, Groenier KH, Arendzen HJ, Meyboomde Jong B. Comparison of physiotherapy, manipulation, and corticosteroid injection for treating shoulder complaints in general practice: randomised, single blind study. BMJ. 1997314(7090):1320–1325.

29. van der Windt DA, Koes BW, Devillé W, et al. Effectiveness of corticosteroid injections versus physiotherapy for treatment of painful stiff shoulder in primary care: randomised trial. BMJ. 1998317(7168):1292–1296.
30. Carette S, Moffet H, Tardif J, et al. Intraarticular corticosteroids, supervised physiotherapy, or a combination of the two in the treatment of adhesive capsulitis of the shoulder: a placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 200348(3):829–838.
31. Ejnisman B, Andreoli CV, Soares BG, et al. Interventions for tears of the rotator cuff in adults.Cochrane Database Syst Rev. 2004;(1):CD002758.
32. Green S, Buchbinder R, Hetrick S. Physiotherapy interventions for shoulder pain. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(2):CD004258.
33. Tonino PM1, Gerber C, Itoi E, Porcellini G, Sonnabend D, Walch G. Complex shoulder disorders: evaluation and treatment. J Am Acad Orthop Surg. 2009 Mar;17(3):125-36
34. McFarland E1, Bernard J, Dein E, Johnson A. Diagnostic Injections About the Shoulder. J Am Acad Orthop Surg. 2017 Dec;25(12):799-807. doi: 10.5435/JAAOS-D-16-00076.
35. Ronconi G1, Spagnolo AG2, Ferriero G3, Giovannini S1, Amabile E1, Maccauro G4, Ferrara PE1.[Case report: Iatrogenic shoulder pain syndrome following spinal accessory nerve injury during lateral cervical neck dissection for tongue cancer: the role of rehabilitation and ethical-deontological issues]. Ig Sanita Pubbl. 2017 May-Jun;73(3):267-274.
36. T.Kažić. Gotovi lekovi (priručnik za farmakoterapiju). XIII izdanje. Integra, Beograd; 2011.
37. Donnelly AJ, Cunningham FE, Baughman VL. Anesthesiology and critical care drug handbook. 3td edition. American pharmaceutical association (APhA), LEXI-COMP INC Hudson (Cleveland); 2000-2001.
38. Ballantyne J, Fishman SM, Abdi S. The Massachusetts General Hospital Handbook of Pain Management. 2nd edition. Lippincott Williams &Wilkins, Philadelphia; 2002.
39. Dnoom.org. [homepage on the internet]. Zagreb: Društvo nastavnika opće/obiteljske medicine DNOOM; [updated 2010 February 26]. Available from: http://www.dnoom.org/
40. Torres-Lacomba M1,2, Sánchez-Sánchez B3, Prieto-Gómez V4, Pacheco-da-Costa S5, Yuste-Sánchez MJ6, Navarro-Brazález B7, Gutiérrez-Ortega C8. Spanish cultural adaptation and validation of the shoulder pain and disability index, and theoxford shoulder score after breast cancer surgery. Health Qual Life Outcomes. 2015 May 23;13:63. doi: 10.1186/s12955-015-0256-y.
41. Roach KE, Budiman-Mark E, Songsiridej N, Lertratanakul Y. Development of a shoulder pain and disability index. Arthritis Care Res. 1991 Dec;4(4):143-9.
42. Terrz G, Chopp T. Functional anatomy of the shoulder. Journal of Athletic Training 2000; 35(3):248-255
43. Diklić I. Hirurgija ramena. Naučna KMD, Beograd; 2009.
44. Bošković MS. Anatomija čoveka. Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb;1978.
45. Sidles JA, Harryman DT, Matsen FA III. Glenoheumeral and scapulothoraciccontributions to shoulder motion. Orthop Trans. 1991; 15:762.
46. http//www.DNOOM.org//index-15-06-20-15/161-bolno-rame
47. https://www.ole.bris.ac.uk/bbcswebdav/institution/.../subacromial_space.html
48. Najman JM, Levine S. Evaluating the impact of medical care and technologies on the quality of life: a review and critique. Soc Sci Med F. 1981;15:107–115.
49. Torres-Lacomba M, Sánchez-Sánchez B, Prieto-Gómez V, Pacheco-da-Costa S, José Yuste-Sánchez M, Navarro-Brazález B, Gutiérrez-Ortega C. Spanish cultural adaptation and validation of the shoulder pain and disability index, and the oxford shoulder score after breast cancer surgery. Health Qual Life Outcomes. 2015; 13: 63
50. Angst F, Schwyzer HK, Aeschlimann A, Simmen BR, Goldhahn J. Measures of adult shoulder function: Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand Questionnaire (DASH) and its short version (QuickDASH), Shoulder Pain and Disability Index (SPADI), American Shoulder and Elbow Surgeons (ASES) Society standardized shoulder assessment form, Constant (Murley) Score (CS), Simple Shoulder Test (SST), Oxford Shoulder Score (OSS), Shoulder Disability Questionnaire (SDQ), and Western Ontario Shoulder Instability Index (WOSI)Arthritis Care Res (Hoboken) 2011;63(Suppl 11):S174–188.
51. Singh JA, Fitzgerald PM. Botulinum toxin for shoulder pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 9. Art. No.: CD008271. DOI: 10.1002/14651858.CD008271.pub2.
52. Bloom JE, Rischin A, Johnston RV, Buchbinder R. Image-guided versus blind glucocorticoid injection for shoulder pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 8. Art. No.: CD009147. DOI: 10.1002/14651858.CD009147.pub2.
53. Lenza M, Buchbinder R, Takwoingi Y, Johnston RV, Hanchard NCA, Faloppa F. Magnetic resonance imaging, magnetic resonance arthrography and ultrasonography for assessing rotator cuff tears in people with shoulder pain for whom surgery is being considered. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 9. Art. No.: CD009020. DOI: 10.1002/14651858.CD009020.pub2.
54. Buchbinder R, Green S, Youd JM. Corticosteroid injections for shoulder pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 1. Art. No.: CD004016. DOI: 10.1002/14651858.CD004016.
55. Carvalho APV, Vital FMR, Soares BGO. Exercise interventions for shoulder dysfunction in patients treated for head and neck cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 4. Art. No.: CD008693. DOI: 10.1002/14651858.CD008693.pub2.
56. Soh E, Li W, Ong KO, Chen W, Bautista D. Image-guided versus blind corticosteroid injections in adults with shoulder pain: a systematic review. BMC Musculoskeletal Disorders 2011; 12:137.
57. Song A, Higgins LD, Newman J, Jain NB. Glenohumeral corticosteroid injections in adhesive capsulitis: a systematic search and review. PM and R 2014; 6(12): 1143-1156.
58. Laslett M1, Steele M, Hing W, McNair P, Cadogan A. Shoulder pain patients in primary care--part 1: Clinical outcomes over 12 months following standardized diagnostic workup, corticosteroid injections, and community-based care. J Rehabil Med. 2014 Oct;46(9):898-907.
59. Croft P, Pope D, Silman A. The clinical course of shoulder pain: prospective cohort study in primary care. Primary Care Rheumatology Society Shoulder Study Group. BMJ 1996; 313: 601–602.
60. Urwin M, Symmons D, Allison T, Brammah T, Busby H, Roxby M, Simmons A, Williams G. Estimating the burden of musculoskeletal disorders in the community: the comparative prevalence of symptoms at different anatomical sites, and the relation to social deprivation. Ann Rheum Dis 1998; 57: 649–655.
61. van der Windt DA, Koes BW, Boeke AJ, Deville W, de Jong BA, Bouter LM. Shoulder disorders in general practice: prognostic indicators of outcome. Br J Gen Pract 1996; 46: 519–523.

51. POGLAVLJE

BOLNA STANJA ZGLOBA KUKA, NATKOLENICE I KARLIČNOG PRSTENA

Vladan Stevanović

Bol u kuku je relativno često i onesposobljavajuće stanje koje pogađa pacijente svih uzrasta. Diferencijalna dijagnoza bola u kuku je široka i predstavlja dijagnostički izazov. Pacijenti često izražavaju da je bol u kuku lokalizovan na jedan od tri anatomska područja: prednji kuk i prepone, zadnji kuk i sedalna regija, ili lateralni kuk. Bol u prednjem kuku i preponama obično se povezuje sa intraartikularnom patologijom, kao što su osteoartroza i femoroacetabularno uklještenje (FAI). Bol u zadnjem delu kuka je povezan sa sindromom piriformisa, disfunkcijom sakroiijačnog zgloba, lumbalnom radikulopatijom i ređe ishiofemoralnim uklještenjem i vaskularnom klaudikacijom. Lateralni bol se javlja sa većim trohanternim bolnim sindromom. Testovi kliničkog pregleda, iako korisni, nisu visoko osetljivi ili specifični za većinu dijagnoza; međutim, može se koristiti racionalan pristup ispitivanju kuka. Radiografiju treba izvoditi ako se sumnja na akutne frakture, dislokacije ili frakture stresa. Potrebno je izvršiti snimanje magnetnom rezonancom ako rezultati kliničkog pregleda i klasičnog rendgenskog snimka nisu dijagnostički. Magnetna rezonancija je važna za otkrivanje okultnih traumatskih fraktura, fraktura stresa i osteonekroze glave butne kosti. Magnetna rezonantna artrografija i artroskopija je dijagnostički test izbora za labralne lezije.

Biomehanika zgloba kuka

Zglob kuka je klasičan "ball and socket joint" sa simultanim kretanja u sve 3 ravni (do 120 ° fleksije, 20 ° abdukcije i 20 ° spoljne rotacije); dejstvo reaktivne sile na zglob je od 3 do 6 puta telesne mase zbog kontrakcije velikih mišićnih grupa u regiji kuka, a sila je znatno povećana prilikom skakanja ili trčanja (slika 51.1).

Acetabulum (zglobna čašica) je znatno produbljen zahvaljujući fibrokartilaginoznom obodu (labrum) i tako je dodata stabilnost; postero-superiorna površina acetabuluma je i najdeblja kako bi se akomodiralo težinsko opterećenje; vrat butne kosti obrazuje ugao od oko 125° sa dijafizom uz 20° anteverzije. Kapsula zgloba se pruža preko prednje strane vrata, ali sa zadnje strane samo subkapitalno duž intertrohanterne linije; kapsula je ojačana sa tri ligamenata od kojih je najjači iliofemoralni ligament Vaskularizacija je dominantno od medijalne cirkumfleksne grane a. profunda femoris, koja je i najčešće oštećena pri prelomu vrata butne kosti i luksacije.

Slika 51.1. Zglob kuka

Kontuzione povrede mišića kvadricepsa

Povrede su rezultat direktnog udara tokom kontaktnih sportova; ozbiljnija oštećenja nastaju kada je mišić relaksiran i najčešće na mišićnotetivnom spoju m.rectus femorisa.

Kliničkom slikom dominiraju bol, ukočenost, hramanje i progresivno stvaranje otoka sa hematomom; bol se povećava pri ekstenziji kolena i fleksiji kuka protiv otpora.; usled krvarenja u okona meka tkiva, simptomi progrediraju tokom narednih 48 sati.

Postoje tri faze u tretmanu ove vrste povrede, a inicijalno izmeriti prečnik butine i pratiti razvoj otoka kako bi se isključila mogućnost nastanka kompartment sindroma

Prva faza je ograničavanje kretanja radi smanjivanja krvarenja (mirovanje, led, kompresija i elevacija – RICE); ekstremitet je u ekstenziji uz imobilizaciju gipsanom ili komercijalnom ortozom, a dozvoljene su izometrijske vežbe kvadricepsa; navedeno tokom prva 24 sata kod blažih, odnosno 48 sati kod težih kontuzija.

Druga faza podrazumeva obnavljanje pokreta; zavisi od stanja kvadricepsa i stepena bola kod paci-

Tabela 51.1. Klasifikacija kontuzionih povreda mišića kvadricepsa (Jackson and Feagin, JBJS 1973)

Blagi stepen kontuzije	Lokalizovana osetljivost regije kvadricepsa; pokreti kolena od 90 stepeni ili više, bez promena u karakteru hoda Pacijent u stanju da napravi duboki čučanj
Umeren stepen kontuzije	Otok i palpatorno bolno osetljiva mišićna masa; pokreti u kolenu ograničeni na manje od 90 stepeni i antalgični obrazac hoda Pacijent u stanju da savija koleno, popne se uz stepenice ili ustane sa stolice bez bola.
Težak stepen kontuzije	Natkolenica – butina je značajno otečena i palpatorno bolno osetljiva, a mišićne konture se ne mogu definisati; pokreti kolena manji od 45 stepeni i značajno hramanje pri hodu. Pacijent bolje hoda sa štakama i često je prisutan izliv u kolenu sa iste strane

jenta u mirovanju; kontinuirani pasivni i gravitaciono potpomognuti pokreti; kada se postignu bezbolni pokreti pasivno od 0 do 90 stepeni, i dobra kontrola kvadricepsa, započeti sa statičkim cikličnim opterećenjem uz progresivno povećanje otpora; na kraju se dobija obim pokreta > 90 ° i normalni hod (bez štaka).

Treća faza je funkcionalna rehabilitacija sa progresivnim povećanjem otpora i vežbama snage i izdržljivosti uz neophodnu bezbolnost.

Istegnuće i ruptura mišića kvadricepsa

Rezultat snažne kontrakcije mišića prilikom naglog ubrzavanja ili prilikom šutiranja (obično m. rectus femoris u distalnom delu butine). Kliničke karakteristike su lokalizovana osetljivost ili opipljiv defekt; bol se pogoršava pri pokretima fleksije i ekstenzije protiv otpora u kuku i u punoj fleksiji kolena u pronacionom položaju; MRI pokazuje visok intenzitet signala na T2 snimcima. Diferencijalno dijagnostički razlikovati od L3 lezija nervnih korena (bol i lumbalnog dela leđa i nogu, koji se pogoršava pri "straight leg raising" testu) Tretman kao i za kontuzije kvadriceps

Miositis ossificans traumatica

Nakon težih kontuzija ili rascepa mišića kvadricepsa sa razvojem hematoma i akutne zapaljenske reakcije; proliferacija fibroblasta čijom diferencijacijom se formira osteoidno tkivo.

Opisani su specifični faktori rizika:

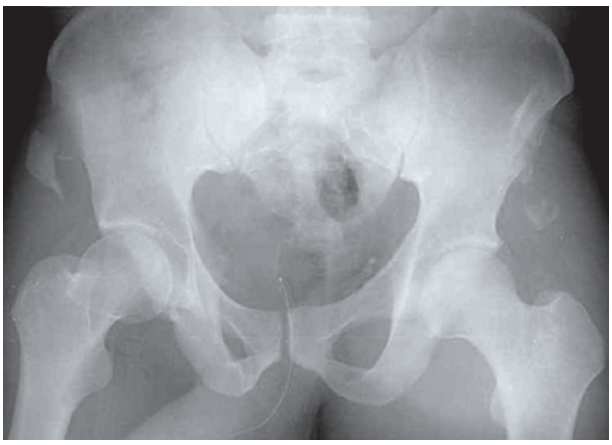
- Pokret kolena <120 °
- Povrede na fudbalu
- Učestale povrede kvadricepsa
- Kašnjenje u lečenju (> 3 dana)
- Izliv u zglobu kolena na strani povrede

Klinička slika: bol u prednjem delu butine uz prisustvo fluktuirajuće mase koja se tranformiše u čvrstu formaciju tokom dve do četiri nedelje; može doći do spontane resorpcije nakon šest meseci, ako je inicijalna povreda nižeg stepena intenziteta i u muskulotetivnoj regiji.

Tretman kao za kontuziju i kvadricepsa; nekada je neophodna aspiracija ili otvorena drenaža hematoma; savetovana je i primena bloka femoralnog nerva, NSAIL i zračenja

Avulzija ilijačne spine (Avulsia spinae illiacae)

Mehanizam povrede je iznenadna kontrakcija m.rectus femoris-a, a povremeno i m. sartorius-a kod fudbalera; igrači su obično u tinejdžerskim godinama. Kliničke karakteristike uključuju jake bolove, bolnu tačku osetljivosti i hematom. Lečenje podrazumeva odmor, led, kompresiju i elevaciju; ako postoji perzistentno funkcionalno oštećenje, hirurški tretaman u smislu fiksacije apofize ili avulzionog fragmenta dolazi u obzir (slika 51.2); ponekad, može se učiniti i ekscizija koštanog fragmenta (u kasnijem periodu).



Slika 51.2. Avulzioni prelom ilijačne kosti

Istegnuće hamstrings tetiva

Uloga mišića zadnje lože (hamstringsi) natkolenice u ciklusu hoda je da u završnoj fazi uspore korak; ukoliko dođe do nagle akceleracije iz stabilne pozicije flaksije ka aktivnoj ekstenziji, veliko opterećenje je na mišićima zadnje lože

Ova povreda obično nastane pri nagloj kontrakciji kod nezagrejanih sportista ili nije sprovedeno adekvatno istezanje; uobičajene situacije su na startnom bloku kod sprintera, skakača u vis ili u dalj kao i pri iznenadnom ubrzanju ili forziranoj ekstenziji kod fudbalera; kratka glava m. biceps femoris-a je najčešće pogođena, a povremeno se uočavaju distrofične kalcifikacija. Pacijent opisuje žiganje ili puckanje i lokalizuje mesto bola, (kratka glava bicepsa); česti su otok i palpira se defekt. Lečenje podrazumeva odmor, led, kompresiju, podizanje noge i fizikalnu terapiju (lokalna krioterapija i ultrazvuk); program istezanja započinje po prestanku bolova; oporavak je od nekoliko dana do nedelju dana (u zavisnosti od težine).

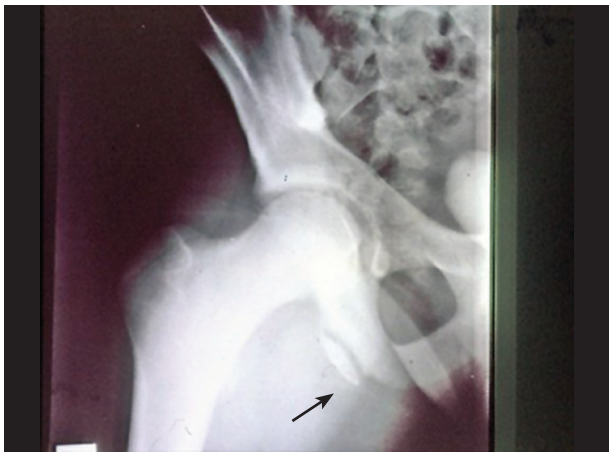
Ključ za pravilno lečenje je da se otklone loše tehnike treninga i poboljša fleksibilnost; sportista mora da sprovede odgovarajuće zagrevanje i program istezanja pre uključenja u sportske aktivnosti; značajna neravnoteža između kvadricepsa i mišića zadnje lože treba da se prevaziđe uz adekvatan povratak snagu hamstringsa pre povratka u sportu (čvrsta elastična poveska je korisno pomagalo) Ponovne povrede su prisutne sa dužim odsustvom sa terena te treba biti jako kritičan u smislu povratka sportu

Apophisitis ischii, bursitis ishiona i avulzije

Rezultat prekomernog trčanja (posebno u adolescenata); ponavljajuća trauma, istezanje, je na mestu pripoja na apophisi, a stanje pogoršavaju i "skraćeni" hamstringsi; snažna kontrakcija mišića zadnje lože može dovesti do avulzije pripoja (slika 51.3). Klinički je prisutan tup i uporan bol kao i palpatorna osetljivost u navedenoj regiji uz napetost hamstringsa; uočavaju se ekhimoze i palpira i defekt na mestu avulzije; radiografski se uočava fragmentacija ili avulzija apofize. Lečenje podrazumeva odmor, led, kompresiju, elevaciju i fizikalnu terapiju i programe istezanja i poboljšanja fleksibilnosti kao i kod povrede hamstringsa; značajnija dislokacija i funkcionalna nesposobnost zahtevaju i hiruršku repoziciju i fiksaciju

Preponska istegnuća (istegnuća mišića adduktora)

Preponska regija je relativno definisana oblast i najveći deo povreda se podrazumeva u predelu adduktornih (primicača) mišića; veoma je bitno u ovoj zoni isključiti prelome, avulzije, povrede zgloba kuka, zapaljenje zglobova karlice, burzitis oko kuka, "snapping hip", kanalikularne sindrome i različite oblike prenesenog bola od hernija, prostatitisa, urinarne infekcije, ginekoloških oboljenja, reumatoloških oboljenja, infekcije kosti i tumora.



Slika 51.3. Avulzija ishijadične kosti

Povrede se dešavaju u sportovima gde su neophodne nagle promene pravca, kretanje u stranu i rotacije (kao fudbal i ragbi); mehanizam je snažna spoljna rotacija sa nogom u poziciji izražene abdukcije, a do lezije mišića dolazi na muskulotetivnom spoju; povrede su često na bazi akutne lezije na hroničnom oštećenju tkiva usled povećane koncentracije kolagena na mišićnotetivnom spoju čime je smanjena i elastičnost mišića.

Klinički se opisuje nagli bol "poput uboda nožem" u zoni prepona uz otok i pojavu hematoma i palpatorno bolnu osetljivost; bol se pojačava prilikom addukcije protiv otpora; u hroničnim stanjima simptomi su prilično nejasni i difuzni i opisuje se najčešće bol prilikom vežbanja ali je često prisutan i u miru uz osećaj ukočenosti i slabosti nakon buđenja; MRI identifikuje m. adductor longus kao isključivo oštećeni mišić.

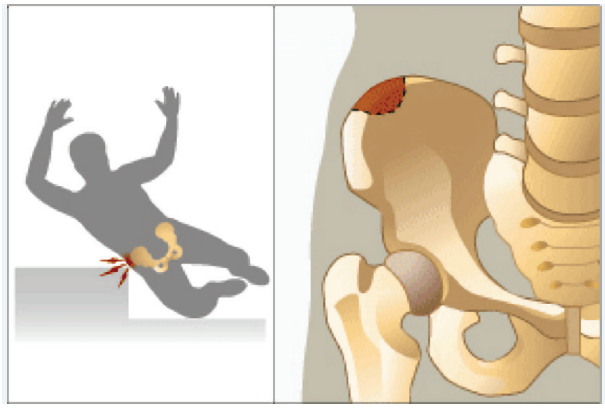
Lečenje podrazumeva RICE: odmor, led, kompresija i elevacija; nakon prvih 24 do 48 časova bi trebalo da krvarenje prestane i započeti fizioterapiju modalitetima – krioterapija i ultrazvuk; anti-upalni lekovi su korisni za kratke periode u hroničnim slučajevima; program istezanja se započinje sa izometrijskim vežbama bez otpora, a zatim postepeno uvođenje otpora (u granicama bola); pažnja treba da bude usmerena na nedostatak fleksibilnosti i unapređenje tehnike treninga; upotreba elastične trake za podršku je korisno, a steroidi se povremeno koriste u hroničnim slučajevima.

Hirurgija se razmatra nakon konzervativne terapije od šest do dvanaest meseci; oslobađanje – release, m. adductor longus-tetive se vrši sa kukom u pozicije fleksije i abdukcije; često je neophodna i reparacija ingvinalne i/ili femoralne kile (povratak sportu nakon 6 do 8 nedelja).

Kompletna ruptura mišića je veoma retka, uglavnom na mestu pripoja na butnoj kosti i u određenim slučajevima je neophodna hirurška reparacija

Prelom ilijačne kriste

Direktni udar na ilijačnu kristu rezultira u pojavi hematoma ili preloma; kod kontaktnih sportova ili pada (slika 51.4). Kliničke karakteristike uključuju maksimalnu osetljivost obično iznad središnjeg dela ilijačne kriste što odgovara zoni divergencije abdominalne i lumbalne muskulature; uočava se otok i pojava ekhimoze tokom 24 sata; radiografski je potrebno da se iskljuci prelom, a naknadni rentgen može da pokaže periostis ili formiranje osteofita kao posledica traume.

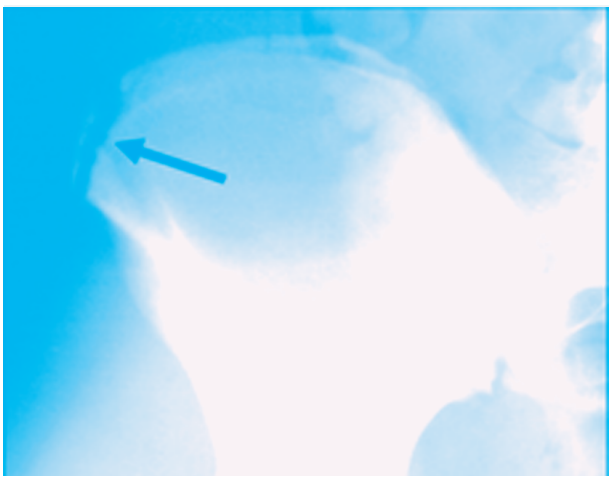


Slika 51.4. Prelom ilijačne kriste

Lečenje podrazumeva odmor, led pakete, kompresiju i elevaciju (prva 24 sata); ponekad je potrebna aspiracija i ubrizgavanje lokalnog anestetika; nakon prestanka krvarenja, ultrazvuk i ostali modaliteti fizikalne terapije su od koristi; upotreba zaštitne opreme po povratku u sportske aktivnosti; retko je potrebna hirurška fiksacija

Apophisitis i avulsia ilijačne kriste

Nastaje usled repetitivnog stresa kod adolescenata, posebno pri trčanju sa rukama u zamahu; snažna kontrakcija ili direktan udarac može izazvati avulziju ilijačnog grebena. Klinički je prisutan bol anteriorno ili posteriorno na ilijačnoj grbi



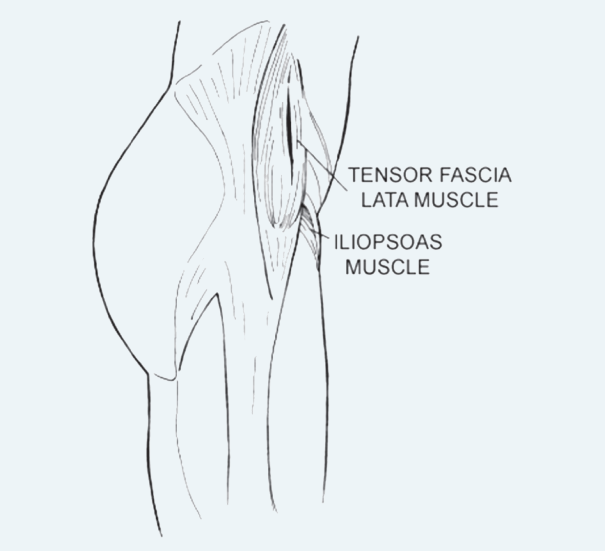
Slika 51.5. Apohisitis ilijačne kriste

u zavisnosti da li je zahvaćen m. tensor fasciae late, m. gluteus medius ili kosi trbušni mišići su obično uključeni; abdukcija protiv otpora i kontralateralna fleksija trupa, često pogoršavaju bol. Radiografija je neophodna kako bi se razlikovali avulzija od ilijačne apofize (slika 51.5). Lečenje podrazumeva odmor, led, kompresiju i elevaciju (RICE) i fizikalnu terapiju.

Trohanterni burzitis i "snapped hip" (coxa saltans)

Inflamatorni proces burze iznad regiona velikog trohantera, kao rezultat povećanog trenja tractus iliotibialisa preko trohantera; anatomski prisutno kod široke karlice i pri velikom uglu kvadricepsa (Q-ugao) kao i kod inegaliteta ekstremiteta ili zakošene karlice.

"Snapping hip" je posledica zadebljanja zadnjeg dela tractus iliotibialisa koji proizvodi bezbolan "preskok" u zoni velikog trohantera (slika 51.6). Klinički, burzitis se manifestuje bolom na bočnom aspektu butine kada leži na zahvaćenoj strani; abdukcija protiv otpora u poziciji unutrašnje rotacije pojačava bol. Osećaj "preskoka" se može primetiti kada pacijent stoji sa kolenom u ekstenziji, a kuk gura u poziciju adukcije i fleksije.



Slika 51.6. Coxa saltans

Manifestni "škljocajući" kuk se uočava i pri ponavljanom trenju kapsule zgloba prilikom trčanja ili kod igrača baleta, o tetivu iliopsoasa (bursitis iliopsasa); kliničke karakteristike uključuju bol oko medijalnog aspekta prepona koji se javlja sa rotacijom kuka; fleksija kuka protiv otpora preko 90 stepeni provocira bol u preponi.

Lečenje podrazumeva mirovanje, led, kompresiju i elevaciju, a potom primenu ultrazvuka i istezanje iliotibijalnog traktusa i iliopsoasa kako bi se savladala kontraktura; injekcija kortikosteroida i

NSAIL mogu biti od koristi u akutnom burzitis; hirurgija ima ograničeno mesto i to tek posle dužeg perioda konzervativnog tretmana

Istegnuće zgloba kuka, sinovitis

Rezultat direktnog udarca, distorzione povrede ili "overuse" sindrom kuka; u osnovi je zapaljenje sinovije ili istegnuće kapsularnih ligamenata što može biti uzrok bolova u kuku kod mladih sportista.

Klinički, prisutan je bol u preponama koji zrači u butinu; pacijent se komforno oseća u rasteretnom položaju fleksije, abdukcije i spoljašnje rotacije (povećava se obim kapsula zgloba i tako vrši dekompresija); bol se pojačava pri pokretima ekstenzije i unutrašnje rotacije; uočljiv je antalgični hod

Isključiti infekciju (naročito kod dece i epifiziolizu); radiografski se uočava proširenje zgloba, a pozitivna je i scintigrafija

Lečenje podrazumeva R.I.C.E. i ne oslanjanje na povređeni ekstremitet; mirovanje u krevetu (uz trakciju kod dece), do potpune rezolucije simptoma.

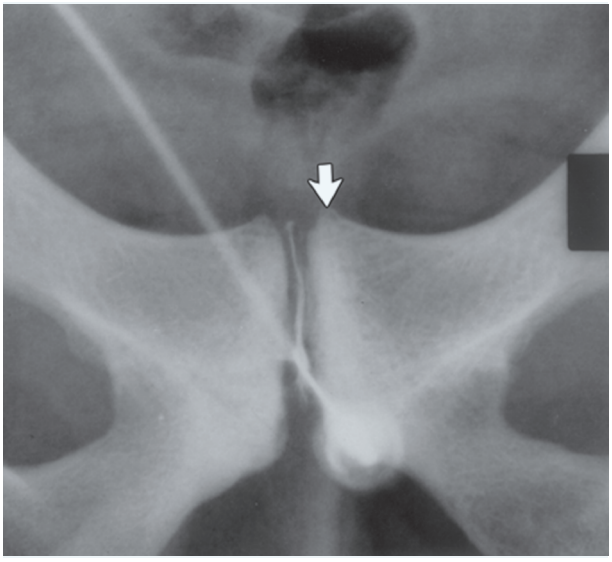
Istegnuća zajedničke tetive

Nastaje usled prekomernog stresa na abdominalnu muskulaturu i dominiraju bol i osetljivost iznad gornje grane pubične kosti; pokreti u kuku su puni; radiogrami su normalni; scintigrafija može biti povremeno pozitivna

Lečenje podrazumeva klasičan pristup RICE, fizikalnu terapiju i programe istezanja.

Osteitis pubis

Morfološki je u pitanju koštana nekroza pubične kosti i sinhondrozi, a nastaje kao rezultat ponavljanog stresa duž pubične simfize pri trkačkim i sportovima sa šutiranjem.



Slika 51.7. Osteitis pubis

Klinička slika se postepeno razvija sa početkom u preponama i progresijom tokom aktivnosti; izražen bol prilikom skakanja, a osetljivost je maksimalna u predel simfize, tela i grana pubične kosti; bol se pojačava prilikom pritiska na karlicu, pri punoj fleksiji, abdukciji ili pak prilikom ustajanja

Na radiografiji promene se uočavaju tek nakon mesec dana, ali pokazuje se periostalna reakcija i demineralizacija subhondralne kosti što dovodi do "izmoljčanog" izgleda kosti oko simfize (slika 51.7); scintigrafija je pozitivna u ranim fazama.

Lečenje podrazumeva odmor, NSAIL i povremeno injekcija kortikosteroid a zatim postepeno ponovno uvođenje programa fleksibilnosti i povećanje oslonca; oporavak može potrajati i do 12 meseci.

Kanalikularni nervni sindrom

Najčešće zahvaćene nervne strukture su n. ilioinguinalis, n. obturatorius, n. genitofemoralis i n. cutaneus femoris lateralis; patomorfološki supstrat su hipertrofija mišića (hipertrofija trbušne muskulature može pritiskati n. ilioinguinalis; uvećanje adduktora kuka kod klizača mogu dovesti do pritiska na n. obturatorius) ili prisustvo ožiljaka u regiji opisanih nerava.

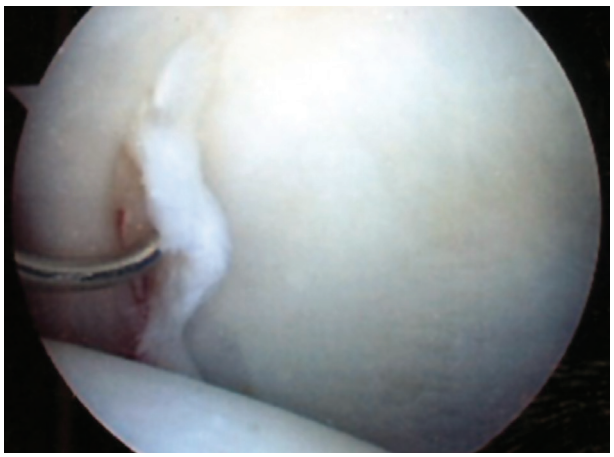
"Meralgia paraesthetica" je uzrokovana kompresijom na n. cutaneus femoris lateralis.

Poznavanje distribucije živaca je od pomoći prilikom postavljanja dijagnoze, a u ovim oblastima se konstatuje prisustvo bola i parestezija, kao i palpatorna osetljivost u subkutanoj projkekciji nerava; u dijagnostičke svrhe od značaja je EMNG

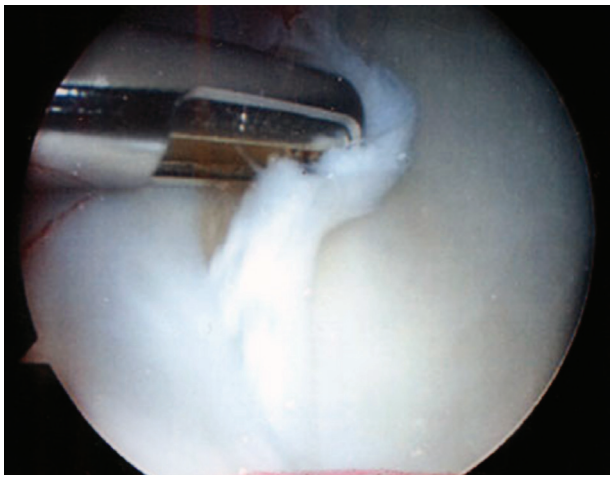
Lečenje: NSAIL, program istezanja i inokulacija lokalnih kortikosteroida, ali ako simptomi potraju neophodno je hirurško oslobađanje

Lezije labruma

Često se uočavaju kod displastičnih kukova gde postoje povećana opterećenja (sile smicanja i istezanja) na labrum; rotacioni ektremni i iznenadni pokreti takođe mogu dovesti do lezije



Slika 51.8. Oštećeni labrum sa propagacijom u zglob



Slika 51.9. Mehaničko uklanjanje oštećenog labruma uz pomoć "shaver-a"

Klinički je prisutan oštar bol ili štipajući bol na osnovi tupih, dugotrajnih tegoba, provociran pri fleksiji i unutrašnjoj rotaciji kuka; radiografski se može konstatovati acetabularna displazija, a različite forme lezije labruma se najbolje prikazuju na MRI i artroskopijom kuka (slika 51.8) koja osim kao dijagnostička, može poslužiti i kao terapijska procedura (slika 51.9).

Stres prelomi

Stres frakture se uočavaju kod visoko motivisanih dobro utreniranih sportista, sa maksimalnim performansama; faktori rizika su endokrini poremećaji, posebno kod amenoreičnih sportiskinja na bazi prekomernog repetitivnog stresa; mehanizam je delimičan ili potpuni prelom kosti koja nije u stanju da izdrži stalni, ponavljani ritmični stres na submaksimalnom nivou; postoje kontroverze oko toga da li je uzrok u zamoru mišića čime se povećava opterećenje na kosti ili je pak povećana mišićna snafa uzrok ubrzanom stepenu remodelacije kosti koja vodi stalnoj resorpciji i razređenju uz neadekvatnu nadoknadu što rezultira stres prelomom (na ovaj način se objašnjava periostalni ili endostalni odgovor koji prikazuje stres prelom i dalji put ka potpunom prelomu i eventualnoj dislokaciji)

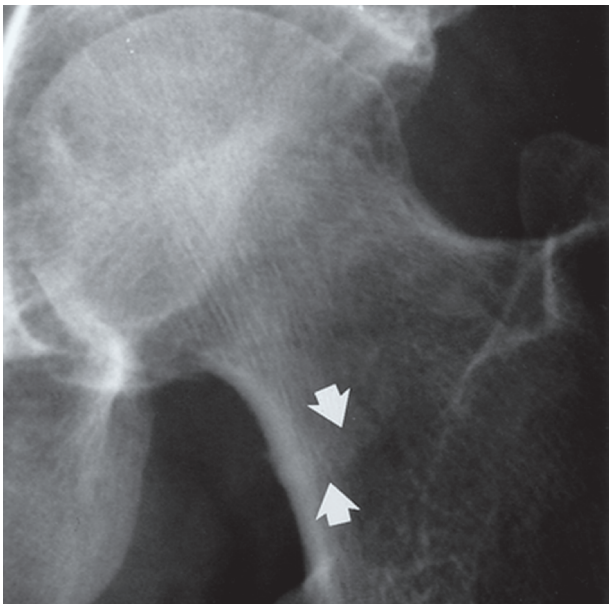
Klinički i radiografski kriterijumi za dijagnozu stresa preloma su:

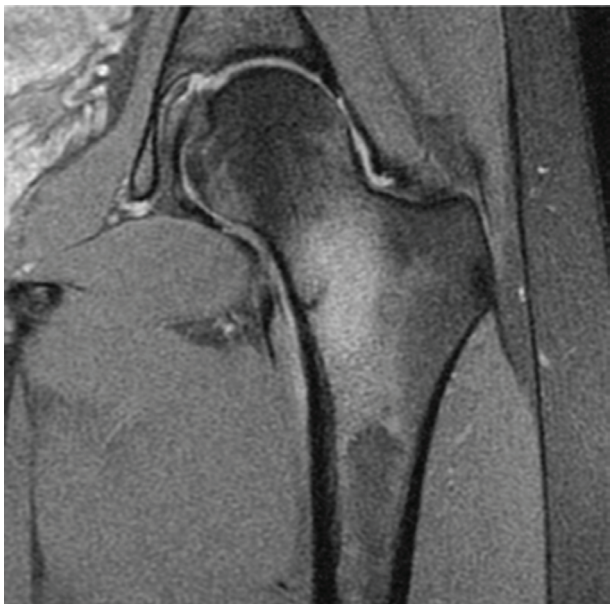
- Premorbidno normalna kost
- Nema direktne traume
- Bolovi i palpatorna osetljivost pre uočenih radiografskih promena
- Na radiografiji se naknadno pokazuju procesi remodelacije (slike 51.10 A i B)
- Pozitivna scintigrafija kosti (slika 51.11)

Diferencijalna dijagnoza uključuje: tumore (posebno osteosarkom i Ewing-ov tumor), osteomielitis ili periostitis od tuberkuloze ili sifilisa.

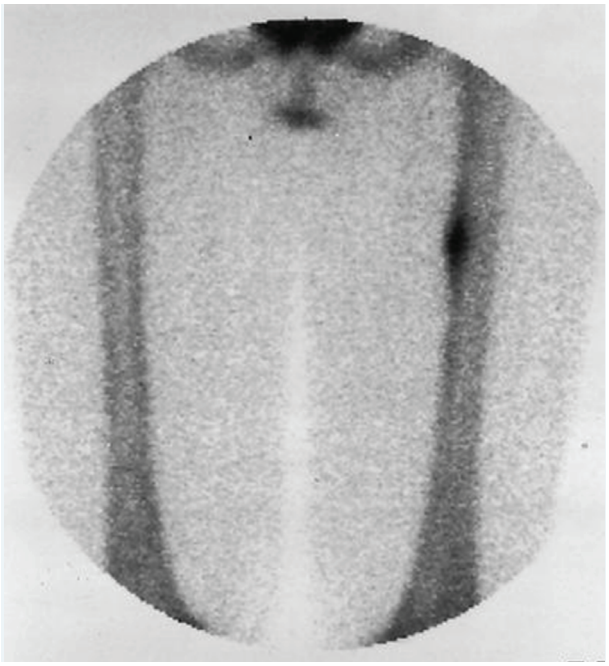
Skakački sportovi često imaju stres prelome butne kosti i karlice, ali stres frakture su primetćen i među planinarima i mačevaocima (posebno u karlici).

Stres prelomi vrata butne kosti	Kompresivni prelom inferiornog korteksa (kod mlađih sportista, rana pojava kalusa, mogu biti kompletni prelomi; u terapiji bez oslonca, a potom modifikacija treninga) Transverzni ili prelomi superiornog korteksa (kod starijih pacijenata; inicijalna pukotina na korteksu može potom dovesti do dislokacije; operativna fiksacija)
Stres prelomi dijafize butne kosti	Medijalni proksimalni femur Spiralni dislocirani prelom Transverzni distalni prelom





Slika 51.10. Stres prelom vrata butne kosti



Slika 51.11 Scintigrafija „stres“ preloma u regiji natkolenice

Lečenje uključuje neoslanjanje i modifikovanje obrasca treninga; navedeno može biti sve što je potrebno u ranoj fazi lečenja stres frakture dijafize i kompresivnog tipa preloma vrata; kod starijih pacijenta savetuje se operativna fiksacija u ranoj fazi zbog rizika od progresije

Metodom konačnih elemenata dobijeni rezultati ukazuju na to da maksimalno 100 milja (160km) se savetuje tokom tromesečnog perioda kod rekreativaca.

Luksacija kuka

Rezultat direktne sile na flektirano kolena i kuk; prisutan jak bol i tipičan deformitet sa nogom u fleksiji i unutrašnjoj rotaciji (zadnja luksacija), odnosno u eksternoj rotaciji (prednja luksacija); n. ischiadicus može biti oštećen

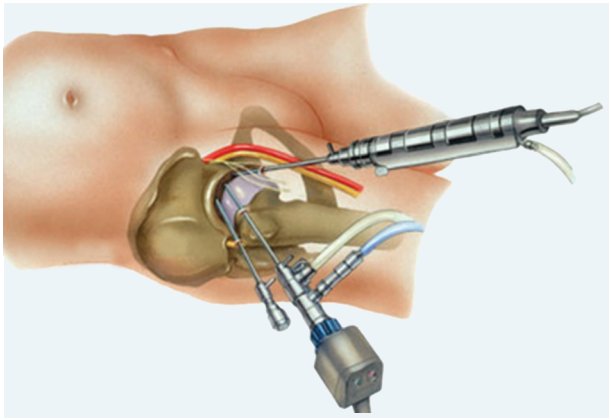
Neophodna je imedijantna repozicija i otvoreno ako je neophodno kako bi se umanjile mogućnosti razvoja avaskularne nekroze i osteoartroze

Luksacija kuka je urgentnoo stanje sa ozbiljnim dugoročnim posledicama za mlade sportiste

Artroskopija kuka

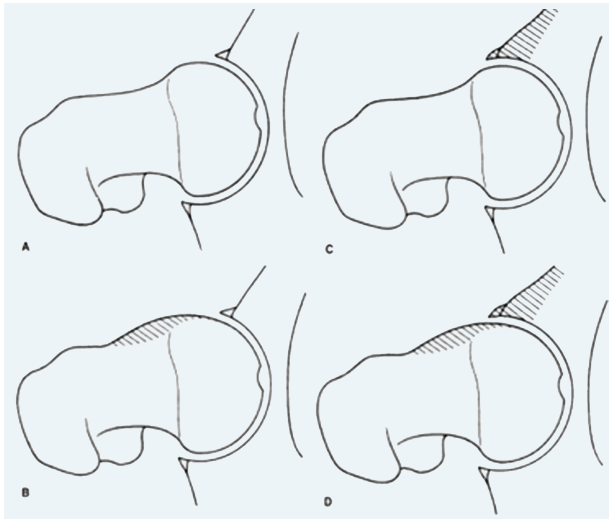
Tehniku artroskopije kuka kod sportista najbolje je prikazati kroz patologiju femoroacetabularnog impindžmenta (FAI), stanja koje podrazumeva nesrazmeru između glave i čašice zgloba kuka što rezultira ograničenjem pokreta i provokacijom bola (slika 51.12).

Ovo stanje je najčešće rezultat ekscesivno formirane kosti na glavi ili vratu femura (“cam” impingement) ili u drugom slučaju usled prerastanja koštane ivice acetabuluma (“pincer” impingement) (najčešće je kombinovani patološki supstrat)



Slika 51.13. Artroskopija kuka

S obzirom da je u velikom broju slučajeva razlog bola u kuku kod mladih sportista ranije pripisivan različitim i nejasnim stanjima, navođenje opisanog entiteta ima za cilj na ovom mestu da ukaže na savremene tokove ortopedske i artroskopske hirurgije koja se može koristiti i u svrhe lečenja povreda hrskavice, labruma, slobodnih tela, infekcije, hondromatoze, sinovitisa (slika 51.12)...



Slika 51.13. Bol u kuku usled femoroacetabularnog uklještenja (FAI)

Normalne konture zgloba kuka
a. “cam impingement”
b. “pincer impingement”
c. kombinovani “cam” i “pincer”

Avaskularna nekroza glave butne kosti

Delimičan ili potpuni prekid dotoka krvi do glave butne kosti dovodi nekroze u segmentu kod koga dolazi do kolapsa pre revaskularizacije, što je katastrofalna situacija za mlade sportiste.

Najčešće nastaje nakon preloma glave ili vrata butne kosti ili luksacije / subluksacije (naročito ako se ne učini brza repozicija, a zadnja dislokacija posebno oštećuje superiorne retinakularne krvne sudove).

Osteoartroza

Postoji visok stepen korelacije zahtevnih sportova (naročito profesionalnog nivoa) i razvoja artroze kao posledice mikrofraktura usled oscilirajućih ponavljajućih opterećenja; sva stanja koja dovode do avaskularne nekroze napreduju i do osteoartroze

Stepen aktivnosti nakon ugradnje veštačkog zgloba je povezan sa mnogim karakteristikama pacijenta, implantata, hirurške tehnike i vrste sporta

Literatura

1. MChristmas C, Crespo CJ, Franckowiak SC, et al. How common is hip pain among older adults? Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. J Fam Pract. 2002;51(4):345–348.
2. Wilson JJ, Furukawa M. Evaluation of the patient with hip pain. Am Fam Physician. 2014 Jan 1;89(1):27-34.
3. Martin HD, Shears SA, Palmer IJ. Evaluation of the hip. Sports Med Arthrosc. 2010;18(2):63–75.
4. Gough-Palmer A, McHugh K. Investigating hip pain in a well child. BMJ. 2007;334(7605):1216–1217.
5. Bencardino JT, Palmer WE. Imaging of hip disorders in athletes. Radiol Clin North Am. 2002;40(2):267–287.
6. Blankenbaker DG, De Smet AA. Hip injuries in athletes. Radiol Clin North Am.
7. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. Arthritis Rheum. 1991;34(5):505–514.
8. Banerjee P, McLean CR. Femoroacetabular impingement. Curr Rev Musculoskelet Med. 2011;4(1):23–32.
9. Clohisy JC, Knaus ER, Hunt DM, et al. Clinical presentation of patients with symptomatic anterior hip impingement. Clin Orthop Relat Res. 2009;467(3):638–644.
10. Egol KA, Koval KJ, Kummer F, et al. Stress fractures of the femoral neck. Clin Orthop Relat Res. 1998;(348):72–78.
11. Newberg AH, Newman JS. Imaging the painful hip. Clin Orthop Relat Res. 2003;(406):19–28.
12. Eich GF, Superti-Furga A, Umbricht FS, et al. The painful hip: evaluation of criteria for clinical decision-making. Eur J Pediatr. 1999;158(11):923–928.
13. Leopold SS, Battista V, Oliverio JA. Safety and efficacy of intraarticular hip injection using anatomic landmarks. Clin Orthop Relat Res. 2001; (391):192–197.
14. Mont MA, Zywiel MG, Marker DR, et al. The natural history of untreated asymptomatic osteonecrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Am. 2010;92(12):2165–2170.
15. Assouline-Dayan Y, Chang C, Greenspan A, et al. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. Semin Arthritis Rheum. 2002;32(2):94–124.
16. Kirschner JS, Foye PM, Cole JL. Piriformis syndrome, diagnosis and treatment. Muscle Nerve. 2009;40(1):10–18.
17. Slipman CW, Jackson HB, Lipetz JS, et al. Sacroiliac joint pain referral zones. Arch Phys Med Rehabil. 2000;81(3):334–338.
18. Moore KL, Dalley AF, Agur AM. Clinically Oriented Anatomy. 6th ed. Philadelphia, Pa.: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
19. Brown MD, Gomez-Marin O, Brookfield KF, et al. Differential diagnosis of hip disease versus spine disease. Clin Orthop Relat Res. 2004; (419):280–284.
20. Segal NA, Felson DT, Torner JC, et al.; Multicenter Osteoarthritis Study Group. Greater trochanteric pain syndrome. Arch Phys Med Rehabil. 2007;88(8):988–992.
21. Strauss EJ, Nho SJ, Kelly BT. Greater trochanteric pain syndrome. Sports Med Arthrosc. 2010;18(2):113–119.
22. Williams BS, Cohen SP. Greater trochanteric pain syndrome. Anesth Analg. 2009;108(5):1662–1670.
23. Tibor LM, Sekiya JK. Differential diagnosis of pain around the hip joint. Arthroscopy. 2008;24(12):1407–1421

52. POGLAVLJE

SPORTSKE POVREDE I BOLNA STANJA KOLENA

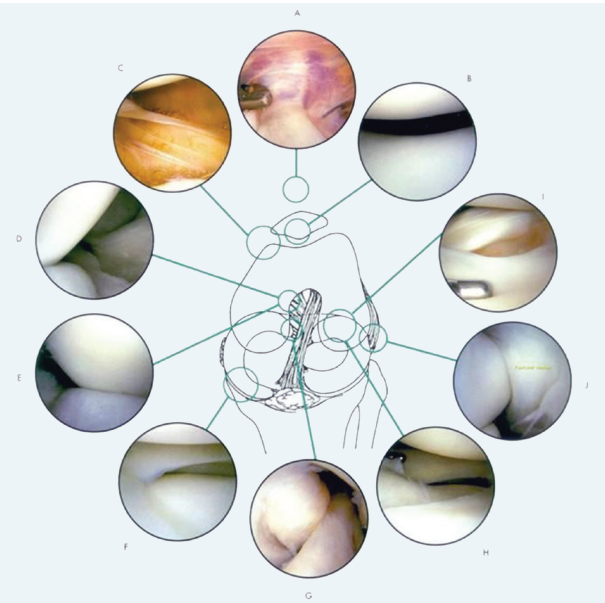
Vladan Stevanović

Koleno je jedan od najčešće povređivanih, a time i patološki izmenjenih i bolnih zglobova tela. Poznavanje anatomije kolena omogućava detaljnu dijagnozu povrede tokom fizikalnog pregleda, a tehnike ispitivanja kolena opisane pre nekoliko decenija i dalje se koriste. Pravilna upotreba ovih tehnika, razumevanje anatomije kolena i biomehaničkih principa kolena, kao i patofiziologija povreda, uključujući i mehanizam povrede meniskusa i ekstenzora, patelofemoralnih stanja i disekantni osteohondritis od velike su koristi.
Bol u prednjem kolenu je jedan od najčešćih razloga zbog kojih se adolescenti i mladi ljudi javljaju lekaru kada su u pitanju problemi sa kolenom. Imajući u vidu multifaktorijalnu etiologiju bola prednjeg kolena kao i moguću uključenost lokalnih, distalnih i proksimalnih faktora lečenje ovog stanja je delimično teško i izazovno za lekare. Pažljiva anamneza i fizički pregled su ključni za postavljanje tačne dijagnoze i samim tim za ispravno lečenje.
S obzirom da je etiologija multifaktorijalna, tretman mora biti individualan i prilagođen pacijentu. Rana intervencija je veoma važna da bi se povećala šansa za dobru prognozu. Nehirurško lečenje ima efekta kod većine pacijenata. Hirurško lečenje je indikovano isključivo u slučajevima gde je bol otporan na nehirurški pristup, kao i u slučajevima jasno definisanih strukturalnih oštećenja koja su uzrok nastanka bola u cilju reparacije tih oštećenja.

•Biomehanika
•Povrede ligamenata
Povreda medijalnog (unutrašnjeg) kolateralnog ligamenta (MCL)
Povreda lateralnog (spoljašnjeg) kolateralnog ligamenta (LCL)
Povreda prednjeg ukrštenog ligamenta (LCA)
Povreda zadnjeg ukrštenog ligamenta (LCP)
•Luksacija zgloba kolena
•Lezije meniskusa
Diskoidni meniskus
Cista meniskusa
•Problemi patelofemoralnog zgloba
Bolni sindrom prednjeg dela kolena (“anterior knee pain”)
Hondromalacija čašice
Akutna luksacija čašice
Rekurentna luksacija čašice
Rekurentna subluksacija čašice
Tendinitis patelarnog ligamenta
Prelomi čašice
Ruptura kvadricepsa
Ruptura ligamenta patele
Prepatelarni burzitis
Patella bipartita
Sindrom plicae
•Sindrom tractus iliotibialisa
•Tendinitis m. semimembranosusa
•Slobodna tela
•Mb. Hoffa

Biomehanika

Koleno je složen zglob tipa šarke koji omogućava pokrete fleksije, odnosno ekstenzije, kao i određeni stepen rotacije u fleksiji. Sa progresivnim kretnjama zgloba omogućeno je klizanje butne kosti preko artikularne površine tibije uz tenziono ograničenje zadnjim ukrštenim ligamentom. Zglobne površine kolena su umereno kongruentne i sa malim stepenom stečene stabilnosti. Zglobna kongruencija je poboljšana meniskusima, ali stabilnost zavisi od ligamenata, kapsule i mišićne kontrole. Povrede koleno nastaju uglavnom usled torzionih i deceleraci-

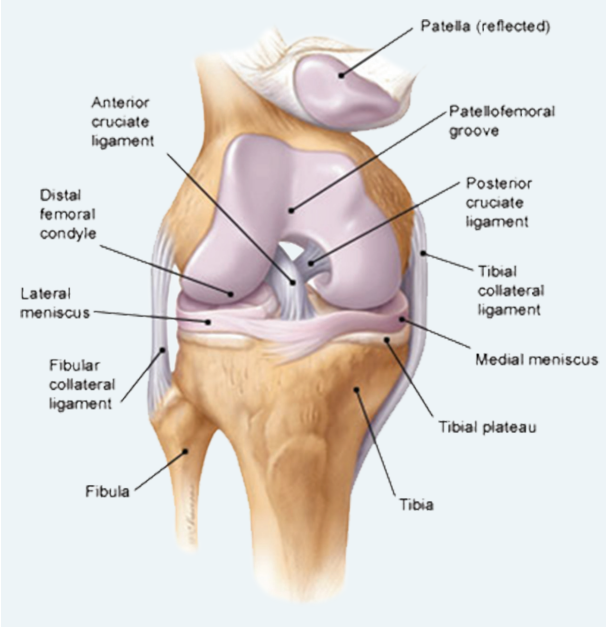


Slika 52.1. Artroskopski izgled zgloba kolena

onih sila (trkački i kontaktni sportovi). Dijagnoza se zasniva na anamnestičkim podacima i kliničkom pregledu, a mehanizam povrede često daje korisne podatke za dijagnozu (koleno nakon distorzije koje prati zvučni fenomen, izliv i bol, može ukazati na izolovanu leziju LCA) (slika 52.1).

Povrede ligamenata

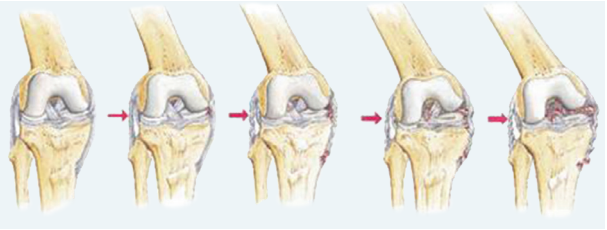
Četiri glavna ligamenta su medijalni i lateralni kolateralni ligamenti, prednji i zadnji ukršteni ligament (slika 52.2). Koristan (i konceptualno novi način) gledanja na koleno je da LCA omogućava stabilnu platformu za funkciju kvadricepsa; LCP u obrnutom smislu predstavlja osnovu za dejstvo mišića zadnje lože (hamstringsi). Integritet ovih ligamenata je od ključnog značaja za stabilnost i kinematiku. Promenjena kinematika može dovesti do osteoartroze kolena na duge staze, iako nema ubedljivih dokaza da LCA deficijentna kolena pokazuju sklonost artrozi poput rascepa medijalnog ili lateralnog meniskusa



Slika 52.2. Ligamentarne strukture kolena

Povreda unutrašnjeg (medijalnog) kolateralnog ligamenta (MCL)

MCL se prostire od medijalnog epikondila butne kosti, širi se i pripaja na tibiji 8 do 10 cm ispod zglobne linije. Orijentisan je u pravcu od pozadi put napred i napet u položaju ekstenzije. Ligament je osetljiv na kontaktne i ne-kontaktne povrede pri dejstvu sile valgusa sa spoljnom rotacijom (slika 52.3). Klinički je prisutan otok medijalnog aspekta zgloba, a kasnije i hematom. Koleno je obično flektirano sa bolnom mekom krajnjom tačkom ograničavanja ekstenzije (pseudo zaključavanje). Postoji



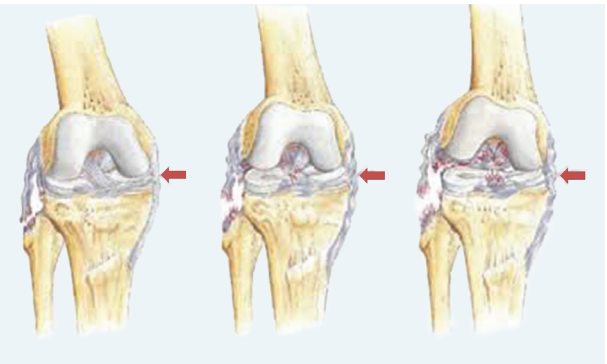
Slika 52.3. Mehanizam i stepen oštećenja medijalnog kolateralnog ligamenta MCL

osetljivost duž ligamenta, dominantno na femoralnom pripoju. Integritet MCL se proverava primenom valgus stresa pri 30 ° fleksije zgloba. Lezija III stepena pokazuje otvaranje veće od 1cm medijalni zglobne linije. Ako se koleno otvara u ekstenziji, u pitanju je složeniji ligamentozni poremećaj (± LCA / LCP). Radiografija je obično normalna i retko se uočavaju avulzioni fragmenti; veliki kalcifikat u predelu femoralnog pripoja ligamenta je karakteristika Pellegrini-Stieda lezije.

Lečenje: Izolovane povrede MCL (stepen I do III) mogu da se leče imobilizacijom 4 do 6 nedelja (gips ili ortoza) (Rest, Ice, Compression, Elevation: "RICE"). Oporavak povreda I do II stepena povrede traje 3 do 4 nedelje; gradus III, 6 do 8 nedelja.

Povreda spoljašnjeg (lateralnog) kolateralnog ligamenta (LCL)

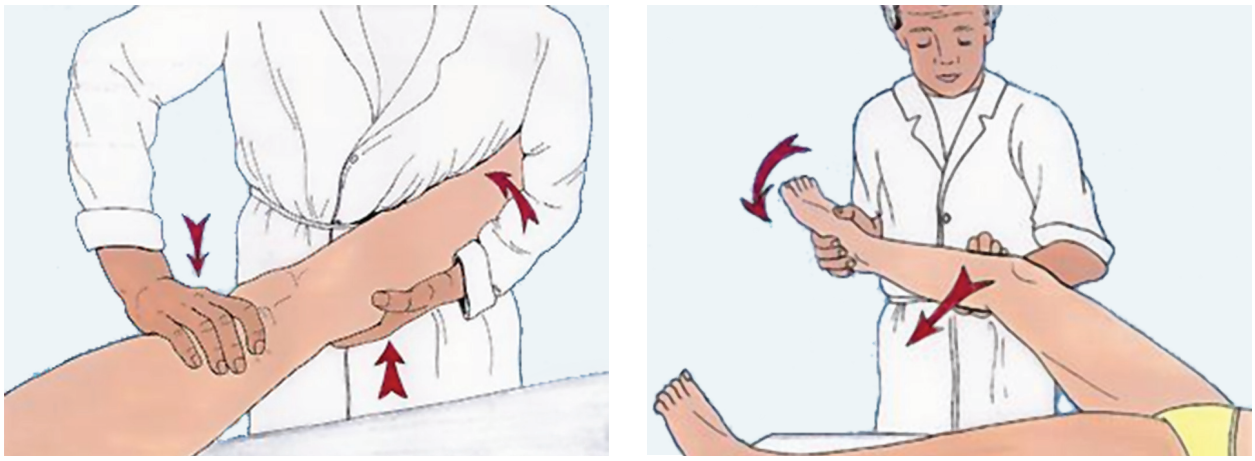
Lateralni kolateralni ligament se proteže od lateralnog epikondila femura do glave fibule. Izolovane lezije su retkost i najčešće je povreda udružena sa oštećenjem postero-lateralnog ugla (slika 52.4). Obično zahteva hiruršku rekonstrukciju (zajedno sa ostalim pokidanim ligamentima).



Slika 52.4. Mehanizam povreda lateralnog kolateralnog ligamenta

Povreda prednjeg ukrštanog ligamenta (LCA)

Lezija prednjeg ukrštenog ligamenta je najčešća ligamentarna povreda u sportu. LCA se pruža od postero-superiornog aspekta bočnog zid interkondilarnog useka butne kosti ka mestu pripoja na tibijalnim eminencijama (prosečno 12



Slika 52. 5 i 6. Testovi prednje nestabilnosti kolena (*Lateral pivot shit*)

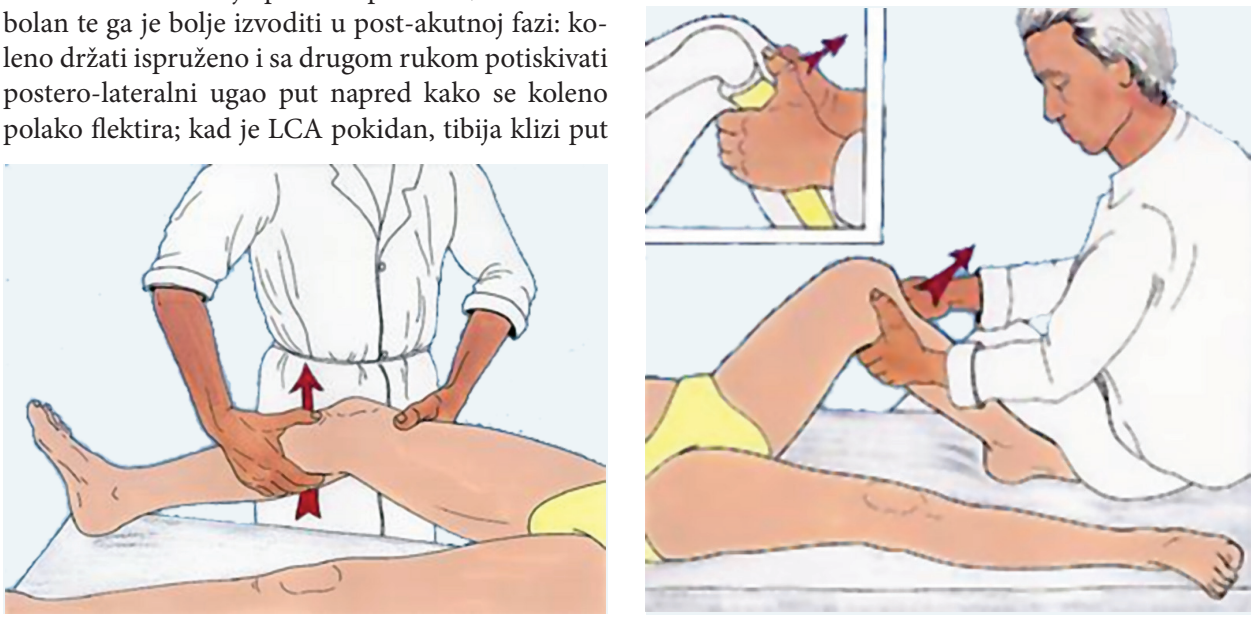
mm debljine sa dva velika snopa: antero-medijalni i postero-lateralni. Prednji ukršteni ligament je primarni stabilizator prednje tibijalne translacije i kontroliše rotacioni mehanizam zaključavanja zgloba u pri završnom pokretu ekstenzije kolena (zatezna čvrstoća ligamenta je 2160N). U 80% slučajeva ruptura je rezultat ne-kontaktne povrede kada postoji unutrašnja rotacija i prednja translacija potkolenice usled nagle promene pravca, zaustavljanja ili nepravilnog doskoka; Takođe do lezije dolazi pri hiperekstenziji kolena ili progresivnom valgusu u kombinaciji sa rascepom medijalnog kolateralnog ligamenta.

U izolovanim beskontaktnim povredama, pacijentu "proklizava" koleno pri brzini i oseća bol., a prisutan je i karakterističan zvučni fenomen ("pop") i pad. Suprapatelarni izliv je gotovo odmah prisutan, kao posledica iz hemartrosa (u odsustvu preloma, 80% akutnih hemartroza kolena su zbog rupture LCA).

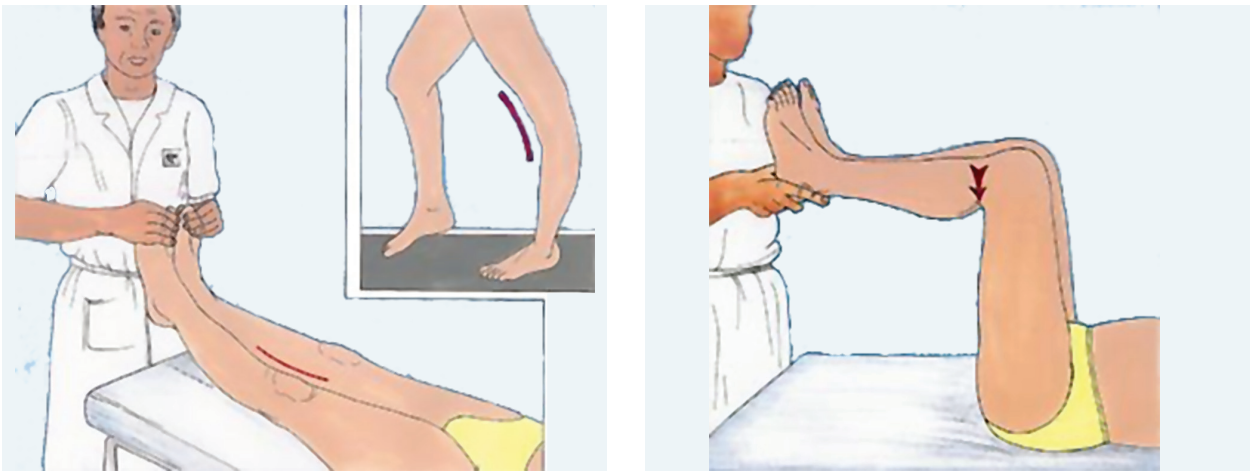
Pivot shift test je prilično pouzdan, ali i dosta bolan te ga je bolje izvoditi u post-akutnoj fazi: koleno držati ispruženo i sa drugom rukom potiskivati postero-lateralni ugao put napred kako se koleno polako flektira; kad je LCA pokidan, tibija klizi put napred i potom nazad uz osetljiv preskok (slika 52.5 i 52.6).

Lachman test je precizan i lako se obavlja u akutnoj fazi bolesti: flektirati koleno 30 ° i potom, nakon stabilizacije distalnog femura, put napred vršiti translaciju proksimalne tibije; ako se tibija pomera bez bez jasne krajnje tačke zaustavljanja ("firm and soft end point") test je pozitivan (slika 52.7 i 52.8). Dinamički Lachman test se obavlja tako što pacijent aktivno opruža koleno, a potkolenica se kod oštećenja uočava da se kreće (pre) daleko napred.

Na radiografiji se može uočiti avulzioni prelom tibijalnih tuberkula (posebno kod mlađih pacijenata), ili avulzioni prelom anterolateralne regije tibije (Segond fraktura). MRI je suverena dopunska dijagnostička metoda, ukoliko se adekvatno interpretira Lečenje je određeno udruženim povredama (meniskusi, ligamenti), stepenom nestabilnosti i pacijentevim očekivanjama.



Slika 52. 7 i 8 . Testovi prednje nestabilnosti kolena (*Lachman test* / test prednje fijoke)



Slika 52. 9 i 10. Testovi prednje nestabilnosti kolena (Lateral pivot shit)

HRONIČNA INSUFICIJENCIJA LCA

Nakon izolovane rupture LCA akutne tegobe se smire nakon 6 do 12 nedelja ali ligament ne zaraste. Jedna trećina pacijenata je asimptomatsko, neki su simptomatski pri aktivnostima sa naglom promenom pravca (fudbal, skijanje), mala grupa je značajno simptomatskom sa svim aktivnostima. Simptomi uključuju nestabilnost (sa bolom) i povremeno oticanje (ponovljena nestabilnost dovodi do povrede meniskusa i uzrok je osteohondralne traume sa kasnijim razvojem osteoartroze).

Povreda zadnjeg ukrštenog ligamenta (LCP)

PCL se pruža od prednje-unutrašnjeg zida interkondilarnog useka butne kosti ka središnjem delu tibije; sastoji se od antero-lateralnog i postero-medijalnog snop, a osnovna uloga je u ograničenju posteriorne translacije tibije.

Rani simptomi mogu biti blagi i posledica izolovane povrede. Kliničkim testovima se uočava posteriorno zapadanje tibije pri pasivnom odizanju noge, kao i "zadnja fijoka" (slika 52.9 i 52.10).

Lečenje rupture ligamenta je dominantno neoperativno, sa intenzivnim jačanje kvadricepsa (isključujući avulzioni prelom pripoja na tibiji) Rana rekonstrukcija se može preporučiti mlađim pacijentima jer LCP deficijentna kolena će zbog izmenjene kinematike dovesti do, patelofemoralnog bola sa pratećom artrozom.

Luksacija kolena

Urgentno stanje u ortopediji uz povredu poplitealne arterije i zajedničkog peronealnog nerva kao i ligamentarnih struktura (LCA, LCP, MCL, LCL). Neophodna je neodložna repozicija i imobilizacija kao i klinička i angiografska provera vaskularnih struktura. Hirurška rekonstrukcija je gotovo uvek neophodna nakon primarnog zbrinjavanja.

Lezije meniskusa

Meniskusi su fibrokartilaginozne polumesečaste strukture na tibijalnoj površinu zgloba sa sledećim dominantnim funkcijama: poboljšanje kongruencije zgloba, prenos opterećenja, amortizeri stresa i poboljšanje stabilnosti zgloba kolena; posle meniscektomije kontaktna površina se smanjuje, a pritisak pri kontaktu povećava za više od 350%; vaskularizacija je ograničena na periferne četvrtine do jedne trećine, tako da rascepi u vaskularnoj regiji meniskusa imaju potencijal za lečenje; lezije medijalnog meniskusa su pet

Slika 52. 11 i 12. Testovi bolnog meniskusa

puta češće nego lateralnog. Povreda meniskusa nastaje kada je uklješten među koštanim zglobnim površinama, a rotaciona sila deluje na opterećeno koleno (pr: uvrtanje prilikom podizanja iz punog čučnja).

Klinički se javlja bol, odloženi izliv i blokada kolena pri rascepu po tipu "drške od kofe"-"bucket handle tear"; manji rascepi su uzrok rekurentnog preskoka i bola duž zglobne pukotine; prisutan je izliv, hipotrofija kvadricepsa, bol pri forsiranoj ekstenziji ili fleksiji, kao i pozitivan McMurray test (slika 52.11 i 52.12).

Artroskopija daje dobru vizuelizaciju lezije i mogućnost delimične meniscektomije. Periferne i nekompletne lezije po tipu "bucket handle" kod mladih pacijenata treba popraviti / prišiti; rekonstrukcije udružene lezije prednjeg ukrštenog ligamenta, sprečava ponavljanje rascepa meniskusa

Diskoidni meniskus

Meniskus, obično lateralni, koji nije uobičajenog C-oblika, te skoro pokriva ceo tibijalni plato: nepotpuni tip; kompletni tip; Wrisberg tip

Dominantne tegobe su mehaničkog tipa uz bol i preskok u spoljašnjoj zglobnoj pukotini

Cista meniskusa

Nastaje iz nakupljanja sinovijalne tečnosti nakon horizontalnog rascepa lateralnog meniskusa.

Problemi patelofemoralnog zgloba

Patela je sezamoidna kost u tetivni kvadricepsa koja poboljšava efikasnost ekstenzornog mehanizma produžavanjem dužine poluge, smanjenjem trenja, poboljšanjem stabilnosti i centralizovanjem mišićne aktivnosti, a takođe i štiti prednji aspekt zgloba. Stabilnost patelofemoralnom zglobu daju anatomija trohlearnog useka i čašice, statička napetost mekih tkiva medijalnog i lateralnog retinakuluma i dinamička kontrola kvadricepsa. M. vastus medialis obliqus je naročito važan u održavanju patelo-femoralnog balansa i normalnog "trackinga". Akutne povrede patelofemoralnog zgloba su: direktna kontuzija, subluksacija ili dislokacija, prelom patele, ruptura tetive kvadricepsa ili patelarnog ligamenta Veliki broj pacijenata sa bolom u prednjem delu kolena su u principi i bez povrede.

Bolni sindrom prednjeg dela kolena ("anterior knee pain")

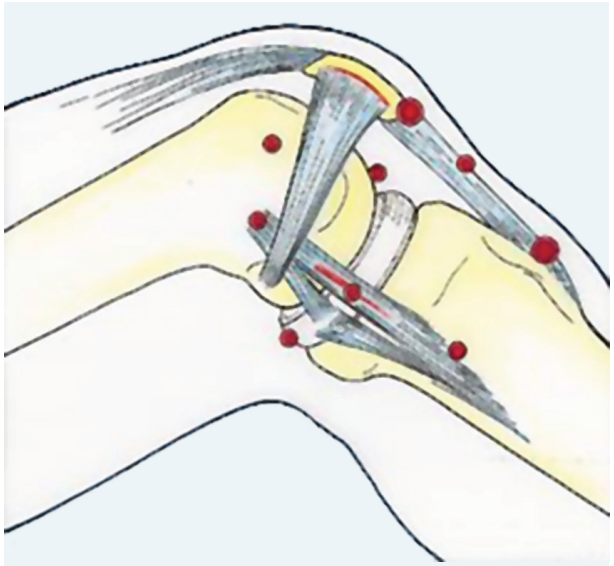
Bol može biti dobro lokalizovan (tendinitis lig. patele), ali je obično neodređen u prednjem aspektu, pojačan pri fleksiji kolena (penjanje uz stepenice ili uspone) ili nakon sedenja u dužem periodu (slika 52.13). Prisutne su krepitacije, blokada usled bola, nestabilnost i izliv.

Uzroci:

- Trauma (osteohondralne povrede)
- Anatomska predispozicija
- Mišićni disbalans
- Subluksacija patele
- Displazija patele
- Lateralni patelarni kompresivni sindrom
- Patelarni tendinitis
- Sindrom medijalne plike
- Iritacija retinakula
- Osgood Schlatter-ova bolest
- Patela bipartita
- Degenerativne / inflamatorne promene
- Idiopatska / primarna hondromalacija

Osnovni simptom sa kojim se pacijenti susreću je retropatelarni ili peripatelarni bol. Lokalizacija bola je krucijalna za postavljanje dijagnoze. Ipak, za pacijenta je često teško da odredi tačnu lokalizaciju bola. Kao odgovor na pitanje o mestu bola, pacijent može jednostavno staviti ruku na prednji deo kolena. Bol nekad može biti čak i u poplitealnoj regiji. Dijagrami bola na kojima pacijenti na crtežima kolena mogu obeležiti mesto bola mogu takođe biti od pomoći. Takođe je bitno utvrditi kada se bol pojavljuje i da li se pogoršava pri aktivnostima koje opterećuju patelofemoralni zglob, kao što su penjanje uz i silaženje niz stepenice, čučanje, pritiskanje kvačila na automobilu, nošenje visokih potpetica, sedenje sa produženom fleksijom u kolenu (movie sign- filmski znak), kao i to da li se stanje poboljšava nakon ekstenzije u zglobu kolena.

Osim bola, drugi simptomi mogu ukazati na ovo stanje, a to su ravno hodanje pri korišćenju stepeni-



Slika 52.13. Bolne tačke prednjeg aspekta kolena

ca kao i krepitacije u kolenu. Takve epizode nastaju usled refleksne inhibicije ili atrofije kvadricepsa. Jako je bitno utvrditi da li je sa bolom udružena i patelarna nestabilnost s obzirom da se i lečenje i prognoza razlikuju u slučajevima gde je ona prisutna u odnosu na slučajeve u kojima patelarna nestabilnost izostaje. Krepitacije su česte iako nemaju posebnog značaja u većini slučajeva.

Skoro 80% pacijenata reaguje na neoperativne metode fizikalne terapije; neophodno je adekvatno identifikovati okolnosti i aktivnosti koje mogu da provociraju razvoj prepatelarnog bola. Program rehabilitacije uključuje jačanje kvadricepsa, a posebno m. vastus medialisa i istezanje mišića hamstringsa. Tehnika patelarnog "taping"-a ili nošenje odgovarajuće ortoze su od značajne pomoći, a ako do poboljšanja ne dođe u roku od 6 do 8 nedelja, dijagnoza bi trebalo da bude preispitana.

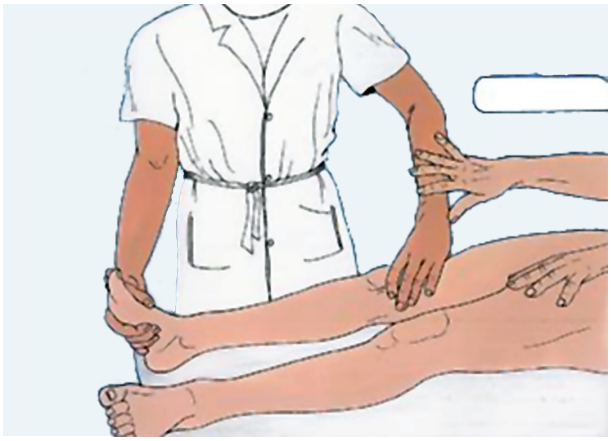
Hondromalacija

Razmekšanje patelarne hrskavice zbog direktnog udarca ili malpozicije čašice (sa subluksacijom patele); često se mogu videti kod mladih devojaka sa valgus deformitetima kolena; oštećenje hrskavice je klasifikovano

Akutna dislokacija patele

Nastaje pri spoljnoj rotaciji sa valgus sila koja deluje na koleno u ekstenziji ili pri direktnoj traumi; dijagnoza je očigledna i repozicija se postiže blagom ekstenzijom kolena (spontane redukcije su veoma česte). Postoji hemartroza, osetljivost medijalnih patelarnih retinakula, pozitivan "apprehension test" (čašica se potiskuje bočno, dok se koleno flektira i uočava se bol i pacijent se brani) i nestabilnost čašice (slika 52.14). Radiografija je neophodna radi isključenja osteohondralnog preloma u kom slučaju je često neophodna artroskopija i ekscizija fragmenta.

Lečenje: punktirati hematom, imoblizacija u ekstenziji, započeti izometrijske vežbe kvadricepsa (bez savijanja kolena) i dozvoljen je delimičan oslonac; kako se izliv smanjuje nastavlja se sa progresijom fleksije kolena uz skidanje imobilizacije (tri nedelje); povratak sportskim aktivnostima nakon normalizacije tonusa mišića kvadricepsa i pri negativnom "apprehension testu".



Slika 52. 14. Test straha (apprehension test)

Rekurentna luksacija patele

Ukoliko nema zadovoljavajućeg odgovora na fizikalnu terapiju, operacija je neophodna (lateralni release i zatezanje medijalnih retinakula i m. vastus medialis ili rekonstrukcija MPFL, ako se ne postiže stabilnost i koštana hirurška procedura)

Rekurentna subluksacija patele

Dominira bol u prednjem delu kolena bol i osećaj "proklizavanja" čašice. Ispitivanje pokazuje povećan Q ugao (linija vektora dejstva kvadricepsa) valgus ili povećanu rotaciju u zglobu, lateralizaciju do everzije patele ili patelu altu; napetost lateralnih retinakula uz ograničenje odizanja lateralne ivice patele > 1cm. Radiografski i CT mogu da prikažu patelarnu displaziju ili subluksaciju. Ako nema poboljšanja sa produženim programom fizikalne terapije, operacija je neophodna (mekotkivna ili koštana hirurgija).

Tendinitis patelarnog ligamenta ("Skakačko koleno")

Usled prenaprazanja (dominantno košarka), postoji bol u prednjem delu kolena, a najosetljivije je mesto pripoja ligamenta na čašici uz otok i krepitacije.; napetost mišića hamstrigsa i gastroknemiusa, a MRI pokazuje izmenjeni signal na mestu degenerativnih promena tetive.

Lečenje podrazumeva odmor uz modifikaciju aktivnosti (skakanje), program vežbi za jačanje kvadricepsa i intenzivno istezanje mišića zadnje lože i gastroknemijusa; dolazi u obzir primena kortikosteroida i lokalnog anestetika; ako se simptomi nastave, hirurški debridement degenerativne tetive sa koštanim segmentom patele može biti potreban.

Prelom patele

Posledica direktne traume na čašicu od pada na kolena u fleksiji ili nakon snažne, iznenadne kontrakcije ekstenzornog mehanizma; ako postoji lezija ekstenzornog mehanizma (što se uočava kroz nemogućnost elevacije, odnosno jasann "gap" na radiogramu) hirurški tretman je od suštinske važnosti; nedislocirani prelomi sa očuvanjem mehanizma ekstenzora se tretiraju u imobilizaciji u ekstenziji tokom 6 nedelja.

Kvadricepsa Ruptura

Prouzrokovana iznenadnim otporom na jake kontrakcije kvadricepsa; prisutan je bol sa gubitkom funkcije kvadricepsa i opipljiv prekid kontinuiteta;

kada dijagnoza nije jasna (m. rectus femoris oštećen a m. vastus medialis / lateralis intaktni), MRI je neophodan; hirurški tretman omogućava potpunu restituciju lezije

Ruptura ligamenta patele

Češće kod mlađih pacijenata, na mestu pripoja na tuberozitasu tibije, po istom mehanizmu kao i ruptura tetive kvadricepsa; bol i gubitak funkcije ekstenzije uz značajni defekt; hirurška rekonstrukcija je neophodna.

Prepatelarni burzitis

Burza na prednjem aspektu čašice je sklona povredama i upali pri ponavljenoj kontaktnoj iritaciji (fudbal, gimnastika); postoji tendencija ponavljanja, a klinički se uočava uvećanje zadebljane burze sa krepitacijama; akutni slučajevi mogu da imaju sekundarnu infekciju sa celulitisom; inflamirana burza se leči neoperativno ("RICE") i NSAIL; zaštitna ortoza pri povratku sportskim aktivnostima je bitna radi da se smanjenja rizik od ponavljanja upale; rekurentni ili hronični burzitis zahteva eksciziju zadebljane burze.

Patela bipartita

Kongenitalna anomalija prisutna u manje od 15% patela, obično asimptomatske i lokalizovana na superio-lateralnom uglu; bolni simptomi se mogu pojaviti nakon direktne povrede ili usled sindroma prenaprezanja

Sindrom plike

Sinovijalne plike su čest nalaz na artroskopiji i mogu postati simptomatske nakon direktne povrede koja uzrokuje zadebljanja i stvaranje ožiljka plike, ili usled sindroma prenaprezanja; prisutan je bol u prednjem delu kolena praćen preskokom i osetljivost regije medijalnog kondila femura.

Sindrom traktus iliotibialisa

Mehanička iritacija traktusa prilikom trenja o lateralni epikondil distalog dela butne kosti. Ispitivanje otkriva tačku osetljivosti u regiji pripoja traktusa na proksimalnom delu tibije a postoji i propagacija bola duž fascije late proksimalno. Lečenje podrazumeva odmor i istezanje ilio-tibijalnog traktusa i tetiva mišića uz višemesečnu pauzu od treninga

Slobodna tela

Slobodna zglobna tela su uzrok mehaničkih simptoma "zaključavanja" i blokade zgloba kao i ponavljanih izliva. Ponekad se mogu i palpirati. Posledica su fragmenata meniskusa ili osteohondralnih fragmenata (trauma, degenerativno stanje, disekantni osteohondritis) ili sinovijalne hondromatoze. Lečenje je artroskopsko uklanjanje.

Disekantni osteohondritis

Disekantni osteohondritis je bolest nepoznate etiologije, prvenstveno kod dece i mladih, a može dovesti do nepovratnog oštećenja zglobne hrskavice i subhondralne kosti. Lezije se javljaju prvenstveno u kolenu; većina se nalazi na femuru, sa 70% na lateralnom aspektu medijalnog femoralnog kondila. Bolesnici obično prijavljuju blagi bol u kolenu koji se pogoršava sa fizičkom aktivnošću, naročito aktivnostima veće fleksije kao što je penjanje stepenicama. Mehanički simptomi mogu biti u vidu nestabilnosti u kolenu. Prilikom pregleda, može doći do blagog izliva i osetljivosti na tipičnom mestu.

Hofa bolest

Kao posledica traume ponavljane u regiji masnog jastučeta, infrapatelarno. Tretirati sa modifikaciom aktivnosti, NSAIL, ili artroskopski minimalna resekcija.

Osteoartroza kolena (OA)

OA se danas smatra bolešću celog zgloba koja osim hrskavice zahvata i sinovijum, meniskuse, ligamente i mišiće (slika 52.15). Postoji više sistema klasifikacije, uključujući radiografske, one bazirane na nuklearnoj magnetnoj rezonanciji, kliničke i kombinovane sisteme klasifikacije. Kako radiografije detektuju OA samo u u kasnijim stadijumima, postoji tendencija na ranoj dijagnostici koristeći MRI i serumske biomarkere. Nove fiziološke MRI sekvence danas mogu da mere sadržaj proteoglikana u hrskavici, a razvijene su i nove semikvantitativne analize koje ocenjuju zahvaćenost zgloba kolena pa-

Slika 52. 15. Osteoartroza kolena

tološkim procesom. Serumski biomarkeri se mogu podeliti na produkte raspadanja kolagena i inflamatorne citokine- oni se mogu koristiti u ranoj detekciji OA pre pojave radiografskih znakova. U faktore rizika OA se ubrajaju starost, povrede kolena, gojaznost, poremećaj osovine ekstremiteta, poremećaji mišićne snage, ženski pol, težak fizički rad i genetska predispozicija.

Literatura

1. Hegedus EJ, Cook C, Hasselblad V, Goode A,McCroryDC: Physical examination tests for assessing a torn meniscus in the knee: A systematic review with meta-analysis. J Orthop Sports Phys Ther 2007;37(9): 541-550.
2. Meserve BB, Cleland JA, Boucher TR: A meta-analysis examining clinical test utilities for assessing meniscal injury. Clin Rehabil 2008;22(2):143-161.
3. Malanga GA, Andrus S, Nadler SF, McLean J: Physical examination of the knee: A review of the original test description and scientific validity of common orthopedic tests. Arch Phys Med Rehabil 2003;84(4):592-603.
4. Konan S, Rayan F, Haddad FS: Do physical diagnostic tests accurately detect meniscal tears? Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2009;17(7): 806-811.
5. Rayan F, Bhonsle S, Shukla DD: Clinical, MRI, and arthroscopic correlation in meniscal and anterior cruciate ligamentinjuries.IntOrthop2009;33(1): 129-132.
6. Kocabey Y, Tetik O, Isbell WM, Atay OA, Johnson DL: The value of clinical examination versus magnetic resonance imaging in the diagnosis of meniscal tears and anterior cruciate ligament rupture. Arthroscopy 2004;20(7):696-700.
7. Siwek CW, Rao JP: Ruptures of the extensor mechanism of the knee joint. J Bone Joint Surg Am 1981;63(6):932-937.
8. Insall J, Salvati E: Patella position in the normal knee joint. Radiology 1971;101(1): 101-104.
9. Post WR: Anterior knee pain: Diagnosis and treatment. J Am Acad Orthop Surg 2005;13(8):534-543.
10. Owre A: Chondromalacia patellae. Acta Chir Scand 1936;77(suppl 41):1-159.
11. Doberstein ST, Romeyn RL, Reineke DM: The diagnostic value of the Clarke sign in assessing chondromalacia patella. J Athl Train 2008;43(2):190-196.
12. Pihlajamäki HK, Kuikka PI, Leppänen VV, Kiuru MJ, Mattila VM: Reliability of clinical findings and magnetic resonance imaging for the diagnosis of chondromalacia patellae. J Bone Joint Surg Am 2010;92(4):927-934.
13. Haim A, Yaniv M, Dekel S, Amir H: Patellofemoral pain syndrome: Validity of clinical and radiological features. Clin Orthop Relat Res 2006;451(451): 223-228.
14. SmithTO,ClarkA,NedaS,etal:Theintraand inter-observer reliability of the physical examination methods used to assess patients with patellofemoral joint instability. Knee 2012;19(4):404-410.
15. Cook C, Mabry L, Reiman MP, Hegedus EJ: Best tests/clinical findings for screening and diagnosis of patellofemoral pain syndrome: A systematic review. Physiotherapy 2012;98(2):93-100.
16. Koh JL, Stewart C: Patellar instability. Orthop Clin North Am2015;46(1):147-157.
17. Colvin AC, West RV: Patellar instability. J Bone Joint Surg Am 2008;90(12): 2751-2762.
18. Insall J, Falvo KA, Wise DW: Chondromalacia patellae: A prospective study.J Bone Joint Surg Am1976;58(1):1-8.
19. Lester JD, Watson JN, Hutchinson MR: Physical examination of the patellofemoral Robert D. Bronstein, MD, and Joseph C. Schaffer, MD 2017, Vol 25, No 5 373 joint. Clin Sports Med 2014;33(3): 403-412.
20. Sheehan FT, Derasari A, Fine KM, Brindle TJ, Alter KE: Q-angle and J-sign: Indicative of maltracking subgroups in patellofemoral pain. Clin Orthop Relat Res 2010;468(1): 266-275.
21. Schulz JF, Chambers HG: Juvenile osteochondritis dissecans of the knee:Current concepts in diagnosis and management. Instr Course Lect 2013;62:455-467.
22. Kocher MS, DiCanzio J, Zurakowski D, Micheli LJ: Diagnostic performance of clinical examination and selective magnetic resonance imaging in the evaluation of intraarticular knee disorders in children and adolescents. Am J Sports Med 2001;29 (3):292-296

53. POGLAVLJE

PATOFOZIOLOGIJA BOLA U REUMATSKIM BOLESTIMA

Nemanja Damjanov, Ana Zeković

Bol nastaje u fiziološkom sadejstvu impulsa iz centralnog i perifernog nervnog sistema. Smatra se da na jačinu hroničnog bola značajno utiče centralni nervni sistem, dok je taj uticaj na akutni bol manji.
U hroničnom zapaljenju, bol uzrokuju podsticaji koji u normalnih uslovima ne izazivaju bol (povećana osetljivost receptora – hiperalgezija i/ili stvaranje bolnog stimulusa pri nadražaju koji normalno ne izaziva bol – alodinija).

Bol je najčešći pratilac brojnih reumatoloških stanja i predstavlja značajan teret kako za obolelog, tako i za društvo. Nastaje u fiziološkom sadejstvu impulsa iz centralnog i perifernog nervnog sistema. Smatra se da na jačinu hroničnog bola značajno utiče centralni nervni sistem, dok je taj uticaj na akutni bol manji.

Jedno od glavnih obeležja hroničnog zapaljenja je da bol uzrokuju podsticaji koji u normalnih uslovima ne izazivaju bol. Koža i duboka tkiva su inervisana primarnim aferentnim neuronima koji prave sinapsu sa neuronima drugog reda u dorzalnom rogu kičmene moždine. Primarni aferentni neuroni imaju tri funkcije u sklopu nocicepcije: detekcija noksi ili oštećujućih stimulusa (transdukcija), prenos signala do kičmene moždine (kondukcija) i sinaptički transfer signala do neurona određene lamine zadnjeg roga (transmisija). U hroničnim inflamatornim bolnim stanjima, prag nadražaja receptora za inače bezbolne stimuluse (kao što su lagani dodir i pokret) vremenom se smanjuje, tako da i najmanji stimulus izaziva bol. Povećana osetljivost receptora u zglobovima, tetivama i ligamentima na normalne bolne podsticaje naziva se hiperalgezija, a stvaranja bolnog stimulusa pri nadražaju koji normalno ne izaziva bol je alodinija. Bol koji nastaje pri pokretima u osteoartritisu (OA) je primer mehaničke alodinije.

Mehanizam nastanka bola

U stvaranju bola kod zapaljenskih reumatskih bolesti ključnu ulogu ima sadejstvo imunskih ćelija, senzitivnih neurona i glijalnih ćelija. Iz oštećenih ćelija oslobađaju se medijatori upale, kao što su joni kalijuma, vodonika, bradikinin, histamin, 5-hidroksitriptamin (5-HT), ATP i azotni oksid. Aktivacija puta arahidonske kiseline dovodi do sinteze prostaglandina i leukotrijena. Mast ćelije, makrofagi i dendritične ćelije luče hemokine, komponente komplementa, vazoaktivne amine i faktore rasta (*neural growth factor* -NGF). Dolazi do priliva T limfocita koji oslobađaju pro-inflamatorne citokine IL1-β i TNFα, koji dalje doprinse pojačanoj nadražljivosti (senzitizaciji) receptora. Mali peptidergički neuroni slobađaju neuropeptide (supstancu P i peptid povezan sa genom za kalcitonin – *calcitonin gene related peptide* – CGRP) koji dovode do ekstravazacije plazme i vazodilatacije, kao i do degranulacije mast ćelija. Astrociti i aktivisane glijalne ćelije oslobađaju glutamat i D-serin, koji aktiviraju glutamatske receptore (NMDAR) na neuronima, stvaraju se nove sinapse u zadnjem rogu kičmene moždine i pojačava se prenos bolnih nadražaja. Neki od ovih faktora aktiviraju nociceptore direktno i dovode do spontanog bola, dok ostali deluju indirektno stimulacijom proinflamatornih ćelija na dalju sekreciju dodatnih faktora koji uzrokuju bol (algogenični faktori). U ovim uslovima dolazi i do povećanja broja kateholaminskih receptora, aktivacije nociceptora noradrenalinom i prenosa neuropatskog bola vlaknima simpatikusa.

Promene u osnovnoj receptorskoj osetljivosti nastaju većinom usled ranih, post-traslacionih promena, dok transkripcione promene dovode do fenotipskih modifikacija senzornih neurona i hipersenzitizacije nociceptivnog sistema. Tri glavna procesa koja čine osnovu hroničnog inflamatornog i neuropatskog bola su: povećana neuronska ekscitabilnost, strukturalna reorganizacija i smanjena inhibicija.

Trajno stanje neuronske hiperekscitabilnosti podrazumeva brojne neurofiziološke promene u opažanju, prenosu i obradi informacija od nociceptivnog aferentnog puta do centralnog nervnog sistema (CNS-a). Ovaj process se naziva senzitizacija i može biti periferna i centralna.

Periferna senzitizacija označava izmene odgovora primarnog aferentnog neurona na ponavljani nadražaj usled dejstva medijatora upale. U fiziološkim uslovima, Aδ i C vlakna prenose nociceptivne stimulus, a Aβ vlaknima prenose se bezbolne senzacije. U zapaljenskim stanjima konstantna senzitizacija nociceptora takođe pobuđuje i Aβ vlakna da prenose bolni nadražaji uz sintezu neuropeptida

(SP, CGRP), neurotrofičkih faktora i nervnog faktora rasta (NGF). U stanjima upale, bol se stvara aktivacijom vaniloidnih receptora (VR-1) osetljivih na kapsaicin, toplotu i protone, jonskih kanala osetljivih na kiselu sredinu (ASIC), potom purinergičkih receptora (P2X3) osetljivih na slobodan ATP, kao i natrijumskih i kalcijumskih kanala.

Centralna senzitacija

Ponavljana aktivacija primarnih aferentnih vlakana uzrokuje promene u funkciji i aktivaciji centralnog nervnog puta. Glutamat, supstanca P i neurotrofički faktori otpuštaju se iz primarnih aferentnih puteve tokom upale. Oni deluju kao ko-transmiteri i indukuju dugotrajne promene u ekscitabilnosti kičmene moždine, poznate kao centralna senzitizacija. Dovode i do povećanog ulaska Ca u ćeliju i fosforilacije proteina, aktivacije kinaza i post-transkripcionih promena. U konačnom ishodu, povećava se ekscitabilnost ćelija dorzalnog roga, pa dolazi do stvaranja preteranog odgovora na normalni stimulus. Senzitizirani neuroni su niskog praga i njihova ponavljana aferentna stimulacija preko C vlakana dovodi do sabiranja ponavljanih nadražaja na sinapsama što povećava jačinu i učestalost stvaranja impulsa.

Ka neuronima zadnjeg roga kičmene moždine, sem nociceptivnih nadražaja sa periferije, stižu i informacije porekla regulatornih, inhibitornih, descendentnih puteva supraspinalnih centara. Ovim putevima se prenose endogeni opioidi, 5HT i norepinefrin (NE). Pojačan osećaj bola u reumatskim bolestima može nastati i usled smanjene inhibitorne aktivnosti descendentnih puteva.

Poznato je da samom procenom stepena tkivnog oštećenja ili upale, nije moguće predvideti i jačinu bola koju će bolesnik osećati. Centralni faktori utiču na proces obrade informacija o bolu, tako što mogu da pojačaju ili smanje osećaj bola. Zbog toga će različite osobe različito doživljavati stepen bola na istu primenjenu draž. Doživljaj bola u mnogome zavisi od genetičkih faktora, kulture, socijalne sredine i psihološkog profila obolelog. Kod obolelih od reumatskih bolesti često dolazi do fluktuacije bola, te se bol pojačava promenom vremenskih uslova (hladan vazduh i povećana vlažnost), iz nedelje u nedelju. Jači bol je uvek udružen sa lošijim raspoloženjem, nesanicom i lošijim kvalitetom života. Facilitacija kolateralnog sprovođenja Aβ vlaknima i neosinaptogeneza, kao i sekrecija IL1-β i TNFα iz aktivirane mikroglije aktivira indolamin 2,3 dioksigenazu što posledično dovodi do smanjene sinteze 5-HT i razvoja depresivnih simptoma. U hroničnim stanjima stresa, održava se stalno visok nivo kortizola u krvi. Ovo dovodi do promena u broju i ekspresiji noradrenergičkih i dopaminergičkih receptora, kao i do kvalitativnih promene u strukturi NMDAR receptora, što dovodi do hiperreaktivnosti CNS-a na spoljne stimuluse.

Genetska uloga u senzitivnosti na bol ispoljava se u mutacijama podjedinica Na kanala, polimorfizmom serotoninskog receptora i promenom sastava enzima kateholaminergičkog puta.

Lečenje bola

Sem standarnih farmakoloških metoda (navedenih u poglavlju: Reumatoidni artritis), u lečenju hroničnog bola kod obolelih od reumatskih bolesti, moguće je i korišćenje netradicionalnih analgetika, kao što su modulatori bola. Najčešće primenjivani modulatori bola koji utiču na senzitizaciju su antikonvulzivi gabapentin i pregabalin. Modulatori bola koji deluju na descendentni inhibitorni neuronski put su triciklični antidepresivi, koji ostvaruju analgetski efekat nakon 2 nedelje primene.

Pored farmakoloških metoda smanjenja bola, neophodno je u terapiju obolelih od reumatskih bolesti uključiti i neke od nefarmakoloških metoda za koje je dokazano da utiču kako na smanjenje bola, tako i na poboljšanje kvaliteta života obolelih. Ove metode obuhvataju: kognitivno-bihevioralnu terapiju, fizičku aktivnost, edukaciju obolelih (učenje tehnika za smanjnje bola, informacije o lekovima, veštine efektivne komunikacije sa porodicom i zdravstvenim osobljem, zdrav životni stil), kao i tehnike komplementarne i alternativne medicine (akupunktura, masaža, joga, Tai Či).

Literatura

1. Fitzcharles MA and Shir Y. Management of chronic pain in the rheumatic diseases with insights for the clinician. Ther Adv Musculoskel Dis 2011; 3(4): 179-190.
2. Lundgren S, Olausson AS, Bergstro G,Stenstro CH. Physical activity and pain among patients with rheumatoid arthritis - / A cognitive approach. Advances in Physiotherapy. 2005; 7: 77—83.
3. Jakobsson U, Hallberg IR.Pain and quality of life among older people with rheumatoid arthritis and/or osteoarthritis: a literature review. Journal of Clinical Nursing 2002; 11: 430–443.
4. Girbes EL, Duenas L, Barbero M, Falla D, Baert I, Meeus M et al. Expanded Distribution of Pain as a Sign of Central Sensitization in Individuals With Symptomatic Knee Osteoarthritis, Physical Therapy 2016; 96 (8): 1196-1207.
5. Phillips K, Clauw DJ. Central Pain Mechanisms in Rheumatic Diseases: Future directions. Arthritis Rheum. 2013 February ; 65(2): 291–302.

54. POGLAVLJE

BOL U LOKALNIM UPALAMA MEKIH TKIVA SISTEMA ZA KRETANJE

Nemanja Damjanov, Ana Zeković

Lokalne upale mekih tkiva sistema za kretanjesuzapaljenja tetiva (tendinitisi), tetivnih omotača (tenosinovitisi) i pripoja tetiva za kost (entezitisi), ligamenata, burzi, fascija i mišića u raznim delovima tela.
Tendinitisi i entezitisise najčešće javljaju na tetivama rotatorne manžetne ramena, Ahilovim tetivama, u radijalnom delu ručnih zglobova (de Quervain tenosinovitis) ina mestu pripoja tetiva na spoljašnjem ili unutrašnjem epikondilusu humerusa (teniski lakat i golferski lakat).
Simptomi su bol u tetivama i entezama, uz bolne i ograničene pokrete odgovarajućih grupa mišića, palpatornu osetljivost, a nekad i krepitacije.
Burzitis je bolno zapaljenje sinovijske kese (burze) praćeno otokom. Najčešće se viđaju zapaljenja olekranonske burze (studentski lakat), subdeltoidne i prepatelarne burze (parketarsko koleno).
Kompresivna neuropatija je upala i otok perifernog nerva, zbog mehaničkog pritiska i oštećenja, koja se ispoljava bolom i parestezijom odgovarajućeg područja inervacije. Najčešće se viđa sindrom karpalnog tunela (uklještenje n. medianusa) i kubitalnog tunela (uklještenje n. ulnarisa).
Najvažniji simptomi i znaci - Bol i otok mekih tkiva, uz otežane, retko onemogućene pokrete, sa ili bez parestezija.
Rana dijagnoza - Postavlja se na osnovu bola i bolne osetljivosti mekog tkiva na pritisak, uz ograničene pokrete i potvrduje senalazom tipičnih promena ultrasonografskim pregledom.
Osnove lečenja - Mirovanje, hlađenje mesta povrede, fizikalnolečenje, kratkotrajna primena NSAIL, injekcije glikokortikoida, a u najtežim slučajevima hirurško lečenje.

Lokalne upale mekih tkiva sistema za kretanje čine zapaljenja tetiva (tendinitisi), tetivnih omotača (tenosinovitisi) i pripoja tetiva za kost (entezitisi), ligamenata, burzi, fascija i mišića u raznim delovima tela. Karakteriše ih bol u mekim tkivima koji po trajanju može biti akutan (< 2 nedelje), subakutan (2-12 nedelja) ili hroničan (> 12 nedelja).

Faktori rizika

Preveliko opterećenje mišića, naporni treninzi, povrede, imobilizacija, labavost zglobova, oštećenje krvnih sudova i nerava,postmenopauzailečenjeglikokortikoidima, čine najznačajnije faktore rizika za nastanak lokalne povrede mekih tkiva. U sistemskim bolestima kao što su šećerna bolest ili spondiloartritisi, lokalne upale mekih tkiva mogu biti i sastavni deo bolesti.

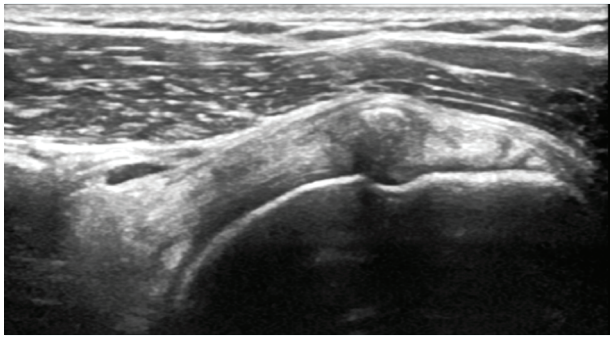
Podela i klinička slika

Rame- bol u ramenu, nakon bola u leđima, čini drugi po učestalosti razlog javljanja lekaru opšte prakse u ovim oboljenjima. Bol najčešće uzrokuju hronične degenerativne promene rotatorne manžetne (tetive supraspinatusa, subskapularisa, infraspinatusa i teres minora). Ponavljani pokreti u ramenu, naročito često podizanje ruku iznad glave, najčešće dovode do ovog stanja. U ostale faktore rizika spadaju: starija životna dob, razlike u anatomskoj građi zgloba ramena, glenohumeralna nestabilnost ili labavost zglobova kod mladih. Patogeneza tetivnih poremećaja u sindromu bolnog ramena ostaje nerazjašnjena. Histopatološki opisuje se degenerativni proces u tetivama (proliferacija fibroblasta i ćelija krvnih sudova, povećana sinteza kolagena, bez znakova upale - tendinoza). Zapaljenski infiltrat je retko prisutan, najčešće u ranim fazama bolesti, te je ispravnije koristiti termin tendinoza umesto tendinitisa u hroničnim bolnim stanjima ramena. Velika subakromio-subdeltoidna burza pokriva rotatornu manžetnui štiti tetive od pritiska i trenja. Glavne funkcije ove grupe mišića su: abdukcija humerusa (deltoideus i supraspinatus), spoljašnja rotacija (infraspinatus i teres minor) i unutrašnja rotacija (subskapularis). Spoljašnja rotacija i abdukcijaje podizanje ruke iznad glave dok osoba vrhovima prstiju ne dotakne gornju ivicu lopatice suprotne strane tela. Za ispitivanje unutrašnje rotacije i adukcije, bolesnik stavlja ruku iza leđa ipokušava da dodirne donji kraj lopatice suprotne strane tela.

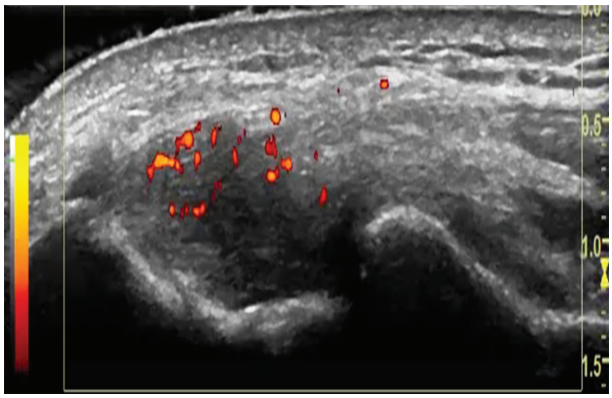
Bol nastaje postepeno, usled ponavljanih sitnih povreda, najčešće tetive m. supraspinatus-a (slika 54.1). Oseća se najčešće u ramenu i spoljašnjoj strani nadlaktice, a pojačava se pri podizanju ruku iznad glave. Oticanje ramena je najčešće usled **subakro-**

mijalno-subdeltoidnog burzitisaili upale zgloba (akromioklavikularnog ii glenohumeralnog zgloba). Neophodno je ispitati da li postoji neko drugo oboljenje, jer se bol u ramenu javlja i u sklopu upale zglobova, infekcije, reumatske polimialgijeili maligne bolesti.

Lakat- najčešće je prisuna tendinopatija ekstenzora i fleksora ručja uz peri-epikondilarni bol. Lateralni epikondilitis se drugačije zove i**"teniski lakat"**ili ekstenzorna tendinopatija (slika 54.2), za razliku od medijalnog epikondilitisa, **"golferskog lakta"** ili fleksorne tendinopatije. Ova stanja su posledica čestog ponavljanja pokreta fleksije-ekstenzije ili pronacije-supinacije uzglobulakta.Tendinoza tetive ekstenzora carpi radialis brevis-a, bez zapaljenskog infiltata čini osnovu lateralnog epikondilitisa, dok je u medijalnom epikondilitisu prisutna lezija tetiva m. pronator teres i fleksora carpi radialis-a. U nivou lakta često dolazi do uklještenja ulnarnog nerva i razvoja kompresivne neuropatije (**sindrom kubitalnog tunela**). Javljaju se utrnulost i parestezije malog i domalog prsta iste ruke, a simptomi se pogoršavaju pri savijanju lakta i ručja. Lupkanje prstima duž projekcije ulnarnog nerva (Tinelov test) provocira simptome. Usled pojačanog mehaničkog opterećenja zgloba lakta, dolazi do upale olekranonske burze **(studentski lakat).**



Slika 54. 1. Ultrasonografski nalaz parcijalne rupture tetive m. supraspinatus-a sa kalcifikacijama na mestima oštećenja.



Slika 54. 2. Ultrasonografski nalaz tendinitisa tetive ekstenzora carpi radialis brevis-a (lateralni epikondilitis ili "teniski lakat") sa pozitivnim Doppler signalom

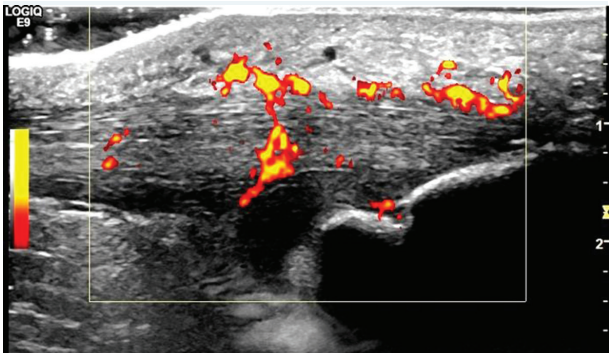
Ručje- bolni poremećaji mekih tkiva ručja su česti u kliničkoj praksi. Dorzalnu stranu ručja čine ekstenzorne tetive koje su obavijene sinovijalim omotačem i podeljene u 6 odeljaka. Karpalni tunel čine fleksorni retinakulum sa ventralne strane i karpalne kosti dorzalno. Medijalni nerv je najpovršnija struktura karpalnog tunela, a pored njega, kanalom prolazi osam tetiva fleksora prstiju obavijenih sinovijskim omotačem, kao i tetiva dugog fleksora palca sa svojim omotačem. **De Quervain tenosinovitis** zahvata tetive mišića abductor policisa longus i ekstenzor policis brevisa u prvom tetivnom odeljku ručja dorzalno. Ove tetive obavija debeo fibrozni omotač u nivou stiloidnog nastavka radijusa. Preterana upotreba palca dovodi do trenja i nadražaja tetiva, kao i zadebljanja fibroznog omotača. Prisutan je bol pri pokretanju palca, kao i osetljivost stiloidnog nastavkana dodir. **Sindrom ukrštanja (intersekcije)** čine poremećaji tetiva I i II tetivnog odeljka proksimalno od ekstenzornog retinakuluma, i/ili tetiva II i III tetivnog odeljka distalno od retinakuluma. Karakteriše se upalom tetiva i njihovih omotača, zadebljanjem tetiva i stvaranjem priraslica. Prisutan je bolsa dorzalne strane ručja i podlaktice, koji se pojačava pri fleksiji i ekstenziji ručja. Otok i krepitacije pri pokretu takođe mogu biti prisutni. **Ganglionske ciste**se najčešće viđaju na dorzalnoj strani ručja. Čvrste su i ispunjene želatinoznom masom koja nastaje iz kapsule zgloba ili omotača tetiva. Može biti bolna ili bezbolna, a nekad je nevidljiva golim okom te je potrebno uraditi ultrazvučni pregled. Pod kontrolom ultrazvuka, moguće je punktirati cistu iliubrizgati glikokortikoide u cistu.**Tenosinovitis prsta (prst okidač - trigger finger)** je upala fibrotenosinovijskog tunela koji okružuje tetive mišića fleksora prsta. Nastaje zbog prekomernog mehaničkog opterećenja prsta, a viđa se iu diabetes melitusu. Može se opipati čvorić proksimalno odmetakarpofalangealnog (MCP) zgloba što sprečava normalno klizanje tetive preko kostiju, te prst ostaje zakočen u fleksiji. Diferencijalno-dijagnostički, **prst okidač** treba razlikovati od Düpitrenove kontrakture. Ova progresivna, bezbolna fibroza palmarne fascije i posledična fleksiona kontraktura prstiju viđa se usled fizičkog opterećenja, alkoholizma, pušenja, u šećernoj bolesti i malignim bolestima. **Sindrom karpalnog tunela** se odnosi na kompresivnu neuropatiju medijalnog nerva. Simptomi su bol i parestezija palca, kažiprsta, srednjeg prsta i unutrašnje strane domalog prsta. Bolovi se pogoršavaju noću, pri mirovanju, a smanjuju se nakon što se šaka protrese ili ruka pusti da visi pored tela. Ako ovo stanje duže potraje, dolazi do hipotrofije mišića tenara i oslabljenog pincetnog

hvata. Simptomi se izazivaju Hofman-Tinel testom (lupkanje po sredini volarne strane ručja) i Falenovim testom (fleksija šaka tokom 30-60 sekundi).

Kuk- sindrom bolnog velikog trohantera nastaje usled tendinopatije abduktora kuka (gluteus medius, gluteus minimus), kao i upale okolnih burzi (subgluteus minimus, subgluteus medius i subgluteus maksimus- velika trhonaterična burza). Često se viđa kod gojaznih žena, kod kojih je prisutan i bol u leđima, kao i osteoartritis kuka. Bol se pruža duž spoljašnje strane butine, a neretko i u koleno. Može nastati zbogdužeg hodanja, penjanjauz stepenice, prekrštanja nogu i ležanjanastrani. Kod bolesnika su često slabi mišići sedalne regije i pozitivan Trandelenburgov znak (pri stajanju na jednoj nozi, karlica pada na suprotnu stranu). **Coxa saltans (pucajući kuk - snapping hip)** je hronično bolno stanje, najčešće kod mladih, kada se pri fleksiji i ekstenziji kuka čuje zvuk nalik pucanju. Uzrok može biti unutar ili van zgloba kuka. Najčešći uzrok je zadebljanje zadnje ivice fascije late, tenzora fascije late, tetiva gluteusa mediusa i maksimusa, koji prelaze preko velikog trohantera čime se proizvodi karakterističnizvuk.

Koleno- meka tkiva kolena koja se najčešće povređuju sukvadriceps i njegova tetiva,retinakulum patele, tetiva patele, masni jastučići (suprapatelarni, prefemoralni, infrapatelarni) i burze (suprapatelarna, prepatelarna, površinska infrapatelarna duboka infrapatelarna). **Skakačko koleno** predstavlja entezopatiju (oštećenje pripoja tetive patele za patelu). Viđa se kod sportista kao rezultat ponavljanih malih povreda. **Ruptura tetive**patele može biti potpuna ili delimična i najčešće se javlja na pripoju za patelu. Kod potpune rupture, kliničkim pregledom se uočava pukotina ispod patele, tj. visok položaj patele (patella alta), slabost pri ispružanju kolena i bolesnik ne može da hoda. **Tendinopatija kvadricepsa** se viđa kod starijih bolesnika sa nekom sistemskom bolešću. Klinički se odlikuje bolnim i ograničenim ispružanjem kolena. **Burzitis** pes anserinusa predstavlja upalu burze u blizini zajedničkog pripoja (pes anserinus) mišića sartorius, gracilis i semitendinosus na gornjem okrajku tibije. Prisutan je bol u unutrašnjem delu kolena, a pojačava se pri silaženju nizili penjanju uz stepenice. Ovo stanje se često viđa kod osoba sa osteofitima kolena, kod gojaznih i u šećernoj bolesti. **Sindrom iliotibijalne trake (fascije late)** karakteriše bol i osetljivost spoljašnje strane kolena pri savijanju i ispružanju.

Skočni zglob i stopalo- Ahilova tetiva je najjača tetiva u ljudskom telu. Čine je tetive mišića gastrocnemius-a i soleus-a. Neka od površnih vlakana Ahilove tetive nastavljaju se u aponeurozu plantarne fascije. Povrede Ahilove tetive se najčešće viđaju kod trkača



Slika 54. 3. Ultrasonografski nalaz entezitisa Ahilove tetive, sa pozitivnim Doppler signalom (uzdužni presek)

pri naglom ubrzanju pokreta, kod muškaraca i kod gojaznih. Dodatne faktore rizika čine oralna upotreba fluorohinolona, oštećenje bubrega, sistemskolečenje glikokortikoidima i hiperholesterolemija. **Ruptura Ahilove tetive** se dešava najčešće na, 3-6cm iznad njenog pripoja za petnu kost. U 95% slučajeva rupturi je prethodila pojačana fizička aktivnost. Najčešće joj ne prethode znaci tetivnog oštećenja. Kod osoba sa **upalom pripoja Ahilove tetive za kost (entezitis)** Ahilove tetive (slika 54.3), treba proveriti da li bolesnik ima spondiloartritis (psorijazni artritis, Reiterov sindrom, enteropatski artritis, ankilozirajući spondilitis). Kliničkim pregledom potvrđuje se ograničenje ili nemogućnost dorzalne fleksije stopala, nemogućnost hoda na prstima, ukočenost mišića zadnje lože potkolenice, bol i otok, kao i retrokalkanearnibursitis. **Haglundov sindrom** čine egzostoza zadnjeg gornjeg dela petne kosti sa retrokalkanearnim burzitisom i entezopatijom Ahilove tetive. **Plantarni fascitis** je upala insercije plantarne fascije na medijalnom procesusu petne kosti. Karakteriše se bolom u tabanu, naročito u prvih nekoliko koraka nakon mirovanja.

Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja kliničkim pregledom bolnog mesta, što podrazumeva inspekciju, palpaciju, procenu bolne osetljivosti i procenu obima pokreta u zahvaćenim strukturama. Bol se izaziva izvođenjem pokreta određenih mišića protiv fizičkog otpora koji pruža ispitivač. Nakon kliničkog pregleda, potrebno je uraditi i Power Doppler ultrazvučni pregled. Ovim pregledom se omogućava procena protoka krvi na mestu povrede, vide se hipoehogena polja unutar same tetive i promene tetivne građe. Dopunska ispitivanja (RTG pregled, MR, analize krvi) potrebna su u slučaju sumnje na prelom ili na sistemsko oboljenje.

Lečenje

Osnovni cilj lečenja je kontrola i smanjenje bola, kako bi se blagovremeno otpočela aktivna reha-

bilitacija. U akutnoj fazi indikovana je pošteda od rada, kratkotrajna imobilizacijai stavljanje leda na bolna mesta. Rana rehabilitacija obuhvata posturalne vežbe i izometrijske mišićne kontrakcije, potom istezanje, da bi se na kraju uvele aktivne vežbe. U smanjenju bola značajno pomaže terapijska primena ultrazvuka, akupunktura i transkutana električna nervna stimulacija (TENS). Terapijska primena ultrazvuka temelji se na sposobnosti upijene energije da u mekim tkivima smanji grči poveća prokrvljenost (termički efekti ultrazvučnih talasa) kao i da utiče na funkciju fibroblasta i procese zaceljivanja (ne-termički efekat ultrazvučnih talasa). Od lekova, najčešće se primenjuju nesteroidni anti-inflamatorni lekovi (NSAIL), modulatori nervne senzitizacije (gabapentin, pregabalin), triciklični antidepresivi u slučaju neuropatskog bola, kao i lokalne injekcije glikokortikoida. NSAIL su relativno uspešni u smanjenju bola u akutnoj fazi, ali nema dokaza o njihovom efektu na sam tok patološkog procesa, te je neophodno razmotriti rizike(gastrointestinalne i kardiovaskularne) pri uzimanju ovih lekova. Injekcije glikokortikoida se najčešće daju pod kontrolom ultrazvuka na mesta upale mekog tkiva. Ovom metodom moguće je videti položaj igle inačina širenja leka u bolnom mestu. Barbotaža (lavaža kalcifikata) pod kontrolom ultrazvuka sprovodi se u kalcificirajućoj upali tetiva rotatorne manžetne ramena. Pored navedenog, postoje dokazi o efikasnosti terapijske primene injekcija autologog kondicioniranog seruma, periartikuarnih injekcija hijaluronske kiseline i plazme bogate trombocitima u sindromu bolnog ramena. Injekcije glikokortikoida su kontraindikovane u slučaju rupture tetiva, kada jedino rešenje predstavlja operacija.

Literatura

1. Bruyn GAW, Moller I, Klauser A, et al. Soft tissue pathology: regional pain syndromes, nerves and ligaments. Rheumatology (Oxford) 2012; 51: vii22–5.
2. Da Silva JAP, Woolf AD. Rheumatology in Practice. Springer, 2010.
3. Klauser AS, Martinoli C, Tagliafico A, et al. Greater trochanteric pain syndrome. Semin Musculoskelet Radiol 2013; 17: 43–8.
4. Naredo E, Aguado P, De Miguel E, et al. Painful shoulder: comparison of physical examination and ultrasonographic findings. Ann Rheum Dis 2002; 61: 132–6.
5. Micu MC, Schiotis RE, Möller I, Naredo E. Regional musculoskeletal pain syndromes. EULAR on-line course on Rheumatic Diseases, 2007-2015 EULAR.
6. Sawaizumi T, Nanno M, Ito H. De Quervain's disease: efficacy of intra-sheath triamcinolone injection. Int Orthop 2007; 31: 265–8.
7. Tagliafico A, Russo G,Boccakini S, et al. Ultrasound-guided interventional procedures around the shoulder. Radiol Med 2014; 119: 318–26.

55. POGLAVLJE

OSTEOARTRITIS

Nemanja Damjanov, Ana Zeković

Osteoartritis (OA) je hronično degenerativno oboljenje zglobova,a najčešće zahvata kolena, kukove i šake.
U zahvaćenim zglobovima dolazi do oštećenja zglobne hrskavice, skleroze subhondralne kosti, stvaranja novih koštanih formacija – zadebljanja kosti (osteofita), cista u kostima i blage upale, što sve zajedno dovodi do oštećenja građe i funkcije zgloba.
Faktori rizika su: gojaznost, starija životna dob, ranije povrede, određene profesije koje zahtevaju dugo stajanje ili određeni položaj tela, labavost zglobova, preopterećenje tokom bavljenja sportom.
Glavni simptom bolesti je bol.
Lečenje OA obuhvata smanjenje telesne mase, upotrebu lekova, vežbanje i hirurško lečenje.
Najvažniji simptomi i znaci - Glavni simptom je bolu zglobu, koji se tipično javlja nakon opterećenja, a prolazi nakon odmora.
Rana dijagnoza - Nakon isključivanja postojanja zapaljenske bolesti zglobova i/ili sistemske bolesti, bol mehaničkog karaktera u kolenima, kukovima i šakama, uz pozitivan ultrasonografski nalaz, dovoljni su za postavljanje dijagnoze OA.
Osnove lečenja - Redovne fizičke aktivnosti, kao i gubitak u telesnoj masi čine osnovu terapije OA. U smanjenju bola u OA značajna je primena NSAIL, injekcije glikokortikoida, preparata hijaluronske kiseline i glikozaminoglikana. U nove terapijske metode ubrajaju se primena preparata kolagena, primena trombocitima bogate plazme i autologog kondicioniranog seruma. Ponekad je neophodno hirurško lečenje.

Osteoartritis (OA) je najčešće hronično degenerativno oboljenje zglobova. Nastaje usled mehaničkog i biohemijskog poremećaja na nivou zglobne hrskavice i subhondralne kosti. U zahvaćenim zglobovima dolazi do oštećenja zglobne hrskavice, skleroze subhondralne kosti, stvaranja novih koštanih formacija (osteofita), koštanih cisti i blage upale, što sve zajedno dovodi do oštećenjagrađe i funkcije zgloba.

Epidemiologija

Prevalencija OA iznosi čak 60-70% kod osoba starijih od 60 godina. Najčešće se javlja OA kolena, zatim kuka i šaka. Koleno i šake su češće zahvaćeni kod žena, a kuk kod muškaraca.

Patologija

Zglobnu hrskavicu čine ćelije hrskavice(hondrociti) i vanćelijski matriks bogat kolagenom (kolagen IX i XI, fibrile tip II) i proteoglikanima (agrekani) za koje se vezuju voda i hijaluronska kiselina. Hondrociti se hrane dotokom nutrijenata iz zglobne tečnosti i subhondralne kosti. U idealnim fiziološkim uslovima zglobna hrskavica čini omotač koštanih okrajaka kojiomogućava glatke pokrete i ravnomernu raspodelu težine u nosećim zglobovima. U prvim, asimptomatskim, fazama bolesti gubi se glatkoća hrskavice i pojavljuju se sitne pukotine koje se vremenom produbljuju. Dolazi do neravnoteže između procesa izgradnje i razgradnje u vanćelijskom matriksu. Delići hrskavice izazivaju upalu u zglobu, što posledično stimuliše hondrocite na stvaranje zapaljenskih medijatora (TGFβ, IL-1β, TNFα). Na kraju se stvaraju erozije i ulceracije u hrskavici, što subhondralnu kost izlaže pojačanom mehaničkom opterećenju. Zbog toga kost zadebljava, nakuplja se osteoid a smanjuje se mineralni sadržaj, stvaraju se koštane ciste, otok koštane srži i rubni osteofiti. Vremenom, zbog slabije otpornosti kosti na mehaničko opterećenje, može da dođe do loma zglobnog okrajka kosti.

Faktori rizika

Gojaznost je jedan od vodećih faktora rizika za nastanak OA kako nosećih zglobova, tako i šaka. Dokazano je da adipokinini (medijatori zapaljenja koji se sekretuju u masnom tkivu) utiču na razvoj OA. Starija životna dob, ranije povrede, određene profesije koje zahtevaju dugo stajanje ili određeni položaj tela, labavost zglobova, kao i preopterećenje tokom bavljenja sportom, čine glavne činiocerizika za nastanak OA. Odnaslednih činioca koji doprinose nastanku OA, ističe se polimorfizam gena za GDF5 (growth/differenciation factor 5).

Različiti oblici OA

Smatra se da postoji nekoliko oblika OA koji se mogu izdvojiti naosnovu sledećih kriterijuma: 1)

Nepoznatog ili poznatog uzroka (primarni ili sekundarni), 2) rasporeda i broja zahvaćenih zglobova (lokalizovani ili generalizovani OA), 3) intenziteta stvaranja nove subhondralne kosti i kosti u okolini zgloba (atrofični ili hipertrofični oblik OA), 4) prisustva ili odsustva zapaljenja.

Klinička slika

Klinička slika OA se najčešće razvija sporo i progresivno, sa povremenim pogoršanjima praćenim oticanjem zgloba. Glavni simptom je bol koji se tipično javlja nakon opterećenja, a prolazi nakon odmora. U kasnijim fazama bolesti, bol se javlja i u miru. Kako hrskavica nema nervna vlakna, ovaj bol je posledica promena u periostijumu, unutar-zglobnim ligamentima i sinoviji (kapsuli zgloba) i periartikularnim tkivima. Zglob može da bude otečen, kao posledica izliva i upale, ili uvećan zbog stvaranja osteofita. Jutarnja ukočenost je kratkotrajna, oko 15 minuta. Postoji značajno ograničenje pokreta i funkcije zgloba, što otežava izvođenje svakodnevnih aktivnosti. Hod može da bude poremećen, usled bola(antalgični položaj) ili deformiteta zglobova.

Koleno- OA kolena podrazumeva degenerativne promene na unutrašnjem ili spoljašnjem tibiofemoralnomu zglobu i patelofemoralnim odeljcima. Često se viđa varus (O noge) ili valgus (X noge) položaj kolena, a bolesnici se žale na nestabilnost kolena. Pri pokretima je prisutno pucketanje. Moguće je i da se koleno "zaključa" (ukoči) kada se delići oštećene hrskavice zaglave u zglobnom prostoru. Bol koji se javlja pri hodu po ravnoj površini karakterističan je za tibiofemoralni deo zgloba, dok je bol pri silasku ili penjanju uz stepenice karakterističan za patelofemoralni deo zgloba kolena. Osim zglobnog oštećenja često su prisutne i upale sinovijskih kesa (burzi pes anserinus-a, infrapatelarne i prepatelarne) kao i nestabilnost kolateralnih ligamenata. Hipotrofija kvadricepsa je jedan od faktora rizika za nastanak OA kolena. U zahvaćenom kolenu može da dođe do stvaranja Bakerove ciste čija ruptura u zadnju ložu potkolenice može da oponaša znake venske tromboze (slika 55.1).

Slika 55.1. Otok i varus položaj levog kolena

Šake- osteoartritis šaka je najčešće prisutan kod žena. Glavne tegobe su: bol pri ručnom radu, blaga jutarnja ukočenost, deformiteti prstiju i šaka i gubitak funkcije šake. Najčešće su zahvaćeni distalni interfalangealni (DIP) zglobovi na kojima se vide koštana zadebljanja (Heberdenovi čvorići), proksimalni interfalangealni (PIP) zglobovi (vide se zadebljanja zglobnih okrajaka kosti zvana Bušarovi čvorići) i prvi karpo-metakarpalni zglob (OA ovog zgloba se naziva rizartroza) (slika 55.2). Uz rizartrozu često viđamo i de Quervain tenosinovitis kao pridružen nalaz.

Kuk- osteoartritis kuka se češće viđa kod muškaraca. Prisutan je antalgični hod uz nesposobnost savijanja radi vezivanja pertli ili seckanja noktiju na nogama. Bol u OA kuka se najčešće oseća u preponi, sedalnom delu, ali nije retko i da se bol projektuje u koleno.

Slika 55. 2. Koštana zadebljanja distalnih interfalangealnih (DIP) zglobova (Heberdenovi čvorići), proksimalnih interfalangealnih (PIP) zglobova (Bušarovi čvorići) u OA

OA se javlja i u zadnjim fasetnim zglobovima cervikalne i lumbalne kičme, a ponekad fuzijom osteofita nastaju koštani izdanci koji se protežu duž cele kičme, a ovo stanje se naziva difuzna idiopatska skeletna hiperostoza (Forestijeova bolest). Na stopalima je česta valgus deformacija palčeva (čukljevi).

Dopunska ispitivanja

Radiografsko ispitivanje- kod OA kolena i kukova neophodno je napraviti RTG snimak. U ranoj fazi OA neće biti vidljivih promena na RTG snimku. U kasnijoj fazi, tipične promene su suženje zglobnog prostora, skleroza subhondralne kosti, koštane ciste i osteofiti.Treba imati u vidu da se težina kliničke slike i RTG nalaz često ne podudaraju.

Ultrasonografija- primena ultrazvuka u OA je bitna za uočavanje minimalnih izliva u zglobu, upale i oštećenja hrskavice. Uz kontrolu ultrazvukom, punktiraju se zglobovi, burze i omotači tetiva, i daju se injekcije u zglobove i/ili okolna meka tkiva.

Magnetna rezonancija- MRse u OA mogu videti edem koštane srži, zadebljanje kosti ispod hrskavice, osteofiti,ciste u kostima i resorpcija kosti, kao i debljina hrskavice.

Artroskopija- ova metoda omogućava dobru vizuelizaciju hrskavice, sinovije i meniskusa, ali se zbog svoje invazivnosti ređe koristi u svakodnevnoj praksi.

Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza

Dijagnozu primarnog OA postavljamo na osnovu anamneze, tipične kliničke slike, ultrazvučnog ili RTG nalaza. Sekundarni OA nastaje kao posledica zapaljenskih artritisa, metaboličkih bolesti (giht, ohronoza, hemohromatoza), infekcije (septični arthritis), anatomskih varijacija i trauma zgloba. Poseban oblik sekundarnog OA ramena je "Milvoki rame" gde su prisutna oštećenja hrskavice uz depozite hidroksiapatita. Hiperostozu kičme treba razlikovati od spondiloartritisa. Diferencijalno dijagnostički OA treba razlikovati od artritisa, ali različitih drugih bolesti koje se mogu ispoljiti bolovima u zglobovima. Slične tegobe mogu dati ibolesti i povrede okolnih mekih tkiva.

Lečenje

Uprkos širokom spektru terapijskih mogućnosti u OA, još uvek nema načina za efikasno i trajno smanjenje zglobnih tegoba. Glavni princip lečena OA je omogućiti pokrete u zglobu. Dugotrajna imobilizacija zgloba onemogućava ishranu zglobne hrskavice usled čega dolazi do njenog razaranja, te je neophodno obolele savetovati da vežbaju. Gubitak u telesnoj masi i nošenje udobne obuće, značajno će doprineti smanjenu zglobnih tegoba. Dopunska terapija OA podrazumeva primenu lekova. Preporučuje se da se uz primenu oralnih NSAIL jer smanjuju bol i zapaljenje. Pri primeni paracetamola treba biti obazriv jer u većoj dozi lek može izazvati insuficijenciju jetre, a dokazano je izaziva i krvarenje iz gastrointestinalnog trakta (GIT), naročito u kombinaciji sa nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL). Kod osova sa povećanim rizikom od krvavljenja iz GIT-a poručuje se da se uz primenu oralnih NSAIL koristi i neki od lekova iz grupe inhibitora protonske pumpe, radi sprečavanja krvarenja iz GIT-a. Postoje dokazi da su selektivni inhibitori ciklooksigenaze 2 (COX 2) bezbedniji za GIT od neselektivnih NSAIL. Pokazano je da primena kako selektivnih COX-2 inhibitora,tako i neselektivnih NSAIL utiče na povećan rizik od neželjenih kardiovaskularnih događaja. Intra-artikularne injekcije hijaluronske kiseline ili glikokortikoida imaju široku primenu u kliničkoj prakci. Pri davanju preparata glikokortikoida u zglob može se očekivati brzo olakšanje zglobnih tegoba, koje traje 4-8 nedelja,uz individualne razlike. Moguća su neželjena dejstva u vidu crvenila lica, trenutnog pogoršanja bola, skoka glikemije i krvnog pritiska. Hiruške metode lečenja kaošto su totalna artroplastika kuka, totalna ili parcijalna artroplastika kolena, rezervisane su za bolesnike koji ne odgovore dobro na standardnu terapiju. Od novih terapijskih mogućnosti ističu se primena trombocitima-bogate plazme (PRP) i autolognog kondicioniranog seruma (Orthokin). Procena efekata lečenja ovim novim metodama se tek očekuje.

Literatura

1. Arden N, Nevitt MC. Osteoarthritis: epidemiology. Best Pract Res Clin Rheumatol 2006;20:3–25.
2. Dougados M, Gueguen A, Nguyen M, et al. Radiological progression of hip osteoarthritis: definition, risk factors and correlations with clinical status. Ann Rheum Dis 1996;55:356–62.
3. Goldring MB, Goldring SR. Osteoarthritis. J Cell Physiol 2007;213:626–34.
4. Gossec L, Paternotte S, Maillefert JF, et al. The role of pain and functional impairment in the decision to recommend total joint replacement in hip and knee osteoarthritis: an international cross-sectional study of 1909 patients. Report of the OARSI-OMERACT task force on total joint replacement. Osteoarthritis Cartilage 2011;19:147–54.
5. Hilal G, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, et al. Osteoblast-like cells from human subchondral osteoarthritic bone demonstrate an altered phenotype in vitro: possible role in subchondral bone sclerosis. Arthritis Rheum 1998;41:891–9.
6. Kraus VB. Do biochemical markers have a role in osteoarthritis diagnosis and treatment? Best Pract Res Clin Rheumatol 2006;20:69–80.
7. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, et al. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. Nat Clin Pract Rheumatol 2007;3:716–24.
8. Rik Lories, Barbara Neerinckx, Margreet Kloppenburg. Osteoarthritis: pathogenesis, clinical aspects and diagnosis. EULAR online course on Rheumatic Diseases, 2007-2015 EULAR.
9. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol 2010;6:625–35
10. Valdes AM, Spector TD. The clinical relevance of genetic susceptibility to osteoarthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2010;24:3–14
11. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT. Ann Rheum Dis 2009;68:8–17
12. Zhang W, Doherty M, Peat G, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. Ann Rheum Dis 2010;69:483–9.

56. POGLAVLJE

REUMATOIDNI ARTRITIS

Nemanja Damjanov, Ana Zeković

Reumatoidni artritis (RA) je hronično zapaljensko oboljenje koje tipično simetrično zahvata male i srednje zglobove.
Najveća incidencija oboljevanja je u starosnoj grupi žena od 50-60 godina
RA je autoimunska bolest, a u zavisnosti od prisustva RF ili ACPA autoantitela, govorimo o seropozitivnom ili seronegativnom RA.
Primarna lezija je sinovitis, koji nastaje prodiranjem imunskih ćelija u sinoviju, bujanjem ćelija sinovije (stvaranjem takozvanog "panusa") i razaranjem kosti.
Tipična klinička slika obuhvata simetričnu zahvaćenost sitnih zglobova šaka i stopala, uz postojanje opštih simptoma, ubrzanu SE, RF ili ACPA pozitivnost. Atipični oblik bolesti karakteriše mono ili oligoartritis, uz prisustvo pleuritisa ili perikarditisa kao vanzglobne manifestacije bolesti
RTG šaka i stopala služi za detekciju koštanih erozija, dok se ultrasonografski može utvrditi postojanje subkliničke upale, kao i erozija kostiju u ranoj fazi bolesti koje nisu vidljive radiografskim pregledom.
Lečenje podrazumeva primenu imunosupresivnih lekova, glikokortikoida i biološke terapije.
Najvažniji simptomi iznaci - Simetrično oticanje, bol i ukočenost proksimalnih interfalangealnih (PIP) zglobova, metakarpofalangealnih (MCP) zglobova, ručja i metatarzofalangealnih (MTP) zglobova. Karakteristična je jutarnja ukočenost koja traje duže od 30 minuta
Rana dijagnoza - Tipična klinička slika, sa ili bez nalaza autoantitela, uz pozitivne pokazatelje akutne faze zapaljenja, dovoljni su za ranu dijagnozu.
Osnove lečenja - Osnovnu (bazičnu) terapiju RA čine sintetski lekovi koji modifikuju tok bolesti (metotreksat, i/ili hidroksihlorokin, i/ili leflunomid, i/ili sulfasalazin), uz primenu glikokortikoida. Drugu terapijsku liniju čine biološki lekovi (blokatori TNFα, ili IL-6 ili B-limfocita).

Reumatoidni artritis (RA) je hronično zapaljensko oboljenje koje tipično simetrično zahvata male i srednje zglobove. Primarna lezija je sinovitis, koji nastaje prodiranjem imunskih ćelija u relativno acelularnu sinoviju pri čemu se stvara zapaljenski "panus". Ovo hiperplastično, invazivno tkivo uzrokuje oštećenja hrskavice, erozije u kostima i na kraju dovodi do gubitka funkcije zahvaćenih zglobova.

Epodemiologija RA

RA pogađa približno 0,5-1% svetske populacije odraslih. Tri puta češće obolevaju žene, u odnosu na muškarce. Najveća incidenca oboljevanja je u starosnoj grupi žena od 50-60 godina. Verovatnoća da prvostepeni rođak obolelog takođe oboli od RA je 2-10 puta većanego u opštoj populaciji.

Autoantitela u RA

RA je autoimuna bolest koju karakteriše prisustvo reumatoidnog faktora (RF) i antitela na citrulisane peptide (ACPA) u krvi obolelih. Prisustvo samog RF nije uvek vezano za razvoj artritisa. RF se često nalazi i kod obolelih od infektivnih bolesti, kao i kod drugih autoimunskih bolesti, a prisutan je kod 15% zdravih, većinom starijih osoba. Nalaz ACPA je specifičniji od RF za dijagnozu RA. Nalazi se kod 60-70% obolelih od RA i izuzetno retko u drugim bolestima ili u zdravoj populaciji. ACPA su nekada prisutna u serumu nekoliko godina pre kliničkog razvoja artritisa i pokazatelj su težeg oblika bolesti. U zavisnosti od prisustva RF ili ACPA, govorimo o seropozitivnom ili seronegativnom RA.

Faktori rizika za nastanak RA

Među genetskim faktorima rizika najznačajnije je prisustvo HLA klase II molekula. HLA-DRB1molekuli dele zajedničku sekvencu aminokiselina u hipervarijabilnom regionu koji prepoznaje antigen. Osobe koje nose ovu sekvencu najčešće jesu ACPA pozitivne i imaju veći rizik za nastanak težeg oblika bolesti (uključujući i vanzglobne manifestacije bolesti). Od ostalih genetičkih faktora ističu se i polimorfizmi STAT4 i PTPN22 gena. Faktori sredine takođe značajno doprinose razvoju RA. Pušenje cigareta je povezano sa stvaranjem ACPA, a u kombinaciji sa genetičkim faktorima, rizik za obolevanje značajno raste. Od ostalih faktora rizika spoljne sredine ističu se infekcije (Mycobacteria, Epstein-Barr virus, parvovirus B19), izloženost motornim i hidrauličnim ulji-

ma, kao i silicijumskoj prašini. Polni hormoni takođe imaju uticaj na razvoj RA. Tokom trudnoće, do 90% žena obolelih od RA ima značajno smanjenje aktivnosti bolesti, čak i remisiju. Upotreba oralnih kontraceptiva može uticati na smanjenje težine bolesti.

Promene u sinoviji u sklopu RA

Zapaljenski infiltrat u sinoviji zahvaćenog zgloba sastoji se pretežno od Tpomažućih (helper)ćelija, B ćelija, plazma ćelija i makrofaga. Među T helper ćelijama, najznačajniju ulogu imaju Th17 ćelije koje sekretuju IL-17 koji promoviše lokalnu upalu, angiogenezu i osteoklastogenezu, što dovodi do oštećenja hrskavice i kosti. Makrofagi sekretuju TNFα, IL-6, IL-1, kao i razne matriks metaloproteinaze koje oštećuju hrskavicu. B ćelije, osim što produkuju antitela, deluju i kao antigen-prezentujuće ćelije i sekretuju TNFα i IL-6, doprinoseći daljoj aktivaciji makrofaga. U održavanju zapaljenskog odgovora učestvuju i sinovijani fibroblasti, kao i osteoklasti koji imaju bitnu ulogu u razgradnji hrskavice i kosti.

Klinička slika RA

Rani oblik RA

Tipičan početak bolesti karakteriše simetričnooticanjeproksimalnih interfalangealnih (PIP) zglobova, metakarpofalangealnih (MCP) zglobova, ručja i metatarzofalangealnih (MTP) zglobova. Upala zglobova je praćena bolom, osetljivošću i ukočenošću pri pokretu. Karakteristična je jutarnja ukočenost koja traje duže od 30 minuta. Od opštih simptoma prisutni su umor i gubitak energije. Bolest može da počne i atipično, upalom jednog ili više asimetričnih zglobova, kao i visokom telesnom temperaturom, uz vanzglobne manifestacije bolesti, kao što su perikarditis i pleuritis. U tim slučajevima treba posumnjati i na razvoj sistemskog eritemskog lupusa. Posebni oblik ranog RA je palindromski reumatizam, u kome simptomi poliartritisa sa zahvatanjem većih perifernih zglobova traju nekoliko sati ili dana, nakon čega u potpunosti nestaju bez ikakvih posledica. Oko 30% osoba sa palindromskim reumatizmom, jednog dana će razviti RA. U početku RA, česta je upala tetiva ekstenzora ručja.

Dopunska ispitivanja

Laboratorijska ispitivanja- tipičan nalaz je ubrzana sedimentacija eritrocita (SE) i/ili povećan CRP. Viđaju se i trombocitoza, kao i leukocitoza, uz anemiju, smanjen serumski nivo Fe uz povećanu koncentraciju feritina. Neophodno je testiranje na RF i ACPA. Ukoliko uz RA postoji i sekundarni Sjogrenov sindrom, moguće je i prisustvo anti-SSA i anti-SSB antitela.

Radiografska ispitivanja- RTG šaka i stopala predstavlja "zlatni standard" u dijagnostici oštećenja zglobova u RA. Većina obolelih u ranoj fazi bolesti neće imati tipične erozivne promene, te odsustvo erozija u RTG nalazu ne isključuje prisustvo bolesti. Oštećenja MTP zglobova (naročito petog MTP zgloba), najčešće prethodi oštećenju MCP zglobova. Zato je neophodno uraditi RTG šaka i stopala, čak i kod pacijenata koji nemaju simptome zahvaćenosti zglobova stopala.

Ultrasonografska ispitivanja- EHO zglobova sa Dopplerom je znatno osetljivija metoda za potvrdu upale zgloa, u odnosu na klinički i radiografski pregled. Ultrasonografski je moguće utvrditi postojanje subkliničkog upale kao i erozija kostiju u ranoj fazi bolesti koje nisu vidljive radiografskim pregledom. Čest nalaz u sklopu ranog RA je tenosinovitis ekstenzora karpi ulnaris-a.

Dijagnoza

Dijagnoza RA se zasniva na prisustvu kliničkih znakova i simptoma karakterističnih za RA, uz isključivanje drugih bolesti. Pre donošenja konačne dijagnoze, često se koristi izraz "nediferentovani artritis". Istraživanja su pokazala da je u ovom stadijumu bolesti izuzetno važno odmah otpočeti terapiju lekovima koji menjaju tok bolesti, naročito ako je prisutan neki od pokazatelja progresije bolesti (visoke vrednosti SE, CRP, ACPA, RF). ACR/EULAR klasifikacioni kriterijumi za RA pomažu u ranoj dijagnozi bolesti (tabela 56.1).

Tabela 56. 1. ACR/EULAR klasifikacioni kriterijumi za RA. Primenom ovih kriterijuma dobija se vrednost od 0-10, gde vrednost 6 ili više, ukazuje na prisustvo definitivnog RA

A. Zglobovi osetljivi na pritisak ili otečeni	
1 veliki zglob	0
2-10 velikih globova	1
1-3 mala zgloba (sa ili bez velikih zglobova)	2
4-10 malih zglobova (sa ili bez velikih zglobova)	3
>10 zglobova (najmanje 1 mali zglob)	5
B. Serologija (potreban je najmanje 1 rezultat testa)	
Negativan RF i negativna ACPA	0
Nisko pozitivan RF ili nisko pozitivna ACPA	2
Visoko pozitivan RF ili visoko pozitivna ACPA	3
C. Pokazatelji upale (potreban je najmanje 1 rezultat testa)	
Normalan CRP i normalna SE	0
Povišen CRP ili ubrzana SE	1
D. Trajanje simptoma	
<6 nedelja	0
≥6 nedelja	1

Diferencijalna dijagnoza- RA treba razlikovati od osteoartritisa (OA) i reumatske polimialgije (PMR), naročito kod starijih osoba. Tipična razlika između RA i OA je to što su kod RA zahvaćena ručja, MCP i PIP zglobovi, dok su kod osteoartritisa zahvaćeni pretežno PIP i distalni interfalangeani (DIP) zglobovi. U PMR, zahvaćeni su veliki zglobovi (najčešće ramena i kukovi), bez prisustva RF. Kod mlađih osoba sa artritisom treba pomisliti i na razvoj sistemskog eritemskog lupusa, kao i na reaktivni artritis. Reaktivni artritis nastaje 1-2 nedelje nakon gastrointestinalne ili urogenitalne infekcije, koja često može biti asimptomatska. Karakterističan je artritis kolena i skočni zglobova, dok je zahvaćenost zglobova prstiju i ručja retka. Virusne infekcije(Epstein-Barr, CMV, HBV, HBC, HIV) često daju simptome artritisa. Psorijazni artritis se od RA između ostalog, razlikuje i po zahvaćenosti DIP zglobova, kao i po karakterističnom okoštavanju enteza, što se vidi pri RTG pregledu.

Procena aktivnosti bolesti

Najčešće primenjivani metod za procenu aktivnosti RA u kliničkoj praksi je kompozitni indeks Disease Activity Score (DAS) 28, koji uključuje broj otečenih zglobova, broj bolno osetljivih zglobova, bolesnikovu procenu aktivnosti booesti na vizeulno-analognoj skali i vrednost SE ili CRP-a. Prema EULAR kriterijumima, skor < 2,6 označava remisiju bolesti, od 2,6-3,2 nisku aktivnost bolesti, od 3,3-5,1 srednju aktivnost, a DAS28 > 5,1 označava visoku aktivnost bolesti.

Kasni oblik RA

U kasnom obliku RA usled deformacije zglobova nastaju promene prstiju šaka tipa "boutonniere", zatim "labudovog vrata", potom "Z-oblik" palca, ulnarna devijacija MCP zglobova, dorzalna subluksacija glave ulne, poznata kao "klavirska dirka". Usled oštećenja MTP zglobova dolazi do valgus deformacije stopala (slike 56.1, 2, 3). U zglobu lakta gubi se pokret supinacije i usled nepotpune fleksije izuzetno je teško održavanje lične higijene. Karakteristična promena vratne kičme je atlanto-aksijalna subluksacija, koja nastaje kao posledica hroničneupale zgloba koji čine transverzalni ligament atlasa i zadnji zid densa. Subluksacija se vidi na RTG pregledu cervikane kičme u antefleksiji. Praćena je neurološkim simptomima i zahteva nošenje Šancove kragne. Kod ovakvih bolesnika neophodan je veliki oprez tokom izvođenja intubacije u sklopu opšte anestezije.

Slika 56. 1. Tipične promene prstiju šaka tipa labudov vrat" i "Z-oblik" palca

Slika 56. 2. Ulnarna devijacija MCP zglobova u RA

Oticanje kolena usled nakupljanja tečnosti u zglobu često se viđa u RA. Bol u zatkolenoj jami često je posledica prisustva Bakerove ciste, koja je produžetak sinovijskog omotača kolena. Ruptura ciste dovodi do bola i otoka zadnje lože potkolenice što može da liči na kliničku sliku duboke venske tromboze.

Upala tetivnih omotača mišića fleksora u karpalnom tunelu mogu dovesti do pritiska na n. medianus i razvoja sindroma karpalnog tunela.

Slika 56. 3. Valgus deformacija stopala u RA

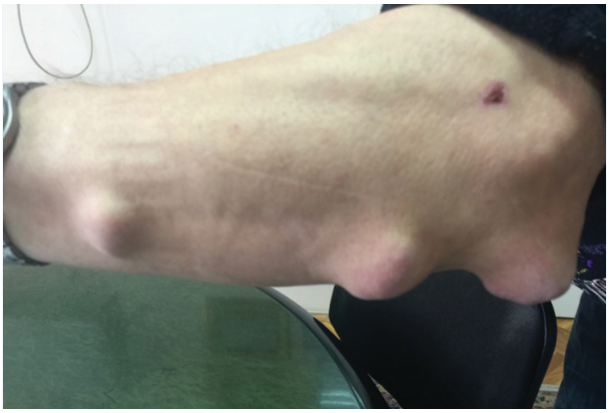
Vanzglobne manifestacije RA

RA je udružen sa povećanim rizikom od nastanka **osteoporoze** i preloma kostiju, što se dovodi u vezu sa aktivacijom osteoklasta u sklopu upale, upotrebom glikokortikoida i imobilizacijom. Oko 10% obolelih od RA ima **sekundarni Sjogrenov sindrom**. Bakterijske infekcije su češće kod obolelih od RA, kao i limfomi. Kod obolelih od RA **oštećenje pluća** može biti u sklopu same bolesti (pleuritis, intesticijalna bolest pluća, bronhiektazije, reumatski noduli), zbog pridružene infekcije ili usled dejstva lekova koji se koriste u RA (naročito Metotreksata).

Reumatoidni čvorići (reumatoidni noduli) na mestima mehaničkog pritiska (laktovi, dlanovi, okcipitalna kost, Ahilove tetive), ali ponekad i u plućima i drugim unutrašnjim organima, viđaju se kod oko 25% obolelih od RA, skoro isključivo kod seropozitivnih (slika 56.4).

Vaskulitis u sklopu RA je najčešće ispoljen malim, periungvalnim lezijama koje su benignog toka, ali se retko mogu javiti i teže vaskulitisne promene sa obimnijom nekrozom tkiva. Skleritis i episkleritis su retki u RA, a oštećenje bubrega i gastrointestinalnog trakta nastaje dominantno usled korišćenja nesteroidnih anti-inflamatornih lekova (NSAIL) u RA.

Glavni uzrok smrtnosti kod obolelih od RA su kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti. Oboleli od RA imaju povećan rizik za razvoj koronarne bolesti. Stepen ateroskleroze zavisi od jačine sistemske upale i trajanja bolesti. Postoje dokazi da primena anti-inflamatorne terapije kod obolelih od RA smanjuje rizik od nastanka kadiovaskularnih bolesti.



Slika 56. 4. Potkožni reumatoidni čvorići na laktu i podlaktici

Lečenje

Lečenje RA zasniva se na upotrebi lekova koji modifikuju tok bolesti (LMTB) (*disease-modifying antirheumatic drugs -LMTB*), tj. koji usporavaju razvoj radiografski vidljivih oštećenja (erozije i sužavanje zglobnog prostora). Postoji podela LMTBnakonvencionalne sintetske (tradicionalne) LMTB, biološke LMTB i usmerene sintetskeLMTB (npr, inhibitori Janus kinase). Najčešće korišteni konvencionalni sintetski LMTB su metotreksat (MTX), sulfasalazin (SSZ), leflunomid, hidroksihlorokin (HCQ) i glikokortikoidi. Najčešće korišteni biološkiLMTBsu inhibitori TNF α, inhibitori IL-6 receptora, kao i lekovi koji sprečavaju aktivaciju B ili T limfocita. Najčešće korišteni usmereni sintetski LMTB su inhibitori Janus kinase. Cilj lečenja je da se u što ranijepočne lečenje nekim od konvencionalnih sintetskihLMTB, najčešće metotreksatom. Kasnije, ako je potrebno,u lečenju se dodaje i neki od bioloških LMTB, ili usmereni sintetski LMTB kako bišto pre došlo do remisije ili barem niske aktivnosti bolesti.

Metotreksat je po pravilu prvi LMTB koji se koristi u lečenju RA, bilo kao jedini (monoterapija)ili u kombinaciji sa drugim lekovima. On je inhibitor dihidrofolat- reduktaze, enzima uključenog u sintezu purina i pirimida za DNK i RNK. Lečenje se sprovodi najčešće oralno, a moguće je i parenterano (kada izaziva muku pri uzimanju na usta), u početnoj dozi od 10mg, koja se postepeno povećava do pune doze od 25 do 30mg jednom nedeljno. Prvi efekti leka postižu se nakon 1-2 meseca terapije. Zbog antifolatne aktivnosti MTX, neophodna je preventivna primena folne kiseline u dozi od 5mg jednom nedeljno (24h nakon uzimanja MTX). Neželjena dejstva MTX obuhvataju mučninu, povećanje transaminaza, prisustvo oralnih ili genitalnih ulceracija, oštećenje funkcije bubrega, hematološke abnormalnosti, kao i oštećenje pluća. Zato je pre uvođenja MTX u terapiju neophodno uraditi RTG pluća, kao i kontrolu laboratorijskih parametara (krvna slika, pokazatelji funkcije jetre i bubrega, urin). U slučaju nastanka neželjenih događaja, neophodno je smanjenje doze ili isključivanje MTX iz terapije.

Sulfasalazin se u debelom crevu metaboliše na sulfapiridin i 5-aminosalicilnu kiselinu. Pored glikokortikoida, jedini je lek za RA koji je relativno bezbedan za primenu u trudnoći. Koristi se u početnoj dozami od 2x500mg dnevno, uz postepeno povećanje doze do 2-3g dnevno. Može da izazove DRESS (drug reaction with eosinophilia and skin syndrome)koji se karakteriše povišenom telesnom temperaturom, osipom i povećanim transaminazama. Bolesnici alergični na sulfa-preparate, salicilate ili oni koji imaju deficit glukozo-6-fosfat dehidrogenaze ne smeju koristiti ovaj lek. Ponekad, primena SSZ dovodi do narandžaste prebojenosti kože, suza i urina. Obavezna je kontrola krvi zbog moguće leukocitopenije i trombocitopenije.

Leflunomid ispoljava imunomodulatorni efekat inhibicijom sinteze pirimidina. Daje se u dozi od 20mg dnevno. Često deluje kada MTX nije bio dovoljno efikasan. Zbog dugačkog poluživota leka, pre planirane trudnoće neophodno je obustaviti lek 6 meseci ranije, ponekad uz primenu holestiramina, radi brže eliminacije leka.

Hidroksihlorokvin spada u grupu antimalarikasa blagim efektom. Ne usporava radiografsku progresiju bolesti i koristi se samo za izuzetno blage oblike artritisa, samili u kombinaciji sa MTX. Pokazano je da popravlja lipidni profil i smanjuje rizik od razvoja dijabetesa kod obolelih od RA. Može izazvati ireverzibilnu retinopatiju, te su kontrole kod oftalmologa neophodne, pre početka lečenja, kao i kasnije jednom godišnje.

Glikokortikoidi se dajuradi brzog smirivanja aktivnosti zapaljenja odmah u početku lečenja RA, zajedno sa drugim LMTB. Po smirenju aktivnosti zapaljenja, a kada počne puno dejstvo drugih LMTB, postepeno se smanjuje doza glikokortikoida. Poželjno je da se ovi lekovi isključe iz lečenja nakon smirenja aktivnosti bolesti, uz postepeno smanjivanje doze. Za razliku od ostalih LMTB, glikokortikoidi su efikasni i kada se daju intra-artikularno (kada je bolest aktivna u jednom ili malom broju zglobova) ili intramuskularno, u periodima pogoršanja bolesti. Pravilo je da se ne daje više od 3-4 injekcije glikokortikoida godišnje u isti zglob. U trudnoći je dozvoljena primena glikokortikoida u najmanjim efektivnim dozama. Neželjena dejstva glikokortikoida su brojna, a među najčešćima su osteoporoza, hipertenzija, hiperglikemija i peptički ulkus.

Primena bioloških lekova je ograničena zbog njihove visoke cene, te se primenjuju najčešće nakon neuspeha lečenja lekovima iz grupe konvencionalnih sintetskih LMTB, kada su prisutni pokazatelji lošije prognoze bolesti (RF/ACPA, rane erozije, visoka aktivnost bolesti). Pre uvođenja biološke terapije, pored procene aktivnosti bolesti, neophodno je testiranje obolelih na prisustvo latentne tuberkuloze, kao i na viruse hepatitisa B i C. Kod svih bolesnika na biološkoj terapiji kontraindikovano je davanje "živih" vakcina, dok se sezonsko vakcinisanje protiv gripa preporučuje.

Biološki lekovi se najčešće koriste u kombinaciji sa MTX, koji smanjuje imunogenost bioloških lekova i povećava efikasnost lečenja. Ukoliko se ispolji primarna ili sekundarna neefikasnost na jedan biološki lek, moguća je zamena za drugi lek sa istim mehanizmom dejstva, ili sa različitim mehanizmom dejstva. Kod lečenja biološkim lekovima povećan je rizik od razvoja intracelularnih bakterijskih infekcija (Mycobacterium tuberculosis), kao i od razvoja nemelanomskih karcinoma kože. Ove lekove treba izbegavati kod obolelih sa demijelinizacionim bolestima ili teškom srčanom insuficijencijom. Pacijentima kojine mogu da primaju konvencionalne sintetske LMTBpreporučuje se inhibitor IL-6 receptora ili inhibitor Janus kinaze.

Pored navedenih lekova, u lečenju obolelih od RA neophodno je i sprovođenje fizikalne terapije u svrhu poboljšanja funkcije zglobova. Hirurška terapija indikovana je u kasnom stadijumu RA, kada postoji potreba za zamenom oštećenog zgloba protezom, ili za korekcijom deformiteta i dubluksacija zglobova.

Literatura

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2010;62:2569–81.
2. Brink M, Hansson M, Mathsson L, et al. Multiplex analyses of antibodies against citrullinated peptides in individuals prior to development of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2013;65:899–910.
3. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. Arthritis Rheum 2011;63:573–86.
4. Gabay C, Nissen MJ, van Laar JM. Pathogenesis and clinical aspects of rheumatoid arthritis. EULAR on-line course on Rheumatic Diseases, 2007-2015 EULAR.
5. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. Lancet 2004;364:263–9.
6. Klareskog L, Padyukov L, Ronnelid J, et al. Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis. Curr Opin Immunol 2006;18:650–5.
7. Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. Ann Rheum Dis 2010;69:976–86.
8. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis 2010;69:631–7.

57. POGLAVLJE

EPIDEMIOLOGIJA NEKANCERSKOG BOLA: BOL U DONJEM DELU LEĐA

Sandra Šipetić Grujičić, Aleksandra Nikolić

Bol u donjem delu leđa predstavlja veliki javno-zdravstveni problem, vodeći je uzrok ograničene aktivnosti i odsustva sa posla širom sveta, uzrok je ogromnog ekonomskog opterećenja kako pojedinca, tako i celokupne populacije i zdravstvenog sistema.
Do pre 10 godina uglavnom je smatran problemom zapadnih zemalja, međutim, ali novije studije pokazuju da bol u donjem delu leđa predstavlja veliko opterećenje i za zemlje sa niskim i srednjim prihodima.
Prema dužini trajanja nespecifični bol u donjem delu leđa može biti: akutni (manje od 6 nedelja), subakutni (6-12 nedelja) i hronični (više od 12 nedelja).
Kod 80% pacijenata iz primarne zdravstvene zaštite javlja se recidiv bola u donjem delu leđa tokom 12 meseci, a kod 20% tokom 6 meseci.
Faktori rizika koji se dovode u vezu sa bolom u donjem delu leđa su stariji uzras, nizak nivo obrazovanja, prekomerna telesna težina, sedentarni način života, nepravilno držanje tela, nedovoljna fizička aktivnost, prekomerna fizička aktivnost, kao i veliki broj psihosocijalnih faktora (stres, anksioznost, depresija).
Finansijsko opterećenje lumbalnim bolom je ogromno i uključuje troškove medicinske nege, plaćanje odštete, smanjenje produktivnosti, prekvalifikaciju radnika, administrativne troškove i parnice.
Prevencija podrazumeva edukaciju stanovništva i osoba pod rizikom o faktorima rizika koji dovode do nastanka bola u donjem delu leđa, načinu sprovođenja zaštitnih položaja pri svim aktivnostima, i važnosti sprovođenja fizičke aktivnosti u skladu sa godinama starosti i komorbiditetima.

OPTEREĆENOST DRUŠTVA BOLOM U DONJEM DELU LEĐA

Procenjuje se da je u svetu 2010. godine, usled svih poremećaja zdravlja i povreda izgubljeno čak 2,5 milijardi godina života korigovanih u odnosu na nesposobnost (engl. *Disability Adjusted Life Years* – DALY), ili "zdravih" godina života, od čega 35% usled zaraznih, maternalnih, neonatalnih i nutritivnih poremećaja zdravlja, 54% usled nezaraznih bolesti i 11% usled povreda. To znači da su, na svetskom nivou, dve od tri izgubljene godine "zdravog" života (DALY-ja) usled nezaraznih poremećaja zdravlja. U 2010. godini, u odnosu na 1990. godinu, došlo je do neznatnog pada broja izgubljenih godina "zdravog" života (za svega 0,5%), ali su zato nastale ogromne promene u strukturi izgubljenih DALY-ja (porast DALY-ja usled nezaraznih bolesti za 25% i povreda za 13,4%, a pad usled zaraznih, maternalnih, neonatalnih i nutritivnih poremećaja zdravlja za 26,5%).

Posmatrajući opterećenost društva pojedinim grupama bolesti može se uočiti da je 2010. godine, na globalnom nivou, usled muskuloskeletnih poremećaja izgubljeno 6,8% svih DALY- ja, tako da je ova grupa poremećaja bila četvrta vodeća u svetu, i to iza kardiovaskularnih i cirkulatornih poremećaja (11,8% DALY-ja), neoplazmi (7,6% DALY-ja) i mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja (7,4% DALY-ja). Od svih pojedinačnih poremećaja zdravlja u grupi muskuloskeletnih poremećaja, bol u donjem delu leđa je bio odgovoran za polovinu izgubljenih godina "zdravog" života (3,4% DALY-ja).

Na svetskom nivou, na osnovu DALY-ja, bol u donjem delu leđa je 1990. godine bio jedanaesti, a 2010. godine čak šesti vodeći poremećaj zdravlja među četrdeset pojedinačnih poremećaja zdravlja. U posmatranom periodu (1990–2010. godine) došlo je porasta izgubljenih godina "zdravog" života usled bola u donjem delu leđa za 43%, na osnovu DALY-ja. U Australiji i Zapadnoj Evropi predstavlja prvi pojedinačni uzrok globalnog opterećenja ovih populacija poremećajima zdravlja, dok je u centralnom delu Subsaharske Afrike tek na 23 mestu. Osim toga bol u donjem delu leđa je vodeći uzrok nesposobnosti u svetu, na osnovu izgubljenih godina "zdravog" života usled nesposobnosti određene težine i trajanja, odnosno na osnovu YLD-a. U sledećim regionima: Istočna i Južna Azija, Azija-Pacifik, Australija, Centralna, Istočna i Zapadna Evropa, južni i tropski deo Latinske Amerike, Severna Afrika i Bliski Istok, bol u donjem delu leđa predstavlja prvi, a u ostalim regionima sveta drugi, treći ili četvrti vodeći uzrok nesposobnosti.

Na osnovu svega navedenog može se zaključiti da bol u donjem delu leđa predstavlja veliki javno zdravstveni problem i da je vodeći uzrok ograničene aktivnosti i odsustva sa posla širom sveta, i uzrok je ogromnog ekonomskog opterećenja kako pojedinca, tako i celokupne populacije i zdravstvenog sistema. Do pre 10 godina uglavnom je smatran problemom zapadnih zemalja, međutim, od tada su brojna istraživanja pokazala da je bol u donjem delu leđa veliki problem i u zemljama sa niskim i srednjim prihodima.

Prevalencija

Upoređivanje prevalencije bola u donjem delu leđa između populacija tokom vremena predstavlja izazov zbog značajne metodološke heterogenosti koja postoji između studija i teškoća u dobijanju procene broja stanovnika. Mnoge metodološke varijacije odnose se na: definiciju slučaja, period za koji se prikupljaju podaci, problem prisećanja, uzrasnu i polnu strukturu, reprezentativnost uzorka, ukupnu veličinu uzorka, validaciju instrumenata korišćenih za merenje prevalencije i stepen obuhvata ispitanika iz definisanog uzorka ili populacije. Sistematski pregledi su pokazali posebne varijacije definicije slučaja u odnosu na dužinu trajanja bola i lokalizaciju bola.

Definicija bola u donjem delu leđa prema dužini trajanja bola i perioda za koji ispitanici daju podatke

Postoji nekoliko načina da se definiše bol u donjem delu leđa. Jedan način je na osnovu dužine trajanja bola, a drugi na osnovu perioda za koji ispitanici daju podatke (naziva se period prisećanja). Definicija na osnovu perioda prisećanja se često koristi u studijama preseka. Na primer, u studiji koja bi se sprovela u celokupnoj populaciji bol u donjem delu leđa se može definisati kao "trenutni"bol u donjem delu leđa (npr. bol u vreme intervjuisanja) ili "raniji" bol u donjem delu leđa (npr. bol u poslednjih 12 meseci). Kako raste dužina perioda za koji ispitanici treba da daju podatke o bolu u donjem delu leđa, tako raste i rizik od pristrasnosti prisećanja. Prema podacima sistematskog pregleda, trenutna prevalencija bola u donjem delu leđa u opštoj populaciji se kreće 10–58,1% (prosečna vrednost 18,1%; medijana: 15,0%), a jednogodišnja 0,8–82,5% (prosečna vrednost 38,1%; medijana: 37,4%). Zbog heterogenosti podataka, prosečne vrednosti prevalencije treba uzeti sa rezervom.

U mnogim studijam u okviru definicije bola u donjem delu leđa nije navedena minimalna dužina trajanja epizode bola. U najvećem broju studija uzimano je da je minimalna dužina trajanja bola od jednog dana, i u tim studijama prevalencija bola u donjem delu leđa je bila niža (prosečna vrednost: 25,7%; medijana: 24,7%) nego u studijama sa nepreciziranom minimalnom dužinom trajanja epizode (prosečna vrednost: 31,8%; medijana: 30,4%). U brojnim istraživanjima se navodi da se određivala prevalencija "hroničnog" bola u donjem delu leđa, ali većina nije precizirala vreme posle kojeg se smatra da osoba ima hroničan bol u donjem delu leđa. Prosečna prevalencija za hronični bol u donjem delu leđa je nešto niža (prosečna vrednost: 19,4%; medijana: 18,1%) u poređenju sa prevalencijom bola u donjem delu leđa neprecizirane minimalne dužine trajanja epizode bola ili precizirane dužine trajanja epizode bola od najmanje jedan dan.

Definicija bola u donjem delu leđa prema lokalizaciji bola

U populacionim studijama preseka, lokacija bolne regije u leđima može biti označena na crtežima za bol, za koje je pokazano da imaju visoku pouzdanost i od strane subjekata i istraživača. Međutim, često postoje varijacije između studija u anatomskoj lokaciji koja se ispituje. Neke studije ukazuju na precizan anatomski prostor (npr. bol u predelu između donje ivice dvanaestog rebra i donjih glutealnih nabora), ali mnoge samo navode "donji deo leđa" ili "leđa" bez preciznijeg anatomskog opisa. U jednom sistematskom pregledu samo je 36% studija dalo preciznu anatomsku definiciju, a 60% studija je koristilo "bol u donjem delu leđa", a ostale "bol u leđima". Bol u nozi je samo ponekad bio uključen u definiciju. Na osnovu podataka jednog drugog sistematskog pregleda uočeno je da je procenjena prevalencija "bola u donjem delu leđa" (prosek: 26,2%; medijana: 23,1%) bila slična prevalenciji pod nazivom "bol u leđima" (prosek: 27,9%; medijana: 25,0%), ali niža od prevalencije pod nazivom "bol u zadnjem delu tela od donje ivice 12 rebra do donjih glutealnih nabora" (prosek: 31,7%; medijana: 30,4%).

Jedinstvena definicija slučaja bola u donjem delu leđa za svrhu epidemioloških istraživanja značajno bi poboljšala mogućnost poređenja i objedinjavanja rezultata studija. *Donnie* i saradnici su na osnovu sprovedenog Delfi procesa postigli međunarodni dogovor o jedinstvenoj definiciji slučaja bola u donjem delu leđa koja bi se koristila u svim studijama prevalencije. Njihova definicija slučaja bol u donjem delu leđa uključuje preciziranje trajanja i lokalizacije bola na sledeći način: "bol između donje ivice dvanaestog rebra i donjih glutealnih nabora koji je dovoljno jak da ograničava uobičajene aktivnosti ili menja dnevnu rutinu duže od jednog dana. Ovaj bol može biti sa ili bez propagacije bola niz nogu. Ovaj bol ne uključuje bol od groznice ili menstruacije".

Incidencija

Procena incidencije lumbalnog bola je teška, jer je kumulativna incidencija prve epizode bola u donjem delu leđa izuzetno visoka do ranog odraslog doba i jer simptomi imaju tendenciju da recidiviraju tokom vremena. Osim toga, longitudinalne studije, kojima se prikupljaju podaci o incidenciji, su skuplje nego studije preseka, kojima se određuje prevalencija, zbog čega su retki radovi o incidenciji, a česti o prevalenciji bol u donjem delu leđa, ali za različite populacije i uzrasne grupe.

U jednom sistematskom prikazu, u cilju procene incidencije bola u donjem delu leđa, bilo je uključeno 12 studija koje su ispunile kriterijume za uključivanje. Od ovih 12 studija 4 su imale nizak, 4 umereni i 4 visok rizik od pristrasnosti (bajasa). Definicije slučaja varirale su među ovim studijama. Većina je merila bol u donjem delu leđa, a tri su proučavale "bol u leđima". Većina studija nije navela minimalnu epizodu trajanja bola u donjem delu leđa koja je potrebna da bi se definisao slučaj, četiri studije su zahtevale minimum trajanja epizode od jednog dana, a jedna period od 6 meseci. Incidencija je najčešće merena za jednu godinu, mada je u nekim radovima bila analizirana za 6 meseci, dve godine, tri godine i pet godina. Četiri studije su limitirale fokus na prvu epizodu lumbalnog bola u životu, a ostale su merile sve epizode (npr. prva bilo kada u toku života i ponovljene). Sve studije su uzimale u obzir broj osoba sa prvom epizodom bola u donjem delu leđa u odnosu na sve epizode. Na osnovu svih ovih podataka konstatovano je da se jednogodišnja incidencija za prvu epizodu bola u donjem delu leđa kreće 6,3–15,4%, a jednogodišnja incidencija za bilo koju epizodu (prvu i remisije) 1,5%–36%.

Mortalitet

Nekoliko studija je ispitivalo da li postoji povezanost između bola u donjem delu leđa i mortaliteta. *Zhu* i saradnici su pronašli da osobe sa bolom u donjem delu leđa imaju veći ukupni rizik od smrti i veći rizik od smrti od koronarne bolesti u odnosu na one koji nemaju bol u donjem delu leđa. Međutim, u nekim studijama nije nađena veza između mortaliteta i bola u donjem delu leđa. Neophodna su dalja ispitivanja u ovoj oblasti.

Remisija

Prava remisija, u smislu da se jedna epizoda lumbalnog bola nikada ne ponovi, je retka. Osim toga, mnogi ljudi će nastaviti da imaju simptome i/ili invaliditet između epizoda. Prosečno vreme između početka bola i konsultacije sa lekarom nije jasno definisano u većini studija, što otežava procenu vremena do remisije. Procenjena učestalost jednogodišnje remisije kreće se od 54% do 90%.

Dužina trajanja bola u donjem delu leđa

Evidentiran je manji broj kohortnih studija u okviru kojih je praćena dužina trajanja bola u donjem delu leđa. Rezultati dobijenih studija su veoma heterogeni. Tako je *Van den Hoogen* procenio da je prosečna dužina trajanje bola u donjem delu leđa od početka indeksne epizode 42 dana. *Von Korff* je tokom jednogodišnjeg praćenja došao do podatka da je medijana trajanja bola u donjem delu leđa, ako bol traje kraće od 3 meseca, 15,5 dana, a ako traje između 3 i 6 meseci 128,5 dana.

Primećeno je da je prirodni tok bola u donjem delu leđa veoma različit i da može trajati nekoliko dana ili perzistirati više godina. Najčešće, kod ljudi koji dožive bol u donjem delu leđa koji ograničava aktivnost i koji traje duže od jednog dana dolazi do pojave recidivirajućih epizoda bola. *Wasiak* i saradnici su, 2006. godine, pronašli da su recidivi lumbalnog bola češće javljaju kod nespecifičnog bola u donjem delu leđa koji je povezan sa radom. Oni su ustanovili i da su osobe koje imaju recidiv bola mnogo duže nesposobne za obavljanje radnih aktivnosti nego osobe bez recidiva bola. Smatra se da osobe sa recidivom bola u donjem delu leđa imaju povećanu ukočenost tela, što može, zauzvrat, da poveća verovatnoću ponovnog javljanja lumbalnog bola.

Učestalost recidiva bola u donjem delu leđa u velikoj meri zavisi od toga kako je recidiv definisan, ali i od definisanja remisije. *Hestbaek* i saradnici su ispitivali tok bola u donjem delu leđa tokom dužeg perioda i ustanovili su da približno 50% osoba ima recidive tokom jedne godine, 60% tokom dve godine i 70% tokom 5 godina. *Stanton* i saradnici su našli da se recidiv bola u donjem delu leđa javlja kod 24–33% osoba tokom 12 meseci. U studiji koja je obuhvatila povređene radnike sa bolom u donjem delu leđa, *Côté* i saradnici su našli da je gotovo trećina radnika doživela recidiv bola u toku jedne godine. Podaci pokazuju i da se kod 80% pacijenata iz primarne zdravstvene zaštite javlja recidiv bola u donjem delu leđa tokom 12 meseci. *Cassidy* je pronašao da je 20% osoba sa bolom u donjem delu leđa imalo ponovljenu epizodu bola u roku od 6 meseci, i da je učestalost ponavljanja bola u donjem delu leđa rasla sa godinama starosti. Takođe, recidiv bola u donjem delu leđa je čest među školskom decom uzrasta između 10 i 16 godina, a i češće se javlja kod muškaraca nego kod žena.

KLASIFIKACIJA BOLA U DONJEM DELU LEĐA

Brojna do sada sprovedena istraživanja su pokazala da bol u donjem delu leđa može nastati zbog promena na kostima, intervertebralnim diskusima, zglobovima, ligamentima, mišićima, nervnim strukturama i krvnim sudovima. Prema težini poremećaja zdravlja bol u donjem delu leđa može biti: *nespecifični lumbalni bol* koji se javlja u više od 95% slučajeva i pod njim se podrazumeva bol od donjeg rebra do glutealne regije, *sindrom išijasa* (učestalost javljanja manja od 5%), kada se bol širi najčešće duž jedne noge, što ukazuje na iritaciju/kompresiju nervnih korenova, i *progresivni neurološki deficit* (učestalost javljanja manja od 2%). U manjem broju slučajeva, približno 5–15%, bol u donjem delu leđa se može pripisati specifičnom uzroku kao što je prelom usled osteoporoze, neoplazma ili infekcija.

Prema dužini trajanja nespecifični bol u donjem delu leđa može biti: akutni (manje od 6 nedelja), subakutni (6-12 nedelja) i hronični (više od 12 nedelja).

FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK BOLA U DONJEM DELU LEĐA

Mnoge epidemiološke studije su pokazale da postoje brojni genetski i sredinski faktori koji utiču na nastanak i tok bola u donjem delu leđa. Neki od njih su promenljivi, a neki nepromenjivi.

Uzrast je jedan od najvažnijih faktora rizika za bol u donjem delu leđa. Neke studije su pokazale da je incidencija bola u donjem delu leđa najviša u trećoj deceniji, kao i da prevalencija raste sa godinama starosti sve do 60 ili 65 godine, a da potom postepeno opada. Takođe, prevalencija bola u donjem delu leđa raste sa uzrastom za teže forme ove bolesti. Poseban akcenat se stavlja na činjenicu da se bol u donjem delu leđa sve češće javlja kod adolescenata.

U većini studija nije pronađeno da postoji značajna razlika u prevalenciji bola u donjem delu leđa između muškaraca i žena. Izuzetak predstavlju rezultati jednog sistematskog pregleda gde je uočeno da žene imaju veću prosečnu prevalenciju i medijanu za bol u donjem delu leđa nego muškarci. Neke studije su pokazale da starije žene imaju veću prevalenciju bola u donjem delu leđa nego stariji muškarci, kao i da češće odsustvuju sa posla i koriste zdravstvene usluge. Takođe, kod njih češće dolazi i do pojave hroničnog bola u donjem delu leđa. Manje se zna o distribuciji prevalencije bola u donjem delu leđa po polu u zemljama sa niskim i srednjim prihodima, gde osobe ranije počinju sa radom i gde je životni vek značajno kraći.

U većini studija nizak nivo obrazovanja dovodi se u vezu sa većom prevalencijom bola u donjem delu leđa, odnosno dovodi se u vezu sa dužim trajanjem bola u donjem delu leđa i lošijom prognozom. U studiji sprovedenoj u Rusiji, takođe, osobe sa nižim stepenom obrazovanja, su značajno češće imale bol u donjem delu leđa od osoba sa višim stepenom obrazovanja.

U nekoliko radova prekomerna telesna težina je bila slab faktor rizika za nastanak bola u donjem delu leđa, a u većeni drugih gojaznost ili visok indeks telesne mase (ITM>30) su bili povezani sa pojavom lumbalnog bola. Ova povezanost je bila značajno češća kod žena nego kod muškaraca.

Brojni radovi ukazuju da nasledni faktori imaju važnu ulogu u degeneraciji lumbalnih diskusa, kao i da podizanje tereta na poslu ili u okviru sportskih aktivnosti predstavlja potencijalan faktor rizika za nastanak bola u donjem delu leđa. Ukoliko se svaka radna ili sportska aktivnost, ili bilo koja aktivnost u svakodnevnom životu, izvodi naglo ili nepravilno ili tokom dužeg perioda može dovesti do bola u donjem delu leđa. Bol se najčešće dovodi u vezu sa nepravilnim dizanjem tereta bilo koje težine, kao i sa aktivnostima gde dolazi do naglih pokreta rotacije, savijanja ili istezanja trupa. Takođe, dugotrajno sedenje, dugotrajna vožnja automobilom, dugotrajno hodanje, dugotrajno stajanje, loš položaj u toku spavanja, povrede koštano-mišićnog sistema lumbalne regije (saobraćajni udesi, povrede u toku sportskih aktivnosti i dr.) su važni faktori rizika za nastanak bola u donjem delu leđa. Uočena je jasna pozitivna korelacija između fizičkih zahteva na poslu i prevalencije lumbalnog bola.

Procenjuje se da je trenutna prevalencija bola u donjem delu leđa 39% kod radnika, a 18,3% kod muškaraca sa sedentarnim načinom izvođenja posla. Iako su podaci o profesionalnim rizicima za zemlje sa niskim prihodima relativno ograničeni, procenjeno je da je 80–90% populacije u ovim oblastima uključeno u obavljanje teških poslova, što ukazuje da bi to moglo imati uticaja na pojavu visoke učestalosti bola u donjem delu leđa.

Postoji veliki broj psihosocijalnih faktora koji se sve češće dovode u vezu sa bolom u donjem delu leđa, uključujući stres, anksioznost i depresiju. Međutim, smer ovih povezanosti često nije jasan. Dokazano je da su psihosocijalni faktori, takođe, značajno povezani sa prelaskom akutnog lumbalnog bola u hronični. U dva sistematska pregleda ustanovljeno je da su nezadovoljstvo poslom, monotoni zadaci, loši poslovni odnosi, nedostatak socijalne podrške na radnom mestu, preveliki zahtevi i stres povezani sa češćom pojavom lumbalnog bola. Svi oni doprinose i prelasku bola u donjem delu leđa iz akutne u hroničnu formu.

POSLEDICE

Bol u donjem delu leđa ima značajan uticaj na pojedinca i članove njegove porodice, ali i na zajednicu, zdravstveni sistem i posao. To znači da usled bola u donjem delu leđa dolazi do ograničenja fizičke aktivnosti osobe i nemogućnosti da ona učestvuje u svakodnevnim životnim i radnim aktivnostima. Uticaji i posledice bola u donjem delu leđa značajno variraju unutar i između populacija zavisno od socio-ekonomskog statusa, opšteg pristupa zdravstvenim uslugama, profesije, percepcije bola i drugih faktora koji su povezani sa nastankom i prognozom bola u donjem delu leđa. U zemljama sa niskim prihodima, uticaj bola u donjem delu leđa može biti katastrofalan.

Finansijsko opterećenje lumbalnim bolom je ogromno i uključuje troškove medicinske nege, plaćanje odštete, smanjenje produktivnosti, prekvalifikaciju radnika, administrativne troškove i parnice. U Velikoj Britaniji je procenjeno da je bol u donjem delu leđa direktno i indirektno bio odgovoran za 11 milijardi funti troškova u 2000. godini, a u Australiji, 2001. godine, za 9,17 milijardi dolara.

PREVENCIJA

Ljudi sa bolom u donjem delu leđa se često javljaju lekaru za konsultacije i terapiju lekovima, ali koriste i mnoštvo alternativnih pristupa (tabela 57.1). Bez obzira na lečenje, većina slučajeva akutnog lumbalnog bola se poboljša. U to vreme, ljudi u takvim slučajevima mogu pripisati poboljšanje intervencijama od kojih su neke jasno popularnije od drugih (npr. kiropraksa i dr.).

Tabela 57. 1. Alternativni pristupi lumbalnom bolu

◆ kiropraksa
◆ osteopatska manipulacija
◆ joga
◆ akupunktura
◆ spa terapija i drugi vidovi vlažne toplote i fizikalna terapija
◆ fitoterapija

Međutim, ono što je najvažnije to je primena primarnih mera prevencije, kojima bi se na osnovu poznavanja faktora rizika za nastanak bola u donjem delu leđa radilo na njihovoj eliminaciji ili redukciji.

Poseban akcenat stavlja se na edukativne programe stanovništva, a posebno osoba pod rizikom (npr. osobe koje se bave obavljanjem teških poslova itd.), o važnosti poznavanja faktora rizika koji dovode do nastanka bola u donjem delu leđa i načinu sprovođenja zaštitnih mera u toku obavljanja svakodnevnih aktivnosti. Sprovođenje zaštitnih mera u toku obavljanja svakodnevnih aktivnosti podrazumeva: zauzimanje zaštitnih položaja pri svim aktivnostima i jačanje mišića koji održavaju uredan posturalni položaj (neophodna je ravnoteža između snage fleksora i ekstenzora).

Poseban akcenat u okviru primarne prevencije treba staviti na svakodnevno sprovođenje fizičke aktivnosti u trajanju od najmanje 20 minuta. Pravilan program vežbi povećava snagu mišića, stabilnost kičme, fleksibilnost i izdržljivost. Vežbe ne treba da budu forsirane nego je potrebno da se lagano izvode. Sve vežbe koje se svakodnevno sprovode sprečavaju oštećenje lumalnog dela kičme i obezbeđuju dobru radnu sposobnost i kvalitetan način života. Najbolje sportske aktivnosti za prevenciju bola u donjem delu leđa su: šetnje, vožnja biciklom, plivanje, trčanje i gimnastika. U visoko rizične sportive spadaju: golf, bejzbol i kriket.

Osim toga, edukacijom treba naučiti da je neophodno: praviti česte pauze kod dugih vožnji automobilom, redukovati prekomernu telesnu težinu, spavati na umereno tvrdom ležaju u najudobnijem položaju, izbegavati dugo stajanje u jednom položaju, redukovati dugo sedenje u stolici, izbegavati nagle pokrete, kao i nošenje cipela sa visokom potpeticom tokom dužeg vremena, itd.

U mnogim studijama je uočeno da korekcijom načina življenja i radnih aktivnosti, kao i svakodnevnim sprovođenjem fizičke aktivnosti dolazi do redukcije broja osoba sa bolom u donjem delu leđa, a samim tim i troškova lečenja, odsustvovanja sa posla i brojnih drugih komplikacija.

Sekundarne mere prevencije podrazumevaju rano otkrivanje poremećaja zdravlja i adekvatno lečenje, a sve u cilju zaustavljanja napredovanja bolesti. Terapija bola u donjem delu leđa podrazumeva kombinaciju medikamentozne i fizikalne terapije, kao i primenu programa zaštite kičmenog stuba. Ukoliko bol dugo perzitira uprkos primenjenoj konzervativnoj terapiji, kao i kod progresije neurološkog deficita indikovano je hirurško lečenje.

Tercijarne mere prevencije imaju za cilj da kod osoba sa bolom u donjem delu leđa smanje stepen nesposobnosti kada je patološki proces već odmakao, odnosno da ga dovedu u optimalno funkcionalno stanje. Poseban akcenat se stavlja na prevenciju recidiva bola u donjem delu leđa svakodnevnim sprovođenjem fizičke aktivnosti, kao i promenom načina življenja i radnih navika. Često u obzir dolazi i prekvalifikacija osobe u cilju osposobljavanja osobe da obavlja neki drugi manje rizični posao za nastanak bola u donjem delu leđa.

Literatura

1. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380(9859):2163-96.
2. Hoy D, Brooks P, Blyth F, Buchbinder R. The Epidemiology of low back pain. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2010; 24(6):769–781.
3. Mačak-Hadžiomerović A,Čustović-Hadžimuratović A, Mujezinović A. Vodič za prevenciju i tretman lumbalnog bolnog sindroma. Sarajevo: Ministarstvo zdravstva Kantona, Institut za naučnoistraživački rad i razvoj Kliničkog centra Univerziteta, 2009.
4. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Lumbalni sindrom - Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta, 2004.
5. Priority Medicines for Europe and the World "A Public Health Approach to Innovation" 6.24 Low back pain. Available from: http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP6_24LBP.pdf
6. Hoy D,Bain C,Williams G,et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. Arthritis Rheum 2012;64(6):2028-37.
7. Ehrlich G. Low back pain. Bulletin of the World Health Organization 2003;81:671-676.
8. Prado-Leon LR, Aceves-Gonzalez C, Avila-Chaurand R. Occupational driving as a risk factor in low back pain: a case-control study in a Mexican population. Work 2008;31(4):387-96.
9. Yang H, Haldeman S, Lu ML, Baker D. Low Back Pain Prevalence and Related Workplace Psychosocial Risk Factors: A Study Using Data From the 2010 National Health Interview Survey. J Manipulative Physiol Ther 2016; 39(7): 459–72.

58. POGLAVLJE

LUMBALNI BOL

Ljubica Konstantinović, Predrag Stevanović, Olivera Đorđević

Lumbalni bol je simptom heterogene grupe oboljenja i poremećaja, visoke učestalosti koji u najvećem broju slučajeva ima dobru prognozu, kod hroničnog trajanja narušava funkcionalnu sposobnost i kvalitet života.
Najčešće je uzrokovan degenerativnim oboljenjem kičmenog stuba. Drugi mogući uzroci poput upale, trauma ili maligniteta zbog svoje ozbiljnosti u pogledu toka i lečenja zahtevaju njihovu obaveznu inicijalnu procenu.
Patofiziološki mehanizmi bola mogu biti različiti (nocioceptivni, neuropatski i mešoviti bol).
Dijagnoza je klinička u korelaciji sa dodatnim radiološkim i neurofiziološkim ispitivanjima.
Najvažniji klinički oblici su nespecifični lumbalni i radikularni bol, akutnog subakutnog ili hroničnog toka.
Terapijski pristup je individualan i multimodalan: lekovi, fizikalna terapija i rehabilitacija, komplementarne metode, interventne i hirurške metode.

Definicija lumbalnog bola

Lumbalni bol (LB) definiše se kao bol i nelagodnost u lumbalnom ili lumbosakralnom segmentu, odnosno u regiji ispod rebarnog luka i iznad donjeg glutealnog nabora, sa ili bez iradijacije u donje ekstremitete. Lumbalni bol je simptom heterogene grupe oboljenja i poremećaja.

Epidemiologija

Bol u ledjima je nakon prehlade drugi najčešći uzrok izostanka sa posla. Procenjuje se da 6-15% opšte populacije ima epizodu bola tokom jedne godine, sa životnom prevalencom od 51-84%, i pojavom rekurentnih epizoda tokom prve godine od 24-80% (1). Najveća incidenca lumbalnog bola je u trećoj dekadi života (20-29 godina), a prevalenca raste sve do 80-te godine kada počinje da opada (2), bez polne razlike. Hronični lumbalni bol je često hronično mišićno-skeletno bolno stanje, sa prevalencom od 5,9-18,1%, i značajnim uticajem na funkcionalnu sposobnost (3). Rezultati studija globalnog tereta bolesti (engl. *Global Burden of Disease*) ukazuju da je hronični lumbalni bol prvi na listi bolesti koji uzrokuju funkcionalnu onesposobljenost u svetu (4).

Epidemiološke studije ukazale su na odredjene faktore rizika za pojavu lumbalnog bola u koje spadaju: teški fizički poslovi (podizanje tereta, prolongirano sedenje ili stajanje, izloženost vibracijama), odredjenje psihosocijalne karakteristike (anksioznost depresija, nezadovoljstvo poslom, monotoni i stresogeni poslovi), i individualne karakteristike poput godina, pušenja, sedanternog načina života i gojaznosti (1).

Etiologija lumbalnog bola

Uzroci lumbalnog bola mogu biti spinalnog i ekstraspinalnog porekla iz širokog opsega degenerativnih, zapaljenskih, traumatskih i neoplastičnih procesa (tabela 58.1). Lumbalni bol je u 95-97% slučajeva izazvan degenerativnim promenama intervertebralnih diskusa, intervertebralnih zglobova i mekotkivnih struktura.

Patofiziologija lumbalnog bola usled degenerativne bolesti

Lumbalni bol može biti po mehanizmu nocioceptivni, neuropatski, mešoviti i bol u sklopu centralne senzitizacije. U razumevanju patofiziologije lumbalnog bola treba imati u vidu, pored inervacije spinalnih struktura, spinalni stabilizacioni sistem, patofiziologiju degenerativnog procesa i mehanizme senzitizacije.

Spinalni stabilizacioni sistem

Spinalni stabilizacioni sistem podrazumeva skladno funkcionisanje tri podsistema:

1. Pasivni muskuloskeletni podsistem čine 5 lumbalnih kičmenih pršljenova, trojni sistem medjupršljenskih zglobova (fibro-hrskavičavi intervertebralni diskusi[17] i apofizni zglobovi), zglobne kapsule i kičmeni ligament (ligg.flava koji povezuje dve susedne lamine i dr), kao i centralni kičmeni kanal u kome se nalazi kičmena moždina. Dva susedna pršljena i medjuprostori čine dinamički spinalni segment u kome se nalazi neuralni otvor kroz koji prolazi kičmeni nervni

17 Diskus se sastoji iz nucleus pulposusa i anulus fibrosusa

Tabela 58. 1. Uzroci lumbalnog bola

Spinalni mehanički uzroci 95-97%	Spinalni uzroci nedegenerativne etiologije 1-2%	Ekstraspinalni uzroci 2-3%
◆ Istegnuća i prenaprezanja ◆ Degenerativno oboljenje kičmenog stuba (diskus, faset zglobovi) ◆ Spinalna stenoza ◆ Difuzna hiperostoza ◆ Spondilolisteza ◆ Frakture ◆ Kongenitalne deformacije (skolioza, kifoza)	◆ Neoplazme (primarne i metastaze)[6] ◆ Specifične i nespecifične infekcije[7] ◆ Inflamatorni artitisi i autoimmune bolesti (ankilozantni spondilitis, sero-negativne artropatije) ◆ Pedžetova bolest	◆ Bolesti male karlice (prostatitis, endometrioza, upalni procesi jajnika i jajovoda) ◆ Renalne bolesti (nefrolitijaza, pijelonefitis, perinefritični absces) ◆ Vaskularne bolesti (aneurizma aorte, aortoiliačna stenoza) ◆ Gastrointestinalne bolesti (holecistitis, pankreatitis, perforacija debelog creva) ◆ Regionalne neuro i mišićno-skeletni poremećaji i bolesti

Tabela modifikovana iz Deyo RA. (5) i Atlas SJ. (6)

korenovi koji se neposredno po izlasku iz neuralnog kanal dele u prednju i zadnju granu (slika 58. 1); Prednja grana inerviše ekstremitete i trup, a zadnja grana inerviše paraspinalnu muskulaturu, apofizne zglobove i kožu ledja.

2. Aktivni podsistem čine mišići. Mišići se klasifikuju u prednju: m.rectus abdominis, m. obliqus internus et externus; lateralnu: m.ileopsoas, m.iliacus; i zadnju grupu: koja je podeljenja u tri sloja, površni sloj čine m.errector spinae i m. serratus posterior inferior, srednji sloj koga čini m.longissimus thoracis i duboki sloj koga čine mm.multifidi i m.quadratus lumborum;
3. Podsistem neuralne kontrole čine proprioreceptori pokreta i sile u ligamentima, tetivama, mišićima i centralna neuralna kontrola.

Promene u bilo kom podsistemu dovode do destabilizacije i disfunkcije sistema sa posledičnom promenom u distribuciji sila i remećenja mikroanatomskih odnosa.

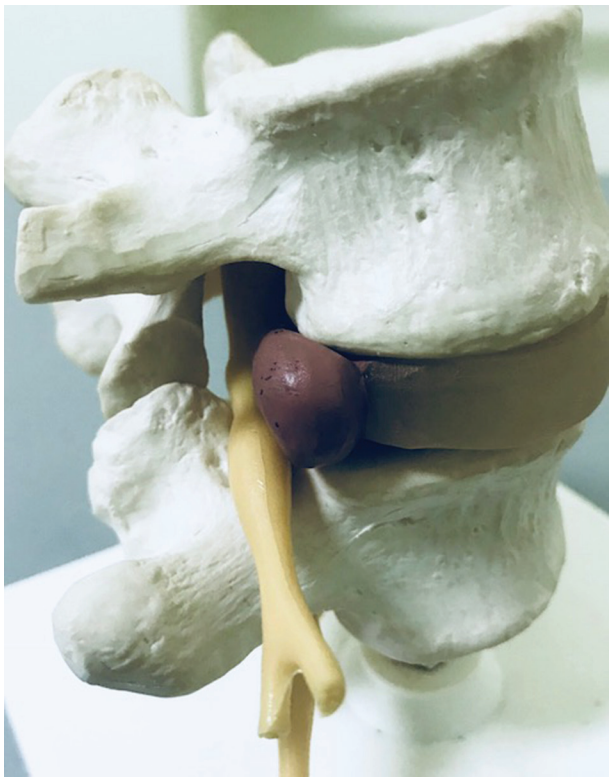
Degenerativno oboljenje kičmenog stuba

Degenerativno oboljenje kičmenog stuba je najrasprostranjenije hronično oboljenje čoveka. Smatra se da je inicijalni dogadjaj u razvoju degenerativnog procesa nedovoljna snabdevenost ćelija diskusa nutriensima (glukoza i kiseonik), što dovodi do metaboličkih promena i izmene njegovih elastičnih svojstava. **Izmena elastičnih svojstava diskusa u uslovima stalne izloženosti aksijalnom pritisku dovodi do posledičnog mehaničkog oštećenja.** Kako je disk avaskularna struktura, transport nutriensa koji se obavlja difuzijom iz okolne kapilarne mreže je neizvestan i zavistan od drugih faktora (ishrana pršljenova i mehanički faktori). Osim ove mehaničko-nutritivne hipoteze razvoja degenerativnog procesa u novijim radovima ističe se i značaj genetskih faktora. Osobe sa polimorfizmom gena za agrekan[18] imaju povećan rizik od pojave ranog degenerativnog procesa.

Degenerativne promene dovode do lokalnih oštećenja i mogu da zahvate medjupršljenska tela, zglobove, okolno vezivno tkivo i ligamente. **Tipičan**

Slika 58. 1. Model dinamičkog spinalnog segmenta

18 Agrekan je proteoglikan koji daje gelasto svojstvo diskusu i otpornost na deformacije



Slika 58. 2. Model hernijacije diskusa

patoanatomski tok podrazumeva promene u medjupršljenskom telu (disk) u smislu gubitka proteoglikana i posledičnog pada osmotskog pritiska, smanjena sadržaja vode, lakšeg prodiranja razgradnih enzima poput katepsina, metaloproteinaza i agrekanaze. To dovodi do pojave bubrenje diska (engl. "*buldging*"), mukoidnih razmekšanja, fisura i fragmentacije, kao i do protruzije i ekstruzije diskusa, i u uslovima uobičajenih opterećenja i pritisaka. Gubitak visine medjupršljenskog tela dovodi do preraspodele pritiska i dodatnog opterećenja fasetnih zglobova (nekad i do 50% aksijalne sile) sa razvojem osteoartritičnih promena, kao i do smanjenja sila naprezanja u žutom ligamentu (ligg.flava) koji hipertrofira i prominira u okolne prostore (7).

Pomeranja medjupršljenskog diska, osteofiti i zadebljali žuti ligament ugrožavaju sadržaje medjuprostora segmenta, pre svega medjupršljenskih otvora a nekad i spinalnog kanala, sa pojavom oštećenja mekih tkiva (nadražaj nociceptora) i/ili kompresije i posledične ishemije i inflamacije nervnih struktura (slika 58.2). Inflamatorni medijatori nadjeni su kako u diskusima tako i u apofiznim zglobovima. Neki autori prepoznaju fazu inflamacije kao medjufazu izmedju nociopatske i neuropatske faze. Verovatno je da je većina mehaničkih nociopatskih epizoda bolova koje su kratkotrajne izazvana manjim oštećenjima, a da tek kod većih (masivnijih) oštećenja dolazi do inflamatorne reakcije koja onda svojim trajanjem i produktima može da izazove oštećenje nerava (radikularni bol) i izazove ulazak u neuropatsku fazu. Značaj i koncept nestabilnosti kičmenog stuba usled ligamentarnih lezija je nedovoljno proučen i kontraverzan;[19]

Kumulacija lokalnih oštećenja dovodi do promene u mikroarhitekturi struktura kičmenog stuba i remeti odnose koštanih elemenata sa neuralnim strukturama u kanalima i otvorima kičmenog stuba i sa okolnim meko-tkivnim strukturama sa progresivnim patoanatomskim tokom (8).

Mehanizmi senzitizacije

Mehanizmi senzitizacije očituju se u kliničkoj slici lumbalnog bola pojavom hroničnog bola sa centralnom senzitizacijom i neuropatskog bola, a karakterišu ih spontani bol i abnormalne bolne senzacije pre svega hiperalgezija i alodinija. Kod postojanja neuropatskog bola postoji lezija perifernog nerva a klinike manifestacije su u inervacionom području zahvaćenog nerva.

Promene spinalne i supraspinalne modulacije bola, posebno kod dužeg trajanja ili ponavljanih lokalnih lezija su takođe od velike važnosti u razumevanju lumbalnog bola posebno razvoja hroničnog lumbalnog bola.

Produžena periferna stimulacija nocioceptora dovodi do procesa periferne i centralne senzitizacije koje su odgovorne za pojavu hroniciteta. Neuropatski bol nije statična kategorija već spektar manifestacija sa različitim stepenom izraženosti neuropatskih promena koji su reprezenti složenih mehanizama izmene ekscitabilnosti na različitim nivoima obrade signala (9). Rezultati kliničkih i eksperimentalnih studija ukazuju da u akutnim oštećenjima nastaje hiperekscitabilnost perifernih receptora (periferna senzitizacija, primarna hiperalgezija). Periferna senzitizacija posredovana je perifernim oštećenjem aksona i imunskim odgovorom neurona usled njegove izloženosti "inflamatornoj supi" odosno velikom broju trofičkih faktora i citokina koji izazivaju molekularne promene, promene ekscitabilnosti i produkciju neuropetida od strane nocioceptora ("neurogena inflamacija"). Kao rezultat ovih promena nastaje periferna senzitizacija, odnosno hipe-

19 Uglavnom većina autora smatra da lokalna nestabilnost znači više lezija diska i fasetnih zglobova i više ponavljanih epizoda bola sa mogućom promenom propriocepcije i remećenjem motorne kontrole. Klinički nije definisana u poseban oblik, na nju se može posumnjati kada se registruje veće pomeranje pršljena na posteriorno anteriorni pritisak u odnosu na susedne pršljenove, a na dinamičkim MR snimcima pomeranja pri fleksiji i ekstenziji su veća od 3,5 mm.

rekscitabilnost perifernih nociceptora koja se ispoljava sniženim pragom nadražljivosti i spontanim izbijanjem akcionih potencijala nociceptora (posredovana je promenom membranske propustljivost za jon natrijuma). Centralnu senzitaciju (CS) indukuje ponavljana aktivacija C-nociceptora koja postepeno povećava frekvencu aktivacije neurona zadnjih rogova ("wind-up" fenomen, posredovana aktivacijom NMDA receptora) i dovodi do dugotrajnog povećanja ekscitabilnosti neurona zadnjih rogova kičmene moždine koje može vremenski prevazići trajanje draži. Centralna senzitizacija uključuje dalju spontanu aktivnost neurona zadnjih rogova, pojavu aktivnosti neurona koji normalno reaguju samo na draži male jačine i proširenje receptivnog polja neurona zadnjih rogova. Klinički se ispoljava alodinijom (bol izazvan ne-bolnim dražima) i hiperalgezijom (preterana reakcija na bolne draži), pojavom temporalne i spacijalne sumacije. Ovim promenama pridružuje se i redukcija descedentne inhibicije (monoaminska i opioidna) kao i facilitacija nociocepcije. U literaturi se često koristi ***isti termin*** (pogrešno po taksonomiji IASP-a) za hronična bolna stanja sa fenomenima centralne senzitizacije i neuropatski bol. Centralna senzitizacija manifestuje se raširenom bolnom osetljivošću (van neuro-anatomskih regija) i stanjem hipersenzitivnosti na stimuluse van neuromatriksa bola, i često je udružena sa prisustvom psihosocijalnih faktora. Mehanizmi koji mogu biti uključeni u ova stanja hiperesenzitivnosti nisu u potpunosti poznata, bez jasno definisanog odnosa sa perifernim generatorom bola. Smatra se da je u osnovi ovog sindroma redukcija descedentne inhibicije i facilitacija nocioceptivne aktivnosti.

Pokušaji da se terapija usmeri ka patofiziološkom substratu nije dala očekivane rezultate u ovoj fazi poznavanja i kliničkog prepoznavanja mehanizama i njihove povezanosti sa kliničkim manifestacijama. Ne razvijaju svi pacijenti sa produženom perifernom aktivacijom nocioreceptora hronični bol. Smatra se da bi prepoznavanje faktora rizika za razvoj hroniciteta bilo od velikog značaja. Kao mogući faktori označene su genetska predispozicija, prošla bolna iskustva, kognitivni i emotivni faktori.

Tipovi lumbalnog bola

1. Nocioceptivni bol

Nocioceptivni bol imaju pacijenti sa tzv. mehaničkim (aksijalnim, nespecifičnim) lumbalnim bolom. Posledica je direktnih lezija spinalnih struktura i aktivacije nocioceptora, ali i indirektnih kao što je kompresija od nastalih hematoma, adhezija ili edema. Kod mehaničkog bola glavni mehanizmi su mehaničke lezije ***inervisanih*** spinalnih struktura[20] i neadekvatna mišićna aktivnost odnosno mišićno istezanje[21] i/ili prenaprezanje (neadekvatan položaj, skolioza, hiperlodroza, kraća noga kao kod perifernih oduzetosti, displazija i oboljenja kuka, amputacija). Mehanički bol je posledica patoloških procesa u spinalnim segmentima koji narušavaju kvalitativne osobine tkiva zahvaćenih degenerativnim procesom i izloženosti silama (smicanja i torzije) pri pokretima kičmenog stuba, usled čega nastaju mehaničke lezije, istezanje i/ili prenaprezanje. Bol je oštar ili tup, lokalizovan na lumbalnu regiju (aksijalan), može da ima kvalitet žarenja, provocira se u jasnom i ponovljivom anatomskom obrascu, nema lancinatne karakteristike i značajne dizestezije. Kod velikog broja pacijenata sa mehaničkim bolom ne može se na osnovu raspoloživih metoda pregleda da se ustanovi uzrok bola u patoanatomskom smislu (otuda i veoma čest sinonim nespecifični bol).

2. Neuropatski i mešoviti bol

Radikularni bol je po mehanizmu mešoviti bol sa učešćem nocioceptivne i neuropatske komponente i/ili centralne senzitizacije (CS). Neuropatska komponenta potiče od direktne lezije radiksa ili dorzalne ganglije. Nocioceptivna komponenta potiče od aktivacije nocioceptora okolnog tkiva (ligamenti, duralni omotač, vaskularna mreža). Radikularni bol nastaje ektopičkom aktivacijom radiksa ili dorzalne ganglije i manifestuje se bolom u neuro-anatomskoj definisanoj oblasti duž inervacionog područja zahvaćenog radiksa, najćešće u dermatomskoj distribuciji, sa karakteristikama lancinatnog bola ("probadi", "udar nožem", "razdirući" bol), uz značajne dizestezije, i uz jasan i ponovljiv anatomski obazac provokacije. Epidemiološki podaci pokazuju da svaki 8-mi pacijent sa iradirajućim bolom ima radikularni bol. Uzroci mogu biti hernijacija diskusa, osteofitoza, spinalna stenoza, upalni i neoplastični procesi spinalnih struktura, sa posledičnim mehaničkim i/ili humoralnim efektom na koren nerva, nerv ili dorzalnu gangliju. Može se javiti i kod sindroma neuspeha hirurške intervencije kao posledica arahnoiditisa, pritiska od epiduralnih adhezija, infekcije ili rehernijacije. Patogeneza diskogenog radikularnog bola je multifaktorijalna, a

20 Uglavnom se prenose sinovertebralnim nervom (koji može da uraste i u izmenjeni diskus koji tako postaje generator bolnih signala). Sinovertebralni nerv je senzorni nerv čije se inervaciono područje zbog preklapanja teško može odrediti.

21 Spinalni korenovi su oko deset puta osetljiviji na istezanje od perifernih nerava, s obzirom da nemaju epi i perineuralne omotače i poseduju manje količine kolagena.

faktori od značaja su: istezanje nerava, kompresija, ekstravazacija sadržaja diskusa (glikozaminoglikani, laktat), pojava medijatora upale koji senzibilišu okolne nerve (sveže inervisan anulus diskusa[22] ili radiks) i pojava vaskularnog granulacionog tkiva. Radikularni bol treba razlikovati od radikulopatije koju karakteriše jasan gubitak motorne i senzorne funkcije. Radikularni bol i radikulopatija mogu da koegzistiraju.

Posebno je važno razlikovati radikularni bol, od **pseudoradikularnog bola** (bez lezije spinalnog nerva), koji je znatno češći, u najvećem broju slučajeva se prostire samo do nivoa kolena i koji je zapravo **somatski odražen bol** (bol se projektuje u sklerotom, a primarna lezija potiče iz mezenhijalnih, a ne iz neuralnih tkiva). Po karakteru je tup, bez lascinatnih karakteristika, fiksne lokalizacija centra bola sa nejasnim granicama koje se ne poklapaju sa dermatomima, i često daje osećaj rastezanja ili pritiska. Lezije spinalnih struktura, koje mogu da uzrokuju pojavu somatski odraženog bola mogu da zahvate apofizne zglobove, ligamente, a može biti i diskalna lezija ali bez iritacije korena živca. Naziv lumboishiagia i/ili ishialgia (engl.*sciatica*) koristi se i za pojavu pseudoradikularnog i radikularnog bola i unosi dodatnu zabunu u već tešku kategorizaciju lumbalnog bola (10). Taksonomija Internacionalne asocijacije za bol (IASP) preporučuje da se termin lumboishialgia zameni kada pacijent ima karakteristike radikularnog bola terminom radikularni bol.

Lumbalni bol u istog pacijenta može da bude dvostruk i radikularni i somatski odražen bol.

Mešoviti bol može imati i nocioceptivnu, neuropatsku i komponentu bola usled CS. Sem radikularnog bola mešoviti bol može biti i subtip hroničnog lumbalnog bola.

3. Bol usled centralne senzitizacije (centralni senzitivni sindrom, centralni hipersenzitivni sindrom, idiopatski sindrom)

Bol kod mnogih hroničnih bolnih stanja je raširen difuzno uz generalizovanu hipersenzitivnost somatosenzornog i drugih sistema na različite stimuluse poput mehaničkih, hemijskih, svetlosnih, temperaturnih i drugih (11). Fluktuacija intenziteta bola moguća je kod promena vremenskih prilika,[23] kod varijacija osvetljenja, zvuka (buke), kod izloženosti intenzivnim mirisima i u raznim stresnim situacijama, uključujući i fizičku aktivnost visokog intenziteta. ***Nema definisane terminologije niti jasnih dijagnostičkih kriterijuma za ovaj složen neurofiziološki i klinički fenomen***, a u literaturi se pominje kao centralna senzitizacija, centralni senzitivni sindrom, centralni hipersenzitivni sindrom, idiopatski i disfunkcionalni bol. Patogeneza je multifaktorijalna sa dominantnim doprinosom smanjenja funkcije descedentnog antinocioceptivnog sistema i povećanja aktivnosti nociceptivnih facilitatornih sistema, uz izražene kognitivne i bihejvioralne promene. Kod nekih hroničnih bolnih sindroma zabeležena je reorganizacija somatosenzorne kore (koja može biti povezana sa motornim poremećajima), a kod nekih sindroma zabeležena je povećana aktivnost u delovima mozga povezanim sa modulacijom bola (insula, cingularni kompleks, talamus) ali i u regionima koji nisu deo neuromatriksa za bol. Bol usled CS je kompleksniji od neuropatskog bola. Preporuka Internacionalne asocijacije za bol je da se naziv neuropatski bol ne koristi kod bola usled CS. Glavne karakteristike bola usled CS su: šira distribucija, veći intenzitet bola ili barem jedno bolno mesto više, veća patnja i narušavanje kvaliteta života u **disproporciji sa oštećenjem; distribucija bola i senzorne disfunkcije nisu u neuroanatomskoj distribuciji; obrazac provokacije nije anatomski konzistentan;** često su **prisutni tzv. "*Yelow flags*" (kognitivno-emotivna senzitizacija).** U kliničkoj praksi je potcenjen uglavnom zbog slabog prepoznavanja. Terapijski pristup trebalo bi da bude upravljen ka centralnim modulatornim procesima.

Nema jasnog konsenzusa o postojanju **psihogenog tipa bola**, ali njegova dijagnoza se postavlja kada kod pacijenta postoje predominatno izražene maladaptivne reakcije i visok Waddell skor[24] (preko 3 od ukupno 5 znakova) a bol nema karakteristike prethodno opisanih tipova bola.

4. Visceralni odraženi bol

Lumbalni bol može biti visceralno odražen fenomen kod oboljenja bubrega, uretera, pankreasa, debelog creva, aneurizme abdominalne aorte, usled zajedničke segmentne inervacije. Javlja se u 1-2% slučajeva lumbalnog bola. Zbog konvergencije nociceptivnih informacija iz visceralnih i somatskih područja, koji ulaze u isti segment kičmene moždine i završavaju se na istom neuronu II reda, nastaje fenomen prenesenog bola (engl. *reffered pain*), sa projekcijom u odgovarajući sklerotom. Bol je podmukao, tup, slabo lokalizovan i često praćen vegetativnom simptomatologijom.

---

22 Urastanja sinovertebralnog nerva

23 Vremenske prilike ne utiču na pojavu LB ali kada se razvije sindrom centralne senzitizacije mogu da utiču na intenzitet bola.

24 Waddel skor opisan u delu Dijagnoza

KLINIČKA SLIKA

Kliničkom slikom dominira aksijalni bol u ledjima i/ili bol u nozi sa simptomima i znacima oštećenja nervnih korenova. Periferna distribucija simptoma i znakova u vidu motornih slabosti, poremećaja senzibiliteta i vegetativnih nadražajnih simptoma odgovara visini spinalne lezije. Bol može da prati odbrambena reakcija u vidu spazma paravertebralne muskulature, koja može da dovede do antalgične skolioze. Lumbalni bol često prate poremećaj spavanja, anksiozno-depresivne reakcije i redukcija funkcionalne aktivnosti pacijenata što im u značajnoj meri narušava kvalitet života (12,13). Definisanje kliničkih oblika se zasniva uglavnom na aktuelnim kliničkim pojavama jer MR i RTG nalazi ne koreliraju sa kliničkom slikom niti sa tokom oporavka. Nema opšte prihvaćene klasifikacije lumbalnog bola.

Kliničke forme definišu se prema asociranim simptomima, trajanju, mehanizmu bola i lokalno mišićno-skeletnim disfunkcijama:

1. **Po asociranim simptomima** klasifikuje se u nespecifični (mehanički, aksijalni) i lumbalni radikularni bol. Klasifikacija (tabela 58.3) LB koja razmatra asocirane simptome i prisustvo specifičnih uzroka, razlikuje nespecifični lumbalni bol, lumbalni radikularni bol i lumbalni bol uzrokovan specifičnim uzrocima (13). U specifične uzroke ubrajaju se degenerativne bolesti kičmenog stuba koje su dovele do teških neuroloških lezija, svi spinalni uzroci nedegenerativne etiologije i ekstraspinalni uzroci ozbiljnog toka i prognoze.
2. Po trajanju lumbalni bol se klasifikuje u akutni, subakutni i hronični lumbalni bol. Iako su akutna i subakutna faza više definisane kliničkim simptomima i znacima (prisustvo aktuelne lezije), a manje vremenskim trajanjem, većina autora smatra da se lumbalni bol koji traje do 4 nedelje (po nekim autorima do 6 nedelja) može smatrati akutnim, preko 4 nedelje do 12 nedelja subakutnim a duže od 3 meseca može smatrati hroničnim.
3. Po mehanizmu LB se klasifikuje u nociopatski, neuropatski, mešoviti i bol udružen sa centralnom senzitacijom. Pri kliničkoj proceni važno je prepoznati predominatni mehanizam zbog terapijske usmerenosti.
4. Lumbalni bol se klasifikuje prema lokalnim mišićno-skeletnim disfunkcijama koje su dostupne bazičnom kliničkom pregledu, sa pozitivnim iskustvom u primeni kod selekcije programa specifičnih vežbi, ali za sada nema dovoljno potvrdnih dokaza za širu kliničku aplikaciju.[25]

KLINIČKA PROCENA I DIJAGNOZA

Dijagnoza lumbalnog bola se bazira na anamnezi i pregledu, a kod dužeg trajanja nespecifičnog lumbalnog bola i kod pacijenata sa radikularnim bolom u korelaciji sa dodatnim radiološkim i EMNG pregledom. ***Anamneza*** obuhvata podatke o početku, lokalizaciji, trajanju, intenzitetu i kvalitetu bola, podatke o faktorima koji pogoršavaju i olakšavaju bol, aktivnostima koje bol ometa, prethodnom lečenju, drugim simptomima posebno vezanim za upozoravajuće faktore (znakovi crvene zastavice), medicinsku istoriju, socijalno epidemiološke podatke i psihosocijalne faktore (znakovi žute zastavice). ***Pregled*** pacijenta sa lumbalnim bolom obuhvata opštu observaciju pacijenta, regionalni pregled, pregled donjih ekstremiteta i abdomena. Regionalni pregled lumbosakralne regije obuhvata inspekciju posture i hoda, palpatorni nalaz,[26] stanje muskulature, pregled pokretljivost kičmenog stuba pri fleksiji, ekstenziji, rotaciji i bočnim fleksijama. Pregled donjih ekstremiteta obuhvata dermatomsku i miotomsku distribucija neurološke lezije, reflekse, vaskularni nalaz i

Tabela 58. 3. Klasifikacija LB prema indikacijama za dopunsku dijagnostiku

Nespecifični LB 80-90%	Lumbalni RB 10-15%	Nespecifični LB 80-90%
Ne zahteva dodatnu dijagnostiku* Prosečnog trajanja 3-6 nedelja	Potrebna je dodatna dijagnostika Prosečnog trajanja 6-12 nedelja	**Ne zahteva dodatnu dijagnostiku*** Prosečnog trajanja 3-6 nedelja

*Sem u slučaju postojanja osteoporoze ili dugotrajne upotrebe kortikosteroida.

Tabela modifikovana iz Chou R. (13)

25 Murphey, Fritz, McKenzy, Dellito

26 Palpatornim nalazom mogu da se ustanove bolno osetljive tačke, tzv. tender tačke u mišićima, znak zvonceta kada pritisak u intervertebralni prostor dovodi do pojave radikularnih simptoma i bolna osetljivost Valleixovih tačaka.

Tabela 58. 4. Algoritam procene tipova bola

Kriterijumi	Nociopatski bol	Neuropatski bol	Bol usled CS
Anatomski obrazac izazivanja bola na provokaciju	Jasan	Jasan i vezan za anatomsku distribuciju nerva	Nekonzistentan obrazac
Bol na palpaciju	Lokalizovan	Lokalizovan i u zoni inervacije	Difuzna lokalizacija
Znaci i simptomi neuropatske lezije	Odsutni ili minimalno prisutni	Prisutni u neuro-anatomskoj distribuciji	Prisutni u ne-anatomskoj distribuciji
Drugo	Nema konsenzusa		***Prisutni psihosocijalni faktori***

Tabela prema podacima iz Nijs J. (15).

specifične testove. ***Specifični testovi*** služe za potvrdu afekcije radiksa ili afekciju specifičnih regionalnih struktura kao što su testovi za sakroilijačni zglob ili za sindrom piriformisa. Test istezanja (Lazarević, Laseque) je neurodinamički test, visoke senzitivnosti i niske specifičnosti za radikularnu leziju, izvodi se tako što se podiže ispružena noga, pozitivan je ukoliko u opsegu od 30 do 70 stepeni od podloge pacijent referiše tipičan radikularni bol, može se izvoditi i na kontralateralnoj strani, kada u slučaju pozitivnog nalaza ukazuje na teže oštećenje (14).

Od velike koristi u proceni i praćenju pacijenata mogu da budu **dijagram lokalizacije bola** kao i skale za procenu intenziteta bola (VAS, kod starijih PRS), skale za procenu prisustva neuropatske komponente (DN4, Pain Detect, LANSS), skale funkcionalnosti (Oswestry skor i Roland Moris skor), upitnik o kvalitetu života (upitnik SF-36) i skale prisustva faktora rizika za hronicitet.

Nema ošteg konsenzusa o hronološkom lociranju i načinu procene neuropatske komponente i psihosocijalnih faktora. Preporučuje se da se ove procene učine kod pacijenata kod kojih su tokom uzimanja anamneze i pregleda ustanovljeni simptomi i znaci neuropatskog bola, kao i faktori rizika, tj.psihosocijalni faktori ili znakovi žute zastavice (engl.*Yellow flags*). Najvažniji psihosocijalni faktori su neadekvatna verovanja ("opasno oboljenje"), nerealna očekivanja od tretmana, preokupacija bolešću, katastrofična razmišljanja, neadekvatno ponašanje (redukcija aktivnosti, strah od aktivnosti), problemi na poslu, i emocionalni problemi. Na tabeli 58.4. prikazane su najvažnije razlike izmedju tipova bola po patofiziološkom mehanizmu koje mogu biti od koristi u ovoj fazi procene pacijenata.

Udeo psihosocijalnih faktora kod usporenog oporavka pacijenata sa LB, može se proceniti prisustvom Waddell znakova, koji ukazuju na značajnu interferenciju neorganskih uzroka na objektivne znake pregleda i reakciju pacijenta.[27]

1. Neuobičajena osetljivost (superficijalna osetljivost na lagani dodir, ili duboka osetljivost u široj zoni);
2. Neanatomski obrazci provokacije bola (bol na aksijalni pritisak ili rotaciju trupa sa fiksiranom karlicom);
3. Nekonzistentni nalaz kod distrakcije pažnje (test istezanja u ležećem i sedećem položaju)
4. Regionalni senzomotorni poremećaji van neuro-anatomske segmentne distribucije ("otkazivanje noge", parestezije u celoj nozi, ili u distribuciji "čarape", senzorni poremećaji);
5. Preterana reaktvnost tokom pregleda (verbalizacija, tremor, facijalna ekspresija, kolaps, profuzno znojenje).

Dodatni pregledi uključuju neuroradiološke, elektrofiziološke i laboratorijske metode pregleda. 1. Neuroradiološke metode: standardna radiografija koja daje informacije o koštanim strukturama; magnetna rezonanca (MR) koja daje najpotpuniju vizuelizaciju mekotkivnih struktura (slika 58.3); kompjuterizovana tomografija (CT) koja pokazuje distinkciju izmedju koštanih i mekotkivnih struktura, pogodna je za detekciju stenoze kanala i lateralnih recesusa i kod osoba kod kojih nije moguće uraditi MR pregled. Pri interpretaciji nalaza MR i CT pregleda uvek je nužna klinička korelacija i jasna konzistentnost nalaza, jer postoji visoka učestalost hernija na snimcima MR-a i CT-a u asimptomatskih osoba. U 21% asimptomatskih osoba u dobu od 20-29 godina i u 37% u dobu od 60-80 godina registruju se hernijacije diska. Neuroradiološki nalaz ne korelira sa ishodom i tokom oporavka (16). 2. Elektrofiziološka dijagnostika, pre svega elektromioneurografija (EMNG) može da ukaže na težinu i lokalizaciju radikularne lezije i da je razlikuje od drugih tipova oštećenja. Ima nisku

27 Waddell skor ima 5 indikatora svaki se ocenjuje ocenom 1 ako je prisutan. Skor veći od 3 govori o značajnom udelu psihosocijalnih faktora. Postoje I druge skale procene psihosocijalnih faktora.

Slika 58. 3. Sagitalni MR prikaz višestrukih diskus hernije lumbalne regije

senzitivnost (50-70%), pa je moguć lažno negativan rezultat, a visoku specifičnost (ekstremno retko se registruju abnormalnosti u asimptomatskih osoba). 3. Laboratorijske analize indikovane su kada postoji sumnja na inflamatorno ili maligno oboljenje.

Dijagnoza

Prvi korak u dijagnozi LB je diferencijalna dijagnoza prema drugim mogućim uzrocima (tabela 58.1). Kako se medju mogućim uzrocima LB nalaze bolesti sa ozbiljnim drugim manifestacijama i posledicama, ustanovljen je ***algoritam upozoravajućih faktora*** (tabela 58.5). Upozoravajući faktori odnosno simptomi i znaci koji ukazuju na ozbiljne uzroke lumbalnog bola, poznati su pod nazivom znakovi crvene zastavice (engl. *Red flags*). Algoritam se koristi u inicijalnoj proceni pacijenata sa lumbalnim bolom i usmerava na hitne dijagnostičke procedure pre svega na MR pregled (13,17). Ali sem brze identifikacije hitnih stanja sledi postupak kompletne diferencijalne dijagnoze, posebno prema oboljenjima koja mogu da daju bol u ledjima ili nozi (oboljenja sakroilijačnog zgloba, kompresija u kanalu piriformisa, oboljenja kukova, bolovi u nozi druge etiologije poput kompresivnih neuropatija, tedinitisa, vaskularnih bolesti donjih ekstremiteta).

Drugi korak u dijagnozi je procena **da li se radi o nespecifičnom ili radikularnom lumbalnom bolu,** jer to uglavnom određuje dalji dijagnostički i terapijski postupak. Patoanatomska dijagnoza poput diskopatije, spondilartroze ili spinalne stenoze nije dovoljna za uspešnu terapiju jer svi navedeni uzroci mogu biti povezani sa nespecifičnim i radikularnim bolom.

Nespecifični lumbalni bol (NLB)

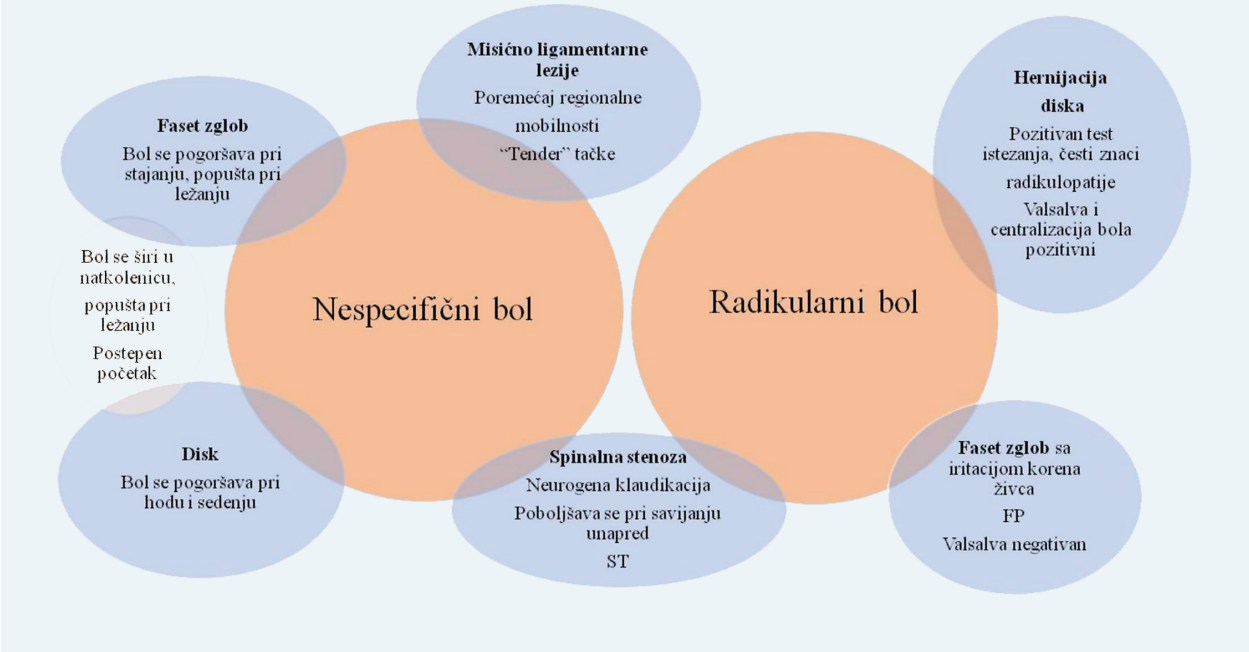
Nespecifični lumbalni bol (aksijalni/mehanički) lokalizovan je u lumbalnoj regiji, može biti oštar ili tup sa kvalitetom žarenja ali nema karakteristike lascinantog bola, ne pogoršava se pri povećanju intratekalnog pritiska, uz jasan i ponovljiv anatomski obrazac provokacije. **Specifični testovi i neurološki pregled su kod nespecifičnog bola negativni.** Nespecifični bol može biti udružen sa iradirajućim bolom, koji je češći od radikularnog bola. Iradirajući bol je somatski odraženi bol (pseudoradikularni bol), prostire se do nivoa kolena, nema lancinantne karakteristike i dermatomsku distribuciju.[28] Nespecifični lumbalni bol može da potiče od oštećenja različitih anatomskih struktura, koja se nažalost ne manifestuju specifičnim kliničkim znacima visoke pouzdanosti, ali neke od karakteristika (kada su prisutne) mogu biti od dijagnostičkog značaja (slika 58.3). Treba ga razlikovati od bola kod poremećaja i oboljenja anatomski bliskih struktura kao što je oboljenja sakroilijačnog zgloba i sindrom kanala piriformisa. Bol porekla sakroilijačnog zgloba ima tipičnu hiperesteziju 10

Tabela 58. 5. Algoritam upozoravajućih faktora (Red flags-više od 1)

Simptomi i znaci koji ukazuju na teža oštećenja	Simptomi i znaci koji ukazuju na ne-mehaničke uzroke
Znaci i simptomi kaude ekvine (retencija urina, inkontinecija stolice, slabost muskulature donjih ekstremiteta, poremećaj senzibiliteta po tipu "jahaćih čakšira")	Bol trajanja preko mesec dana Gubitak telesne težine (preko 10 kg za 6 meseci) Starosna dob preko 50 i ispod 18 godina Istorija maligniteta, HIV infekcije, terapije kortikosteroidima i imunosupresivima Povišena telesna temperature, skora infekcija Nedavna trauma, hirurška intervencija na LS segmentu u prethodnih godinu dana

Tabela modifikovana iz Chou R. (13)

28 Medjutim u 20% slučajeva se širi i ispod nivoa kolena.



Slika 58. 4. Kliničke karakteristike prema anatomskom sedištu lezije

Slika mofikovana iz Hooten MW, Cohen SP (18), Legenda ST-specifični testovi, FP fizikalni pregled.

cm kaudalno i 3 cm lateralno od spine iliace superior posterior, a pogoršava se pri testovima kompresije, distrakcije i hiperekstenzije sakroilijačnog zgloba. Bol u nozi porekla iz kanala piriformisa, iradira u L5 ili S1 dermatom tipično fluktuira tokom dana, a dokazuje se dinamičnim testovima dodatne kompresije (adukcija i unutrašnja rotacija kuka).

Veliki broj pacijenata sa akutnim nespecifičnim lumbalnim bolom ima dobru prognozu, 50% pacijenata se oporavi unutar dve nedelje, 70% se oporavi unutar jednog meseca, a 90% unutar tri meseca. U nastavku subakutne faze 10% pacijenata sa lumbalnim bolom prelazi u hroničnu fazu. Zbog rekurentnih epizoda dugotrajna prognoza je manje povoljna jer 28,4% pacijenata ima tegobe na isteku godinu dana (19).

Lumbalni radikularni bol (LRB)

Lumbalni radikularni bol je bol tipa žarenja sa udarnim probadajućim lascinantan bolom, ima dermatomsku distribuciju (30% pacijenata ima multidermatomsku propagaciju bola zbog polisegmentne inervacije), pogoršava se pri povećanju intratekalnog pritiska (kašalj, kijanje, Valsalva test), provocira se specifičnim testom istezanja, sa prisutnim fenomenom centralizacije bola[29], često je praćen znacima koegzistentne radikulopatije sa senzornim i motornim ispadima u segmentnoj distribuciji zahvaćenog spinalnog nivoa (tabela 58.6). Najčešće je afektiran S1 koren u 47%, potom L5 u 45% i oba ova korena u 11% slučajeva. Može da mu prethodi (danima ili nedeljama pre) bol u ledjima ili da bude istovremeno prisutan. Patogenetski mehanizam hronološke smene bolova nije u potpunosti objašnjen. Pacijente sa radikularnim bolom potrebno je uputiti na dodatne dijagnostičke preglede, hitno ukoliko su prisutni znakovi crvene zastavice.

Treba ga razlikovati od bola kod sindroma spinalne stenoze i od bolova u nozi druge etiologije: trohanteritični i drugi bursitisi i tendinitisi noge, oboljenja kuka, kompresivne i druge neuropatije n.femoralisa, n.tibialisa, n.cutaneusa femoralis lateralisa, demijelinizacione i vaskularne bolesti.

Spinalna stenoza usled degenerativne bolesti obično je kombinacija degeneracije diska, ligamentarne hipertrofije i degenerativnih promena na apofizealnim zglobovima ili spondilolisteze i može da zahvati spinalni ili foraminalni kanal. Može da bude prisutna u 20-25% asimptomatske populacije iznad 40 godina (16). Klinički entitet spinalne stenoze[32] može da se prezentuje slikom nespecifičnog i radi-

29 Fenomen skretanja bola sa distalnih ka proksimalnim regijama obično se observira kod ispitivanja fleksije i ekstenzije i predstavlja dekompresivni fenomen, a može da posluži za dizajniranje programa vežbi.

30 Uobičajeno se pregled dermatomske i miotomske distribucije obavlja po ključnim mišićima i kjučnim tačkama na osnovu Međunarodne klasifikacije spinalnih lezija (ASIA skala).

31 Polisegmentna inervacija dovodi do preklapanja zona u miotomima i dermatomima. Jedino distribucija bola u dermatom S1 odgovara visini spinalne lezije. Pouzdaniji znak za visinu lezije od distribucije bola je distribucija parestezija.

32 Simptomatska postane kada se razvije absolutna stenoza kanala (ispod 10mm), relativna senoza od 10-13mm jeobično

Tabela 58. 5. Miotomska i dermatomska distribucija[1] i regija bola u odnosu na spinalni nivo[2]

Nivo	Miotomi-ključni mišići	Dermatomi-ključne tačke	Regija bola
L2	Savijanje natkolenice m.ileopsoas	Sredina prednje regije natkolenice	Ingvinalna regija i anteriorni deo natkolenice
L3	Pružanje potkolenice m.quadriceps femoris	Medijalni femoralni kondil	Anteriorni deo natkolenice i koleno
L4	Dorzalna fleksija stopala m. tibialis ant. (otežano penjanje uz stepenice)	Medijalni maleolus	Anteriorni deo natkolenice i anteriorno medijalni deo potkolenice
L5	Dorzalna fleksija palca m.ext-pollicis (otežan hod na peti)	Dorzum stopala III MTF zglob	Posteriorno lateralna strana natkolenice, lateralna strana potkolenice, medijalna strana stopala
S1	Plantarna fleksija stopala m.triceps surae (otežan hod na prstima)	Lateralna strana pete	Posteriorna strana noge, lateralna strana stopala i peta

Najčešća je S1 radikulopatija (47%) potom L5 (40%) i oba korena (11%)

kularnog bola (mono ili poliradikularne distribucije) i znacima afekcije centralnih puteva sa pojavom pozitivnog Romberg znaka, poremećajima hoda i izmenom dubokog senzibiliteta. Kardinalni znak tzv. spinalna klaudikacija (pseudoklaudikacija) je bol u nogama koji se provocira kod uspravnog stava pri hodu (sa postepenim smanjivanjem distance hoda) ili pri ekstenziji kičmenog stuba, a prestaje pri savijanju unapred. Tegobe mogu biti u vidu grčeva, peckanja, osećaja težine ili mravinjanja.

Pacijenti sa radikularnim bolom oporavljaju se sporije, na isteku 3 meseca 37% pacijenata je bez tegoba, na isteku 6 meseci 60% a ostali imaju rekurentne epizode bola do godinu dana (20). Pacijenti sa spinalnom stenozom imaju produžen oporavak ali nakon konzervativnog tretmana[33] može se postići stabilno poboljšanje i nakon 4 godine od početka simptoma (21).

Kontrolni pregled se obavlja nakon 4-6 kod nespecifičnog LB, i nakon 6-8 nedelja kod radikularnog bola od inicijalnog pregleda. Tada je najvažnija **procena efekata inicijalnog tretmana**, a posebnu pažnju treba da pobude pacijenti kod kojih **nije nastupilo poboljšanje** što zahteva:

- ponovnu primenu dijagnostičkog algoritma,
- procenu adherencije pacijenata predloženoj terapiji i savetima i
- ponovno razmatranje terapijskih opcija: nastavak konzervativnog tretmana, multidisciplinarna rehabilitacija (do 12 nedelja) i primena interventnih i hirurških metoda.

HRONIČNI LUMBALNI BOL

Hronični lumbalni bol je zastupljen u 60% populacije sa hroničnim bolom (13,21). U kliničkoj praksi hronični lumbalni bol (HLB) se pre svega definiše po trajanju, kao bol koji traje duže od 3 meseca, odnosno bol koji se održava duže od očekivanog perioda izlečenja, ili kao rekurentni bol odnosno multiple epizode akutnog bola. Hronični bol u ledjima je čest razlog odsustvovanja sa posla i uzrok je velikih materijalnih gubitaka kako zbog odsustva sa posla tako i zbog troškova lečenja, uglavnom zbog posledica i terapijske refraktarnosti. Progresija u hronični bol nastaje u nastavku akutnog bola u 10%, a kao recidiv unutar godinu dana od pojave akutnog bola u 50-70% slučajeva. **Po mehanizmu može biti heterogen, od ponavljanih epizoda nociogenog bola, do mešovitog bola sa neuropatskom i/ili komponentom centralne senzitivnosti.** Procenjuje se da 20-55% pacijenata sa HLB ima neuropatsku komponentu (ukoliko ima radikularnu leziju) koju prati veći intenzitet bola i veća fizička onesposobljenost. Veliki broj klasifikacija od kojih ni jedna nije opšte prihvaćena govori da je homogenizacija pacijenata teško izvodljiva, jer je u pojedinačnom slučaju teško razlučiti uzrok i tip bola. Pokušaji da se unutar grupe sa hroničnim lumbalnim bolom fokusira tretman ka mogućem patoanatomskom uzroku zbog nepostojanja sigurnih kliničkih znakova i slabe korelacija sa metodama vizuelizacije nije dao značajne rezultate (biomehanički pristup). Kod velikog broja pacijenata nema dovoljno elemenata na osnovu svih raspoloživih instrumenta pregleda da se postavi precizna patoanatomska dija-

asimptomatska

33 Kineziterapisjki program kod pacijenata sa spinalnom stenozom je specifičan i karakteriše ga odsustvo ekstenzije kičmenog stuba

gnoza. Poslednjih decenija su brojni istraživači usmerili napore ka definisanju faktora koji koreliraju sa HLB. Pristup prepoznavanja i fokusiranja terapijskog pristupa na prevenciji rizičnih faktora u multifaktorijalnom kompleksnom terapijskom pristupu (biopsihosocijalni pristup) za sada jedino daje ohrabrujuće rezultate u lečenju ovih pacijenata (23).

Faktori rizika za hronicitet su heterogena grupa faktora koja je povezana sa hroničnim lumbalnim bolom:

1. Psihosocijalni faktori označeni su kao upozaravajući faktori za lošiji oporavak i razvoj hroniciteta i poznati su pod imenom znakovi "žute zastavice" (engl. *Yellow flags*). **Najvažniji faktori su neadekvatna verovanja ("opasno oboljenje"), nerealna očekivanja od tretmana, preokupacija bolešću i katastrofična razmišljanja, neadekvatno ponašanje (redukcija aktivnosti, strah od aktivnosti), problemi na poslu, i emocionalni problemi.** Psihološki faktori mogu da imaju dvosmerne relacije da budu izazvane dugotrajnim bolnim stanjem ili da pogoduju razvoju hroničnog bola. Redukcija bola prikazana je u pacijenta kojima je preciznije objašnjena prirode bolesti i njenog značaja (kognitivni uvid pacijenta u težinu bolesti, odgovor pacijenta "kako da živi sa bolom"), kod pružanja podrške pacijentu i razbijanju straha od bolesti i aktivnosi (redukcija straha i inicijacija kognitivnog odgovora). Redukcija bola korelirala je sa rezultatima vizuelizacije funkcije moždane aktivnosti koja je pokazala veću aktivnost prefrontalne regije korteksa i anteriornog cingularnog kompleksa odnosno struktura mozga koje su odgovorne za ove procese (24).
2. Neuro-patofiziološki faktori (periferni i centralni) su intenzitet i trajanje bola i poremećaj kontrole mišića stabilizatora lumbosakralnog dela kičmenog stuba, pre svega mm.multifidi i m.transversus abdominis. Poremećaj strukure, funkcije i motorne kontrole prikazan je kod ispitanika sa lumbalnim bolom u brojnim studijama. Kortikalna prezentacija regije transverzus abdominalisa izmenjena je i redukovana, a sa vežbama se približava prezentaciji kao kod zdravih, što korelira sa kliničkim poboljšanjem. Medjutim kod nekih pacijenta i pored lokalne restitucije obima pokreta i snage mišića ne dolazi do povlačenja izmena u kortikalnoj prezentaciji.

Posledice hroničnog bola

Konsekvence hroničnog bola su brojne i nedovoljno proučene. Hroničan bol se vremenom u 20 – 60% slučajeva komplikuje pojavom funkcionalne onesposobljenosti, poremećajem spavanja, depresijom, razvojem anksiozno-paničnih reakcija i ukupnim opadanjem kvaliteta i dužine života. Funkcionalna onesposobljenost zahvata najmanje 3 aktivnosti, u 90% slučajeva van sfere aktivnosti dnevnog života, poput složenijih fizičkih aktivnosti ili socijalno rekreativne aktivnosti koje u uglavnom moraju biti prekinute. Aktivnosti dnevnog života najčešće su redukovane u učestalosti i mogu biti delimično modifikovane.

Mehanizmi funkcionalne nesposobnosti

Tretman pacijenata sa hroničnim bolom uglavnom se u kliničkoj praksi završava sa redukcijom intenziteta bola. To nažalost i često nije povezano sa adekvatnom restitucijom funkcionalnosti, što je ukazalo na kompleksne procese koje stoje u pozadini funkcionalnosti pacijenata sa bolom, ali i na potrebu za multidisciplinarnom rehabilitacijom.

Funkcionalnost podrazumeva neometano obavljanje svih fizičkih i mentalnih aktivnosti i odraz je kompleksnog procesa interakcije svih sistema tela. Bolje sagledavanje posledica bolesti na funkcionalnost sposobnost/onesposobljenost pacijenata i uočavanje da je proces zavistan od velikog broja fizičkih i psihosocijalnih determinanti (tabela 58.7), uz odsustvo linearnosti izmedju oštećenja i funkcionalnosti dovelo je pojave nove klasifikacije oštećenja i nesposobnosti (ICF). Posledice bolesti na nivou tkiva i organa tj. oštećenja definišu se kroz set struktura i funkcija. Posledice na nivou funkcionisanja osobe definišu se kroz set aktivnosti i na nivou učešća u socijalnoj zajednici kao set participacije (SZO rezolucija WHA54.21). U genezi onesposobljenosti (engl.*disability*) koja prati hroničan lumbalni bol učestvuju multipli faktori poput **slabosti mišića, promene mišićne aktivnosti i slabljenja posturalnih reakcija, fizička neaktivnost i psihološke reakcije.** Odmah po nastupanju mirovanja mišićna snaga opada usled neupotrebe velikom brzinom od 1-2% dnevno, do nivoa od 50% u prvih 3-4 nedelje kada nastupa plato. Neupotreba mišića može da nastane ili kao posledica "izbegavanja upotrebe" ili kao posledica nemogućnosti obavljanja motorne aktivnosti. Obrazac mišićne aktivacije takodje je izmenjen. Promene u motornom ponašanju koje prate hronična bolna stanja su nedovoljno proučena. Dok se promene u motornom ponašanju kod akutnog i subakutog bola uglavnom odnose na protek-

Tabela 58. 7. Faktori funkcionalnosti u lumbalnom bolu (biopsihosocijalni pristup)

Strukture tela	Funkcije tela	Aktivnosti i participacija	Okolina i lični faktori
◆ Strukture vezane za kretanje tela ◆ Strukture nervnog sistema ◆ Percepcija i kongitivne sposobnosti ◆ Emocionalni faktori (strah)	◆ Funkcija bola ◆ Funkcija emocije ◆ Funkcija m. snage ◆ Funkcija izdržljivosti mišića ◆ Funkcija pokretljivosti zglobova ◆ Funkcija tonusa mišića funkcija Funkcija spavanja	◆ Aktivnosti dnevnog života ◆ Mobilnost ◆ Socijalni život ◆ Učenje i korišćenje znanja	◆ Fizička i socijalna okolina, stavovi i očekivanja

ciju bolnog segmenta,[34] kod hroničnog bola mogu biti prisutni maladaptivni fenomeni u obrascima aktivacije muskulature trupa i motornog ponašanja što dodatno doprinosi njegovom održavanju. Opšti premorbidni i stečeni psihosocijalni poremećaji imaju zavidni ali varirajući i teško predvidlji efekat kako na perzistenciju bola tako i na funkcionalnu sposobnost. Bihejvioralni faktori posledica su **dva ekstremna psihološka odgovora na stres usled bola konfrontacije i izbegavanja.** Konfrontacija vremenom dovodi do adaptacije i gubitka straha od aktivnosti. Izbegavanje aktivnosti i strah od aktivnosti najčešće je povezan sa strahom od ponovnog izazivanja bola i shvatanja bola kao znaka ozbiljnog oboljenja. Strah od aktivnosti je zapravo strah od bola, a vezan je za mizinterpretaciju da bol pri kretanju znači dalje strukturalno oštećenje i da je bol izraz ozbiljne patologije. Ovakvo ponašanje ih vodi u dalje dekondicioniranje i povećanje funkcionalne onesposobljenosti, koje je u hroničnom bolu u međusobno pozitivnoj korelaciji. Nažalost lekari često doprinose problemu, jer čak 80% preporuče veliku restrikciju dnevnih aktivnosti (25). **Glavne smernice u redukciji onesposobljenosti** su redukcija funkcionalne onesposobljenosti poboljšanjem fizičke aktivnosti, treningom desenzitizacije[35], edukacijom i kognitivno bihejvioralnom terapijom.

Terapija

Uprkos velikoj učestalosti i značajnom socio-ekonomskom uticaju, i dalje se globalno može reći, i pored mnogobojnih terapijskih opcija, da ne raspolažemo optimalim terapijskim strategijama u rešavanju akutnog i hroničnog lumbalnog bola. Multifaktorijalna patogeneza lumbalnog bola i različite često mešovite kliničke manifestacije zahtevaju pažljivu dijagnozu i **individualno razmatranje multimodalnih terapijskih opcija**.

Terapijske opcije se mogu podeliti na konzervativni, interventni i hirurški pristup.

Konzervativni tretman

Konzervativni tretman sastoji se iz edukacije, metoda fizikalne medicine i rehabilitacije (FMR), kognitivno bihejvioralne terapije (KBT), komplementarnih metoda i primene lekova. Cilj tretmana je redukcija bola, pridruženih smetnji i optimalizacija funkcionalnosti pacijenta. Osnov terapijskog pristupa je identifikacija mehanizama bola, procena funkcionalnosti i psihosocijalnih faktora (biopsihosocijalni pristup). Pristup koji obuhvata sve ciljeve tretmana je multidisciplinarna rehabilitacija (MDR). Multidisciplinarna/interdisciplinarna rehabilitacija sprovodi se timski, u specijalizovanim ustanovama, opravdana je kod pacijenata sa HLB i izraženim psihosocijalnim poremećajima (22). Konzervativni tretman popravlja prognozu pacijenata sa nespecifičnim i radikularnim bolom subakutnog i hroničnog toka u 60-90% pacijenata uključujući i pacijente sa spinalnom stenozom (18,21).

Edukacija podrazumeva informisanje pacijenta o bolesti, toku, prognozi, potrebom za ponovnom procenom i dijagnostičkim pregledima i mogućnostima terapije. Posebno je važna edukacija pacijenta u akutnoj fazi o **modifikaciji aktivnosti** pre svega izbegavanjem savijanja i podizanja tereta tokom kojih dolazi do povećanja intradiskalnog pritiska i apostrofiranje nastojanja **da se vrate aktivnostima što je pre moguće**. Aktivnosti treba da se obavljaju u blago savijenom položaju glave, pravih ledja, bez podizanja ruku iznad nivoa ramena uz izbegavanje nošenje tereta. Posebno im treba skrenuti pažnju pri

34 Redukcija agonističke a stimulacija antagonističke aktivnosti

35 Mali pomaci u izvođenju strukturisane motorne aktivnosti "uprkos bolu"

radu na računaru da ugao u laktu i kolenu treba da bude 90 stepeni, a ekran u visini očiju. Dodatno rasterećenje kičmenog stuba se može obezbediti korišćenjem rasteretnog jastučeta pri sedenju i obućom sa šok absorberima pri hodu.

Metode FMR koje se primenjuju su vežbe (biomehanički koncipirane, aerobne vežbe, kombinovane vežbe), radna terapija i fizikalni agensi (TENS, laser, termoterapija, ultrazvučna terapija, magnetoterapija). Primena **metoda FMR** u konzervativnom tretmanu obavezno se preporučuje kod pacijenata koji imaju veći intenzitet tegoba, značajan komorbiditet i/ili veći stepen funkcionalne nesposobnosti (26,27).

Preporučeni lekovi u terapiji akutnog i subakutnog LB su nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAL) i spazmolitici, **vodeći računa o intenzitetu bola, neželjenim efektima, minimalno neophodnim dozama uz praćenje mogućih komplikacija.** Nema konzistentih nalaza za stavove o primeni opioida, antinkonvulziva, a ne preporučuju se acetaminofenon i kortikosteroidi za sistemsku upotrebu, iako se empirijski primenjuju (kada nema odgovora na preporučenu terapiju) i kortikosteroidi za sistemsku upotrebu i opiodi kratkotrajno (7 do 14 dana) kod radikularnog bola. U hroničnom lumbalnom bolu preporučuje se inicijalni tretman sa NSAL, kao prvi izbor ili tramadol i duloxetin kao drugi izbor. Iako se pregablin i gabapentin nalaze u preporukama za neuropatski bol, nisu preporučeni u vodičima za lumbalni bol uglavnom zbog nedovoljno dokaza o efikasnosti, iako se empirijski primenjuju (26-28).

Od ***komplementarnih metoda*** pozitivna iskustva su referisana sa akupunkturom, u poređenju sa grupom koja nije imala tretman, sa mobilizacionim tehnikama u akutnom lumbalnom bolu, primenom joge u hroničnom lumbalnom bolu i vežbi poboljšanja funkcije duha i tela (engl. *Mind body interventions*) "Mind body" intervencije su heterogena grupa intervencija koja je upravljena ka promeni mentalnog ili emocionalnog stanja pacijenta ili koristi voljno kontrolisan pokret uz usmerenu pažnju i time izazove defokusiranje i relaksaciju. Postoji veliko preklapanje sa postojećim terapijama poput tehnike relaksacija, KBT, biofeedbacka i klasičnog vežbanja (27).

Kognitivno bihejvioralna terapija

Terapijske intervencije kognitivno bihejvioralne terapije (KBT), odnosno psihološke terapije ponašanja i shvatanja zasnivaju se na učenju i promeni ponašanja. Nerealistični preterani i netačni stavovi i uverenja se nalaze u osnovi maladaptivnih emocionalnih i bihejvioralnih odgovora na bol. Najneadekvatniji kognitivni doživljaj je **katastrofizam** koji se izražava bespomoćnošću, stalnim mislima o bolu i doživljaju bola kao ekstremne pretnje, posebno kada je povezan sa depresijom i funkcionalnom nesposobnošću. Terapijske intervencije KBT pokazale su pozitivan uticaj na intenzitet bola, doživljaj teškoća u vezi sa bolom, depresiju i kvalitet života, posebno kada su deo multidisciplinarne rehabilitacije.

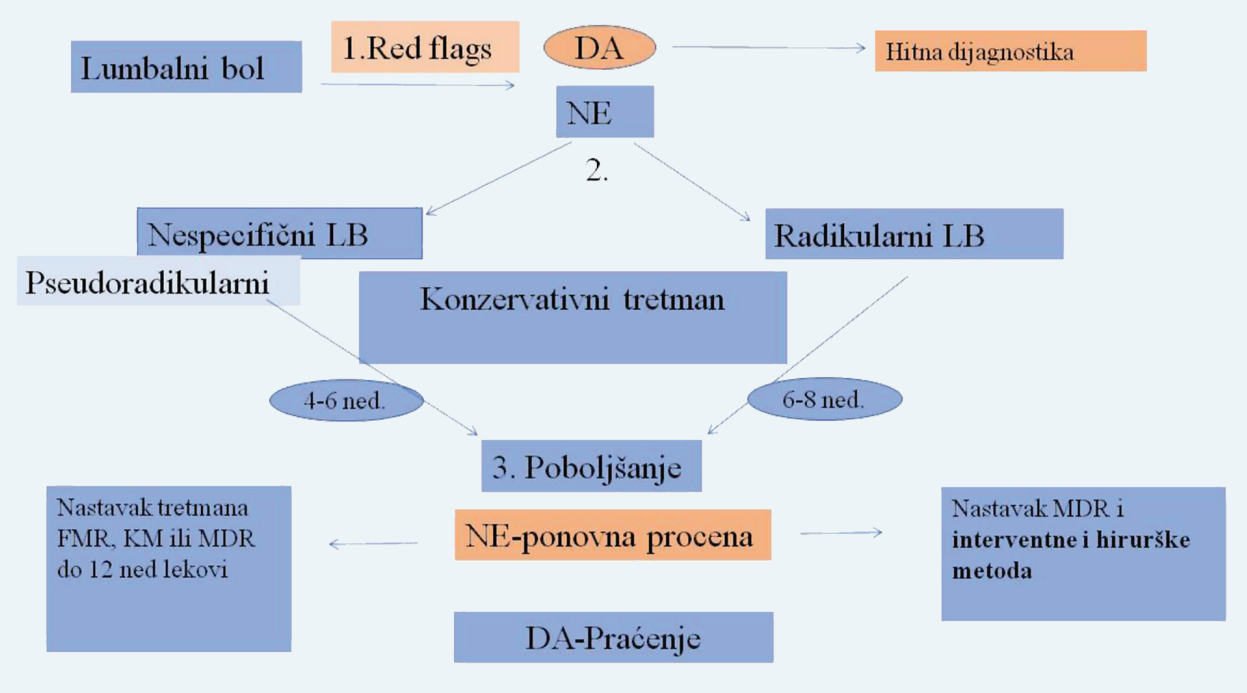
U ***inovativne metode*** spadaju metode biološke terapije poput primene antibiotika, vitamina D, lokalne primene glukozamin sulfata, faktora rasta, inhibitora citokina, matičnih ćelija, transplantiranih hondrocita i biomaterijala za uvećanje diskusa, bez dovoljno podataka o efikasnosti i neželjenim efektima.

Glavna karakteristika konzervativnog tretmana je veliki udeo brojnih ne-farmakoloških metoda, sa niskim i srednjim stepenom preporuke, bez jasne prednosti u međusobnom poređenju, pa je jedan od kriterijuma izbora dostupnost metode i preferencija pacijenta. Preporuke o pojedinačnim ne-farmoko-

Tabela 58. 8. Metode konzervativnog tretmana u lečenju lumbalnog bola (26,27)

Metoda	Akutni LB	Hronični LB
Modifikacija aktivnosti	∨∨	∨
Vežbe	∨ (u subakutnoj fazi)	∨
Fizikalni agensi (TENS, laser, termoterapija, magnetoterapija)	∨*	∨
Komplementarne metode (akupunktura, spinalna mobilizacija, joga, "Mind body" intervencije)	∨	∨
Kognitivno bihejvioralna terapija	∨	∨
Multidisciplinarna rehabilitacija (MDR) (2MDR ili 3MDR)		∨
Lekovi	∨ NSAL ili spazmolitici	∨ NSAL, Tramadol, Duloxetin

Legenda ∨∨-srednji stepen preporuke, ∨-nizak stepen preporuke.
*kod većeg inteziteta bola, veće funkcionalne onesposobljenosti i prisustva faktora rizika



Slika 58. 5. Algoritam procene i terapije u akutnom i subakutnom LB

Legenda: FMR –fizikalna medicina i rehabilitacija, MDR-multidisciplinarna rehabilitacija

loškim metodama se razlikuju u dostupnim vodičima, meta-analizama i revijalnim prikazima uglavnom zbog različitih kriterijuma procene kliničke efikasnosti. Svakako treba imati u vidu pri izboru ne-farmokološkog metoda negativne preporuke. Najčešće primenjivane metode u lečenju lumbalnog bola date su na tabeli 58.8.

Glavna odlika savremenih terapijskih preporuka konzervativnog tretmana je rana usmerenost ka fizičkoj aktivaciji i prevenciji faktora hroniciteta, uz individualnu selekciju dodatnih metoda prema intenzitetu bola i pridruženim smetnjama.

Interventne i hirurške metode

Upotreba epiduralnih infiltracija kortikosteroida sa ili bez anestetika sa kratkotrajnim povoljnim terapijskim efektima koriste se u slučaju neuspešnog konzervativnog tretmana, kod intenzivnog subakutnog radikularnog bola. Kod hroničnog bola se preporučuju specifične interventne metode ablativnog ili neuromodulatornog dejstva (29). Kod upornog radikularnog bola koji perzistira i nakon hiruške intervencije indikovana je implantacija spinalnih stimulatora (30).

Indikacije za hitno operativno lečenje su: pojava sindroma kaude ekvine i progresivni motorni deficit Neuspešan konzervativni tretman i perzistiranje tegoba i nakon 3-6 meseci indikacija su za hirurško lečenje. Primenjuje se u zavisnosti od uzroka bola, mnoge tehnike poput discektomije, laminektmije, uz primenu fuzije ili arteficijalnih diskusa, kao i minimalno invazivne tehnike.

Algoritam procene i terapije LB prikazan je na slici 58.4.

Literatura

1. Henschke N, Kamper SJ, Maher CG.The epidemiology and ecconomic consequences of pain. Mayo Clin Proc 2015; 90:139-147.
2. Hoy D, Brooks P, Blyth F, Buchbinder R. The Epidemiology of low back pain. Best Pract Res Clin Rheumatol 2010; 24:769-81.
3. Wilkens P, Scheell B, Grundnes O, Hellum C, Storheim K. Prognostic factors of prolonged disability in patients with chronic low back pain and lumbar degeneration in primary care: a cohort study. Spine 2013; 38:65-74.
4. Hoy D, March L, Brooks P, Blyth F, Woolf A, Bain C, et all. The global burden of low back pain:estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. Ann Rheum Dis 2014; 73:968-74.
5. Deyo RA, Weinstein JN. Low back pain, N Engl J Med. 2001; 344(5):363-70.
6. Atlas SJ, Nardin RA. Evaluation and treatment of low back pain: an evidence-based approach to clinical care. Muscle Nerve 2003; 27:265:84.
7. Izzo R, Guatrnieri G, Guglielmi G, Muto M. Biomechanics of the spine. Part I: spinal stability. Eur J Radiol. 2013; 82:118-126.
8. Peng B, Hao J, Hou S, Wu W, Jiang D, Fu X, Yang Y.Possible Pathogenesis of Painful Intervertebral Disc Degeneration. Spine 2006; 31:560-6.
9. Campbell J, Meyer A.Mechanisms of neuropathic pain. Neuron 2006; 52:77-92.
10. Bogduk N. On the definitions and physiology of back pain, referred pain, and radicular pain. Pain 2009; 147(1-3):17-9.
11. Charlton E. Core curriculum for professional education in pain. Seattle : IASP Press, 2005.

12. Van Boxem K, Cheng J, Patijn J, Van Kleef M, Lataster A, Mekhail N. and all. Lumbosacral Radicular Pain. Pain Practice 2010; 10:339-58.
13. Chou R, Qaseem A, Snow V, Casey D, Cross JT, Shekelle P, Owens DK. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice. 2007, Ann Intern Med 2007; 147:478-91.
14. Kreiner DS, Hwang SW, Easa JE, Resnick DK, Baisden JL, Bess S, et all. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of lumbar disc herniation with radiculopathy. Spine 2014; 141:180-91.
15. Nijs J, Apeldoorn A, Hallegraeff H, Clark J, Smeets R, Malfliet A, Girbes EL, De Kooning M, Ickmans K. Low back pain: guidelines for the clinical classification of predominant neuropathic, nociceptive, or central sensitization pain. Pain Physician 2015; 18(3):E333-46.
16. Boden SD, McCowin PR, Davis DO, Dina TS, Mark AS, Wiesel S. Abnormal magnetic-resonance scans of the lumbar spine in asymptomatic subjects. J Bone Joint Surg 1990; 72:1178-84
17. Henschke N, Maher CG, Ostelo RWJG, de Vet HCW, Macaskill P, Irwig L. Red flags to screen for malignancy in patients with low-back pain. Cochrane Database of Syst Rev 2013, 2.CD008686.
18. Hooten MW, Cohen SP. Evaluation and treatment of low back pain: A clinically focused Review for primary care specialists. Mayo Clin Proc 2015; 90:1699-1718.
19. Henschke N, Maher CG, Refshauge KM. Prognosis in patients with recent onset low back pain in Australian primarey care inception cohort study. BMJ 2008; 337:a17118.
20. Casey E. Natural history of radiculopathy. Phys Med Rehabil Clin N Am 2011; 22:1–5.
21. Amundsen T, Weber H, Nordal HJ, Magnaes B, Abdelnoor M, Lilleâs F. Lumbar spinal stenosis: conservative or surgical management? A prospective 10-year study. Spine 2000; 25:1424–1435.
22. Kamper SJ, Apeldoorn AT, Chiarotto A, Smeets RJ, Ostelo RW, Guzman J et al. Tulder MW Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain. Cochrane Database Syst Rev. 2014;. 9:CD00096316.
23. Hallner D, Hasenbring M. Classification of psychosocial risk factors (yellow flags) for the development of chronic low back and leg pain using artificial neural network. Neurosci Lett 2004; 361(1-3):151-4.
24. Flor N. Cortical reorganisation and chronic pain: Implications for rehabilitation. J Rehabil Med 2003; 35:66-71.
25. Cleland JA, Fritz JM, Brennan GP. Predictive validity of initial fear avoidance beliefs in patients with low back pain receiving physical therapy: is the FABQ a useful screening tool for identifying patients at risk for a poor recovery? Eur Spine J 2007; 10:312-23.
26. National Institute for Health and Care Excellence. Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management (NICE guideline NG59). Full guideline 2016. London : National Institute for Health and Care ExcellenceNational Institute for Health and Care Excellence. Low back pain and sciatica in over www.nice.org.uk/guidance/ng59/evidence. 2016.
27. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2017; 166(7):514-530.
28. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et all.Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2015; 14:162-73.
29. Shamliyan TA, Staal JB, Goldmann D, Sands-Lincoln M. Epidural steroid injections for radicular lumbosacral pain: a systematic review. Phys Med Rehabil Clin N Am J. 2014; 25:471-89.
30. Dworkin RH, O'Connor AB, Kent J, Mackey SC, Raja SN, Stacey BR, et all. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. Pain 2013; 154:2249-61.

59. POGLAVLJE

INTERVENTNE PROCEDURE U TERAPIJI LUMBALNOG BOLNOG SINDROMA (DIJAGNOSTIČKO/TERAPIJSKE BLOKADE)

Predrag Stevanović

Interventne procedure u terapiji lumbalnog bolnog sindroma (spinalne blokade) se koriste za dijagnostiku i lečenje značajnog lumbalnog bola sa ili bez radikulopatije, kod pacijenata koji nisu imali koristi od konzervativne terapije. Prethodno se mora precizno utvrditi dijagnoza sa MRI, CT ili CT mijelografijom. Kontraindikacije za ove intervencije su lokalne infekcije mesta blokade, alergija na lekove koji se koriste, trudnoća ili značajna koagulopatija. Najveću korist od spinalnih blokada kortikosteroidima imaju pacijenti sa spinalnom stenozom, spondilolistezom, hernijacijom diskusa i ishialgijom. Primenjuju se kod:

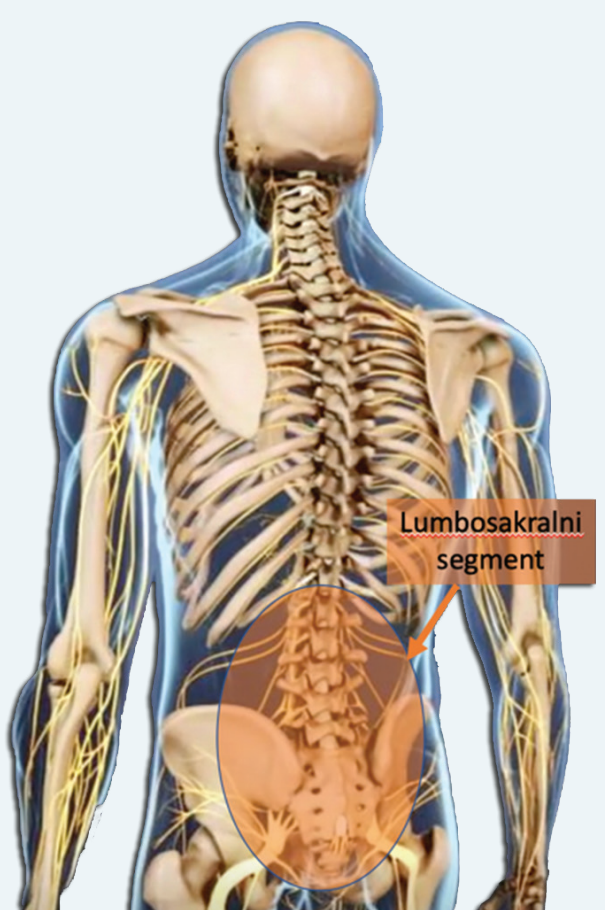
- Pacijenata bez poboljšanja posle 4 nedelje konzervativne terapije (lekovi, fizikalna th.).
- Pacijenata čiji su simptomi i dalje dovoljno jaki da zahtevaju lečenje bola.
- Pacijenata koji ne tolerišu peroralne lekove ili su oni kontraindikovani.
- Pacijenata koji ne žele peroralne lekove.
- Pacijenata koji su usled jakih bolova radno nesposobni, odnosno imaju promenjen kvalitet života i ne tolerišu rehabilitaciju.
- Kod dobro odabranih pacijenata, precizne spinalne blokade su značajno oruđe u dijagnostici i lečenju lumbalnog sindroma. Uvek im treba dati prednost nad hirurškim lečenjem ili primenom opioida u skladu sa važećim algoritmom postupaka u sklopu sveukupnog lečenja.

"Bol u leđima", (*Low back pain* - LBP), je u literaturi opisan još 1500 godina pre nove ere. Povezanost tog bola, povrede i nestabilnosti lumbalnog dela kičme je utvrđena tek u 19-om veku. Prava epidemija ove bolesti nastaje tokom II-og Svetskog rata. Prema epidemiološkim studijama životna prevalenca LBP je 60-70%, a godišnja incidenca je 5%. 50-80% ukupne populacije je bar jednom u životu imalo bolove ove vrste, a 2-5% od njih je moralo da se leči i odsustvovalo je sa posla (1,2).

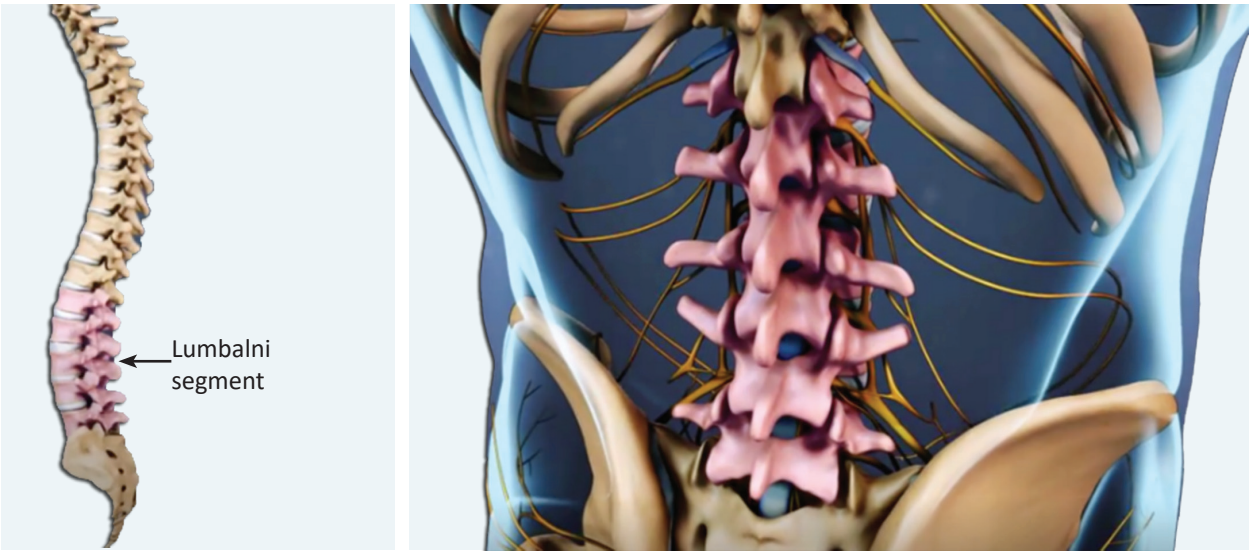
Kratak osvrt na anatomiju

Da bi se dobro procenio bol u lumbalnoj regiji, potrebno je poznavanje anatomije pripadajućih struktura. Lumbosaktalni deo kičme (slika 59.1) je kompleksna struktura zglobljenih segmenata koji čine posturalnu potporu telu i omogućuju okretanje u različitim pravcima. Sastoji se od pet lumbalnih i pet sakralnih pršljenova (slika 59.2a, 2b).

Najveći deo pršljena čini telo pršljena (slika 59.3). Ono je različitog oblika u pojedinim delovima kičmenog stuba. Tela torakalnih pršljenova su manja, dok su kod lumbalnih masivna. Tela svih pršljenova su okrenuta prema napred i zadužena za transmisiju opterećenja. Izmedju dva susedna pršljena smešten je intervertebralni diskus koji amortizuje pokrete i opterećenja kičmenog stuba. Sastavljen

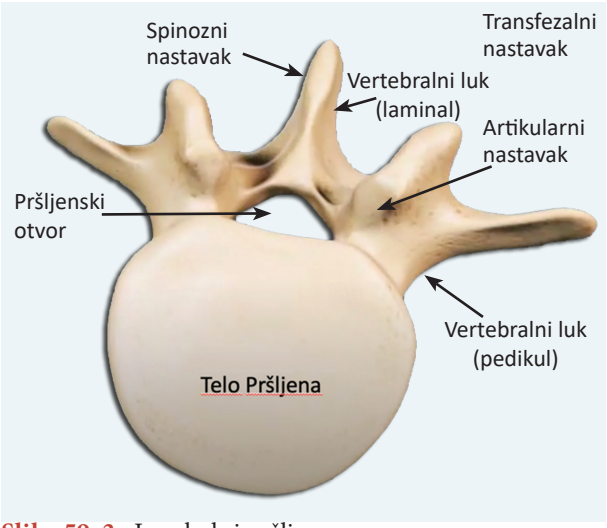


Slika 59. 1. Lumbosakrali segment kičmenog stuba



Slika 59. 2a i 2b. Lumbalni segment kičmenog stuba

je od čvrstog spoljašnjeg sloja (anulus fibrozus), i mekšeg unutrašnjeg sloja (nucleus pulposus). Telo pršljena se prema pozadi produžava u pršljenske lukove sastavljene od pedikula i lamina, koji okružuju i štite kičmenu moždinu lateralno i pozadi.

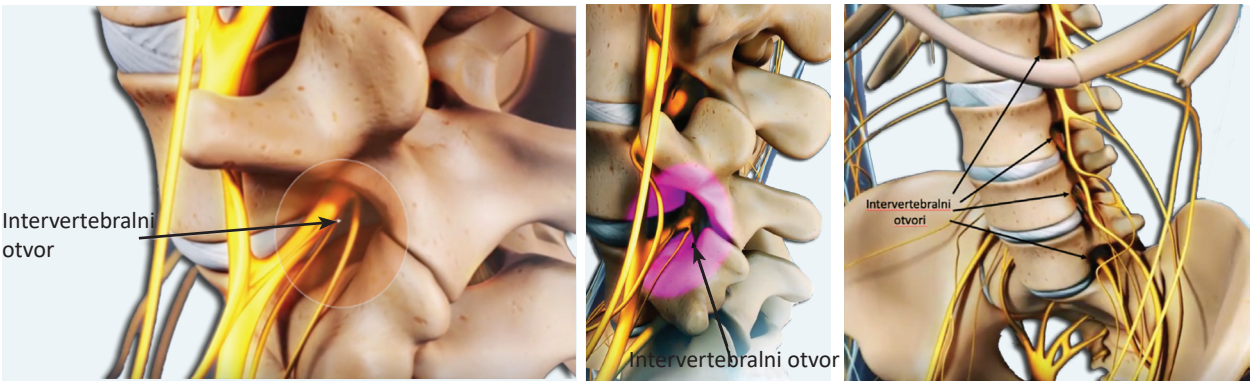


Slika 59. 3. Lumbalni pršljen

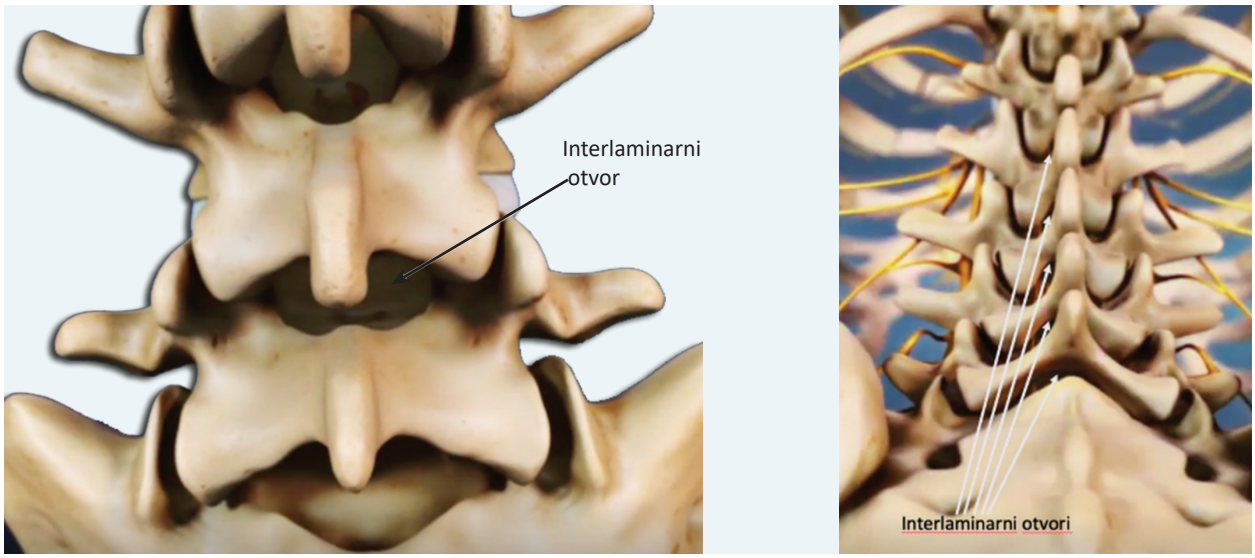
Postoji sedam produžetaka koji izrastaju iz lukova pršljena. To su 3 mišićna nastavka, 2 poprečna nastavka i 1 spinozni nastavak koji služe kao mišićni i ligamentni pripoji, zatim 4 artikularna nastavka koji spajaju pršljenove i limitiraju fleksniju i ekstenziju kičmenog stuba, a u lumbalnom delu sprečavaju rotaciju. Telo lumbalnih pršljenova (vertebra lumbalis) je masivno da bi izdržalo veliko opterećenje kome je izloženo (3).

Nastavci su širi i horinzontalnije postavljeni u odnosu na torakalne pršljenove. Luk lumbalnog pršljena je poprečnim nastavkom podeljen na dva dela. Prednji, jači i okrugli deo, je transmiter muskularnog stresa i naziva se pediculus, a zadnji, zaštitni deo, zove se lamina. Kada su dva pršljena zglobljena u kičmenom stubu, onda prednji deo luka gornjeg i donjeg pršljena zajedno sa intervertebralnim diskusom i donjim delom tela gornjeg pršljena grade medjupršljenski otvor (foramen intervertebrale) (slika 59.4a), kroz koji spinalni nervi i pripadajući organi napuštaju kičmeni kanal (slika 59.4b i 4c).

Gledano od pozadi, lamine gornjeg i donjeg pršljena grade interlaminarni otvor koji je zatvoren



Slika 59. 4a, 4b, 4c. Medjupršljenski otvor (foramen intervertebrale) i pripadajući nervni korenovi



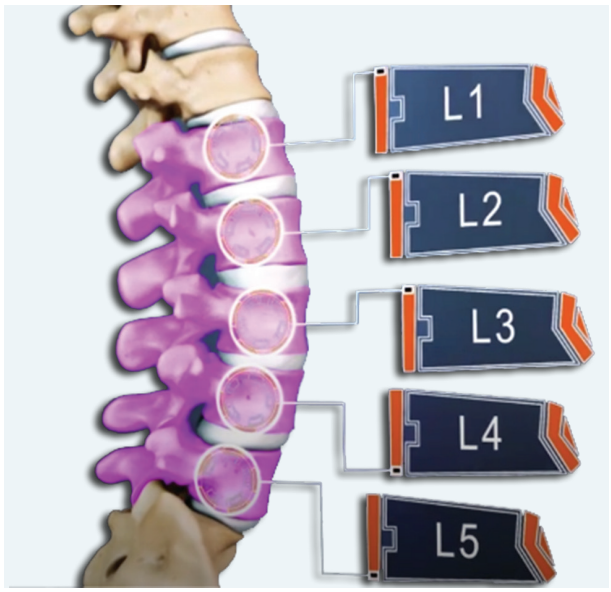
Slika 59. 5a i 5b. a) Interlaminarni otvor u fleksiji. b) Interlaminarni otvor u ekstenziji

žutim ligamentima. Ovaj otvor se u ekstenziji smanjuje, da bi se u fleksiji proširio. To je najlakši put za punkciju kičmenog kanala (slika 59.5a i 5b).

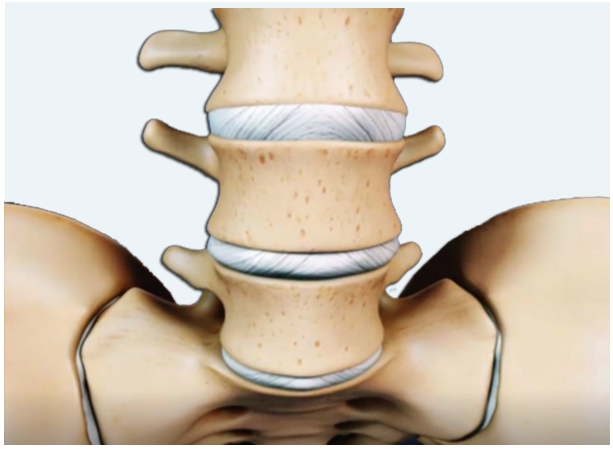
Spinozni nastavci se pružaju od sredine pršljenskog luka prema nazad do potkožja. Pružaju dobru spoljašnju anatomsku orjentaciju. Spinozni nastavci lumbalnih pršljenova su skoro sasvim horinzontalni u svojoj upravljenosti unazad. Kao i tela, i nastavci ovih pršljenova su široki i masivni (slika 59.6). Peti lumbalni pršljen ima debelo telo sa malim spinoznim nastavkom i debelim transverzalnim nastavcima. On se donjom stranom spaja sa sakrumom, formirajući sakrovertebralni ugao.

Spinalni kanal kičmenog stuba se uslovno može podeliti na centralni kanal i korenski kanal. Centralni kanal je ograničen lateralno sa pedikulima, napred zadnjom površinom vertebralnog tela i pozadi horizontalnim segmentom gornjeg facetnog zgloba. Korenski kanal je postavljen lateralno od centralnog kanala, omeđen napred pripadajućom zadnjom površinom gornjeg i donjeg vertebralnog tela i posterolateralne površine diskusa. Gornje i donje granice su pedikuli pripadajućih pršljenova. Posteriorno je postavljena lateralna icvica lamine i gornjeg facetnog zgloba donjeg pršljena. Korenski deo kanala je otvoren u centralni kanal medijalno, a lateralno u intervertebralni foramen.

Intervertebralni disk odvaja vertebralna tela, omogućujući fleksiju, pokrete i amortizujući (apsorbujući) kompresioni stress (slika 59.7). Intervertebralni diskusi čine oko jedne trećine ukupne dužine kičmenog stuba u lumbalnom segmentu. Diskus je zadebljan na prednjoj strani (naročito L5). Sastoji se od nucleus pulposus-a, koji je 90%-tni koloidni gel, i koga omotava anulus fibrosus. Anulus fibrosus je spojen za hijalinu hrskavicu koja se nalazi na ivicama tela donjih pršljenova. Nucleus pulposus je smešten centralno u odnosu na telo pršljena i dis-



Slika 59. 6. Lumbalni pršljenovi



Slika 59. 7. Intervertebralni diskus

Slika 59. 8. Fasetni zglobovi

kus.

Posteriorni zglobovi pršljenova, poznati kao zigapofizealni zglobovi ili fasetni zglobovi, variraju u orijentaciji (slika 59.8). Gornji lumbalni fasetni zglobovi su postavljeni vertikalno, otežavajući lateralnu fleksiju. Što se više spušta kaudalno, gornji fasetni zglobovi su više upravljeni medijalno i posteriorno, a donji su usmereni anteriorno i lateralno.

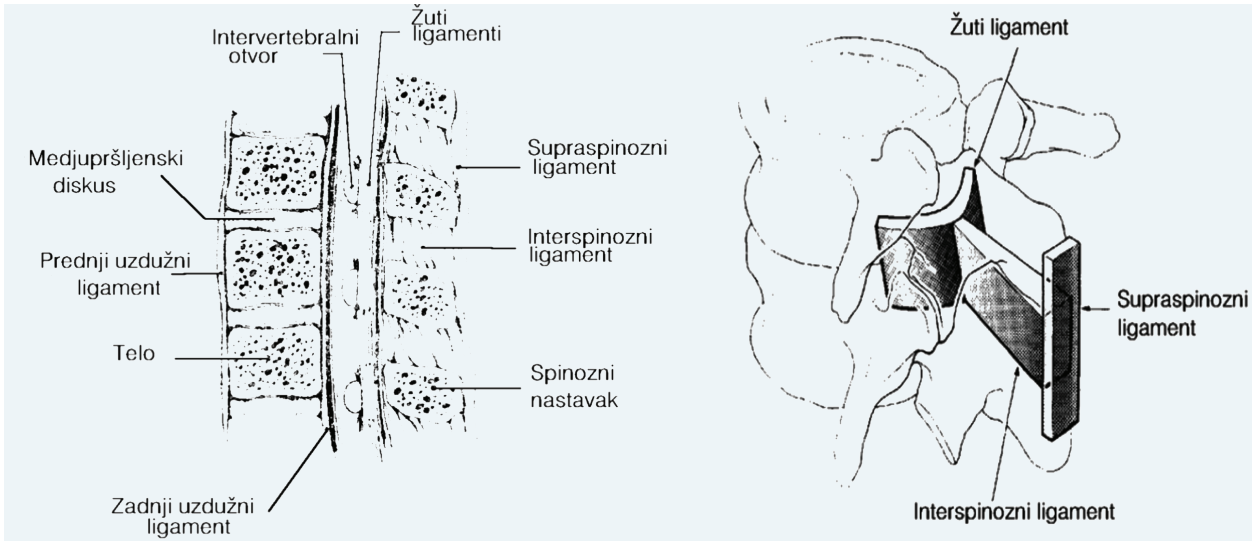
Funkcionalno se lumbalna kičma može podeliti u prednju – odgovornu za nosivost i apsorpciju stresa (pritiska) i zadnju koja ne trpi pritisak i stres. Zajedno ova dva segmenta čine funkcionalnu jedinicu, lumbalni segment, koji štiti kičmenu moždinu i pripadajuće organe.

Prednji segment čine dva susedna tela pršljenova sa intervertebralnim diskusom, koji su spojeni prednjim i zadnjim longitudinalnim ligamentom. Prednji longitudinalni ligament ima funkciju održavanja uspravnog položaja i najjači je upravo u lumbalnom delu kičmenog stuba. Zadnji longitudinalni ligament se pruža od C2 pršljena zadnjom stranom tela pršljenova i u nivou L1 se naglo stanjuje za oko 50% i produžava na sakrum.

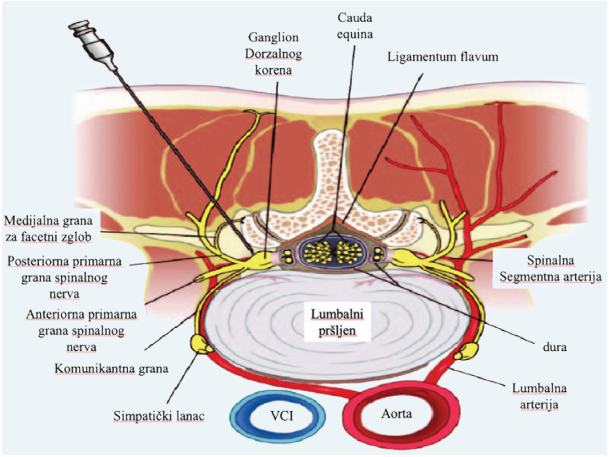
Zadnji segment se sastoji od pedikula, pars interarticularis, lamina, parnih transverzalnih nastavaka, spinoznog nastavka, gornjih i donjih fasetnih zglobova. Ove strukture su mesta pripoja brojnih ligamenata i mišića. Stabilnost kičmenog stuba zavisi od zglobova zadnjeg segmenta i potpornih ligamenata i mišića. Ligamenta flava (žuti ligamenti) povezuju lamine vertebrales pozadi i održavaju stabilnost u toku fleksije i lateralnih pokreta. Supraspinozni ligamenti spajaju vrhove spinoznih nastavaka od C7 do sakruma. Interspinozni ligamenti koso povezuju pršljenove polazeći od korena do vrha spinoznog nastavka. Intertransverzalni ligamenti vezuju transverzalne nastavke susednih pršljenova (slika 59.9a, 9b).

Mišići leđa i abdomena daju dodatnu potporu i stabilnost, omogućuju fleksiju i brojne druge pokrete kičmenog stuba. Svi ovi mišići se mogu podeliti u ekstenzore i fleksore, a i jedni i drugi služe i rotaciji tela. Uspravan položaj se održava intrinzičnom ekstenzornom aktivnošću mišića leđa. Ovi mišići se zajedno zovu erector spinae i sacrospinalna grupa mišića. Abdominalni mišići su fleksori kičmenog stuba, i to pre svih rectus abdominis. Spoljašnji i unutrašnji kosi mišići prednjeg trbušnog zida su odgovorni za rotaciju i lateralnu fleksiju.

Somatski lumbalni nervi se sastoje od pet pari spinalnih nerava koji napuštaju kičmeni kanal kroz intervertebralne otvore (3) (slika 59.10). Zadnje grane su odgovorne za senzornu inervaciju, a prednje grane su motorne. Vlakna za bol su pronađena u spoljašnjem sloju anulusa diska, fasetnim sinovijama i kapsulama, koštanom periostu, zadnjem longitudinalnom ligamentu i paraspinoznim mišićima. Senzorna inervacija vertebralnih i paravertebralnih struktura potiče iz posteriornih primarnih grana i meningealnih grana spinalnih nerava. Posteriorne primarne grane inervišu fasetne zglobove, fascije, ligamente i periost zadnjeg segmenta. Senzorne grane iz periosta vertebralnih tela, površnog dela anulus fi-



Slika 59. 9. Ligamenti kičmenog stuba (a, b)



Slika 59.10. Lumbalni nerv i mesto u intervertebralnom otvoru kroz koji on izlazi

brozusa, dure, kičmene moždine, prednjeg i zadnjeg uzdužnog ligamenta, sakroilijačnih i lumbosakralnih zglobova se sjedinjuju u meningealne nerve koji se zovu i sinovertebralni nervi ili rekurentni nervi po Luschka-i. Meningealni nervi sadrže i somatska eferentna i simpatička vlakna.

PODELA LUMBALNOG BOLA

Postoje brojne klasifikacije lumbalnog bola. Neke se odnose na etiologiju, druge na sistem koji je zahvaćen ili klinički sindrom ili pak jačinu i trajanje bola.

I. U odnosu na zahvaćeni sistem i etiologiju postoji:

A. Muskuloskeletni	a)Degenerativni
B. Neurološki	b)Inflamatorni
C. Visceralni ili vaskularni	c)Metabolički
D. Psihogeni	d)Neoplastični
E. Idiopatski	e)Traumatski
	f)Kongenitalni
	g)Infektivni

II. U odnosu na dužinu i intenzitet:

A. Akutni	0 – 3 meseca	
B. Hronični:	Preko 3 meseca	Blag
1. Rana faza:	3 – 6 meseci	Umeren
2. Intermedijarna faza:	6 – 24 meseca	Jak
3. Kasna faza:	više od 2 godine	Bol sa patnjom

III. Prema simptomima, znacima, kliničkom i radiološkom nalazu:

Lumbago
Radikulopatija
Ishialgija
Lumboishialgija

IV. Česta klinička podela lumbalnog bolnog sindroma je i:

Aksijalni bol (mehanički bol); oštar ili tup, najčešće uzrokovan povredama mišića

Preneseni bol; tup, neprijatan bol usled degenerativnog diskusa, šetajući bol u kuku ili listu

Radikularni bol; jak, oštar, paleći, žareći bol koji se prostire područjem inervacije zahvaćenog nerva (ishialgija) najčešće usled hernijacija diskusa ili spinalne stenoze (slika 59.11).

Klasifikacija bola bazirana na dužini je zbačajna za uočavanje osoba sa hroničnim bolom, zato što je dijagnostički i terapeutski pristup kod takvih pacijenata različit od onih sa akutnim bolom u donjem delu leđa.

PROCENA PACIJENATA SA LUMBALNIM BOLOM

Pri pregledu ovakvih pacijenata neophodno je uzeti detaljnu anamnezu i uraditi fizikalni pregled. Rana identifikacija psiholoških faktora koja se na taj način može uočiti, pomaže da se izdvoje pacijenti sa neorganskom podlogom i nerealnim očekivanjima od terapije.

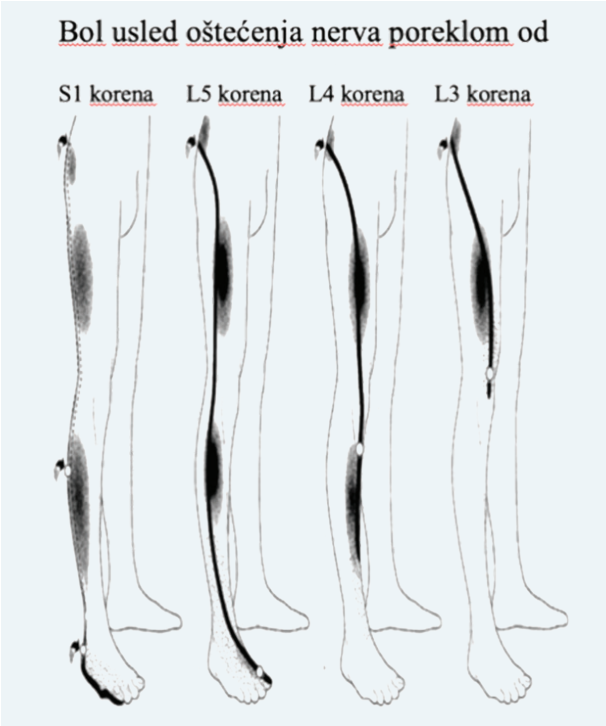
ANAMNEZA

Osnovni podaci iz istorije bolesti se najbolje dobijaju ciljanim upitnikom pri prvom kontaktu sa pacijentom. On kasnije služi i za poređenje pri ponovnim pregledima. Upitnik treba da ciljano istražuje hronologiju, distribuciju i kvalitet bola. Potrebno je takođe utvrditi prethodne bolesti, opšte medicinske probleme pacijenta, hospitalizacije, povrede, hirurške intervencije, lekove koje pacijent uzima, kao i porodičnu i socijalnu anamnezu, uz anamnezu po sistemima. Korisno je da pacijenti popunjavaju upitnik o dnevnom stanju pri svakom kontaktu sa lekarom.

Drugi članovi porodice sa sličnim tegobama upućuju na familijarnu predispoziciju bolesti kao što su spondiloartropatije. Podaci o aktivnostima pacijenta mogu da upute na povezanost uslova rada i bolesti. Faktori rizika udruženi sa lumbalnim bolom su podizanje teškog tereta i nošenje istog, izloženost vibraciji itd.

Utvrđivanje karaktera, lokacije, početka, dužine, jačine, agravacije ili aleviacije bola uz druge dijagnostičke podatke može fokusirati pažnju lekara u traganju za uzrokom lumbalnog bola.

Lokalni lumbalni bol se dešava na mestu ili u blizini patološkog procesa. On može varirati u intenzitetu i sa aktivnošću, može biti konstantan ili intermitentan. Obično se može izazvati palpacijom bolnog područja. Svaki patološki proces koji uključuje



Slika 59. 11. Rasprostiranje radikularnog bola

strukture sa bolnim receptorima – periost, sinovija, anulus, ligamenti i mišići – može prouzrokovati bol.

Preneseni bol se mora razlučiti od radikularnog bola. Postoje dva tipa prenešenog bola. Jedan potiče od struktura lumbalne kičme i propagira se u zadnjicu, prepone ili na butinu. Bol koji potiče od lumbosakralne kičme je obično difuzan i retko se propagira ispod kolena. Snažan pritisak ili palpacija uključenog regiona obično izaziva nelagodnost koja liči na lokalni bol. Bol viscerogenog porekla je drugi tip prenešenog bola i opisuje se kao duboki, nepozicioni bol i propagira se iz abdomena ili karlice u leđa.

Radikularni ili bol koji potiče od korena nerava ima karakteristike koje su slične prenesenom bolu, ali se razlikuje u dobro lokalizovanoj nervnoj distribuciji (slika 59.11). Bolni mišićni sindromi, uključujući sindrom piriformisa, quadratus lumborum ili iliopsoasa mogu imitirati prenešeni ili radikularni bol, ali bez neurološke komponente. Radikularni bol se može opisati kao jak, oštar, okidajući, paleći, žareći bol koji se propagira duž noge. Manevri kojima se iritira nervni koren kao što su kašalj, naprezanje, fleksija, ustajanje sa ispravljenim nogama ili valsalva, jako pojačavaju bol. Prisutne su parestezije, senzorni poremećaji, strujanja, mravinjanja, paljenja, žarenja i druge senzacije koje se protežu duž nerva. Ako je zahvaćen prednji koren, može doći do motorne slabosti i slabljenja patelarnog i ahilovog refleksa. Radikularni bol je uzrokovan patološkim procesima koji zahvataju nervne korenove, kao što je hernijacija diskusa ili stenoza kičmenog kanala.

Mehanički lumbalni bol obično potiče od traume, degenerativnih promena ili hernijacije diskusa. Obično ima akutni početak i često je udružen sa pokretima koji remete normalnu statiku i mehaniku lumbalnog segmenta. Bol je obično intermitentan, pogoršava se sa aktivnošću i varira u intenzitetu i trajanju. On se tipično smanjuje ležanjem i smanjenjem fizičke aktivnosti. Treba, dakle, proceniti bol u odnosu na ležanje i aktivnost, vreme dana, pokrete, kašalj, napinjanje itd.

Nasuprot prethodnom, nemehanički bol ima podmukao početak i traje dugo. Ne zavisi od fizičke aktivnosti i ne popušta sa odmaranjem i ležanjem. Ovaj bol je perzistentan i može se pogoršavati vremenom. Potrebno je razmotriti spinalnu patologiju (tumor, spondiloartropatije ...) ako bol počinje podmuklo. Ovakav, nemehanički bol se često pogoršava sa ležanjem i inaktivnošću. Sedenje i naginjanje napred obično pogoršavaju bol kod hernijacije diskusa. Dugotrajno stajanje povećava tegobe kod pacijenata sa spinalnom stenozom. Neuromišićni bol usled artropatije ili maligniteta se tipično pogoršava sa dugotrajnim ležanjem.

Psihogeni bol se najčešće ne može dobro locirati, konstantan je i ne zavisi od položaja i aktivnosti. Pacijenti sa psihogenim poreklom bola obično u ekspresiji prave grimase, uzdahe ili limitirane pokrete. Obično mogu pomoći neorganski znakovi u pokušaju da se razluči ponašanje uslovljeno bolnim nadražajima od onog proizvedenog psihogenim faktorima. Tu spadaju (a) superficijalna, neanatomski raspoređena mravinjanja, uzrokovana laganim dodirom ili ubadanjem kože, (b) pozitivni stimulacioni odgovor u obliku bola koji se javlja pri aksijalnom opterećenju kakvo je pritisak glave pacijenta na dole, (c) diskrepanca bola u kičmi i fizikalnog nalaza pri testovima istezanja, kao što je ustajanje sa ispravljenim nogama (Straight-leg-raising, test (SLR)), (d) nefiziološki poremećaji senzacije, distribucije bola i slabosti i (e) neumereno, preterano prikazivanje simptoma ili sveukupno ponašanje u neskladu sa stimulusom.

Fizikalni pregled

Pregled pacijenta sa lumbalnim bolom treba da počne kao i svaki drugi medicinski pregled. Početak pregleda je usmeren na područje koje je udaljeno od lumbosakralne kičme, npr. na opšti položaj pacijenta i mobilnost, a da pacijent pri tome ne bude ni svestan šta mi u stvari procenjujemo.

Provera vitalnih parametara može ukazati na temperaturu koja može biti udružena sa malignim ili infektivnim procesom. Tahikardija može biti posledica anksioznosti, bola ili nečega drugog.

Pregled glave i vrata može da otkrije konjuktivitis ili bezbolne ulceracije u ustima udružene sa Reiter-ovim sindromom. Prednji uveitis može biti udružen sa ankilozirajućim spondilitom ili sarkoidozom. Može se utvrditi limfadenopatija udružena sa malignim ili infektivnim procesom.

Pregled toraksa može da pronađe nenormalne plućne ili srčane tonove, ili smanjene torakalne ekskurzije udružene sa sistemskim bolestima. Nenormalni disajni zvuci mogu postojati kod spondiloartropatije i sarkoidoze. Pacijenti sa Reiterovim sindromom mogu imati aortnu regurgitaciju. Poremećaji sprovođenja u srcu i sekundarne aritmije se takođe vide kod Reiter-ovog sindroma, ankilozirajućeg spondilita i sarkoidoze.

Pregled abdomena može ukazati na viscelarne poremećaje udružene sa lumbalnim bolom. Kod sarkoidoze se može uočiti asimptomatska hepato i splenomegalija. Distenzija i meteorizam mogu biti udruženi sa hroničnim inflamatornim bolestima kao što je artritis, ankilozirajuća artropatija i Behcet-ov sindrom.

Periferni artritis može takođe biti udružen sa lumbalnim bolom. Artritis ili artralgije su često udružene sa Bahcet-ovim i Reiter-ovim sindromom. Artritis udružen sa Reiter-om je obično akutni, sa predilekcijom za zglobove donjih ekstremiteta. Ipak, on može zahvatiti i leđa, sakroilijačne zglobove, doručje i šake. Periferni artritis kuka, leđa i ramena je udružen sa ankilozirajućim spondilitom u 25% slučajeva. Distalni interfalangealni artritis je karakterističan za psorijatični artritis. Proksimalni i distalni interfalangealni artritis je osoben za osteoartritis. Artralgija i artritis su česti kod sarkoidoze i erythema nodosum. Monoartikularna bolest je suspektna za tuberkulozu.

Treba tragati i za dermatološkim manifestacijama sistemskih bolesti. Nodozni eritem i papule su u 30% slučajeva udružene sa sarkoidozom.

Pregled lumbosakralnog dela kičme

Pregled lumbosakralnog dela kičme se započinje u stojećem stavu. Utvrđuje se pravac prostiranja (položaj) kičmenog stuba i to od pozadi, od napred i sa strane. Kada se posmatra od pozadi, potrebno je utvrditi nivo ramena, zadnjih gornjih ilijačnih bodlji, glutealnih brazdi i kolena. Lateralno uvrtanje kičme u odnosu na vertikalnu osovinu ukazuje na skoliozu, a takođe se može videti usled herniјacije diskusa ili paraspinalnog mišićnog spazma. Potrebno je izmeriti dužinu obe noge od prednje gornje ilijačne bodlje do medialnog maleolusa.

Krivine kičmenog stuba se posmatraju u sagitalnoj ravni. Pojačana lumbalna lordoza (hyperlordosis) ili gubitak normalne lordoze se mora uočiti. To se javlja kod hernijacije nucleus pulposus-a. Potrebno je proceniti stepen kičmene mobilnosti. Raspon pokreta lumbosakralne kičme se ispituje fleksijom, ekstenzijom, pokretima u stranu i rotacionim pokretima. Tokom fleksije tela prema napred, važno je uočiti lumbosakralni ritam. Normalno se pri prednjoj fleksiji javlja ispravljanje normalne lumbalne lordoze. Ako se lordoza održava tokom prednje fleksije i ako postoji oslananje na noge, može se sumnjati na patologiju lumbalnog segmenta. Kada se pacijent uspravlja iz prednje fleksije, normalni spinalni ritam se karakteriše savijenajem kukova i kolena u pokušaju da se karlica podvuče pod kičmu, radije nego da se isteže kičma. Prednja fleksija je obično ograničena kod ankilozirajućeg spondilitisa. To se događa i usled bolnog, refleksnog mišićnog spazma u lumbalnoj regiji. Može postojati i strah pacijenta da napravi prednju fleksiju. Kada se fleksija iz uspravnog položaja čini tako što pacijent prvo klekne, ukazuje na pokušaj da se oslobodi pritisak na ishiadikus i lumbalne mišiće. *Burns-ov histerični bench test* se izvodi tako da pacijent kleči na klupi koja je 45 cm visine od poda, te se pacijent maksimalno savije napred. Normalno bi trebalo da se dosegne do oko 15 cm od poda, čak i u prisustvu mehaničkog lumbalnog bola. Neuspeh je u visokoj korelaciji sa histeričnim tipom poremećaja.

Shober-ov test kvantifikuje prednju fleksiju mereći povećanje distance između dve arbitrarno određene tačke na kičmenom stubu, prvo u uspravnom položaju, zatim u fleksiji. Normalno se rastojanje povećava za oko 4-5 cm, a ukoliko je rezultat <3cm, smatra se patološkim.

Uočavanje simetrije ramena u toku prednje fleksije diferencira strukturnu i nestrukturnu skoliozu. Pacijent sa hernijacijom diskusa može imati primetnu skoliozu usled unilateralnog, protektivnog mišićnog spazma. Kod strukturne skolioze, ramena gube simetriju pri prednjoj fleksiji.

Lateralna fleksija se ispituje tražeći od pacijenta da se savije u stranu klizeći rukom sa strane niz butinu prema kolenu. Bolna lateralna fleksija postoji kod protruzije diskusa ili zglobnih bolesti. Rotacija se ispituje tako što pacijent stavi obe ruke na kukove i rotira ramena sa fiksiranom karlicom. Hiperekstenzija se ispituje tražeći od pacijenta da se nagne unazad. Hiperekstenzija može uzrokovati bol usled prisutne hernijacije diskusa ili fasetnog sindroma.

Obavezno se proučava hod pacijenta. Gegajući hod postoji kod bilateralne dislokacije kukova ili mišićne distrofije. Kružno povlačenje nogu ukazuje na ankilozu. Spastični ili makazasti hod je prisutan kod paraplegije sa aduktornim spazmom. Ataksija se javlja kod cerebralnih poremećaja i oboljenja zadnjih stubova kičmene moždine. Parkinsonova bolest se odlikuje povlačenjem nogu. Antalgični hod upućuje na kuk ili koleno. Unilateralni pad stopala ukazuje na

peronealnu paralizu. Bilateralni pad stopala upućuje na sumnju u postojanje cauda equina sindroma.

Pored normalnog hoda ispituje se i hod na petama za procenu dorzifleksije stopala, kao i hod na prstima za procenu plantarne fleksije. Otežana dorzifleksija ukazuje na L4-L5 patologiju, dok otežana plantarna fleksija upućuje na proces u nivou S1.

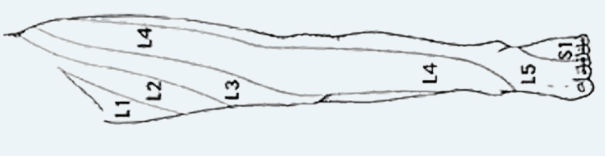
Od pacijenta se traži da stoji na jednoj nozi i posmatra se glutealna regija. Obe glutealne brazde treba da su u istom nivou. Unilateralni spad, kontralateralno od strane bola je pozitivan *Trendelenburgov znak*, koji je udružen sa oštećenjem nerva S1 ili procesom na zglobu ili slabošću m. Gluteus medius-a. U ovom položaju se može ispitati i snaga m. Gastrocnemiusa tražeći od pacijenta da se najmanje 10 puta podigne na prste i spusti. Postojanje lezije S1 izaziva slabost u toku ovog manevra. Treba biti obazriv tokom ovog testa da pacijentu ne klecne koleno i da ne padne. Pregled u stojećem stavu se završava palpacijom mekih tkiva, mišića i koštanih struktura lumbalnog segmenta. Obavezno se palpiraju (pritiskaju) ilijačne bodlje da se utvrdi postojanje mogućih bolova.

Zatim pacijent treba da sedne sa nogama da vise. U ovom položaju se ispituju tetivni refleksi. Ponavljanim probama se ispituje simetričnost refleksa. Minimalna asimetrija je obično posledica neadekvatne relaksacije pacijenta. *Patelarni refle*ks je pod kontrolom L4 nervnog korena. Poremećaji na ovom nivou su neuobičajeni jer su lezije na i iznad ovog nivoa retke. *Ahilov refleks* koji kontroliše S1 koren je važan za utvrđivanje lezija na nivou L5/S1. Da bi se pravilno izveo i procenio ovaj refleks, stopalo treba da je u dorzifleksiji, a procenjuje se odgovor mišića lista. Ispitivanje se završava utvrđivanjem postojanja *refleksa Babinskog* koji upućuje na postojanje lezije gornjeg motornog neurona.

Kada se pacijentu isteže koleno do 90^0 zateže se koren ishijadikusa. Ovo je *modifikovani SLR test* koji treba da korelira sa rezultatima originalnog SLR testa. Ponekad ovaj sedeći test može da izazove bolniju reakciju od ležećeg SLR testa jer je intradiskalni pritisak veći u sedećem položaju (80 naspram 50 cm H_2O u sedećem). Ovaj znak je poznat kao *Lazarevićev znak*. Kada se pacijentu dodatno u toku ovog testa savije glava i primeni Valsalva manevar dodatno se isteže nervni koren. Ova kombinacija (*Lindner-ov znak*) izaziva pozitivan odgovor kod lezije diskusa, kada su drugi manevri negativni.

U ležećem položaju pacijentu se meri obim nadkolenice iznad patele i potkolenice ispod patele. Može se uočiti mišićna atrofija kod lezije nerava. U ležećem položaju treba takođe izmeriti dužinu nogu.

Neurološka funkcija se prati procenom motorne, senzorne i refleksne aktivnosti u ležećem polo-

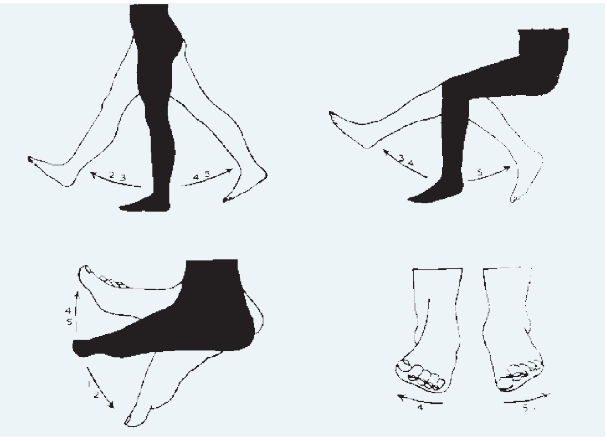


Slika 59. 12. Dermatomi noge

žaju. Distribucija senzornih dermatoma je dobro definisana i lako se procenjuje (slika 59.12). Treba tražiti razliku u simetričnom ispitivanju dermatoma. Gubitak L4 senzibiliteta se dešava na anteromedijalnom delu potkolenice. L5 senzorni deficit se dešava na prednjoj strani tibie i stopala do velikog prsta. S1 inerviše lateralni deo potkolenice i taban.

Motorna disfunkcija se procenjuje kroz specifične mišićne grupe inervisane lumbosakralnim nervima i može se inicijalno proceniti uvidom u miotome noge (slika 59.13). L2 i L3 inervišu ileopsoas, sartorius, adductorne misiće i kvadriceps koji su odgovorni za fleksiju kuka. Ekstenzija se izvodi sa L4 i L5, koji inervišu tibialis anterior, gluteus posterior medius i minimus i tensor fascie late. Ekstenzori kolena su inervisani sa L3 i L4 i to: Iliopsoas, quadriceps, sartorius, quadratus lumborum, glutealis, tibialis anterior. Fleksori kolena, extensor hallucis, tibialis posterior, gastrocnemius, gluteus maximus i perinealni mišići su inervisani sa L5 i S1. Dorzifleksija stopala je omogućena sa L4 i L5, a plantarna fleksija je omogućena sa S1 i S2. Unutrašnja rotacija stopala je omogućena sa L5, a spoljašnja rotacija sa L5 i S1. Kada se procenjuje mišićna funkcija treba to činiti simetrično zbog pouzdanijih rezultata. Slabost kvadricepsa ukazuje na leziju L4 nervnog korena.

Testovi koji procenjuju iritaciju nervnih korenova se izvode klasično istezanjem korenova. *Lazarevićev test* se izvodi sporim podizanjem ispravljene noge do granice bola, kada je test pozitivan. Simptomi su retko pozitivni do ugla od 30^0, osim ako nije prisutna velika hernijacija diska. Maksimalna duralna tenzija se postiže između 30 i 70°.



Slika 59. 13. Miotomi noge

Kod postojanja lumbalnog bola obavezno treba proceniti kukove. To se čini tokom unutrašnje i spoljašnje rotacije kuka. Bol iz kuka je dobro lociran u samom kuku i zrači u prepone i anteromedijalnom stranom nadkolenice do kolena.

Sakroilijačni zglob se ispituje *Patrick-ovim* ili *Faber-ovim testom* (fleksija, abdukcija, spoljna rotacija). Lateralni maleolus testirane noge se postavlja na patelu druge noge. Brzo izveden pritisak na medijalni deo kolena testirane noge izaziva bol u sakroilijačnom zglobu. Takav bol se može izazvati takođe pritiskom na krila sakralnih kostiju prema medijalnoj liniji tela ili pak pritiskom sa prednje strane kojim se razdvaja karlica (*Newton-ov test*). *Ganslen-ov test* za ovaj zglob se izvodi tako što se savije koleno jedne noge do grudnog koša, a noga na strani zgloba koji se ispituje se spušta polako pored ivice kreveta na kom pacijent leži, što izaziva bol.

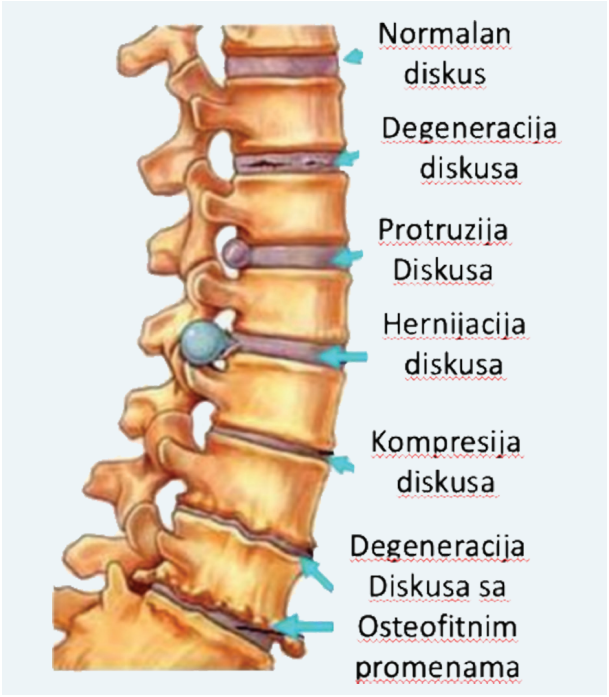
NAJČEŠĆI UZROCI LUMBALNOG BOLA

Diferencijalna dijagnoza lumbosakralnog bola je veoma široka (tabela 59.1). Najveći broj ovih bolova je uzrokovan mehaničkim procesima koji se razvijaju godinama usled lošeg položaja tela ili degenerativnim promenama (slika 59.14). Strukture spinalnog segmenta koje su najčešće uključene u uzroke bola su intervertebralni diskus, fasetni zglobovi, zadnji longitudinalni ligament, nervni korenovi, dura i ligamentum flavum (slika 59.15, 16, 17, 18.).

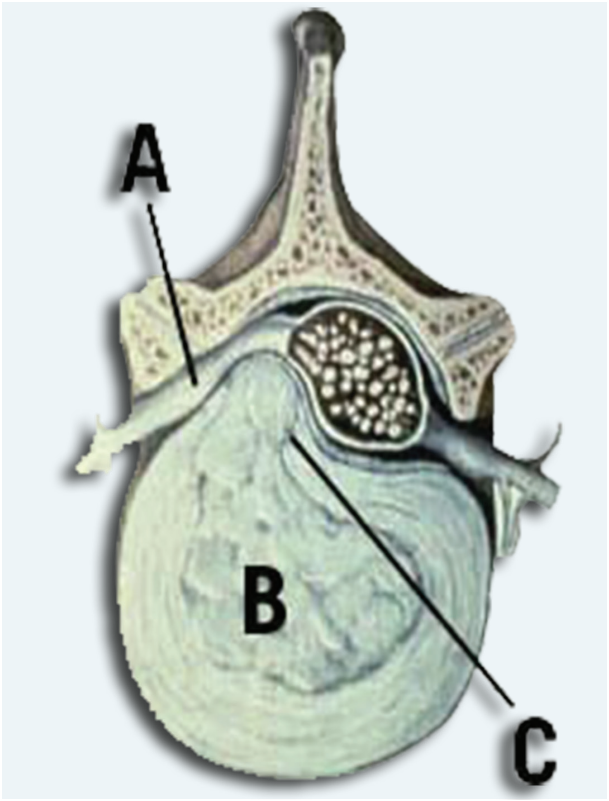
Kičmeni stub i njegovi pridruženi elementi podležu degenerativnim procesima simultano, rezultujući i u bolu multiplog porekla. Najbolji primer za to je mišićni spazam usled osteoartritisa lumbosakralne kičme i drugih anatomskih poremećaja kao što je hernijacija nucleus pulposusa, degenerativno oboljenje diskusa i spinalna stenoza. Tipični pacijent sa lumbalnim bolom ima više od jedne dijagnoze.

Tabela 59. 1. Uzroci lumbalnog bola

◆ Mišićni umor/istegnuće
◆ Hernia nucleus pulposusa
◆ Degenerativna bolest diskusa
◆ Anularna fisura/rascep diskusa
◆ Zigapofizealna (facetna) artropatija
◆ Stenoza spinalnog centralnog kanala ili stenoza foramena
◆ Osteoartritis kuka
◆ Spondilolisteza
◆ Ankilozrajući spondilitis
◆ Epiduralni absces/hematom
◆ Discitis
◆ Osteomielitis
◆ Primarni ili metastatski tumor
◆ Prenešeni bol: Aneurizma abdominalne aorte, pankreatitis, renalna kolika, itd.

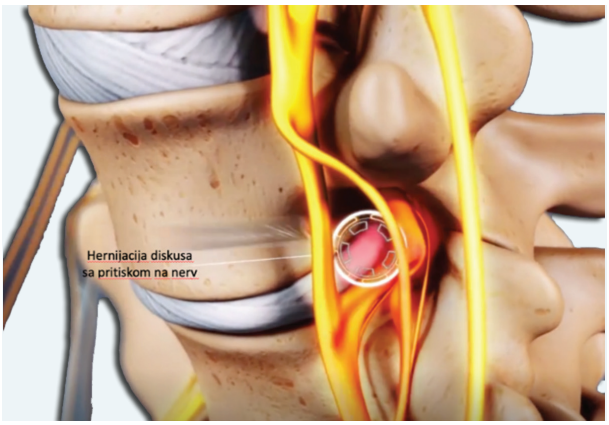


Slika 59. 14. Normalan diskus i evolucija degenerativnih poremećaja.



Slika 59. 15. Hernijacija diskusa (A- koren nerva; B- nucleus pulposus; C- hernijacija).

Slika 59. 16. Hernujacija diskusa (MRI).

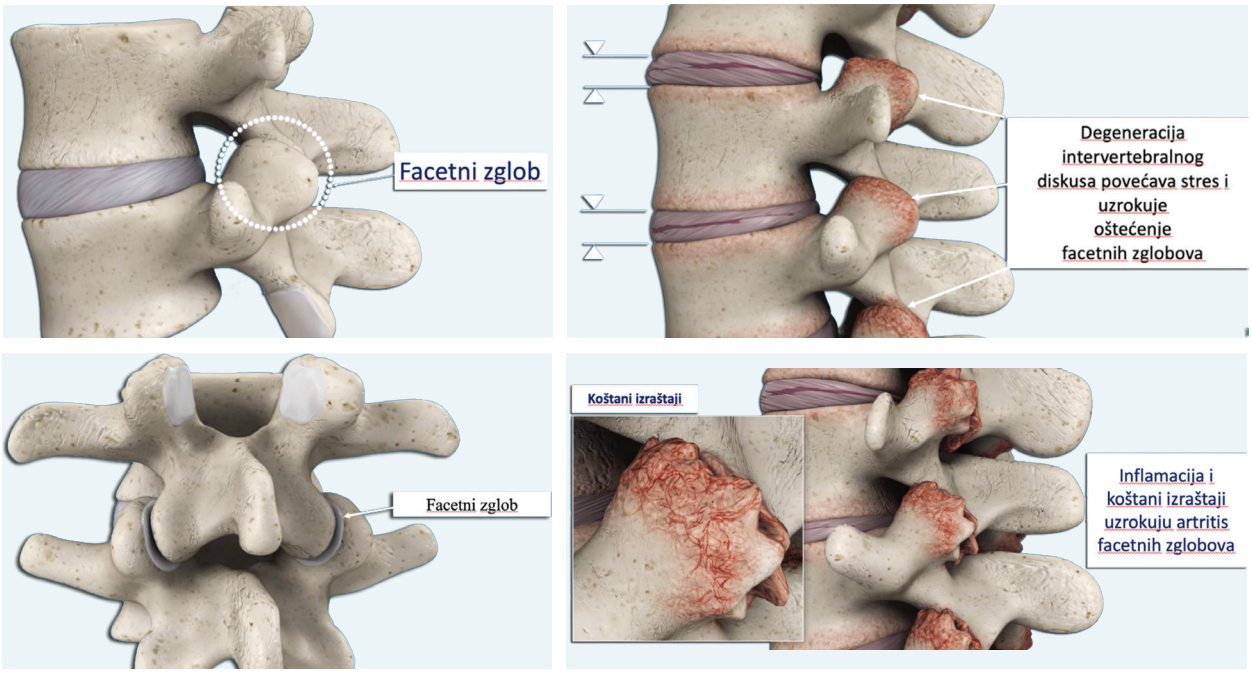


Slika 59. 17. Hernujacija diskusa i pritisak na koren nerva.

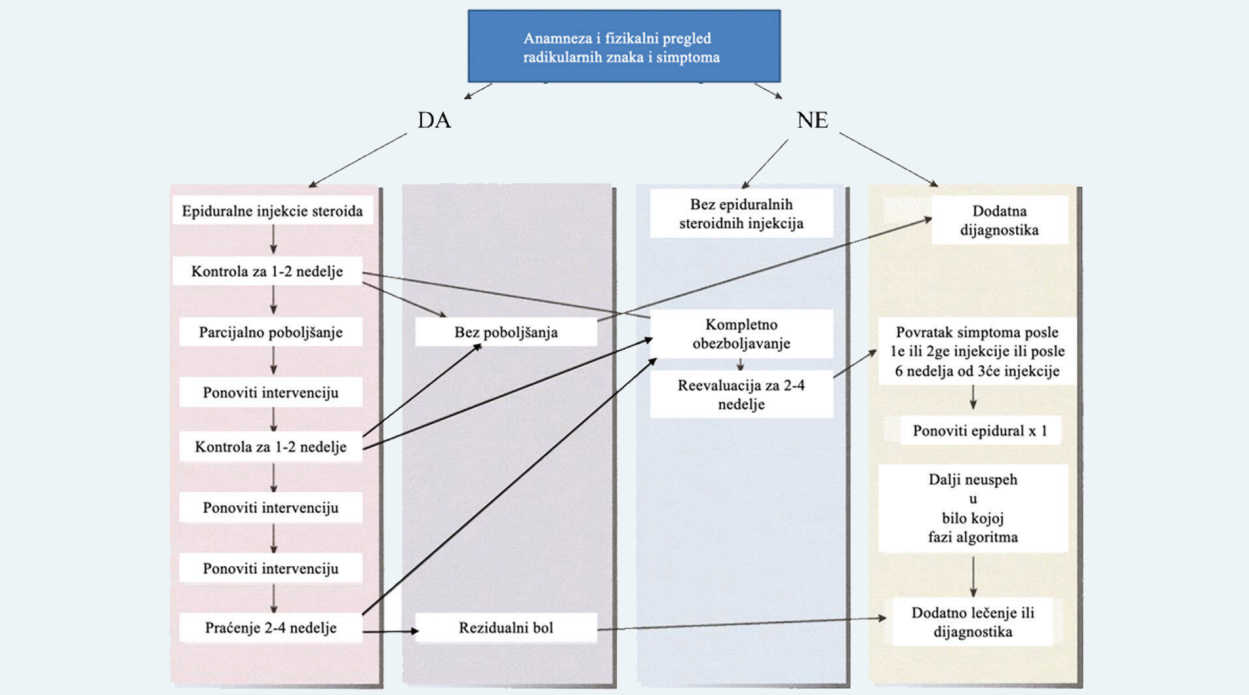
SPINALNE BLOKADE U DIJAGNOZI I LEČENJU LUMBALNOG BOLA

Lumbalni bol je najčešći bol, sa kojim se sreće skoro svaki čovek, bar jednom u životu. U SAD se pominje broj od 60-80% populacije koja je bar jednom u životu imala iskustvo lumbalnog bola. Oko 90% lumbalnih bolova spontano prestaju u periodu od tri nedelje od početka, bez obzira na terapiju. Hronični lumbalni bol koji predstavlja ostalih 10% je veliki izazov današnje medicine. Usled ograničenja u terapiji, do 40% pacijenata se okreće alternativnim metodama lečenja (5). Onaj deo pacijenata koji produžava sa lečenjem, vremenom prolazi kroz faze sve agresivnijeg i skupljeg pristupa lečenju i na kraju se obično podvrgava nekoj vrsti hirurških tretmana, sa problematičnim ishodom. Verovatno ni u jednom drugom slučaju u medicini ne postoji tolika šarolikost terapijskih pristupa i šema, pa samim tim i uspeha u terapiji. Pored konzervativnog lečenja, na raspolaganju stoje i precizne, minimalno invazivne interventne procedure – blokade različitih elemenata spinalnog segmenta kičmenog stuba. Ako je etiologija bola u lumbosakralnoj kičmi, blokade mogu biti od koristi kako u dijagnostici, tako i u lečenju.

Indikacija za spinalne blokade (SB) je dijagnostika i lečenje značajnog radikularnog bola sa ili bez radikulopatije, kod pacijenata koji nisu imali koristi od konzervativne terapije (5, 6). Većina lekara koji se bave ovakvim intervencijama zahteva prethodno postavljenu dijagnozu sa MRI, CT ili CT mijelografijom (6). Na taj način se procedura može planirati da bi se medikament optimalno pozicionirao u epiduralni prostor i smanjio rizik od neurovaskularnog oštećenja (7). Kontraindikacije za ove intervencije su lokalne infekcije mesta blokade, alergija na



Slika 59. 18. Normalan (a, b) i degenerativno izmenjen facetni zglob (c, d).



Slika 59. 19. Algoritam primene ESI.

lekove koji se koriste, trudnoća ili značajna koagulopatija. Stavovi o intervencijama kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji se stalno revidiraju i dopunjuju. Rizik od hemoragijskih komplikacija se mora izmeriti u odosu na realan rizik koji nastaje obustavom antitrombotične terapije. Aspirin i nesteroidni antiinflamatorni lekovi nisu kontraindikovani (5). Antikoagulantni, antitrombocitni i antitrombinski lekovi se obustavljaju pre blokade i to po preporukama kao za sve druge intervencije (5).

Najveću korist od spinalnih blokada kortikosteroidima imaju pacijenti sa:

- spinalnom stenozom
- Spondilolistezom
- Hernijacijom diskusa
- Ishialgijom

ESI (Epiduralne injekcije steroida) mogu pomoći i u razrešenju dileme koji pacijenti su kandidati za hirurgiju diskus hernije. Da bi bile što uspešnije, treba ih primenjivati kod sledećih grupa pacijenata:

1. Pacijenti bez poboljšanja posle 4 nedelje konzervativne terapije (lekovi, fizikalna th.).
2. Pacijenti čiji su simptomi i dalje dovoljno jaki da zahtevaju lečenje bola.
3. Pacijenti koji ne tolerišu peroralne lekove ili su oni kontraindikovani.
4. Pacijenti koji ne žele peroralne lekove.
5. Pacijenti koji su usled jakih bolova radno nesposobni, odnosno imaju promenjen kvalitet života i ne tolerišu rehabilitaciju.

Kod dobro odabranih pacijenata, precizne spinalne blokade su značajno oruđe u dijagnostici i lečenju lumbalnog sindroma. Uvek im treba dati prednost nad hirurškim lečenjem ili primenom opioida u skladu sa važećim algoritmom postupaka u sklopu sveukupnog lečenja (slika 59.19).

DIJAGNOSTIČKE SPINALNE BLOKADE

Obzirom da strukture lumbalne kičme najčešće daju simptome koji upućuju na više od jednog uzročnika, često anamnezom, pregledom, Ro, CT, MRI i EMG snimanjima nismo u stanju da postavimo sigurnu dijagnozu. Npr. bol iz fasetnih zglobova može da imitira lumbosakralnu radikulopatiju. MRI otkriva oko 50% poremećaja i kod asimptomatskih pacijenata. Stoga je i korist od MRI pod znakom pitanja. U takvim situacijama mogu se uraditi dijagnostičke spinalne blokade. Dijagnostička komponenta spinalnih blokada zavisi od poznavanja anatomije i veštine izvođenja, kao i korišćenja različitih snimaka, za preciznu lokalizaciju igle.

Danas se standardom smatra fluoroskopski vodjena spinalna blokada. Time se vizualizuje adekvatan položaj igle. Kada se pri fluroskopiji koristi i kontrast ostvaruju se bolji rezultai u preciznosti primenjene blokade (8).

Ako je upaljen nervni koren, prag za bol izazvan mehaničkom stimulacijom se smanjuje. U tom slučaju prilikom davanja spinalne blokade i sa minimalnom količinom injektata se izaziva bol koji je sličan ili isti kao i bolesnikov, čime se može potvrditi potencijalna dijagnoza. Ovakav postupak se naziva provokativna faza ili injekciona faza spinalne blokade.

Tabela 59. 2. Diagnostičke komponente spinalnih blokada

◆ Pre-injekciona procena
◆ Pouzdana lokalizacija igle u željenu strukturu
◆ Radiografski kontrast za uvid u anatomiju i potvrdu mesta igle
◆ Minimalni volumen lokalnog anestetika
◆ Prvociranje bola tokom blokade
◆ Post-injekciona procena

Volumen lokalnog anestetika koji se daje treba maksimalno smanjiti da se ne širi na okolne strukture, čime se smanjuju lažno pozitivni rezultati. Ako je došlo do oslobađanja od bola posle lokalne blokade, bez zahvatanja okolnih struktura, može se sa velikom sigurnošću tvrditi da je upravo na mestu blokade prostor, odnosno struktura, koja uzrokuje bol. Ovaj period simptomatskog olakšanja posle blokade se naziva anestetička faza spinalne blokade.

Procena pacijenta pre i posle blokade dodatno pomaže u postavljanju sigurne dijagnoze. Npr. ako selektivna transforaminalna blokada L5 nerva sa lokalnim anestetikom oslobodi od bola pri SLR testu, jasno je gde leži uzrok problema.

Greške kod spinalnih blokada proizilaze iz neadekvatnog tumačenja od strane lekara. Lažno-pozitivni rezultati se dobijaju kada blokada oslobađa od bolova usled drugih faktora, a ne ciljanog efekta blokade na strukture koje uzrokuju bol. To se događa kod:

1. Upotrebe velikog volumena sredstva koje se daje blokadom, koji onda zahvata brojne strukture.
2. Analgezije usled sistemskih efekata lokalnih anestetika.
3. Placebo odgovora koji se viđa kod 30% pacijenata.
4. Nerazumevanja između pacijenta i doktora.
5. Upotrebe anksiolitika koji poboljšavaju konfor i smanjuju bol smanjenjem anksiozne komponente bola.
6. Sistemske upotrebe analgetika.
7. Suviše duboke infiltracije uz veliki volumen lokalnog anestetika prilikom anesteziranja kože i potkože kod izvođenja blokade.
8. Prevelike želje lekara da blokada uspe.

Lažno-negativni rezultati nastaju kada lokalni anestetik ne dovede do umanjenja bola koji zaista potiče iz područja blokade. To se dešava kod:

1. Nekorektne pozicije igle.
2. Nedovoljnog volumena ili koncentracije lokalnog anestetika.
3. Previše traumatske i bolne tehnike blokade.
4. Neukidanja anksioznosti pacijenta.
5. Neadekvatne dužine analgezije za procenu efekta.

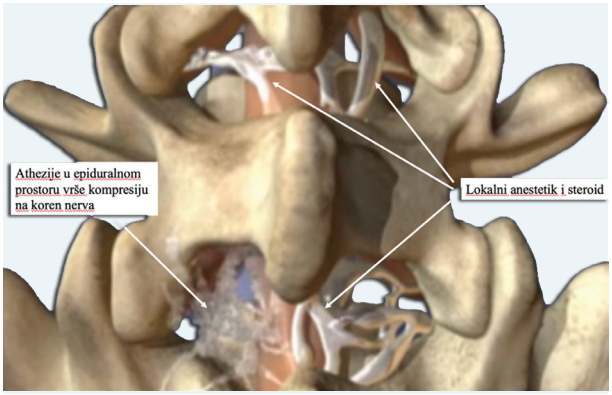
TERAPIJSKE SPINALNE BLOKADE

Terapijski efekti spinalnih blokada su kombinacija fizioloških promena usled izvedene procedure, kao i obezboljavanja koje omogućuje primenu drugih terapijskih modaliteta.

Veruje se da postoji široki spektar direktnih efekata koji doprinose terapijskom poboljšanju. Većina istraživača npr. smatra da je osnovni uzrok poboljšanja posle epiduralno datih steroida njihov antiinflamatorni efekat, mada je utvrđen i njihov neurolitički efekat na nemijelinizovana C vlakna (9). Inflamacija dure igra značajnu ulogu u etiologiji lumbalnog bola kao što je slučaj kod hernijacije nucleus pulposus-a. Oslobađanje intradiskalne fosfolipaze A2 u epiduralni prostor injicira hemijsku kaskadu koja povećava produkciju prostaglandina i drugih medijatora u epiduralnom prostoru. Nastaje intenzivna inflamatorna reakcija dure, intervertebralnog diskusa, zadnjeg longitudinalnog ligamenta i nervnih korenova, uzrokujući hipersenzitizaciju nociceptivnih nervnih završetaka. Pored hernijacije diska, ovakva inflamatorna reakcija dovodi do dodatnih promena kao što su anularni rascepi i degenerativne promene diskusa.

Lokalni anestetici mogu da prekinu začarani krug: bol-spazam-ishemija. Blokade sa velikim volumenom mogu da naprave lizu epiduralnih adhezija (slika 59.20.), kao i ispiranje inflamatornih medijatora. Radiofrekventna termokoagulacija nervnih medijalnih lumbalnih grana je tehnika koja dovodi do ablacije nerava koji prenose bol iz fasetnih zglobova, čime dovodi do poboljšanja (tabela 59.3).

Najčešća zamerka spinalnim blokadama je činjenica da je oslobađanje od bola privremeno, pa stoga one nisu najbolji izbor kod hroničnog bola. Ipak, na osnovu novijih saznanja o fiziologiji bola, može se reći da je značaj blokada upravo u tome da



Slika 59. 20. Rasprostiranje leka u epiduralnom prostoru i uklanjanje prisutnih athezija.

Tabela 59. 3. Pretpostavljeni primarni terapijski efekti spinalnih blokada

◆ Antiinflamatorni efekat na mestu blokade
◆ Neurolitički efekat na nemijelinizovana C vlakna
◆ Liza epiduralnih adhezija
◆ Prekid začaranog kruga: bol-spazam-ishemija
◆ Ispiranje medijatora inflamacije
◆ Radiofrekventna termokoagulacija

uklanjanjem ne dozvoljavaju razvoj centralne senzitacije i progresivnog neuroplasticiteta koji je podloga hroničnom bolu.

Pouzdano se zna da ponavljani nociceptivni bol uzrokuje permanentne CNS promene koje preko kaskade procesa rezultuju u neuropatskom bolu, koji se mnogo teže leči. Tada obično nastaje i smanjenje fizičke aktivnosti. Što duže simptomi perzistiraju, teže je pacijenta osloboditi od bola i vratiti mu izgubljenu funkciju. Stoga lekari imaju "zlatni period" u toku koga lečenje može dovesti do značajnog poboljšanja.

Prednosti spinalnih blokada

Pored direktnih primarnih terapijskih efekata spinalnih blokada, postoje i drugi efekti koji su odgovorni za njihovu popularnost. To se najviše odnosi na epiduralne blokade, blokade nervnih korenova i zygapophysealnih (fasetnih) zglobova (tabela 59.4).

Pod vođstvom fluoroskopije, precizno data blokada omogućuje davanje adekvatnog leka na željeno mesto, čime se ne samo pojačava efekat, već se i smanjuju neželjeni sistemski efekti datih lekova. Na primer, epiduralna injekcija dopušta davanje većih koncentracija kortikosteroida neposredno u inflamirano područje, čime se na minimum svodi sistemska apsorpcija (10). Oslobađanje od bola koje potom nastaje umanjuje i potrebe za oralnim analgeticima, kao i osećaj zavisnosti od lekova, bez sporednih sedativnih centralnih ili perifernih efekata brojnih analgetika.

Fizikalna rehabilitacija je obično otežana dok pacijent ima bolove. Brzo oslobađanje od bola posle spinalnih blokada omogućuje brzu primenu fizikalnih terapijskih postupaka. Pored toga, rano otklanjanje bola povećava nadu pacijenta u mogućnost izlečenja, podiže njegovo uverenje u dobar oporavak i psihološki ga tonizuje.

Spinalne blokade su relativno kratke ambulantne procedure. Dobro ih toleriše većina pacijenta i ne zahtevaju dug period oporavka. U toku procedure se mogu dati anksiolitici koji umanjuju nelagodnost. Obično je pacijent posle 3-5 sati sposoban da se vrati normalnim aktivnostima. Tehnike nose mali rizik kada ih izvode iskusni lekari. Njihova sigurnost

Tabela 59. 4. Prednosti spinalnih blokada

◆ Lek se daje neposredno uz uzrok bola
◆ Kompatibilnost sa drugim terapijskim modalitetima kao što je psihofizikalna rehabilitacija
◆ Smanjenje upotrebe peroralnih analgetika
◆ Smanjenje bola bez depresije CNS-a
◆ Relativno kratke i jednostavne ambulantne procedure
◆ Dobra tolerancija od strane pacijenata
◆ Mali rizik kada ih izvodi dobro obučen lekar

je dodatno povećana korišćenjem fluoroskopije i mijelografskog kontrasta radi poboljšanja lokalizacije mesta aplikacije leka (11).

Mane spinalnih blokada

Kao i sve druge intervencije u medicini i spinalne blokade nose svoje rizike (tabela 59.5).

Iako je početak analgetskog efekta brz, njegovo dejstvo je relativno kratko. Nekada pacijenti osećaju i dodatni bol i osetljivost usled same intervencije. Ovaj bol je obično lako kupirati suplementnim peroralnim analgeticima.

Nespecifične reakcije kao što su muka, povraćanje, nesvestica, vrtoglavica i posturalna hiotenzija mogu da se jave usled intervencije, mada su one ograničenog trajanja i intenziteta. Može se javiti blaga glavobolja, ali i jaka postpunkciona glavobolja ukoliko se punktira dura. To se češće dešava kod pacijenata koji su imali hirurške intervencije u regiji blokade.

Iako je incidenca epiduralnog abscesa ekstremno mala, ona postoji kao mogućnost, naročito kao rezultat imunosupresije steroidima. Mogu se javiti epiduralni hematomi. Epiduralno davanje steroida ne povećava incidencu nastajanja epiduralnih hematoma. Spinalne blokade ne treba primenjivati ukoliko na mestu ili u neposrednoj blizini davanja postoji inflamacija ili ako pacijent ima sklonost prema krvarenju, povećan intrakranijalni pritisak ili alergiju na sredstva koja se daju.

Tabela 59. 5. Loše strane spinalnih blokova

◆ Bolni interval pre početka dejstva steroida
◆ Nespecifične reakcije kao muka, povraćanje, hipotenzija, Bradikardia
◆ Meningitis
◆ Infekcija na mestu injekcije
◆ Hematom na mestu injekcije
◆ Oštećenje nerva
◆ Adrenalna supresija, Cushing-ov sindrom, retinalno krvarenje, itd.

U veoma retke komplikacije se ubrajaju i infarkt kičmene moždine usled injekcije ili oštećenja arterija koje ishranjuju kičmenu moždinu u torakolumbalnom regionu (arterija Adamkiewicz ili druge velike radikulo- medularne arterije (5).

Komparativna studija efikasnosti lečenja diskus hernije pokazala je da se kode 70% pacijenata postiglo 50% olakšanja bola i 50% funkcionalne restauracije, 6 meseci nakon lumbalnog transforaminalnog ubrizgavanja steroida (12). Poboljšanje može trajati sve dok diskus hernija ne udje u rezoluciju i dok se povezana bol ne poboljša ili razreši. Postoje dokazi da pacijenti u ranijoj fazi bola (13), sa manjim stepenom neuronske kompresije (14), i sa optimalnom isporukom kortikosteroida u ventralni epiduralni prostor (15) imaju bolje rezultate.

Izvođenje spinalnih blokada

Intervencije kojima se izvode spinalne blokade uobičajeno traju manje od jednog sata. Treba ih raditi u uslovima koji omogućuju adekvatan monitoring pacijenta. Potrebno je imati na raspolaganju svu potrebnu opremu za reanimaciju prilikom izvođenja blokada.

Po završenoj blokadi pacijent se otpušta kada ispunjava kriterijume, koji podrazumevaju dobru motornu kontrolu, kognitivnu funkciju i obavezno postojanje pratioca.

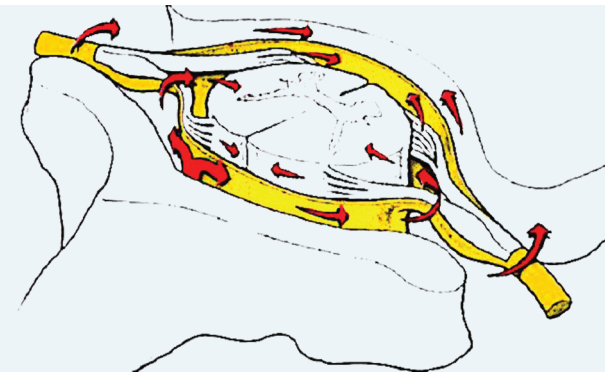
Lumbalna interlaminarna epiduralna blokada steroidima

Spinalnim blokadama sa lokalnim anesteticima i steroidima (ESI) lek se daje u neposrednoj blizini patološkog procesa. Korišćenje kontrasta omogućuje preciznu lokalizaciju mesta davanja leka, te je i efekat intenzivniji od drugih načina aplikacije (slika 59.21.).

Postoje brojne teorije o dejstvu epiduralno datih steroida. Oni imaju antiinflamatorni efekat inhibicijom aktivnosti fosfolipaze A2, kao i neurolitični efekat na nemijelinizovana C vlakna. Neto efekat je smanjenje intraneuralnog edema, dekompresija nervnog korena i ukidanje bola.

Dodavanje lokalnog anestetika steroidima je uobičajena praksa. Umanjenje pritiska na nervne strukture lizom epiduralnih adhezija i ispiranjem hemijskih medijatora kao rezultat mehaničkih efekata datog većeg volumena leka, prekida krug bola-spazma-ishemije paravertebralne muskulature i dovodi do njene relaksacije. Veličina i trajanje bezbolnog perioda je povećana sa steroidima u odnosu na pojedinačno davanje lokalnih anestetika.

U literaturi postoje brojne kontroverze o efikasnosti epiduralnih steroida. Uspešnost postupka varira od 19-100%. Većina autora se slaže da steroidi dati bez fluoroskopije u epiduralni prostor uzrokuju tromesečno oslobađanje od bola kod oko 60-90% pacijenata. Često je to period posle koga pacijenti ne zahtevaju više nikakav tretman, osim fizikalne rehabilitacije. Uspešnost zavisi od dobrog izbora pacijenata, kao i adekvatno date blokade i dobro primenjene fizikalne medicine (13) (tabela 59.6).



Slika 59.21. Rasprostiranje leka u epiduralnom prostoru, neposredno uz nervne strukture kičmene moždine.

Objavljen je podatak da je epiduralna blokada neuspešna i kod iskusnih anesteziologa čak i do 30%. Obično je igla u tim neuspelim pokušajima završavala u intravenskom prostoru ili supraspinoznom, odnosno interspinoznom ligamentu. Nivo datog bloka je takođe nesiguran kada se ne koristi fluoroskopija. Pored toga, epiduralni prostor je kod velikog broja pacijenata podeljen po sredini. Ako vrh epiduralne igle skrene kontralateralno od patološke promene, lek najverovatnije neće dospeti na pravo mesto. Potvrda anatomske lokacije igle je esencijalna za preciznost spinalne blokade. Stoga postoje preporuke da se fluoroskopija uvede kao standard pri davanju spinalnih blokada. Danas se fluoroskopija češće koristi, obzirom na mogućnost posmatranja slike u realnom vremenu, kao i pravljenja kopija za medicinsku dokumentaciju. U toku ovih procedura rutinski se koristi mijelografski, u vodi rastvorljiv, ne-jonski kontrast.

Davanje blokada na mesto prethodne laminektomije se ne preporučuje zbog potencijalne obliteracije epiduralnog prostora. Takođe se povećava verovatnoća arteficijalne punkcije dure. U slučaju prethodne hirurgije se obavezno mora koristiti fluoroskopija i blokada dati iznad mesta laminektomije.

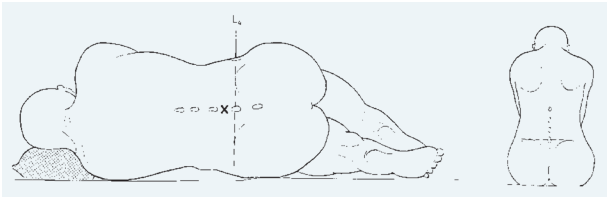
Tabela 59. 6. Vrste epiduralnih steroidnih blokada

◆ Lumbalni interlaminarni epiduralni blok
◆ Lumbalni transforaminalni epiduralni blok
◆ Sakralni transforaminalni epiduralni blok
◆ Kaudalni epiduralni blok

TEHNIKE IZVODJENJA SPINALNIH BLOKADA

Tehnika intralaminarne epiduralne blokade bez fluoroskopije se ne razlikuje od davanja epiduralne anestezije u lumbalnom prostoru.

U toku izvodjenja blokade, pacijent treba da je u jednom od dva najpovoljnija položaja: sedeći ili ležeći na boku (slika 59.22.). Prvi je manje konforan, češće provocira kolaps, ali je lakši za izvodjenje blokade, zbog lakše orjentacije i šireg otvaranja interspinoznih prostora. Po postavljanju pacijenta u adekvatni položaj, pod sterilnim uslovima se dezinfikuje polje izvodjenja blokade. To se izvodi brisanjem sa benzinom, alkoholom i jodom. Potom se operaciono polje prekrije sterilnom kompresom, sa rezom na mestu punkcije.



Slika 59. 22. Položaj pacijenta za izvodjenje interlaminarne epiduralne blokade bez fluoroskopije.

Kada se pacijent pripremi na prethodno opisan način, lekar seda na stolicu iza ledja pacijenta. Stolica treba da je adekvatne visine, tako da se lakat lekara nalazi u nivou punkcionog mesta. Sledeći opis izvodjenja blokade važi za dešnjake.

Prvo se treba orjentisati o mestu punkcije. Kada se odredi željeni prostor na (u) njega se postavlja srednji prst leve ruke. Sa dva susedna prsta se, neposredno uz srednji, zateže koža sa obe strane medijalne linije. Ne pomerajući ta dva prsta, podižemo srednji prst i u sredinu polja koje je pokrivala jagodica tog prsta, uvodimo iglu za lokalnu anesteziju, kojom infiltrišemo kožu i potkožno tkivo. Zatim, na isti način, na isto mesto uvodimo epiduralnu iglu.

Ona se uzima u desnu ruku, postavlja se tako da joj deo na koji se stavlja špric "legne" na tenar šake, a palcem i prstima se usmerava prema napred. Otvor vrha igle je kos u odnosu na pravac igle. Uvek se okreće svojom površinom prema glavi pacijenta. Igla je u horizontalnom položaju u odnosu na podlogu, a koso postavljena u odnosu na frontalnu ravan, prateći blagu kosinu interspinoznih prostora (slika 59.23, 24).

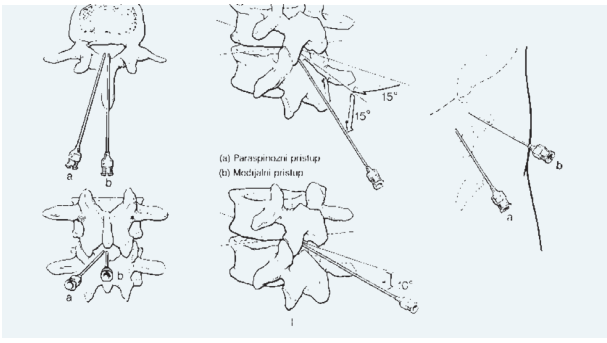
Slika 59. 23. Položaj ruku prilikom izvodjenja slepe interlaminarne epiduralne blokade.

Probada se koža i igla se gura dok se ne dodje do interspinoznog ligamenta. To je obično posle uvodjenja vrha igle prva 2-4 cm u dubinu ispod kože. Ispravan položaj se proverava, tako što se kažiprstom lagano zategne spoljašnji kraj igle i pusti da vibrira. Posmatraju se elastične oscilacije igle. Ako je vibracija spoljašnjeg dela igle mlitava, znači da je vrh još u potkožnom tkivu i pomeramo je prema napred za koji milimetar, dok vibracije ne dobiju odlike elastičnog otpora.

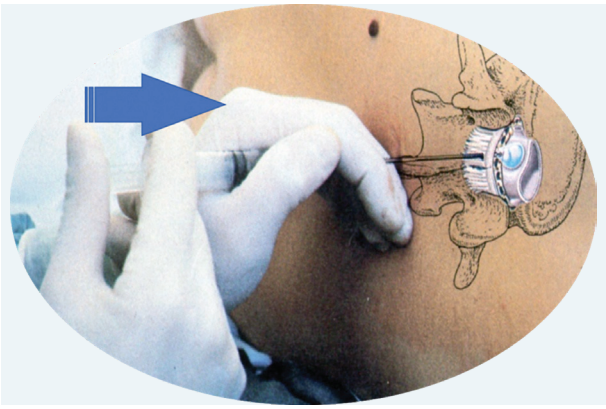
Važno je doživeti osećaj prolaska kroz interspinozni ligament. Taj osećaj se prenosi preko prstiju anesteziologa i doživljava kao škripanje snega ili pucketanje kose prilikom tarenja izmedju dva prsta. Treba napomenuti da se pokreti igle ka unutra uvek izvode sa mandrenom, da se igla ne bi zapušila tkivom. Kada se proceni dobra pozicija vrha igle u interspinoznom ligamentu vadi se mandren.

Levom rukom, palcem i srednjim prstom se drži spoljašnji kraj igle, a kažiprst služi kao graničnik na koži. Desnom rukom se na iglu čvrsto konektuje špric od 10 ml ispunjen sa 0,9% NaCl. Vodi se računa da se prilikom konekcije ne pomeri vrh igle napred ili nazad. Palcem desne ruke se pritisne klip šprica.

Pritisak ne treba da bude ni prejak ni preslab. Bitno je zadržati isti, kontinuirani, početni pritisak na klip, spram dobijenog otpora istiskivanju fiziološkog rastvora, sve do ulaska u periduralni prostor. Dakle, ne menjajući taj pritisak, palcem i srednjim prstom leve ruke se pomera igla ka unutra. Momenat gubitka otpora istiskivanju tečnosti iz šprica se doživljava, i raspoznaje, tako što klip lakoćom sklizne ka unutra (slika 59.25, 59.26.). Potvrda prodora vrha igle u epiduralni prostor se vrši aspiracijom, ne pomerajući iglu i špric, da bi se dobio osećaj negativnog pritiska u epiduralnom prostoru. Otpor u epiduralnom prostoru je znatno manji od otpora u prethodnim tkivima (od kože do epiiduralnog prostora). Ukoliko se aspiracijom dobije bilo kakav sadržaj ili se ne uoči jasna razlika u otporu cela procedura se ponavlja.



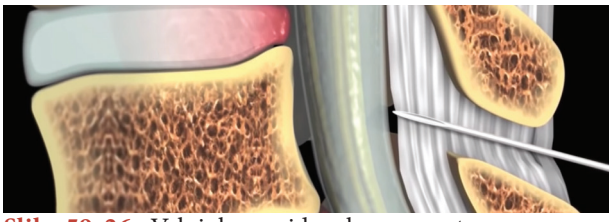
Slika 59. 24. Pravac igle za epiduralnu blokadu (medijalni i paraspinalni pristup).



Slika 59. 25. Gubitak otpora prilikom prodora u epiduralni prostor

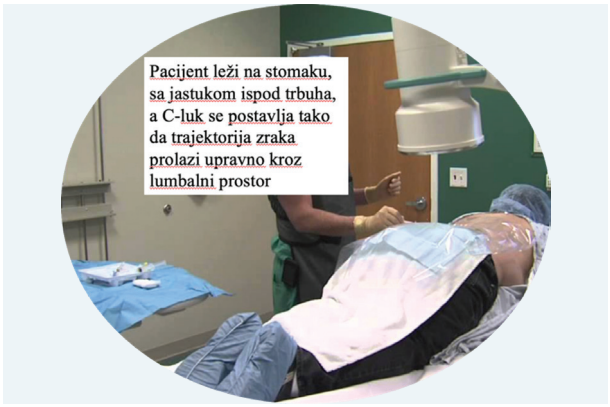
Posle ovakve identifikacije epiduralnog prostora, bez pomeranja leve ruke i igle, desnom se zamenjuje špric sa fiziološkim rastvorom i stavlja drugi sa lekom.

Tehnika fluoroskopske epiduralne blokade se razlikuje od prethodno opisane tehnike. Pacijent kod ove tehnike leži na stomaku sa jastukom ispod abdomena da bi se povećao interlaminarni otvor (slika 59.27).



Slika 59. 26. Vrh igle u epiduralnom prostoru.

Cilj punkcije je gornja granica donje lamine. Pomoću A-P i lateralnog fluoroskopskog prikaza se uvodi epiduralna igla do epiduralnog prostora. I ovde se koristi tehnika gubitka otpora sa špricem napunjenim vazduhom ili tečnošću, a može se koristiti i tehnika viseće kapi. Kada se identifikuje epiduralni prostor lateralnom fluoroskopijom se proverava položaj igle (slika 59.28a, 28b, 28c). Ubacuje oko 1 ml kontrasta da se potvrdi adekvatan protok i položaj. Radiografski kontrast se uobičajeno širi ipsilateralno usled prisustva srednje pregrade u epiduralnom prostoru.



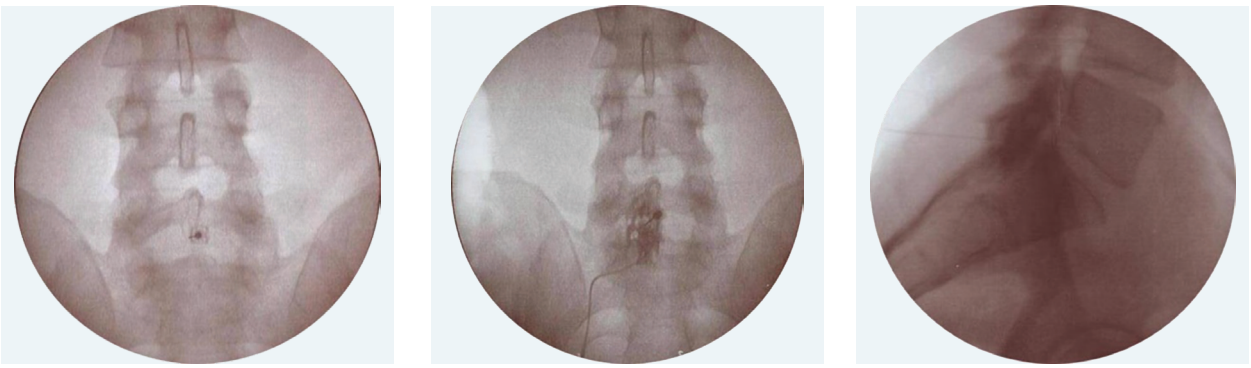
Slika 59. 27. Položaj pacijenta prilikom izvodjenja fluoroskopski vodjene interlaminarne i transforaminalne lumbalne blockade.

Posle potvrde dobre lokacije vrha igle, ubacuje se lek. Postoje različite kombinacije steroida i anestetika. Za dijagnostički blok se daju samo lokalni anestetici u dozi od 4-6 ml 0,25 % bupivacaina. Za terapijski blok se daje npr. 2 ml (40mg/ml) triamcinolon diacetata, a potom 4 ml 0,25% bupivacaina, ili 1mg/kg lemod depoa (40 mg/ml) sa 4-6 ml 0,25% bupivacaina.

Posle blokade se sačeka efekat (obično 15-30 min.), pa se ispituje postojanje bola istim testovima kojima se bol i pre blokade utvrdio. Blokada se smatra uspešnom ukoliko se intenzitet bola smanji za 30-50%, odnosno ako je VAS<3. Pacijent se zamoli da vodi dnevnik bola u toku nedelju dana. Ako je poboljšanje samo parcijalno, obično se posle 7-15 dana od prve blokade primenjuje i druga.

Najbolji rezultati sa blokadama se postižu kada se one uklope u multidisciplinarni plan lečenja lumbalne bolesti. Intralaminarnim pristupom se lek deponuje u posteriorni deo epiduralnog prostora, a najveća inflamacija se događa anterolateralno. Odatle proizilaze mane (slabosti) interlaminarnog pristupa (tabela 59.7).

Postoje načini za poboljšanje tehnike blokade, kako bi se depozit leka približio mestu inflamacije, uz upotrebu koncentrovanijeg leka (tabela 59.8).



Slika 59. 28.
a.) Fluoroskopski prikaz igle u interspinoznom prostoru.; b.) Širenje kontrasta u epiduralnom prostoru.; c.) Lateralni prikaz širenja kontrasta u epiduralnom prostoru.

Tabela 59. 7. Slabosti "slepe" tehnike blokade epiduralnog prostora

◆ Nivo blokade je aproksimativan
◆ Lateralno davanje leka je nepredvidivo
◆ Velika verovatnoća ne epiduralnog davanja leka
◆ Veliki volumen, mala koncentracija leka
◆ Lek se širi duž koštanih kanala
◆ Lek se obično deponuje u zadnji deo epiduralnog prostora

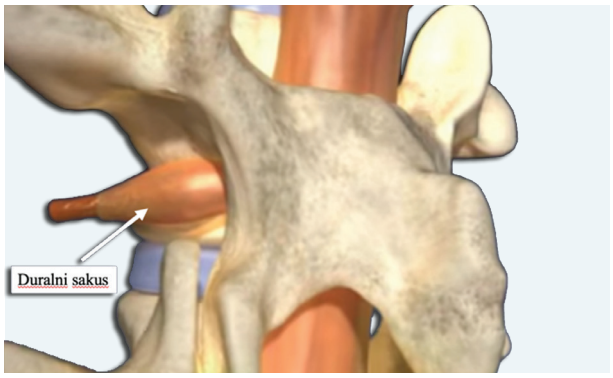
Danas je češće u ipotrebi transforamenska blokada (10,11). Nasuprot interlaminarnoj tehnici, transforamenski pristup uvek koristi fluoroskopiju da bi se igla vodila u intervertebralni foramen sa jedne strane. To je pokušaj da se lek deponuje direktno u duralni rukav oko nerva (slika 59.29), odakle će se transforamenski proširiti u lumbalni epiduralni prostor. Time

Tabela 59. 8. Kako se epiduralne blokade mogu poboljšati

◆ Potvrdom korektno izabranog nivoa bloka
◆ Potvrdom strane na koju se daje blok
◆ Verifikacijom epiduralnog položaja
◆ Depozitom leka u anterolateralni epiduralni prostor
◆ Poboljšanjem pravca širenja leka

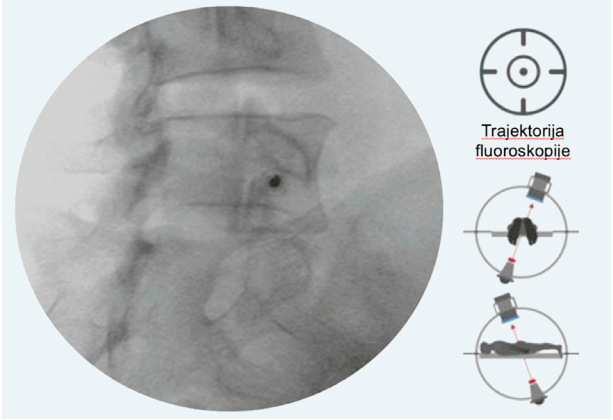
se zahvata veća površina oštećenog nerva nego interlaminarnim pristupom. Lek se deponuje više anterolateralno gde je i najveće zapaljenje, odnosno poreklo bola. Transforamenski pristup ima potencijal da anestezira ganglion dorzalnih korenova iznad i ispod mesta injekcije, duru, posteriorni longitudinalni ligament i inervaciju intervertebralnih diskusa. Stoga dolazi do aksijalnog i/ili radikularnog umanjenja bola. Zato se ova tehnika smatra efikasnijom u odnosu na interlaminarnu tehniku.

Za transforamensku blokadu sa fluoroskopijom pacijent leži na trbuhu sa glavom okrenutom na stranu (slika 59.27) (16). Fluoroskopski C-luk se iz cen-



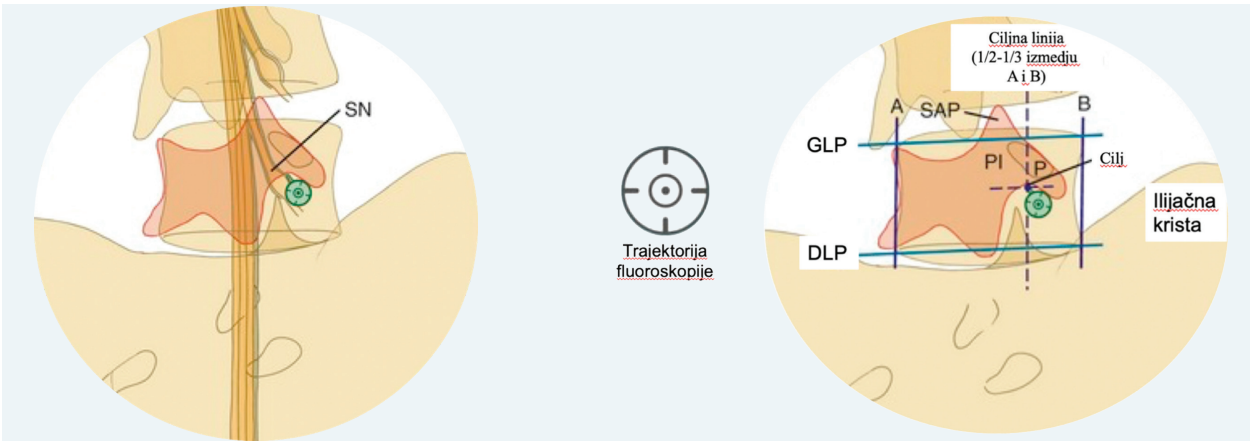
Slika 59. 29. Mesto deponovanja leka transforamenskim pristupom (duralni rukav).

tralne pozicije rotira za 20-30 stepeni u lateralni kosi položaj na strani lezije i lagano kranijalno ili kaudalno za 0-5 stepeni, da bi se omogućilo pomeranje igle napred prema superolateralnom predelu intervertebralnog foramena (slika 59.30). Konture posteriornih



Slika 59. 30. Položaj C-luka za transforamenski epiduralni blok.

koštanih elemenata kičmenog stuba se uočavaju kao oblik siluete "Škotskog terijera". Njuška siluete predstavlja transverzalni procesus, oko je superiorni artikularni nastavak, a prednja noga je donji artikularni nastavak posmatranog prsljena (slika 59.31a, 31b) (16).



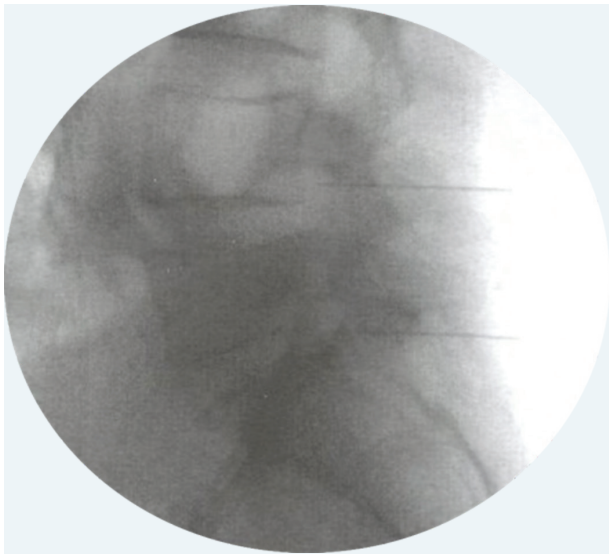
Slika 59. 31. Silueta "Škotskog terijera".

TEHNIKA TRANSFORAMENSKE EPIDURALNE BLOKADE:

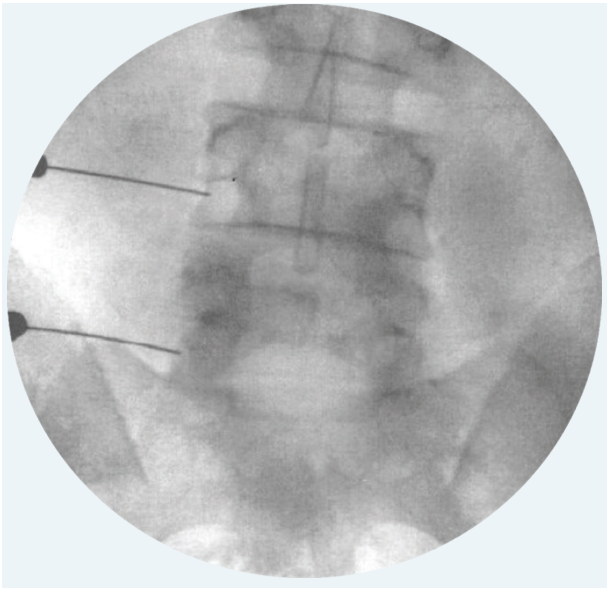
Za transforamensku blokadu sa fluoroskopijom pacijent leži na trbuhu, sa jastukom ispod abdomena da bi se maksimalno otvorio intervertebralni foramen. Fluoroskopski se odredi mesto i koren koji se želi blokirati. Polazeći od A-P položaja fluoroskopija se pomera ukoso dok se pedikuli ne postave iznad gornjeg artikularnog nastavka donjeg pršljena. Ciljno mesto punkcije je u nivou 6 h od mesta pedikula. Koža i potkoža se infiltrišu sa anestetikom. Sa iglom od 22G se bode prema napred, prema pedikulu pod vođstvom fluoroskopije. Lateralni prikaz se koristi da potvrdi položaj igle ispod sredine pedikula.

Igla se pomera napred do ispod brade škotskog terijera (prema gornjem prostoru intervertebralnog foramena, neposredno ispod pedikula i inferolateralno od interartikularnog dela). Igla se pomera koristeći koaksijalnu tehniku, do kontakta sa koštanom ivicom, zatim se C-luk rotira u lateralni prikaz i igla se polako gura napred. Ako pacijent oseti paresztezije u bilo kom trenutku plasiranja igle, ona se lagano i malo povuče nazad i pozicija potvrdi sa kontrastom (slika 59.32).

Kada se igla pozicionira na pravo mesto, daje se 1-2 ml radiokontrasta, posmatrajući uživo fluoroskopijom u AP prikazu (slika 59.33). A-P prikaz se koristi da potvrdi da vrh igle nije skrenuo medijalno ka srednjoj liniji fasetnog zgloba. Vrh igle sada miruje u "bezbednom trouglu" koji čine medijalno, nervni koren, gore- koštani pedikul i lateralno-lateralna granica otvora. Sada se daje minimalna količina kontrasta da potvrdi lokalizaciju vrha igle (slika 59.34). Tek posle pozitivne potvrde položaja se može dati lokalni anestetik i steroid.



Slika 59. 32. Lateralni pogled na transforaminalni (levi) epiduralni blok. Goprnja igla u L4 intervertebralnom foramenu je pravilno postavljena. Igla u L5 foramenu je postavljena suviše kaudalno.

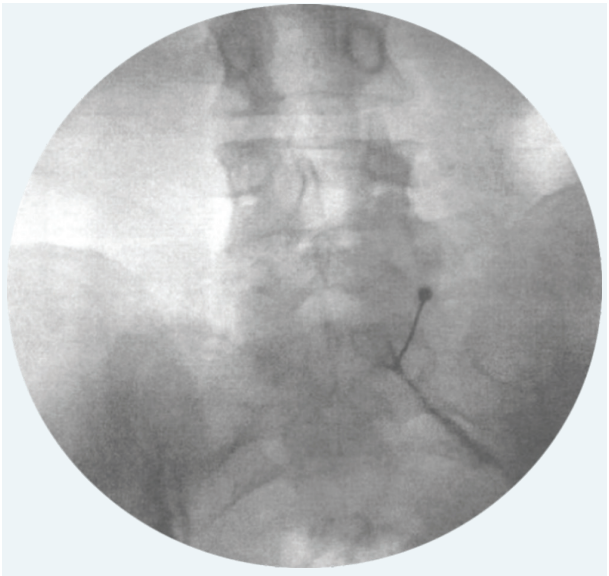


Slika 59. 33. A-P pogled na levi L4 i L5 transforamenski blok. Vrh igle je nekoliko mm u intervertebralnom foramenu na oba nivoa. L4 igla je u "bezbednom trouglu", dok je L5 igla pomerena malo kaudalno samim transverzalnim nastavkom.

Potom se daje 1 ml (40 mg/ml) triamcinolon diacetata ili 1mg/kg depo preparata metilprednizolona ili dexason, zajedno sa 1 ml 0,25% bupivacaina po jednom nivou. Posle 15-30 min. se proverava gubitak bola, fleksijom pacijenta ili Lazarevićevim znakom. Neurološki se može uočiti promena u regiji inervisanoj blokiranim korenom spinalnog nerva, a od pacijenta se traži da sledećih 7 dana vodi dnevnik bola.

LUMBALNI SINDROM FASETNIH ZGLOBOVA (LFS)

LFS nastaje usled degenerativnih promena u lumbalnim fasetnim zglobovima, što prouzroku-



Slika 59. 34. Pogled iskosa na transforamenski plasiranu iglu u desni S1 foramen posle 0,5 ml kontrasta..

je bol u lumbalnoj regiji, glutealnom predelu i duž noge, sa ili bez radikulopatije. Ako postoji hipertrofija zgloba, naročito gornjeg artikularnog nastavka, rezultujuća foraminalna stenoza može takođe izazvati lumbalnu radikulopatiju.

Kapsula i sinovije fasetnih zglobova su gusto inervisne nociceptivnim vlaknima. Bolne senzacije se prenose medijalnim granama koje potiču iz zadnjih grana spinalnih nerava (slika 59.10.). Donji deo fasetnih zglobova je inervisan medijalnim granama pripadajućeg kičmenog nerva, dok je gornji deo inervisan medijalnim granama nerva koji pripada prvom gornjem segmentu.

Fasetni zglobovi su uzrok velikog procenta lumbalnih bolnih sindroma. Pacijenti obično pate od aksijalnog bola koji iradira u gluteuse i mišiće donjeg dela leđa. Bol se obično pogoršava sa dugotrajnim sedenjem i stajanjem, hiperekstenzijom i rotacijom lumbalne kičme. Bol se tokom pregleda može provocirati direktnom palpacijom fasetnih zglobova ili pokretima kičme, kao što je ponavljana lumbalna ekstenzija ili savijanje u stranu. I pored česte direktne iritacije nervnih korenova, nema neuroloških ispada.

Pacijenti koji nisu imali olakšanje konzervativnom terapijom su kandidati za dijagnostičke i terapijske blokade fasetnih zglobova. Najpouzdaniji test za potvrdu fasetnog sindroma je blokada medijalnih grana spinalnih nerava. Najčešća lokalizacija bola usled fasetnih zglobova je u području L5-S1 i L4-L5, pa se i terapija najčešće usmerava na taj nivo. Aksijalni bol koji ne odgovara na intraartikularnu blokadu fasetnih zglobova zahteva podrobnije ispitivanje u smislu diskogenog ili nespinalnog bola. Hirurška opcija ovog stanja je lumbalna fuzija pršljenova. Na nju se treba odlučiti tek ako ništa pre toga ne daje rezultate.

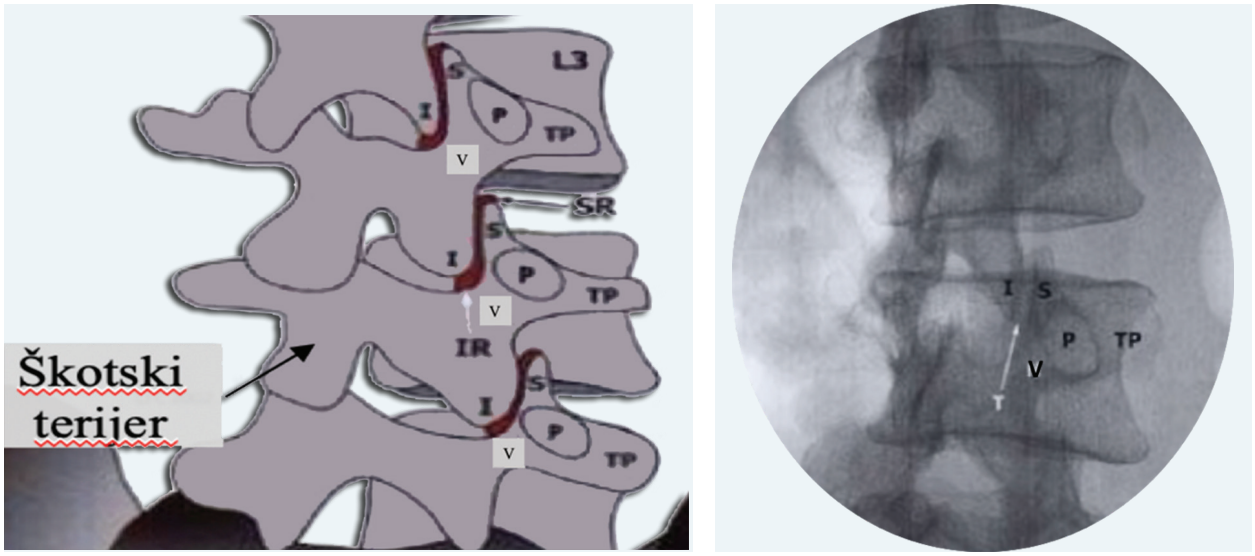
Intraartikularne fasetne blokade

Intraartikularne fasetne blokade uklanjaju bol i po nekoliko meseci, čime se omogućuje sprovodjenje adekvatne fizikalne rehabilitacije. Injekciona faza ove blokade je često provokativna, obzirom da kapsularna distenzija i mehanička stimulacija bolnih vlakana sinovije prvocira uobičajene tegobe pacijenta. Treba znati da je to nepouzdan dijagnostički znak. Nema dobre korelacije između bloka fasetnih zglobova i ispravne dijagnoze fasetnog sindroma, kao i prognoze u smislu uspeha sa eventualnom radiofrekventnom rizotomijom medijalnih grana. Bolja korelacija se postiže sa dijagnostičkom blokadom medijalnih grana lumbalnih nerava.

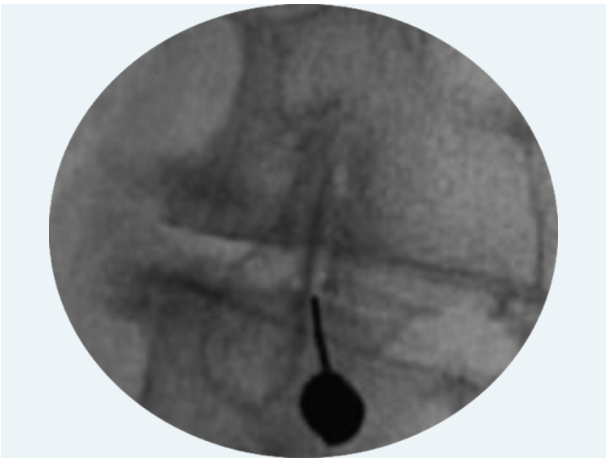
Prostor zgloba može biti obliterisan u prisustvu ekstenzivnog artritisa. Incidenca nemogućnosti ulaska u fasetni zglob tokom blokade ide i do 38% (18).

Tehnika blokade fasetnih zglobova

Pacijent leži u pronaciji sa jastukom ispod abdomena da bi se zaravnila lumbalna lordoza. Ukoliko je potrebno, intervencija se može sprovoditi u sedaciji. Procedura se uobičajeno radi pod fluoroskopijom, mada se koristi i CT. Prvo se identifikuju anatomske strukture u AP prikazu. C-luk se nagne koso 25-35 stepeni od sagitalne ravni na ipsilateralnu stranu, bez kaudalne angulacije. A-P fluroskopski prikaz se koristi za identifikaciju nivoa kičmenog stuba koji treba blokirati. Fluroskop se pomera ukoso dok se maksimalno ne vizuelizuje fasetni zglob. Najčešće ciljno mesto je sredina fasetnog zgloba, mada se može ciljati i u donji ili gornji recesus, odnosno cefalična junkcija gornjeg artikularnog i transverzalnog procesusa. Konture posteriornih koštanih elemenata kičme na



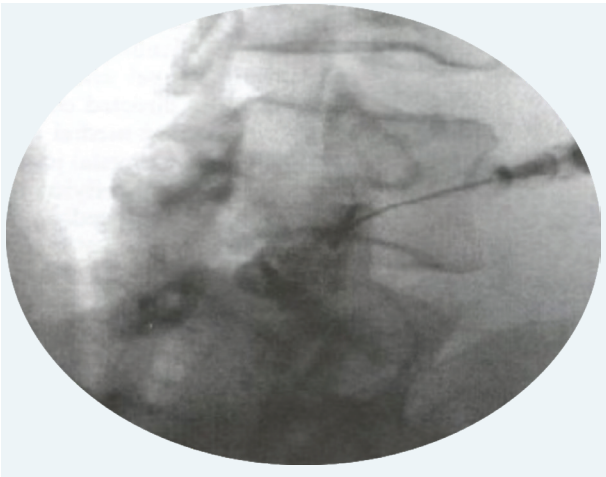
Slika 59. 35. Shematski i rendgen prikaz orijentacije pri blokadi facetnih zglobova: L3-treći lumbalni pršljen; P-pedikul; S-gornji artikularni nastavak (superior); I-donji artikularni nastavak (inferior); TP- transferzalni procesus; SR-ramus superior; IR-ramus inferior; V-vrat, T-cilj punkcije.



Slika 59. 36. Položaj igle za blokadu facetnog zgloba.

kosoj projekciji imaju oblik sličan silueti "Škotskog terijera". Prateći ovu konturu oko perimetra, prednja noga psa je donji zglobni nastavak pršljena, njuška je poprečni nastavak, Uho je gornji nastavak, ledja su gornja margina lamine, zadnjica i zadnja noga čine spinozni nastavak (slika 59.35a, 35b.).

Posle anestezije kože i potkože se sa iglom od 22G prolazi napred do u fasetni zglob pod kontrolom fluoroskopije. Upotreba igala debljih od 22G se ne preporučuje usled mogućeg oštećenja kapsule ili sinovije zgloba. Lateralni prikaz se koristi da se potvrdi da igla nije prošla kroz intervertebralni foramen. Spinalna igla je podešena da ostane koaksijalna i blago napreduje u pravcu kranijuma prema osnovi poprečnog procesusa, gde se spaja sa superiornim zglobnim procesusom na koštanoj ivici. Lateralnim fluoroskopskim pogledom, vrh igle bi trebalo da se vidi kako leži u bazi superiornog zglobnog procesusa, na donjem delu intervertebralnog foramena, približno 1 mm dorzalno do zadnje granice (slika 59.36). Penetracija kapsule obično prouzrokuje karakteristični gubitak otpora. Injekcija minimalne količine kontrasta je esencijalna u potvrdi dobre pozicije igle (slika 59.37). Obzirom da je fasetni zglob ograničenog volumena od oko 1,5 ml, daje se samo 0,3 ml kontrasta. Zatim se ubrizga 0,5% bupivakain i kortizon u 1: 1 smeši (1-2 ml za svaki nivo). Za blokadu se može dati 0,5 ml (40 mg/ml) triamcinolon diacetata i 0,5 ml 0,25% bupivacaina. Nekada se otpor davanju povećava već i kod davanja oko 1 ml rastvora. Nije preporučljivo davanje većeg volumena, jer može doći do rupture zgloba. Kada se ubaci veća količina kontrasta (1 ml) može se eventualno uočiti neka od promena u zglobu, kao što su sinovijalne ciste ili priraslice intraartikularnog prostora sa epiduralnim prostorom. Ako je moguće, kontrastni materijal treba aspirirati pre davanja lekova. Posle blokade se uobičajenim testovima procenjuje uklonjen bol.



Slika 59. 37. Kosi fluoroskopski pogled na L4-L5 intraartikularnu blokadu facetnog zgloba. Vrh igle je postavljen na jednu stranu da bi omogućio pogled na prostor zgloba. Dato je 0,2 ml kontrasta.

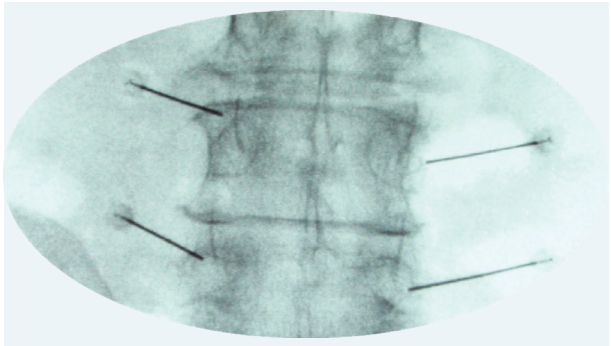
Blokada medijalnih grana lumbalnih nerava i radiofrekventna rizotomija

Ovaj blok je dobro oruđe za dijagnozu fasetnog sindroma, a i prognostičko oruđe za uspešnost radiofrekventne denervacije fasetnih zglobova.

Tehnika

Pacijent leži potrbuške i radi se A-P fluoroskopija zbog indetifikacije prostora. Ciljna tačka je najviše medijalno mesto gornjeg dela transverzalnog nastavka kod njegovog zgloba sa gornjim artikularnim nastavkom (slika 59.38). Fluoroskopija se postavlja iz kosog pravca da bi se kompenzovalo to što je ciljno mesto zaklonjeno sa kapsulom fasetnog zgloba.

Blok se izvodi sa 22G debelom iglom, koja se ubada prema napred pod kontrolom fluoroskopije do kontakta sa kosti. Lateralni prikaz pomaže da se igla ne ubode preduboko napred i pređe preko intervertebralnog foramena. Blok medijalnih grana lumbalnih nerava nema provokativnu komponentu. Potrebno je dati što manje anestetika da bi se sprečilo njegovo širenje i umanjilo zahvatanje okolnih



Slika 59. 38. Blok medijalnih grana zadnjeg korena spinalnog nerva.

struktura. Obično se daje 0,4 ml 0,5% bupivacaina na svakom nivou. Utrnulost i slabost donjih ekstremiteta ukazuje na širenje bloka i na prednje grane. Ukoliko se bol umanji za 50% u trajanju dejstva anestetika, bez slabosti ili ukočenosti, to je indikacija za potencijalnu korist od radiofrekfentne rizotomije fasetnih zglobova.

Ista medijalna grana koja je blokirana sa lokalnim anestetikom, može se podvrći ablaciji hirurški, krioneurolizom ili radiofrekventnom rizotomijom. Poslednji metod je najrasprostranjeniji. Neurolitični efekat ove metode koaguliše neuralne proteine, dok štedi integritet aksonske membrane. Tako je sačuvan pravac kroz koji se nerv može regenerisati. Radiofrekfentna rizotomija ima dužu uspešnost (trajanje efekta) od fasetnih blokada, i kreće se oko 41,83% pacijenata sa poboljšanjem u trajanju od 6-26 meseci (18).

Tehnika radiofrekventne ablacije medijalnih grana

Pacijentu se daje anksiolitik i postavlja se potrbuške sa jastukom ispod trbuha. A-P fluoroskopijom se određuje mesto i nivo blokade. Ugao fluoroskopije se menja u kosi da se izbegne zaklanjanje mesta punkcije sa fasetnim zglobom. Sa insulinskom iglom se probija koža ka što medijalnijem mestu na gornjem delu transverzalnog nastavka do kontakta sa kosti. Igla se zatim pomera na gore oko 5 mm do svoje maksimalne dubine do koje može da uđe, a tada je vrh igle paralelan sa medijalnom granom narva. Lateralnom fluoroskopijom se potvrđuje dobra pozicija vrha igle.

Motorne i senzorne stimulacije pomažu u dobroj lokalizaciji. Daje se 1 ml 2% lidocaina i čeka se 60 sekundi. Zatim se deluje sa temperaturom od 80^0 u toku 90 sekundi. Postupak se ponavlja za sve nivoe blokada. Pacijentu se savetuje da obustavi fizikalnu terapiju za oko 2 nedelje uz korišćenje analgetika. Kada nastupi smanjenje bola nastavlja se sa fizikalnom terapijom.

Literatura

1. Frymoyer JW, Cats-Baril WL: An overview of the incidences and costs of low back pain. Orthop Clin North Am 1991; 22:263-71
2. Konstantinou K, Dunn KM. Sciatica: review of epidemiological studies and prevalence estimates. Spine 2008;33:2464–2472.
3. Bogduk N 1982 The lumbar vertebrae. In Clinical Anatomy of the Lumbar Spine and sacrum, 3rd edn. Churchill livingstone, London, p 1–11
4. Astin JA: Why patients use alternative medicine. JAMA 1998; 279:1548-53
5. Bogduk N, ed. Practice Guidelines for Spinal Diagnostic and Treatment Procedures, 2nd ed. San Francisco, CA: International Spine Intervention Society; 2013.
6. Cohen SP, Maus T, Kennedy DJ. The need for magnetic resonance imaging before epidural corti- costeroid injection. Pm & R 2013;5:230–237.
7. Mulleman D, Mammou S, Griffoul I, Watier H, Goupille P. Pathophysiology of disk-related sciatica: I: evidence supporting a chemical component. Joint Bone Spine 2006;73:151–158.
8. Dagenais S, Tricco AC, Haldeman S. Synthesis of recommendations for the assessment and management of low
9. back pain from recent clinical practice guidelines. Spine J 2010;10:514-29.
10. Johansson A, Hao J, Sjolund B: Local corticosteroid application blocks transmission in normal nociceptive c-fibres. Acta Anaesthesiol Scand 1990; 34:335
11. MacVicar J, King W, Landers MH, Bogduk N. The effectiveness of lumbar transforaminal injection of steroids: a comprehensive review with systematic analysis of the published data. Pain Med 2013;14: 14–28.
12. Gharibo CG, Varlotta GP, Rhame EE, Liu EC, Bendo JA, Perloff MD. Interlaminar versus transforaminal epidural
13. steroids for the treatment of subacute lumbar radicular pain: A randomized, blinded, prospective outcome study. Pain Physician 2011;14:499-511.
14. Kennedy DJ, Plastaras C, Casey E, et al. Comparative effectiveness of lumbar transforaminal epidural steroid injections with particulate versus non-particulate corticosteroids for lumbar radicular pain due to intervertebral disc herniation: a prospective, randomized, double-blind trial. Pain Med 2014;15:548–555.
15. Kaufmann TJ, Geske JR, Murthy NS, et al. Clinical effectiveness of single lumbar transforaminal epidural steroid injections. Pain Med 2013;14:1126–1133.
16. Ghahreman A, Bogduk N. Predictors of a favorable response to transforaminal injection of steroids in patients with lumbar radicular pain due to disc herniation. Pain Med 2011;12:871–879.
17. Desai MJ, Shah B, Sayal PK. Epidural contrast flow patterns of transforaminal epidural steroid injections stratified by commonly used final needle-tip position. Pain Med 2011;12:864–870
18. https://radiologykey.com/lumbar-transforaminal-epidural-steroid-injection-supraneural-traditional-approach/
19. Radoš I, Elezović N. Lumbar facet joint injections and medial branch blocks. Periodicum biologorum 2013; 2(115):155-158
20. Stojanovic MP, Dey D, Hord ED, et al: A prospective crossover comparison study of the single and multiple needle techniques for facet joint medial branch block. Reg Anesth Pain Med 30:484-490, 2005

60. POGLAVLJE

NEUROPATSKI BOL

Dragana Lavrnić, Ivana Basta, Aleksandra Radojičić

Neuropatski bol je bol koji je uzrokovan lezijom ili bolešću koje zahvataju somatosenzorni deo perifernog ili centralnog nervnog sistema.
Mehinizmi uključeni u patofiziologiju neuropatskog bola nisu dovoljno rasvetljeni a ulogu imaju periferna i centralna senzitizacija, ektopično izbijanje impulsa, efaptička transmisija, i gubitak inhibitorne descendentne kontrole.
Klinički se manifestuje prisustvom različitih senzitivnih simptoma i znakova u vidu žarenja, mravinjanja, bockanja, probadanja, osećaja hladnoće ili "strujnog udara", "obamrlosti" ili neadekvatnog osećaja bola na draži koje normalno ne indukuju bolni doživljaj.
Za detekciju neuropatske komponente bola koriste se upitnici, dok je za potvrdu potreban detaljan klinički neurološki pregled kojim se registruje postojanje pozitivnih i/ili negativnih senzitivnih simptoma i znakova kao i primena dopunskih dijagnostičkih metoda kojim se može definitivno potvrditi oštećenje somatosenzornog sistema.
Terapijske strategije čine farmakološko kauzalno i simptomatsko lečenje neuropatskog bola, nefarmakološke mere i interventne metode.

Prema tradicionalnoj definiciji hronični bol je svaki bol koji traje duže od 3-6 meseci, odnosno, prema novijoj definiciji bol koji traje duže od vremena neophodnog za zarastanje oštećenog tkiva, što je procenjeno na oko 3 meseca, i/ili bol koji je uzrokovan poznatom patologijom koja nije u stanju da objasni njegovo prisustvo i/ili intenzitet (1). Hronični bol predstavlja široko prisutan entitet jer se smatra da ga ima čak 12-30% svih odraslih osoba. Značaj problema ističe činjenica da je hronični bol u značajnoj meri povezan sa fizičkim, emocionalnim i kognitivnim funkcionisanjem osobe koja ga doživljava. Na taj način on u značajnoj meri utiče na svakodnevni socijalni i porodični život osobe koja ga oseća značajno redukujući njenu sposobnost za obavljanje svih dnevnih i radnih aktivnosti. On predstavlja multifaktorijalno stanje gde se prepliću nocicpetivni, neuropatski i mešoviti patogenetski mehanizmi (2). Prema definiciji internacionalnog udruženja za izučavanje bola / *International Association for the Study of Pain (IASP)/* hronični bol je uporni bol koji može biti kontinuiranog ili rekurentnog ispoljavanja i koji je dovoljne jačine ili trajanja da negativno utiče na opšte stanje pacijenta, njegovo funkcionisanje i kvalitet života (3).

Nociceptivni bol je bol uzrokovan aktivacijom nocicpetora u tkivu koje je izloženo štetnom dejstvu različitih noksi (mehaničkih, termalnih, hemijskih). Nakon ove aktivacije nastaje signal koji se aferentno širi do zadnjeg roga kičmene moždine, gde su u Rexedovoj lamini II (supstania gelatinosa) prenosi na sledeći neuron i u daljem toku prelazi na suprotnu stranu kičmene moždine gde se bočnim snopom, putem lateralnog spinotalamičkog trakta (lateralni Edingerov put) prenosi ascedentno do talamusa, a zatim do parijetalnog korteksa gde nastaje svest o dejstvu štetne nokse kao potencijalnoj opasnosti za oštećenje tkiva. Na taj način nocicpetivni bol ima primarno zaštitnu ulogu, jer obezbedjuje da se oštećenje tkiva svede na minimum. Potrebno je, medjutim, naglasiti da je ova transmisija bolnih signala modulisana iz centara limbičkog sistema putem delovanja endogenih opijata i drugih neurotransmitera, kao što su npr serotonin i noradrenalin, usled čega je percepcija bola rezultat kompleksne interakcije stimulacije i inhibicije koja je pod uticajem i emocionalnih i bihejvioralnih faktora (4).

Neuropatski bol (NB) je bol koji je iniciran ili uzrokovan lezijom ili bolešću koje zahvataju somatosenzorni deo perifernog (PNS) ili centralnog nervnog sistema (CNS) i u odnosu na primarnu leziju on se deli na perifrni i centralni neuropatski bol, iako je danas dokazano da se kod oba tipa vremenom uključuju i periferni i centralni mehanizmi njegove modulacije (5). Posmatrano sa patogenetskog stanovišta on nastaje usled aberantne obrade signala u PNS i CNS i karakteriše se odvijanjem različitih patofizioloških promena nezavisno od inicijalnog događaja koji je uzrokovao bol (6). Periferni NB se najčešće sreće kod pacijenata sa traumom (npr kompleksni regionalni bolni sindrom, traumatsko oštećenje brahijalnog pleksusa, bol fantomskog uda, hronični posthirurški bol i sl), kod infekcije (pos-

herpetična neuralgija), ishemije (dijabetesna neuropatija), karcinoma ili delovanja toksičnih supstanci (hemioterapija), kao i kod prisustva drugih oboljenja koja uzrokuju oštećenje senzitivnih vlakana perifernih nerava. Oštećenje perifernih senzitivnih vlakana dovodi do pojačanog i produženog ektopičnog inputa impulsa u centralni nervni sistem, uz čestu indukciju izmenjene ekscitabilnosti neurona zadnjeg roga kičmene moždine. Centralni NB takođe može biti posledica različitih oboljenja koja dovode do oštećenja senzitivnih struktura unutar CNS, kao npr. moždanog udara, oštećenja kičmene moždine, multiple skleroze, epilepsije, parkinsonove bolesti i drugih (5, 7). Ovako raznoliki i brojni uzroci neuropatskog bola najbolje ukazuju na činjenicu koliko je neuropatski bol rasprostranjen u opštoj populaciji. Smatra se da je njegova prevalncija od 7 do 8%.

Današnji nivo saznanja jasno ukazuje da je neuropatski bol mnogo bolje klasifikovati u odnosu na patogenetske mehanizme koji leže u njegovoj osnovi nego u odnosu na uzroke koji do njega dovode jer se na taj način obezedjuje bolji izbor terapije i stvara dobra osnova za ispitivanje novih terapijskih mogućnosti.

Patofiziološki mehanizmi neuropatskog bola

Mehanizmi koji su uključeni u patofiziologiju neuropatskog bola su veoma kompleksni i još uvek nisu u potpunosti rasvetljeni. Najveći deo saznanja o kompleksnim patofiziološkim procesima koji dovode do neuropatskog bola nastao je izučavanjem animalnih modela koji su imitirali različite vrste humanih oštećenja perifernih nerava ili afekcije centralnog nervnog sistema.

Među njima posebno mesto zauzimaju periferna i centralna senzitacija, ektopično izbijanje impulsa i efaptička transmisija, kao i gubitak inhibitorne kontrole (descedentne modulacije). Periferna i centralna senzitizacija su osnovne promene koje se dešavaju u nervnom putu nakon njegovog oštećenja i one leže u osnovi hipersenzitivnosti na bol. Interesantno je napomenuti da po pravilu u nastanku neuropatskog bola učestvuje više pomenutih mehanizama, kao i to da mnogi od njih ne zavise od uzroka koji je doveo do neuropatskog bola. Tako npr isti mehanizmi neuropatskog bola leže u osnovi različitih bolesti, kao npr bolne dijabesne polineuropatije i postherpetične neuralgije itd. S druge strane kod jednog istog pacijenta različiti mehanizmi neuropatskog bola dovode do istih simptoma, što predstavlja značajan problem pri odabiru adekvatne terapije, jer efikasnost terapije zavisi od uskladjenosti izbranog leka i patogenetskih mehanizama koji leže u osnovi neuropatskog bola u konkretnom slučaju.

Periferna senzitizacija

Periferna senzitizacija je mehanizam neuropatskog bola koji nastaje nakon oštećenja perifernog nerva i obuhvata spontanu aktivnost neurona, sniženje praga nadražljivosti membrne oštećenog neurona, kao i pojačanje odgovora ovakvog neurona na primenjeni stimulus. Tako na primer prostaglandin E2 redukuje prag nadražljivosti neurona vezivanjem za prostaglandin E receptore koji su povezani sa citoplazmatskim intracelularnim kinazama. Na taj način prostaglandin E aktivira adenil ciklazu, što dovodi do povećanja cikličnog adenozin-monofosfata (cAMP) i posledične aktivacije cAMP-zavisne protein kinaze A. Na proces periferne senzitizacije mogu takodje direktno uticati i bradikinin i leukotrieni.

Brojne studije su pokazale da nakon oštećenja perifernog nerva dolazi do značajne promene u ekspresiji voltažno zavisnih Na kanala, sa pojavom abnoralnih kanala tipa Nav1.3, Nav1.7, Nav1.8, Nav1.9, a što za posledicu ima primarnu aferentnu hiperekscitabilnost, sa sniženjem praga nadržaljivosti neurona i povećanjem stepena njihovog spontanog izbijanja. Takodje je pokazano da nagomilavanje Na kanala ne nastaje samo na mestu oštećenja perifernog nerva, već i u potpuno intaktnom senzitivnom ganglionu zadnjeg korena. U ovom ganglionu se smenjuje voltažno-zavisna aktivacija Na kanala i voltažno-nezavisna, pasivna, aktivacija kalijumovih kanala sa "curenjem" kalijuma, što za posledicu ima karakteristične osclacije membranskog potencijala. Kada ove oscilacije dostignu granični prag dolazi do ektopičnog izbijanja. S obzirom da je pokazano da se koncentracija natrijumovih kanala tipa Nav1.3, koji se kod odraslih osoba u aferentnim nociceptivnim putevima nalaze u izuzetno niskoj koncentraciji, nakon povrede nerva značajno povećava, smatra se da baš ovaj tip Na kanala ima ključnu ulogu u neuropatskom bolu. Smatra se da neuroni koji eksprimiraju ovaj tip receptora imaju niži prag nadražaja, veliku frekvencu izbijanja ili ispoljavaju oba poremećaja. Pored ovoga, eksperimentalne studije i kliničko praćenje su pokazali delimičnu efikasnost blokatora Na kanala u lečenju neuropatskog bola ukazujući na aktivnu ulogu Na kanala u primarnoj aferentnoj hiperekscitabilnosti. Na značaj Na kanala u patogenezi neuropatskog bola jasno ukazuje i otkriće povezanosti mutacije SCN9A gena (gen koji kodira Nav1.7 tip natrijumovih kanala) i poremećaja bolnog doživljaja. Naime, mutacija ovog gena koja povećava njegovu aktivnost uzrokuje dva nasledna bolna sindroma, naslednu eritromelalgiju i paroksizmalni ekstremni bolni sindrom, dok je mutacija sa gubljenjem funkcije u istom genu uzrokovala kompletnu neosetljivost za bol (8,9).

Sa druge strane, iako daleko manje proučavani, smatra se da kalijumovi kanali takodje imaju veoma značajnu ulogu u indukciji neuropatskog bola. U nekoliko studija je nakon povrede nerva registrovana smanjena ekspresija kalijumovih kanala u ganglionu zadnjeg korena (10,11), dok drugi radovi izveštavaju o analgetskom dejstvu lekova aktivatora kalijumovih kanala na eksperimentalnom modelu (12).

Važno je istaći da su i indukcija i održavanje periferne senzitizacije modulisani različitim citokinima. U animalnom modelu oštećenja perifernog nerva je na strani oštećenja pokazan porast imunoreaktivnosti TNF i IL-1β u senzitivnom ganglionu zadnjeg korena, i to, kako u oštećenim, tako i u susednim, neoštećenim neuronima (13). Pokazano je da nakon oštećenja nerva koncentracija IL-1β raste ne samo na strani oštećenja, već i u odgovarajućem nervu suprotne strane. Smatra se da je ovaj fenomen posredovan NMDA receptorima i da je posledica spinalnih kontrolnih mehanizama (14,15).

Periferna senzitizacija uključuje i promenu ekspresije različitih proteina, kao što su TRP (transient receptor potential) kanali, medju kojima je jedan od najbolje proučenih TRPV1 vanilodni receptor (16,17). Veći broj radova baziranih na eksperimentalnom modelu oštećenja nervus ishijadikusa pokazalo je smanjenje ekspresije TRPV1 receptora u senzitivnim ganglionima zadnjeg korena koji odgovaraju ovom nervu, dok je koncentracija istog receptora u odnosu na kontrole bila povećana u neoštećenim ganglionima (16,17). Veoma značajnu ulogu vaniloidnih TRPV1 receptora u patogenezi neuropatskog bola potvrdjuju i eksperimenti u kojima TRPV1 deficijentni miševi ne mogu razviti stanje hiperalgezije, kao i oni u kojima TRPV1 antagonisti jasno redukuju bolno ponašanje miševa nakon podvezivanja spinalnih nerava (16,17).

U normalnim uslovima se supstance iz nervnih terminala prenose aksonalnim transportom do senzitivnog gangliona zadnjeg korena gde u telu senzitivnih neurona modifikuju gensku transkripciju i sintezu proteina (18). Međutim, oštećenje perifernog nerva putem kompleksnih signalnih mehanizama (cAMP zavisna protein kinaza A i Ca-fosfolipid zavisna protein kinaza C) dovodi do modulacije genske transkripcije, sa produkcijom novih proteina koji učestvuju u inflamatornom odgovoru, neurodegeneraciji i neuronskoj plastičnosti, što direktno dovodi do održavanja bolnog doživljaja (19,20,21).

Takodje, nakon oštećenja perifernog nerva pokazano je da nocicepetivna C vlakna stvaraju nove adrenergičke receptore, što je objašnjenje za mehanizam simpatetičkog održavanja bolnog doživljaja (4).

Centralna senzitizacija

I pored sve većeg broja radova koji potvrdjuju značaj periferne senzitacije u indukciji i održavanju neuropatskog bola, mnogi istraživači ipak smatraju da centralna senzitizacija predstavlja osnovni patofiziološki mehanizam odgovoran za neuropatski bol (22,23,24).

U uslovima oštećenja perifernih nerava, kao što je već pomenuto, periferna nocicpetivna hiperaktivnost dovodi do sekundarnih promena u ganglionu zadnjeg korena, ali i do promena u zadnjem rogu kičmene moždine. Kao odgovor na nocicpetivne stimuluse u zadnjem rogu kičmene moždine dolazi do oslobadjanja ekscitatornih neurotransmitera, glutamata, supstance P i "brain derived" neurotrofičkog faktora. Ovi transmiteri aktiviraju NMDA receptore što za posledicu ima porast intracelularne koncentracije kalcijuma i cAMP-a, i što konačno dovodi do aktivacije protein kinaze koja signalnom kaskadom modulira gensku transkripciju (23).

Slično perifernoj senzitizaciji, noviji radovi jasno pokazuju da su i u centralnoj senzitaciji bazične promene u jonskim kanalima. Definitivno je pokazano da nakon perifernog nervnog oštećenja nastaju promene u ekspresiji natrijumovih kanala ne samo duž perifernog nerva i unutar senzitivnog gangliona zadnjeg korena, već i u zadnjem rogu kičmene moždine. Istovremeno sa ovim promenama, pokazano je da i u centralnoj senzitizaciji postoje drugi molekularni mehanizmi koji učestvuju u indukciji i održavanju neuropatskog bola, kao npr aktivnost prostaglandina, citokina i drugo. U prvoj fazi dolazi do masovnog oslobađanja glutamata i ko-regulatornih peptida. Aktivacija AMPA receptora dovodi do jake depolarizacije plazma membrane sa sniženjem concentracije Mg i blokadom NMDA receptora. NMDA receptori na sekundarnim aferentnim neuronima dorzalnog roga kičmene moždine imaju ključnu ulogu u centralnoj senzitizacji. Zapravo, ovi receptori su visoko propustljivi za jone Ca, što ne dovodi samo do depolarizacije sekundarnih aferentnih neurona u dorzalnom rogu kičmene moždine, već i do aktivacije kalcijum/kalmodulin-zavisne kinaze, što za posledicu ima fosforilaciu postsinaptičkih proteina, kao što su NMDA receptori. Ovakav proces jasno moduliše nervnu transmisiju. I konačno, možda najznačajniji proces u centralnoj senzitaciji predstvlja "rearanžman" nervnih struktura u samom zadnjem rogu kičmene moždine.

U normalnim uslovima bol se prenosi specifičnim nociceptivnim vlaknima tipa Aδ i C, koja se završavaju u zadnjem rogu kičmene moždine u laminama I i II po Rexedu (ranije poznatim kao nucleus posteromarginalis i substantia gelatiosa), ali i neuronima širokog

dinamičkog opsega koji se dominantno završavaju u lamini V. Ovi neuroni, u zavisnosti od frekvencije izbijanja, prenose različite senzorne informacije, nocicpetivne, za visoke frekfencije, i ne-nociceptivne, za niže frekvencije. Smatra se da specifični nocicpetivni neuroni prenose informaciju o preciznoj lokalizaciji bolnog doživljaja, dok neuroni širokog dinamičkog raspona prenose informaciju o intenzitetu bolnog nadražaja. Međutim, u uslovima nakon oštećenja nerva pokazano je da debela Aβ vlakna počinju da sintetišu substancu P koja pojačava bol i koju normalno sintetišu samo nocioceptorska C vlakna. Izdanci Aβ vlakana koji se u normalnim okolnostima završavaju u Rexedovim laminama III i IV (nucleus proprous dorsalis) pupe i prodiru u laminu II dorzalnih rogova (supstantia gelatinosa) gde se, inače, normalno završavaju samo C vlakna. Ovakva neuroplastičnost je osnova fenomena alodinije, koji označava pojavu da nebolni stimulusi izazivaju bol kod pacijenta (4).

Ektopično izbijanje

Jedan od mehanizama neuropatskog bola je i fenomen ektopičnog izbijanja. Nakon oštećenja perifernog nerva dokazana je pozitivna korelacija između povišenog nivoa mRNA za voltažno zavisne Na kanale, stepena ektopične aktivnosti i povećanja ekspresije Na kanala, kako u oštećenim, tako i u intaktnim nervnim vlaknima, što za posledicu ima sniženje praga nadražljivosti ovih neurona. U ovoj situaciji dolazi do povećanja gustine patoloških ili disfunkcionalnih Na kanala koji se razlikuju farmakološki i imaju različite depolarizacione karakteristike u odnosu na normalno prisutne Na kanale perifernog neurona. Impulsi se prenose predominantno embrionalnim tipom Nav1.3 kanala koji su rezistentni na primenu standardnih blokatora Na kanala tipa karbamazepina, fenitoina, lamotrigina, mexiletina i drugih, čime se i objašnjava relativno skroman efekat ovih lekova na neuropatski bol.

Efaptička transmisija

Abnormalne električne veze izmedju susednih demijeliniziranih aksona po tipu "kratkog spoja" mogu dovesti do prelaska nervnog impulsa sa jednog na drugi akson. Ovakva transmisija izmedju A i C vlakana se dešava na nivou dorzalnih ganglija i ona je jedan od značajnih mehanizama neuropatskog bola.

Gubitak inhibitorne kontrole (descedentne modulacije)

Dobro je poznato da čak i u slučajevima veoma sličnog intenziteta oštećenja tkiva osećaj bola izmedju različitih osoba može biti dramatično različit. Ova činjenica se objašnjava razlikama u emocionalnom stanju pacijenta, stepenu njegove anksioznosti, stepenu pažnje i njenoj disperziji, prethodnom bolnom iskustvu, pamćenju i mnogom drugim faktorima koji mogu u značajnoj meri ili potencirati ili smanjiti bolni doživljaj. Centri afektivnog doživljaja bola s nalaze u hipotalamusu, amigdalama i rostralnom anteriornom cingulatnom korteku (rACC), odakle se projektuju u periakveduktalnu sivu suptanciju u mesencefalonu, a odatle u kičmenu moždinu. Ovaj descedentni inhibitorni sistem je "opioid-senzitivan".

Uloga glije u patogenezi neuropatskog bola

Glijalne ćelije, uključujući mikrogliju i astrocite, su ne-neuronalne ćelije koje imaju različitu ulogu u funkcionisanju kičmene moždine. Prevashodna uloga ovih ćelija je fizička potpora, ali i oslobadjanje medijatora koji moduliraju neuronalnu aktivnost i rast aksona i dendrita. Smatra se da glijalne ćelije imaju ključnu ulogu i u održavanju neuronalne homeostaze, a takodje, da imunski faktori koje produkuje mikroglija imaju značajnu ulogu u transmisiji bolnih nadražaja. Pokazano je da u toku neuropatskog bola prekomerna aktivacija glijalnih ćelija indukuje oslobađanje proinflamatornih citokina i drugih supstanci kao što su supstancija P i ekscitatorne amino kiseline, kao što je glutamat i druge, koje potenciraju transmisiju bolnih signala, a utiču i na aktivnost opioidnog sistema (25,26). Izražena neuronalna ekscitacija tokom neuropatskog bola dovodi do oslobađanja neuronskog proteina fraktalkina čija se solubilna frakcija vezuje za aktivirane glijalne ćelije. U prilog značajnoj ulozi fraktalkina u patogenezi neuropatskog bola najbolje govore eksperimenti u kojima fraktalkin dat intratekalno indukuje hiperalgeziju i mehaničku alodiniju, dok suprotno ovome u eksperimentalnom modelu inflamatorne neuropatije njegova blokada sprečava pojavu bola (27).

Klinička prezentacija, dijagnoza i terapija neuropatskog bola

Klinički se NB manifestuje prisustvom različitih senzitivnih simptoma i znakova i to najčešće u vidu žarenja, mravinjanja, bockanja, probadanja, osećaja hladnoće ili "strujnog udara", osećaja "obamrlosti" nekog dela tela ili neadekvatnog osećaja bola na draži koje normalno ne indukuju bolni doživljaj (7,28). Ovaj tip bola je po pravilu hroničnog toka, značajnog intenziteta i izuzetno slabo reaguje na primenu standardne analgetske terapije. Pored toga, vrlo često je udružen sa različitim komorbiditetnim stanjima, kao što su poremećaj spavanja, depresija, anksioznost i/ili kognitivni poremećaji, što sve zajedno u značajnoj meri utiče na socijalno i profesionalno funkcionisanje obolelih i odražava se na njihov kvalitet života (29).

Naime, i pored značajnog poboljšanja u prepoznavanju i dijagnostikovanju neuropatskog bola u okviru različitih entiteta, kao i primene savremene terapije koja danas stoji na raspolaganju, pokazano je da se povoljan terapijski odgovor ostvaruje tek kod polovine lečenih pacijenata. Do sada je većina kliničkih studija koje su ispitivale efikasnost farmakološke terapije NB obuhvatala pacijente sa perifernim NB, kao što su oboleli od dijabetesne neuropatije (DN) i postherpetične neuralgije (PHN), nešto ređe bolesnike sa trigeminalnom neuralgijom (TN) ili radikulopatijom, a samo veoma mali broj studija se bavio lečenjem pacijenata sa centralnim NB u okviru različitih oboljenja CNS, najčešće u stanjima posle traume kičmene moždine, cerebrovaskularnog insulta i multiple skleroze (30,31).

Na osnovu rezultata duplo slepih, randomiziranih, placebo kontrolisanih studija koje su do sada sprovedene radna grupa Evropske federacije neuroloških društava (European Federation of Neurological Societies - EFNS) dala je preporuke farmakološke terapije NB, koje su definisane u vodiču EFNS-a, a sa ciljem da se omogući lečenje većine bolnih neuropatskih stanja (32,33,34). Po vodiču EFNS-a predložene terapijske strategije su uglavnom usmerene ka vrlo preciznom lečenju obolelih, koje direktno zavisi od uzroka NB, sa pokušajem delovanja na njegove pretpostavljene mehanizme nastanka. Međutim, u svakodnevnoj kliničkoj praksi ovaj pristup je teško primenljiv zbog postojanja izuzetne heterogenosti ovog tipa bola, kako u pogledu njegove etiologije i različitih mehanizama nastanka, tako i njegove kliničke prezentacije i prisustva pratećih komorbiditetnih stanja.

Prema smernicama vodiča za terapiju NB, prvi korak u lečenju pacijenata sa hroničnim bolnim stanjem jeste potvrda prisustva neuropatske komponente bola, a zatim i utvrđivanje uzroka i postavljanje tačne dijagnoze bolesti koja leži u njegovoj osnovi (30-35). U cilju preciznog definisanja tipa bola i potvrde njegove neuropatske komponente, tokom poslednjih nekoliko godina konstruisani su različiti upitnici, koji su validirani i koji su brzi i jednostavni za popunjavanje (36,37). Jedan od takvih je i Pain Detect Questionnaire (PD-Q) test koji ispituje brojne aspekte bola, uključujući njegovu prirodu, obrazac nastanka, težinu, širenje i anatomsku lokalizaciju i koji je s obzirom na izuzetnu osetljivost i preciznost našao široku primenu i u našoj sredini. On omogućava da se prisustvo neuropatske komponente bola u nekom oboljenju odredi kao "malo verovatno", "moguće" ili "verovatno". Ukupan zbir poena u ovom upitniku se kreće 0 do 38, pri čemu zbir manji od 13 isključuje postojanje NB, zbir od 13-18 ukazuje na mogući NB, a vrednosti veće od 18 jasno potvrđuju njegovo prisustvo (36). Pored ovog upitnika postoje i brojni drugi validirani upitnici kojima se potvrjuje prisustvo neuropoatsk komponente bola, kao što su Douler Neuropathique en 4 questions (DN4), ID Pain, LENS skala i dr. DN4 popunjava lekar i sastoji se iz 4 pitanja i 2 kožna testa osetljivosti. Pitanja se odnose na karakteristike bolnog doživljaja i udružene simptome a testovi na ograničenost bolnog osećaja na zonu hipestezije ili hiperalgezije i prisustvo alodinije. Brz je i lak za popunjavanje. Drugi test je ID Pain i njega popunjava pacijent, tako da ne zahteva vreme lekara. Takodje se brzo popunjava, jednostavan je i osetljiv. U prvom delu pacijent treba da šrafira zone u kojima oseća bol, a u drugom da odgovori na 6 pitanja sa da ili ne, a koja se odnose na prisustvo senzacija bockanja, žarenja, utrnulosti, strujnih udara, osećaja bola na nebolne stimuluse i ograničenost bolnog doživljaja na regiju zglobova. Treći test je LENS skala koju popunjava lekar i koji se sastoji iz pet pitanja u vezi sa bolom i dva kožna testa osetljivosti. Ukupni zbir veći od 12 ukazuje na prisustvo neuropatskog bola.

Pored ovih testova, kojima se potvrdjuje prisustvo neuropatske komponente bola, u okviru evaluacije pacijenata sa NB neophodna je i kvantitativna procena intenziteta bola. U te svrhe se u svakodnevnom radu najviše koristi numerička vizuelna analogna skala bola. Pomoću ove skale bol se kvantifikuje ocenama od 0 do 10, pri čemu vrednost 0 označava potpuno odsustvo bola, a ocena 10 postojanje najjačeg mogućeg bola koga osoba može da zamisli. Merenje intenziteta bola pre i posle primenjene terapije je značajno, jer je na ovaj način moguće proceniti efikasnost primenjenog lečenja. Prihvaćeno je da redukcija bola za 2 poena ukazuje na povoljan terapijski učinak i najčešće korelira sa kliničkim oporavkom obolelih (38).

Za potvrdu neuropatske komponente bola od značaja je i detaljan klinički neurološki pregled kojim se registruje postojanje pozitivnih i/ili negativnih senzitivnih simptoma i znakova. Dopunske dijagnostičke metode, kao što su elektromioneurografija (EMNG), kvantitativno senzorno testiranje (QST) i somatosenzorni evocirani potencijali (SEP), koriste se za definitivnu potvrdu oštećenja somatosenzornog sistema, a samim tim i prisustva NB (37).

Pre započinjanja terapije NB neophodno je utvrditi i eventualno postojanje udruženih komorbiditetnih stanja, jer se pojedina od njih, kao na primer depresija, anksioznost ili insomnija mogu efikasno lečiti uporedo sa lečenjem NB primenom čak jednog pažljivo odabranog medikamenta. Nasuprot ovome, primena terapije za NB može uticati i na pogoršanje

pridruženih bolesti, kao npr. kardioloških ili bubrežnih oboljenja, usled čega je u ovim slučajevima neretko potrebno revidirati izbor i dozu leka koji se koristi u terapiji NB.

Većina lekara koji se danas bave istraživanjem NB smatra da je prvi korak u lečenju NB upoznavanje pacijenta sa prirodom i dijagnozom njegove bolesti, kao i detaljnim terapijskim planom (30). Neophodno je da se na samom startu lečenja postave realna očekivanja u pogledu efikasnosti primenjene terapije i da pacijent sa ovim bude detaljno upoznat. Prilikom izbora leka prve terapijske linije u lečenju NB, posebno se ističe značaj kompleksnog sagledavanja celokupne situacije u svakom pojedinačnom slučaju, tj. razmatranje odnosa između očekivane efikasnosti planirane terapije i njene sigurnosti, kao i podnošljivosti leka u odnosu na stanje pacijenta, njegove godine i prisustvo drugih oboljenja. Prioritet pri izboru leka zavisi i od načina njegove primene, postojanja interakcija sa drugim lekovima, potencijalnih neželjenih dejstava i eventualnog rizika od predoziranja i zloupotrebe. I konačno, još jedan faktor koji nas često opredeljuje za izbor odgovarajuće terapije NB jeste i cena leka (30, 32-35).

Modaliteti lečenja neuropatskog bola

Posmatrano generalno, terapijske strategije u lečenju obolelih sa NB kreću se od neinvazivnih ka invazivnim terapijskim procedurama i podrazumevaju primenu nefarmakološke, farmakološke i interventne terapije (30-35).

Nefarmakološka terapija NB

Od nefarmakološke terapije u svakodnevnom kliničkom radu najčešće se primenjuju različite procedure fizikalne terapije, kao što su transkutana električna stimulacija nerva, primena magnetnog polja i akupunktura. U ovaj vid terapije se ubrajaju i različiti vidovi psihoterapijske podrške, kao što su kognitivna i bihejvioralna terapija, ili relaksaciona i okupaciona terapija (31,35).

Farmakološka terapija NB

Farmakološka terapija NB podrazumeva ***kauzalno lečenje oboljenja*** koje leži u osnovi bolnog stanja, ukoliko je ono poznato, i/ili ***simptomatsku terapiju*** jednim lekom ili kombinacijom medikamenata sa različitim mehanizmom dejstva (30-35).

Simptomatska farmakološka terapija

Simptomatska terapija NB se bazira na primeni lekova iz četiri osnovne grupe, a to su antidepresivi, antikonvulzivi, lokalni analgetici i opioidi (30, 32-34).

Antidepresivni lekovi

Efikasnost antidepresiva u kupiranju hroničnog NB do sada je ispitivana u velikom broju randomiziranih kontrolisanih studija koje su pretežno obuhvatale pacijente sa DN i PHN, i koje su kod ovih pacijenata jasno potvrdile pozitivan terapijski učinak (40,41). Upravo zbog toga se antidepresivi izdvajaju kao lekovi prve terapijske linije u lečenju NB kod obolelih sa DN i PHN (30-35). Ovi lekovi su takođe pokazali i značajnu efikasnost u lečenju centralnog NB nastalog nakon moždanog udara (41).

Najčešće korišćeni lekovi iz ove grupe su ***triciklični antidepresivi*** - amitriptilin, nortriptilin, dezipramin, imipramin, klomipramin i doksepin. Ovi lekovi analgetski efekat ostvaruju mnogobrojnim mehanizmima dejstva, kao što su inhibicija preuzimanja noradrenalina i serotonina u nervne završetke nishodnih inhibitornih puteva za bol, modulacija holinergičke i histaminergičke aktivnosti, blokiranje natrijumovih kanala, stimulisanje endogene antinociceptivne aktivnosti i smanjenje centralne senzitizacije. Dokazano je da triciklični antidepresivi svoj analgetski efekat ostvaruju potpuno nezavisno od antidepresivnog delovanja, što znači da podjednako efikasno utiču na smanjenje bola i kod bolesnika sa depresijom, kao i kod onih bez prisutnog depresivnog ispoljavanja (40, 41).

Najznačajniji predstavnik ove grupe lekova, koji je u našoj sredini i najčešće korišćen za lečenje različitih hroničnih bolnih stanja je amitriptilin. Lečenje amitriptilinom se započinje malim dozama leka, od 10 do 25 mg uveče, uz postepeno titriranje doze na 3-7 dana, do maksimalno efikasne doze koja najčešće iznosi 75-150 mg na dan. Prednost ove terapije je u tome što se ona može davati jednom dnevno, najčešće u večernjoj dozi i što omogućava istovremeno lečenje najčešće prisutnog komorbiditetnog stanja, depresije. Ono što nas takođe, često opredeljuje za izbor amitriptilina u lečenju pacijenata sa NB jeste i njegova dostupnost kada je cena u pitanju. Međutim, pri davanju tricikličnih antidepresiva potrebno je voditi računa o prisustvu eventualnih kontraindikacija za njihovu primenu, a to su pre svega kardiološki poremećaji sa prisustvom blokova u srčanom sprovođenju. Pored toga, ovi lekovi imaju i značajan broj neželjenih dejstava, od kojih su najznačajniji antiholinergični efekti u smislu sedacije, konfuzije, čestih padova, poremećaja akomodacije, retencije urina, opstipacije, ortostatske hipotenzije i slično. Od izuzetnog je značaja naglasiti i postojanje povećanog rizika od iznenadne srčane smrti pri davanju većih doza amitriptilina, iznad 100 mg, i to posebno u starijoj populaciji, naročito kod obolelih sa prisutnim blokovima u srčanom sprovođenju (43).

Za lečenje perifernog NB koriste se i antidepresivi novije generacije, selektivni inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina, čiji su predstavnici venlafaxin i duloxetin. Ovi lekovi svoj efekat ostvaruju inhibicijom preuzimanja serotonina i noradrenalina u nishodne inhibitorne puteve za bol i pokazano je da pored antidepresivnog imaju i jasan analgetski efekat. I pored toga što je efikasnost ovih lekova u terapiji hroničnog bola nešto manja u poređenju sa tricikličnim antidepresivima, njihova prednost je u tome što imaju znatno manje neželjenih dejstava, zbog čega se mogu bezbedno primenjivati čak i kod starijih bolesnika sa prisutnim kardiovaskularnim faktorima rizika (44-47).

U do sada sprovedenim randomiziranim kontrolisanim studijama u lečenju pacijenata sa bolnom DN venlafaksin je pokazao značajniju efikasnost od placeba. Terapija se započinje dozom 37,5-75 mg dnevno uz postepeno titriranje do terapijski efikasne doze koja iznosi 150-225 mg na dan, pri čemu je maksimalna doza leka koja se preporučuje 375 mg dnevno. Najčešći neželjeni efekti pri primeni venlafaksina su arterijska hipertenzija, hiponatremija, uznemirenost, a nešto ređe i poremećaji gastrointestinalnog trakta (44).

U sličnim randomiziranim, klinički kontrolisanim studijama u lečenju NB kod pacijenata sa bolnom DN dokazana je i efikasnost duloksetina. Preporučene doze duloksetina su 60-120 mg na dan i za razliku od venlafaksina, primena ovog leka je potpuno bezbedna kod bolesnika sa udruženim kardiovaskularnim oboljenjima. Najčešća uočena neželjena dejstva pri primeni duloksetina su mučnina, povraćanje, a nešto ređe i porast jetrinih enzima, pospanost i nesvestica. Imajući u vidu i njihov jasan antidepresivni efekat, dokazano je da venlafaksin i duloksetin u značajnoj meri utiču i na popravljanje raspoloženja, depresiju, nesanicu, kao i na poboljšanje kvaliteta života obolelih (45,46,47).

Antikonvulzivni lekovi

Iz grupe antikonvulziva, lekovi koji su u do sada sprovedenim randomiziranim kontrolisanim studijama pokazali značajnu efikasnost u otklanjanju simptoma NB su ligandi alfa-2-delta subjedinice voltažno zavisnih kalcijumovih kanala (48-55). Oni svoj mehanizam dejstva ostvaruju vezivanjem za alfa-2-delta subjedinicu voltažno zavisnih kalcijumovih kanala, dovodeći nakon depolarizacije do smanjenja influksa kalcijuma u presinaptički nervni završetak. Kao posledica ovoga nastaje smanjeno oslobađanje ekscitatornih neurotransmitera (glutamata, noradrenalina, supstance P) sa smanjenjem postsinaptičke ekscitabilnosti. Oni takođe, utiču i na smanjenje centralne senzitizacije i na taj način ostvaruju analgetski, antikonvulzivni i anksiolitički efekat (49, 50).

Predstavnici ove grupe lekova su gabapentin i pregabalin. Brojne randomizirane klinički kontrolisane studije su potvrdile njihovu značajnu efikasnost u kupiranju hroničnog NB, zbog čega se preporučuju kao lekovi prve linije u terapiji pacijenata sa DN i PHN. Pored toga, pokazano je da su lekovi iz ove grupe veoma efikasni i u lečenju centralnog NB nastalog nakon oštećenja kičmene moždine (56-57).

Terapija gabapentinom se započinje dozom od 300 mg dnevno sa postepenim titriranjem do maksimalno efikasne doze koja iznosi 1200-3600 mg na dan (48,49,51).

Sa druge strane, lečenje pregabalinom se može odmah započeti terapijski efikasnom dozom leka od 150 mg, podeljenom u dve dnevne doze. Pri uvođenju pregabalina nema potrebe za titriranjem doze, što omogućava da se u kratkom vremenskom periodu, već unutar nedelju dana postigne značajan terapijski učinak u većine obolelih (48,50,52-57).

S obzirom da je u pomenutim, do sada sprovedenim studijama pokazano da pregabalin ima dozno zavisan efekat, tj. da se njegova efikasnost u lečenju hroničnog bola upravo proporcionalno povećava sa dozom leka, u slučajevima kada se ne postigne zadovoljavajući terapijski učinak savetuje se povećanje doze leka na 300 mg dnevno u periodu od nedelju dana, a ukoliko i ova doza ne dovede do značajne redukcije bola, ona se u narednih nedelju dana može povisiti do 600 mg dnevno, što je i maksimalna preporučena doza leka (50, 52-57).

Međutim, odsustvo potrebe titiranja doze pri uvođenju terapije nije i jedina prednost pregabalina nad neurontinom u terapiji NB. Značajna prednost pregabalina je i veoma povoljna farmakokinetika koja se ogleda u brzom dostizanju potrebnog nivoa leka u plazmi, dobrom podnošenju leka, bioraspoloživosti koja je nezavisna od doze, odsustvu interakcija sa drugim lekovima i odsustvu hepatičnih neželjenih efekata. Jedino danas poznato stanje gde su kod terapije pregabalinom neophodne mere opreza je bubrežna insuficijencija. Potrebno je istaći da je lek moguće dati čak i u ovim slučajevima, uz pridržavanje jasnih preporuka o korekciji njegove doze u odnosu na stepen bubrežne insuficijencije (53).

Pregabalin se pokazao kao efikasan i u lečenju pacijenata sa veoma refraktarnim NB, koji nije reagovao na terapiju gabapentinom, tricikličnim antidepresivima, kao i ostalim lekovima druge ili treće terapijske linije. Potvrđeno je da je kod ovih pacijenata pozitivan terapijski efekat pregabalina bio dugotrajan i da se održavao u periodu dužem od 2 godine (46, 50).

Pored ovoga pregabalin je, kao i gabapentin, pokazao značajan stepen efikasnosti i u lečenju udruženih komorbidnih stanja, kao što su anksioznost, depresija i poremećaj spavanja (50, 52-57).

Najčešći neželjeni efekti koji se javljaju u toku terapije gabapentinom i pregabalinom su slični i obuhvataju vrtoglavicu, pospanost, glavobolju, suvoću usta, pojavu perifernih edema i povećanje telesne težine. Oni su obično blagog do umerenog intenziteta i retko dostižu takav stepen da zahtevaju prekid primenjene terapije (48-57).

Na osnovu svega izloženog jasno je da i pored slične efikasnosti i sličnih neželjenih efekata terapije gabapentinom i pregabalinom, pregabalin ipak ima izvesne prednosti na osnovu kojih se po preporukama većine svetskih i evropskih vodiča danas izdvaja kao lek prve terapijske linije u lečenju NB (30-35).

Od drugih antikonvulziva koji su korišćeni u terapiji NB, pokazano je da su karbamazepin i okskarbazepin lekovi koji veoma efikasno utiču na otklanjanje bola kod pacijenata sa trigminalnom neuralgijom, zbog čega se preporučuju kao lekovi prve terapijske linije isključivo u ovoj indikaciji (30, 32-35, 58). Oni svoj analgetski efekat ostvaruju blokiranjem voltažno zavisnih natrijumovih kanala i inhibiranjem generisanja ektopičnih impulsa. Preporučene doze karbamazepina su 200-1200 mg dnevno, a okskarbazepina 600-1800 mg na dan. Međutim, u svakodnevnom radu primena ovih lekova je veoma ograničena postojanjem brojnih neželjenih dejstava, lošom tolerancijom i lošim farmakokinetskim profilom (58).

U lečenju pojedinih pacijenata sa bolnom DN, izvesnu efikasnost su pokazali i drugi lekovi iz grupe antikonvulziva, lamotrigin i valproična kiselina (42,54). Lamotrigin je takođe bio veoma efikasan u otklanjanju simptoma NB kod bolesnika sa neuropatijom u sklopu HIV-a, kao i kod pacijenata sa centralnim NB nastalim nakon moždanog udara (59).

Lokalni anestetici

Lokalni analgetici, lidokin i kapsaicin, se preporučuju kao terapija prvog izbora isključivo u lečenju lokalizovanog NB, najčešće kod pacijenata sa PHN i HIV neuropatijom (30, 32-35, 60-64). Prednost ove terapije je u tome što ona svoj efekat ostvaruje lokalno, direktno na mestu aplikacije na koži. Upravo zbog toga nema značajne resporpcije, niti sistemskih neželjenih efekata, pa se stoga ovi preparati preporučuju u lečenju starije populacije obolelih sa često prisutnim i drugim sistemskim oboljenjima koja ograničavaju primenu ostalih terapijskih modaliteta. Jedini neželjeni efekat koji se može javiti pri primeni lokalnih analgetika je lokalna iritacija kože na mestu aplikacije (60-64).

U lečenju lokalizovanog NB lidokain se koristi u obliku 5% lidokainskih flastera. Za pokrivanje bolnih područja mogu se koristiti do 4 flastera dnevno sa efektom koji se održava u periodu od 18 do 24 h (60, 61).

Kapsacin svoj analgetski efekat ostvaruje delovanjem na vaniloidni receptor (VR1) i dostupan je kao krem ili gel sa 0,075% i 8% koncentracije aktivne supstance. Dokazano je da primena flastera sa visokom koncentracijom aktivne supstance (8%) redukuje NB za oko 40% nakon 60 minuta, a pozitivan terapijski učinak se održava u periodu i do tri meseca (62-64).

Opioidi

I konačno, brojnim studijama je dokazano da su opiodi lekovi koji veoma efikasno utiču ne samo na otklanjanje nociceptivnog bola, već je potvrđena i njihova značajna efikasnost u lečenju pacijenata sa akutnim NB, kao i u slučajevima epizodičnih egzarcerbacija jakog hroničnog NB. Oni svoju primenu takođe nalaze i kao dodatna terapija tokom titriranja doze nekog drugog leka prvog izbora, usled čega se u lečenju NB preporučuju kao lekovi druge terapijske linije. Ovi lekovi svoj analgetski efekat ostvaruju potenciranjem endogenog antinociceptivnog tonusa aktivacijom opioidnih receptora u nishodnim inhibitornim putevima za bol (30-35, 65).

U terapiji se najčešće koriste morfin, metadon, oksikodon, levorfanol, tramadol, transdermalni fentanil i drugo. Njihova prednost u lečenju NB je u tome što veoma brzo i efikasno utiču na otklanjanje akutnog NB. Međutim, zbog velikog potencijala za izazivanjem brojnih neželjenih efekata, koji su češći nego pri davanju tricikličnih antidepresiva i antikonvulziva, primena ovih lekova je u svakodnevnom kliničkom radu dosta ograničena. Neželjena dejstva koja se najčešće javljaju pri primeni opioida su opstipacija, mučnina, pospanost, centralna respiratorna depresija, hipogonadizam, opioidima indukovana hiperalgezija, pojava tolerancije, psihičke ili fizičke zavisnosti i drugo. Ono što je posebno potrebno naglasiti jeste i mogućnost njihove zloupotrebe koja se sreće čak kod oko 5-50% pacijenata lečenih ovim medikamentima (65, 66).

EFNS vodiči za terapiju perifernog i centralnog NB

U odnosu na poznatu efikasnost i bezbednost svih do sada pomenutih vidova lečenja NB, u skladu sa medicinom zasnovanom na dokazima, a prema rezultatima pomenutih multicentričnih, randomiziranih, kontrolisanih kliničkih studija radna grupa EFNS-a je dala preporuke za lečenje, kako perifernog, tako i centralnog NB. Navedenim preporuka-

Tabela 60. 1. Terapijske preporuke za lečenje perifernog NB

EFNS vodič za terapiju perifernog neuropatskog bola	
Terapija prvog reda	Pregabalin, Gabapentin, Amitriptilin, Duloksetin, Venlafaksin, Lidokainski flasteri
Terapija drugog ili trećeg reda	Oksikodon, Tramadol, Kapsaicin, Lamotrigin
Terapija sa slabim/ neusaglašenim dokazima	Meksiletin, Karbamazepin, Oksakrbazepin, Dekstrometorfan, Topiramat, Valproati

ma je danas u potpunosti definisan terapijski pristup pacijentima sa NB različite etiologije (30-35, 54,67). Pregled terapijskih smernica vodiča EFNS-a za lečenje pacijenata sa perifernim i centralnim NB prikazan je u tabelama 60.1 i 60.2.

Preporučena terapija prvog izbora u lečenju perifernog NB su lekovi iz grupe antikonvulziva, (gabapentin i pregabalin), triciklični antidepresivi i selektivni inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (duloksetin i venlafaksin). Terapija prve linije u lečenju centralnog NB su pregabalin, gabapentin i amitriptilin (34,49,50,56,57).

Međutim, ono što je takođe, potrebno naglasiti jeste da danas postoji jasno definisana strategija za praćenje efikasnosti primenjene terapije kod svih pacijenata sa hroničnim NB.

Ona podrazumeva česte kontrole i praćenje bolesnika nakon započinjanja terapije, sa sagledavanjem njegovog celokupnog kliničkog stanja i objektivnom procenom intenziteta bola.

Preporuke kažu da ukoliko se nakon uvođenja inicijalne terapije postigne zadovoljavajuće umanjenje bola, sa intenzitetom manjim od 3 na skali bola, uz podnošljive neželjene efekte, savetuje se nastavak započete terapije. U situacijama kada se posle uvođenja inicijalne terapije u adekvatnoj dozi postigne parcijalna kontrola bola, sa intenzitetom većim od 4 na skali bola, preporučuje se dodavanje još jednog leka iz grupe lekova prvog terapijskog izbora. Nasuprot ovome, u slučajevima kada je kontrola bola neadekvatna, sa intenzitetom koji je redukovan za manje od 30% i pored dovoljno dugog perioda lečenja optimalnom dozom inicijalno započetog leka, savetuje se obustava datog leka i prelazak na alternativni lek prvog terapijskog izbora (30-35).

Potrebno je istaći da se u svakodnevnoj kliničkoj praksi često srećemo sa situacijom da hronični NB nije moguće kupirati primenom samo jednog leka, već je racionalna politerapija često potrebna. Ona podrazumeva kombinovanje lekova sa različitim, centralnim i perifernim mehanizmom delovanja. Pokazano je takođe, da je kombinovana farmakoterapija čest i povoljan izbor u procesu titriranja doze određenog leka prvog terapijskog izbora (30, 32-35).

Iako je do sada sproveden mali broj studija u kojima je poređena efikasnost politerapije u odnosu na monoterapiju u lečenju NB, ipak je zapaženo da je u lečenju pacijenata sa bolnom DN i PHN kombinovana terapija imala veću efikasnost od monoterapije, jer je doprinela značajnijoj redukciji bola i poboljšanju njihovog kvaliteta života (54). Najveću efikasnost je pokazala kombinacija antikonvulziva iz grupe liganada voltažno zavisnih kacijumovih kanala, pregabalina i gabapentina, sa opioidima ili lokalnim analgeticima, kao i antidepresiva sa opioidima ili lokalnim analgeticima. Međutim, pri svakoj kombinaciji lekova potrebno je imati u vidu ne samo efikasnost lekova koji se uključuju, već i njihovu bezbednost i toleranciju. Takođe, pri primeni kombinovane terapije potrebno je voditi računa i o pojavi mogućih aditivnih neželjenih dejstava, postojanju interakcija između lekova, kao i smanjenju komplijanse kod pacijenata koji uzimaju politerapiju (30, 32-35).

I konačno, u situacijama kada monoterapija lekovima prvog izbora ili njihovom kombinacijom ne dovede do zadovoljavajućeg umanjenja bola preporučuje se uvođenje lekova drugog ili trećeg izbora, kao i razmatranje multidisciplinarnog pristupa lečenju NB sa ciljem da se pacijentima pomogne, da im se smanji ili otkloni bol i da im se poboljša kvalitet života (30-35). Komplementarne nefarmakološke metode koje se primenjuju su fizikalna terapija sa transkutanom električnom stimulacijom nerva, primena magnetnog polja, akupunktura, kao i kognitivno bihevioralna terapija, relaksaciona i okupciona terapija. Ipak, efikasnost neinvazivnih nefarmakoloških terapija nije ispitivana u studijama visokog kvaliteta sa NB pa njihova uloga u lečenju za sada nije dovoljno jasna.

Tabela 60.2. Terapijske preporuke za lečenje centralnog NB

EFNS vodič za terapiju centralnog neuropatskog bola	
Terapija prvog reda	Pregabalin, Gabapentin, Amitriptilin
Terapija drugog ili trećeg reda	Kanabinoidi, Lamotrigin, Tramadol
Terapija sa slabim/neusaglašenim dokazima	Meksiletin, Opioidi, Valproati

Pored toga, u slučajevima postojanja refraktarnog NB koji nije povoljno odreagovao na primenu farmakološke terapije, može se pokušati sa primenom različitih vidova interventne terapije, kao što su simpatička blokada nerva, neurolitičke procedure, stimulatorne tehnike i ugradnja medicinskih pumpi, koje su u nekih pacijenata dovele do značajnog poboljšanja stanja (68). Aktuelni stav Internacionalne asocijacije za izučavanje bola-specijalne interesne grupe za neuroptski bol NeuPSIG je da se ne može dati ni jedna snažna preporuka, ali su date slabe preporuke bazirane na konzistentnosti dokaza o efikasnosti i bezbednosti za epiduralne injekcije lokalnih anestetika i kortikosteroida kod pacijenata sa PHN, epiduralne steroidne injekcije za bolnu radikulopatiju kao i stimulaciju kičmene moždine kod "failed back surgery" sindroma i kompleksnog regionalnog bolnog sindroma tip I. Takođe, stav je i da se pacijentima sa PHN ne preporučuje simpatička blokada (69).

Naravno, iz svega gore navedenog je očigledno da je danas problem NB izuzetno aktuelan zbog čega mu se, posebno u nekoliko poslednjih godina, posvećuje izuzetna pažnja. Međutim, i pored toga što je na polju njegovog prepoznavanja, dijagnostike i terapije u ovom periodu postignut izutetan napredak, željeni ciljevi su još uvek daleko i u tom kontekstu su neophodne sa jedne strane dodatne multicentrične, randomizirane, duplo slepe, kontrolisane kliničke studije planirane od strane eksperata za NB, a sa druge strane širenje postojećih znanja o ovoj vrsti bola i striktno pridržavanje postojećih smernica za njegovo lečenje datih od strane EFNS.

LITERATURA

1. Jacobsen L, Mariano A. General consideration of chronic pain. In Loeser JD, Chapman SR, editors. Bonica'smanagement of pain; 2001, 3rd ed. Baltimore: Lippincott, Wiliams&Wilkins.
2. Velluci R. Heterogenity of Chronic Pain. Clin Drug Investig 2012:32 (suppl 1):3-10
3. International Association for the Study of Pain. IASP Pain Terminology 2011: Availablefrom:http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Pain_Defi… …isplay.cfm&ContentID=1728
4. Fornasari D. Pain Mechanisms in Patients with Chronic Pain. Clin J Drug Investig 2012; 32(suppl l): 45-52
5. Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain - a clinical perspective. Nat Clin Pract Neurol 2006; 2:95-106.
6. Haanpaa M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennet M, Bouhassira D, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assesment. Pain 2011;152:14-27.
7. Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. Pain 2008;136:380-387.
8. Dib-Hajj SD, Cummins TR, Black JA, Waxman SG. From genes to pain: Na v 1.7 and human pain disorders. Trends Neurosci. 2007; 30(11), 555–563.
9. Drenth JP, Waxman SG. Mutations in sodium-channel gene SCN9A cause a spectrum of human genetic pain disorders. 2007; J. Clin. Invest. 117(12), 3603–3609.
10. Kim DS, Choi JO, Rim HD, Cho HJ. Downregulation of voltage-gated potassium channel alpha gene expression in dorsal root ganglia following chronic constriction injury of the rat sciatic nerve. Brain Res. Mol. Brain Res. 2002; 105(1–2), 146–152.
11. Yang EK, Takimoto K, Hayashi Y, de Groat WC, Yoshimura N. Altered expression of potassium channel subunit mRNA and α-dendrotoxin sensitivity of potassium currents in rat dorsal root ganglion neurons after axotomy. Neuroscience. 2004; 123(4),867–74.
12. Dost R, Rostock A, Rundfeldt C. The anti-hyperalgesic activity of retigabine is mediated by KCNQ potassium channel activation. Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 2004; 369(4), 382–90.
13. Schäfers M, Sommer C, Geis C, Hagenacker T, Vandenabeele P, Sorkin LS. Selective stimulation of either tumor necrosis factor receptor differentially induces pain behavior in vivo and ectopic activity in sensory neurons in vitro. 2008; Neuroscience 157(2), 414–423.
14. Kleinschnitz C, Brinkhoff J, Sommer C, Stoll G. Contralateral cytokine gene induction after peripheral nerve lesions: dependence on the mode of injury and NMDA receptor signaling. Brain Res. Mol. Brain Res. 2005;136(1–2), 23–28.
15. Uçeyler N, Sommer C. Status of immune mediators in painful neuropathies. Curr. Pain Headache Rep. 2008;12(3),159–164.
16. Staaf S, Oerther S, Lucas G, Mattsson JP, Ernfors P. Differential regulation of TRP channels in a rat model of neuropathic pain. Pain, 2009;144(1–2), 187–199.
17. Hudson LJ, Bevan S, Wotherspoon G, Gentry C, Fox A, Winter J. VR1 protein expression increases in undamaged DRG neurons after partial nerve injury. Eur. J. Neurosci. 2001;13(11), 2105–2114.
18. Lu SG, Zhang XL, Luo ZD, Gold MS. Persistent inflammation alters the density and distribution of voltage-activated calcium channels in subpopulations of rat cutaneous DRG neurons. Pain. 2010;151(3), 633–643.
19. Hudmon A, Choi JS, Tyrrell L et al. Phosphorylation of Sodium channel Nav1.8 by p38 mitogen-activated protein kinase increases current density in dorsal root ganglion neurons. J. Neurosci. 2008; 28(12), 3190–3201.
20. Stamboulian S, Choi J-S, Ahn HS et al. ERK1/2 mitogen-activated protein kinase phosphorylates sodium channel Na(v)1.7 and alters its gating properties. J. Neurosci. 2010;30(5), 1637–1647.
21. Herdegen T, Leah JD. Inducible and constitutive transcription factors in the mammalian nervous system: control of gene expression by Jun, Fos and Krox, and CREB/ATF proteins. Brain Res. Brain Res. Rev. 1998; 28(3), 370–490.
22. Treede RD, Meyer RA, Raja SN, Campbell JN. Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. Prog. Neurobiol. 1992; 38(4), 397–421.
23. Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? Trends Neurosci. 2003;26(12), 696–705.
24. Jensen TS, Baron R. Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. Pain, 2003; 102(1–2), 1–8.
25. Mika J. Modulation of microglia can attenuate neuropathic pain symptoms and enhance morphine effectiveness. Pharmacol. Rep. 2008; 60(3), 297–307.
26. Watkins LR, Hutchinson MR, Rice KC, Maier SF. The 'toll' of opioid-induced glial activation: improving the clinical efficacy of opioids by targeting glia. Trends Pharmacol. Sci. 2009; 30(11), 581–591.
27. Milligan ED, Zapata V, Chacur M et al. Evidence that exogenous and endogenous fractalkine can induce spinal nociceptive facilitation in rats. Eur. J. Neurosci. 2004; 20(9), 2294–2302.
28. Torrance N, Smith BH, Bennet MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. J Pain 2006;7:281-289.
29. O'Smith BH, Torrence N, Bennet MI, Lee AJ. Health and quality of life associated with chronic pain of predominantly neuropathic origin in the community. Clin J Pain 2007;23:143-149.
30. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB,

Jensen TS, et al. Pharmacologic menagment of neuropathic pain: evidence based recommendations. Pain 2007;132:237-251.

31. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. Pain 2005;118:289-305.
32. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, et al. EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological tretment of neuropathic pain. Eur J Neurol 2006;13:1153-1169.
33. Cruccu G, Anand P, Attal N, Garcia-Larrea L, Haanpaa M, Jorum E, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assesment. Eur J Neurol 2004;11:153-162.
34. Attal N,Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological tretment of neuropathic pain. Eur J Neurol 2010;17:1113-1123.
35. Leon-Casasola O. New developments in the treatment algorithm for peripheral neuropathic pain. Pain Medicine 2011;12:100-108.
36. Jensen MP, Friedman M, Bonyo D, Richards P. The validity of the neuropathic pain scale for assesing diabetic neuropathic pain in a clinical trial. Clin J Pain 2006;22:97-103.
37. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 2008;70:1630-1635.
38. Farrar JT, Young JP, Lamoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. Pain 2001;94:149-158.
39. Jensen MP, Chodroff MJ, Dworkin RH. The impact of neuropathic pain on health-related quality of life: review and implications. Neurology 2007;68:1178-1182.
40. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. Basic Clin Pharmacol Ther 2005;96:399-409.
41. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev 2007;4:CD005454.
42. Jose VM, Bhansali A, Hota D, Pandhi P. Randomised double-blind study comparing the efficacy and safety of lamotrigine and amitriptiline in painful diabetic neuropathy. Diabet Med 2007;24:377-383.
43. Degner D, Grohmann R, Kropp S, Ruther E, Bender S, Engel RR, et al. Severe adverse drug reactions of antidepressants: results of the German multicenter drug surveillance program AMSP. Pharmacopsychiatry 2004;37(suppl1):S39-S45.
44. Kadiroglu AK, Sit D, Kayabasi H, Tuzcu AK, Tasdemir N, Yilmaz ME. The effect of venlafaxine HCL on painful peripheral diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Complications 2008;22:241-245.
45. Golstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Lyengar S. Duloxetine versus placebo in patients with painful diabetic neuropathy. Pain 116:109-118.
46. Quilici S, Chancellor J, Lothgren M, Simon D, Said G, Le TK, et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. Neurology 2009;9:6.
47. Gahimer J, Wernicke J, Yalcin I, Ossanna MJ, Wulster-Radcliffe M, Viktrup L. A retrospective pooled analysis of duloxetine safety in 23983 subjects. Curr Med Res Opin 2007;23:175-184.
48. Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. Cochrane Database Syst Rev 2005c;20:CD001133.
49. Wiffen P, McQuay H, Rees J, Moore RA. Gabapentin for acute and chronic pain. Cochrane Database Syst Rev 2009;20:CD005452.
50. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults 2009;3:CD007076.
51. Rice ACR, Maton S. Postherpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Pain 2001;94:215-224.
52. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-doseregiments. Pain 2005;115:254-263.
53. Arezzo JC, Rosenstock J, La Moreaux L, Pauer L. Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo-controlled trial. Neurology 2008;8:33.
54. Bril V, England J, Franklin GM, et al. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic medicine and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Neurology 2011;76:1-8.
55. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP, Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. Neurology 2003;60:1274-1283.
56. Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, Griesing T, Chambers R, Murphy TK. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. Neurology 2006;67:1792-1800.
57. Vranken JH, Dijkgraag MG, Kruis MR, van der Vegt MH, Hollmann MW, Heesen M. Pregabalin in patients with central neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of flexible-dose regimen. Pain 2008;136:150-157.
58. Wiffen P, McQuay H, Moore R. Carbamazepine for acute and chronic pain. Cochrane Database Syst Rev 2005b;20:CD005451.
59. Wiffen PJ, Rees J. Lamotrigine for acute and chronic pain. Cochrane Database Syst Rev 2007;2:CD006044.
60. Khaliq W, Alam S, Puri N. Topical lidocaine for the treatment of postherpetic neuralgia.Cochrane Database Syst Rev 2007;18:CD004846.
61. Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Stergelwald I, Serpell M. 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open label, non-inferiority two-stage RCT study. Curr Med Res Opin 2009;27:1663-1676.
62. Noto C, Pappagallo M, Szallasi A. NGX-4010, a high-concentration capsaicin dermal patch for lasting relief of peripheral neuropathic pain. Curr Opin Investig Drugs 2009;10:702-710.
63. Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, Cutler BJ, Man JrB, Rauck R, et al. NGX-4010 a high contrentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. Lancet Neurology 2009;7:1106-1102.
64. Simpson DM, Brown S, Tobias J, NGX-4010 C107 Study Group. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. Neurology 2008;70:2305-2313.
65. Raja SN, Haythornwaite JA, Pappagallo M, Clark MR, Travison TG, Sabeen S, et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia. Neurology 2002;59:1015-1021.
66. Hollingshead J, Duhmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. 2006;3:CD003726.
67. Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burcheil K, et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. Eur J Neurol 2008;15:1013-1028.
68. Mailis A, Taenzer P. Evidence-based guideline for neuropathic pain interventional treatments: spinal cord stimulation, intravenous infusions, epideural injections and nerve blocks. Pain Res Manag 2012;17(3):150-158.
69. Dworkin RH, O'Connor AB, Kent J, Mackey SC, Raja SN, Stacey BR, Levy RM, Backonja M, Baron R, Harke H, Loeser JD, Treede RD, Turk DC, Wells CD; International Association for the Study of Pain Neuropathic Pain Special Interest Group. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. Pain. 2013 Nov;154(11):2249-61.

61. POGLAVLJE

NEUROPATSKA KOMPONENTA BOLA U HRONIČNOM LUMBALNOM BOLNOM SINDROMU

Dragana Lavrnić, Ivana Basta

-Lumbalni bolni sindrom (LBS) označava bol u donjem delu leđa, sa ili bez propagacije u jednu ili obe noge
-Prema trajanju lumbalni bol može biti akutan, kada se razvija u toku nekoliko dana li nedelja, najduže do mesec dana, ili hroničan, kada traje duže od 3 meseca, najčešće je progresivnog toka i tada njegov uzrok često nije lako utvrditi.
-Hronični lumbalni bol (HLBS) je primer mešovitog bolnog sindroma, koji se sastoji od nociceptivne komponente i neuropatske komponente bola (prisutna kod 20-55% svih pacijenata sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom).
-Sličnu kliničku prezentaciju može dati i tzv "pseudoradikularni bol", koji ne vodi poreklo od afekcije nervnog korena, već je uzrokovan oštećenjem mišićno-koštanog sistema, fasetnih ili sakroilijačnih zglobova, osteohondrozom, trohanteričnim burzitisom, lokalnim ili sistemskim zapaljenjem ili čak moždanim udarom.
-Osnovna klinička razlika izmedju ova dva bola je ta što radikularni bol ima tipičnu dermatomsku prezentaciju i po pravilu se širi i u regiju ispod kolena, dok pseudoradikularni bol ne prati striktno dermatomsku distribuciju i obično je lokalizovan u ledjima, kuku, butini i regiji kolena.

Najvažniji simptomi i znaci

-Osnovni simptom koji ukazuje na neuropatsku komponentu bola u HLBS je bol koji se širi niz jednu ili obe noge i koji je u narodu široko poznat kao "išijas". On može biti spontan, provociran delovanjem različitih bolnih ili nebolnih draži (hiperalgezija i alodinija), ili se javlja u vidu paroksizama tipa probada, električnog udara, žarenja, paljenja, osećaja promrzline, mravinjanja, bockanja ili utrnulosti, i jasno je ograničen na distribuciju dermatoma koji odgovara zahvaćenom radiksu.

Rana dijagnoza

-Anamneza mora biti detaljna i pažljivo uzeta, sa posebnim osvrtom na tip bola i njegove karakteristike (mravinjanje, žarenje, paljenje, trnjenje, bockanje, osećaj promrzlina, električnih udara i sl), dermatomsku distribuciju, vreme javljanja, širenje, faktore koji ga ublažavaju ili pojačavaju, intenzitet i dr.
-Tipično za "išijas" je da je bol jači u nozi nego u leđima i da ga pojačava Valsalva manevar (kijanje, kašalj, napreznje).
-U neurološkom pregledu su od posebnog značaja testovi na istezanje (Lazarević, test istezanja u pronaciji), kao i različiti manevri (Valsalva, Patrik, Wadel i dr).
-Lazarevićev test se smatra specifično pozitivnim ukoliko se bol potencira u opsegu od 30-70 stepeni elevirane noge od postelje.
- Za detekciju neuropatske komponente bola u HLBS mogu biti od pomoći i testovi za detekciju neuropatske komponente bola kao što su LANSS (Leeds Assesment of Neuropathic Symptoms and Signs skale), PD-Q (Pain-DETECT Questionnare), DN4 (Douler Neuropathique en 4 questions), NPQ (Neuropathic Pain Questionnare), ID Pain i drugi.
- Dijagnoza se samo potvrđuje elekrtomioneurografskim i CT ili NMR pregledom.

Terapija

-Savremeni terapijski vodiči za lečenje neuropatskog bola u sklopu HLBS preporučuju multimodalni terapijski pristup, koji obuhvata farmakoterapiju kao simptomatski tretman za ublažavanje bola, kombinovano sa nefarmakološkim procedurama, kao što su fizikalna i psihosocijalna/bihejvioralna terapija.
-Terapijski izbor treba da bude određen individualno, na osnovu prirode i težine bola, prisustva komorbiditeta (kao što su depresivnost ili poremećaj spavanja), prisustva potencijalnih neželjenih efekata ili interakcije sa drugim lekovima koje pacijent uzima, rizika od adikcije i cene terapije.
-Značajno mesto u lečenju neuropatske komponente bola u HLBS imaju lekovi iz grupe antidepresiva, posebno tricikličnih (amitriptylin) ili inhibitora preuzimanja serotonina i noradrenalina (duloxetin, venlafaxin). Ovi lekovi se smatraju posebno pogodnim za pacijente sa HLBS i komorbiditetom u vidu anksioznosti, depresivnosti ili poremećaja spavanja.
- Lekovi iz grupe antikonvulziva, čiji su predstavnici Neurontin i Pregabalin, se takodje ubrajaju u terapiju prvog izbora u lečenju neuropatske komponente bola u sklopu HLBS. Oni inhibiraju centralnu senzitizaciju kao jedan od osnovnih mehanizama neuropatskog bola, deluju analgetski, antikonvulzivno i anksiolitički.
- Lekovi iz grupe opioida ne treba da budu razmatrani kao početna opcija za lečenje HLBS.

Definicija i epidemiološki aspekti

Lumbalni bolni sindrom (LBS) označava bol u donjem delu ledja sa, ili bez propagacije u jednu ili obe noge, i u zapadnom svetu on poprima karakter epidemije. Smatra se da tokom života 60-90% ljudi ima najmanje jednu epizodu značajnog bola u ledjima, dok godišnja prevalencija varira izmeu 15% i 45% (1- Kaplan 2013). Svake godine se u svetu registruje preko 8 miliona novih slučajeva lumbalnog bola, tako da se LBS smatra najčešćim uzrokom značajnog oštećenja kvaliteta života u opštoj populaciji. On predstavlja najčešći uzrok izostanka sa posla, a često je udružen sa gubitkom samopouzdanja, povremeno do te mere da pacijenti navode kako osećaju da "su izgubili život". Prema podacima iz Sjedinjenih Američkih država (2- Hart, 1995) lumbalni bol je razlog za oko 15 miliona poseta lekaru tokom samo godinu dana, čime zauzima peto mesto najčešćih uzroka traženja lekarske pomoći (odmah posle hipertenzije, trudnoće, potrebe za opštom proverom zdravstvenog stanja i respiratorne infekcije).

Bol u donjem delu leđa može biti posledica brojnih stanja ili bolesti, kao što su oštećenje same koštane strukture pršljenskog tela, nastavaka ili zglobova, oštećenje intervertebralnog diskusa, ligamenata oko pršljenova i/ili diskusa, lezija kičmene moždine, nervnih korenova i paravetrebralnih mišića, oštećenja unutrašnjih organa u abdomenu i maloj karlici ili pak oštećenja same kože lumbalne regije.

LBS može biti prolaznog karaktera, kada nastane naglo i traje kratko, od nekoliko dana do nekoliko nedelja, i u ovim slučajevima se radi o akutnom LBS. Za raziliku od ovoga hronični LBS je lumbalni bol koji po pravilu traje duže od 3 meseca, obično je progresivnog toka i njegov uzrok često nije lako utvrditi. Hronični LBS je često udružen sa komorbiditetima u vidu depresije, anksioznosti, paničnih poremećaja i problema sa spavanjem. Neretko, pacijenti sa hroničnim bolom u ledjima navode da "su izgubili svoj život" (3- Freynhagen 2009).

On predstavlja poseban izazov za lečenje, kako zbog njegove heterogenosti, koja predstavlja odraz različitih, vrlo kompleksnih patogenetskih mehanizama koji leže u njegovoj osnovi, tako i zbog često prisutnih udruženih komorbiditetnih stanja, i specifičnog odgovora na primenjenu medikamentnu terapiju.

Smatra se da je hronični LBS (HLBS) posebno čest u razvijenim zemljama Zapadnog sveta. Velike epidemiološke studije su pokazale da kod pacijenata sa HLBS, pored nociceptivne komponente bola, u 20-55% slučajeva postoji i jasna neuropatska komponenta (3- Freynhagen 2009). Stoga se danas HLBS smatra tipičnim predstavnikom mešovitog nociceptivno-neuropatskog bolnog sindroma (4- Freynhagen 2006, 5- Hassan 2005, 6-Torrance 2006). Novija epidemiološka istraživanja nalaze da je neuropatska komponenta bola u sklopu lumbalne radikulopatije danas najčešća klinička manifestacija neuropatskog bola uopšte. Studija koja se bavila prevalencijom i troškovima lečenja neuropatske komponente bola u sklopu LBS u Nemačkoj je zabeležila da otprilike 20% pacijenata sa bolom u ledjima ima neuropatsku komponentu bola, a kako je učestalost bola u ledjima u opštoj populaciji prema istom istraživanju oko 30%, neuropatsku komponentu bi imalo oko 6% opšte populacije, što bi samo u Nemačkoj činilo oko 5 miliona ljudi. U istoj studiji je pokazano da prisustvo neuropatske komponente bola značajno povećava troškove lečenja i da ono u LBS prevazilazi za 70% troškove lečenja pacijenata bez neuropatske komponente bola. Prema ovom istraživanju ukupni troškovi lečenja u Nemačkoj za sve pacijente sa LBS iznose oko 65 biliona dolara, a samo za podgrupu pacijenata sa neuropatskim bolom u LBS iznosi 22,6 biliona dolara (7- Schmidt 2009, 8- Wenig 2008).

Medjutim, i pored svih saznanja o učestalosti, patogenetskim mehanizmima i terapijskim mogućnostima, postavljanje dijagnoze neuropatske komponente bola u HLBS još uvek nije jednostavno i predstavlja problem u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Smatra se da je osnov dijagnoze stručno i pedantno uzeta anamneza, uz dobru kliničku procenu lekara sa iskustvom u ovoj oblasti, imajući u vidu da postoje ograničenja u korišćenju većine dijagostičkih testova, a da do sada korišćeni, validirani i dokazano pouzdani upitnici o prisustvu neuropatske komponente bola još uvek predstavljaju predmet debate.

Neuropatski bol

Nasuprot nociceptivnom bolu koji je uzrokovan aktuelnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva i javlja se onda kada su specifični receptori, nociceptori, izloženi škodljivom nadražaju (hemijskoj, toplotnoj ili mehaničkoj draži), neuropatski bol predstavlja posledicu lezije ili bolesti koja zahvata somatosenzorni deo nervnog sistema. I zato, dok nociceptivni bol ima pozitivnu, zaštitnu ulogu, jer izaziva refleks koji osigurava da se oštećenje tkiva svede na minimum, neuropatski bol se karakteriše odvijanjem patofizioloških promena nezavisno od inicijalnog događaja koji je uzrokovao bol i nema zaštitnu ulogu, već uzrokuje patnju i nepovoljno utiče na kvalitet života. On je po pravilu hroničnog toka i veoma slabo reaguje na uobičajenu analgetsku terapiju. Istraživanja pokazuju da neuropatski bol nije rezultat jednog patofiziološkog mehanizma, već da predstavlja krajni produkt oštećenja brojnih perifernih, spinalnih i su-

praspinalnih mehanizama koji učestvuju u procesu produkcije, transmisije i modulacije bola. Osnovni simptomi koji ukazuju na neuropatsku prirodu bola su spontani bol (bolni doživljaj nastao bez ikakvog prethodnog stimulusa), kao i i pojačani bolni osećaj na primenu bolnih ili nebolnih draži (hiperalgezija i alodinija). Pacijenti mogu navoditi i paroksizmalne bolove u vidu probada ili električnog udara, žarenja, paljenja, osećaja promrzlina, hoda po iglicama ili pesku ili osećaja jastučića ispod tabana.

Neuropatski mehanizmi u hroničnom lumbalnom bolnom sindromu

Klasični lumbalni bolni sindrom predstavlja mešovito bolno stanje sa prisutnom i nociceptivnom i neuropatskom komponentom bola, ali ne treba zanemariti da pored senzitivnih simptoma i znakova njega često prate i značajni ispadi motorike i funkcije autonomnog nervnog sistema. Najčešći uzroci koji dovode do HLBS sa neuropatskom komponentom su hernijacija intervertebralnog diska, "failed back-surgery sy" usled stvaranja priraslica na mestu operacije, foraminalna stenoza, spondilolisteza, dijabetes melitus ili osteoporotične frakture pršljenskog tela.

Danas se smatra da je neuropatska komponenta bola u HLBS uzrokovana kombinovanim oštećenjem somatosenzornog sistema, počev od patologije na nivou samih receptora u degenarativno izmenjenom intervertebralnom diskusu (tzv. lokalni neuropatski bol"), preko mehaničke kompresije nervnog korena ("mehanički neuropatski radikularni bol"), do bola posredovanog inflamatornim medijatorima (citokinima i hemokinima) koji potiču iz samog denerativno izmenjenog i.v. diska, a koji se šire se i u region gde nema nikakve mehaničke kompresije ("infamatorni neuropatski radikularni bol").

Lokalni neuropatski bol

Poznato je da se normalni intervertebralni disk sastoji iz nucleus pulposusa i anulus fibrosusa i da je nucleus pulposus avaskularna struktura koja se ishranjuje isključivo difuzijom kroz pokrovne hrskavičave ploče. Nucleus pulposus je i aneuralna stuktura, što znači da on nema ni svoju inervaciju, kao što je nemaju ni unutrašnje lamele kolagensko-vezivnog prstena koji ga okružuje, anulus fibrosusa. Za razliku od ovoga, spoljašnje lamele anulus fibrosusa imaju nervne završetke, koji polaze od rekurentnih meningealnih nerava, ali ni ovi nervni završetci ne sadrže supstanciju P, što znači da ni oni nisu nociceptori. Stoga hernijacija nucleus pulposusa kroz annulus fibrosus ne uzrokuje bol, već ovaj bol ima poreklo iz struktura komprimovanih prolabiranim diskom. Međutim, u bolnom intervertebralnom disku je, za razliku od zdravog, dokazano prisustvo i nerava i krvnih sudova, što se objašnjava činjenicom da u degenerativno izmenjenom disku postoji smanjenje anti-angiogenih i anti-neuralnih faktora. Naime, tokom angiogeneze endotelijalne ćelije krvnih sudova sintetišu nervni faktor rasta (NGF) koji dodatno stimuliše prorastanje nerava u bolni diskus. Istovremeno na ovim nervima je nađena i povišena koncentracija TrkA receptora (visokoafinitetni receptor za NGF). Takodje, u degenerativno izmenjenom intervertebralnom diskusu je dokazana i smanjena koncentracija aggrecana koji u zdravom disku inhibira nervno prorastanje, a ćelije u ovako izmenjenom disku inhibiraju već primarno smanjenu koncentraciju aggrecana i time dodatno stimulišu nervno prorastanje. Na taj način se stvara začarani krug kojim se održava i pojačava početni mehanizam oštećenja (9- Coppes 1997, 10- Gronblad 1994).

Mehanički neuropatski radikularni bol

Radikularni bol nastaje direktnim oštećenjem, tj. kompresijom samog nerva ili njegovih ovojnica. Pored mehaničkog oštećenja motornih i senzitivnih vlakana ovde su zahvaćena i simpatička vlakna čija aktivnost može direktno stimulisati nociceptivna c-vlakana i pojačati doživljaj radikularnog bola.

Inflamatorni neuropatski radikularni bol

Inflamatorni medijatori (citokini poput tumor necrosis factora alfa -TNF**α**), fosfolipaza A, azotni oksid i drugi, koji potiču iz samog degenerativno izmenjenog ili protrudiranog intervertebralnog diska, mogu proći u region gde nema mehaničke kompresije i delovati i na susedne korenove. Na ovaj način se može javiti bol ne samo na nivou degenerativno izmenjenog ili prolabiranog diska, već i na mestu udaljenom od datog nivoa (9- Coppes, 10- Gronblad). Takodje, važno je znati da se TNF**α** oslobađa ne samo iz protrudiranog diska, već i na mestima rupture anulus fibrosusa, iz fasetnih zglobova i sl. Pored toga je pokazano da TNF**α** doprinosi i daljoj degeneraciji diska, što takodje u ovakvoj situaciji dovodi do circulus vitiosusa (11- Murata 2004).

Navedeni mehanizmi neuropatskog bola predstavljaju procese koji leže u osnovi periferne senzitizacije i oni indukuju promene na nivou zadnjih rogova kičmene moždine i ascedentnih senzitivnih puteva, što predstavlja centralnu senzitizaciju koja dodatno pojačava osećaj bolnog doživljaja.

Klinička slika

Tipična klinička prezentacija HLBS sa neuropatskom komponentom je bol koji se širi niz jednu ili obe noge i koji je u narodu široko poznat kao "išijas". Međutim, mnogo manje je poznato da ovaj bol

može biti imitiran i bolom koji ne vodi poreklo od afekcije nervnog korena, već je uzrokovan oštećenjem mišićno-koštanog sistema, oboljenjem fasetnih ili sakroilijačnih zglobova, osteohondrozom, trohanteričnim burzitisom, lokalnim ili sistemskim zapaljenjem ili moždanim udarom. Ovaj bol se definiše kao pseudoradikularni i osnovna klinička razlika izmedju ova dva bola je ta što se radikularni širi u distribuciji odgovarajućeg dermatoma, tipično i u regiju ispod kolena, dok pseudoradikularni bol ne prati striktno dermatomsku distribuciju i obično je lokalizovan u ledjima, kuku, butini i u predelu kolena.

Dijagnostika neuropatske komponente bola u HLBS

Anamneza i pregled

I pored toga što značaj anamneze i neurološkog pregleda pacijenta sa neuropatskom komponentom bola u HLBS nije naučno dokazan, oni definitivno predstavljaju osnov njegove dijagnoze (12- Vroomn 2002). Anamneza mora biti detaljna i pažljivo uzeta, sa posebnim osvrtom na tip bola i njegove karakteristike (mravinjanje, žarenje, paljenje, trnjenje, bockanje, osećaj promrzlina, električnih udara i sl), dermatomsku distribuciju, vreme javljanja, širenje, faktore koji ga ublažavaju ili pojačavaju, intenzitet i dr. Tipično za "išijas" je da je bol jači u nozi nego u leđima i da ga pojačava Valsalva manevar (kijanje, kašalj, naprezanje).

Pregled bolesnika sa HLBS počinje od posmatranja opšteg aspekta pacijenta, njegovog stava i kretanja. Posebnu pažnju je svakako potrebno usmeriti na somatski pregled kojim treba tražiti prisustvo eventualnih psorijatičnih promena na koži, promena po tipu eritema nodosum koje bi ukazivale na prisustvo sistemske bolesti ili karcinoma, promena "cafe-au-lait spots" u sklopu neurofibromatoze, kožnih vezikula u sklopu herpes zostera, tragova uboda igle kod narkomana, limfadenopatije, hipertrihoze u lumbalnom regionu kod spina bifide i dr. Medjutim, svakako je najvažniji neurološki pregled koji obuhvata ispitivanje trofike, mišićnih i kožnih refleksa, snage pojedinih mišićnih grupa, palpaciju i izvodjenje specifičnih testova (Lazarević, Valsalva, Patrik, Wadel, test istezanja u pronaciji, meningealne znake i dr). Lazarevićev test se smatra specifično pozitivnim ukoliko se bol potencira u opsegu od 30-70 stepeni elevirane noge od postelje. Nisko senzitivan, ali visoko specifičan je i kontralateralni Lazarević koji označava pojačanje bola pri istezanju asimptomatske noge. Test istezanja u pronaciji se odnosi na elevaciju bolne noge dok pacijent leži potrbuške i on je indikativan za visoku L2 i L3 radikulopatiju. U okviru neurološkog pregleda je takodje značajno i detaljno ispitivanje senzibiliteta koje obuhvata fini dodir vatom ili monofilamentom, ispitivanje senzibiliteta za bol, toplo-hladno, vibracijskog i dubokog položajnog senzibiliteta, posebno u distribuciji zone maksimalnog bola, uz poređenje sa identičnom kontralateralnom zonom.

Kod svakog pacijenta je na samom početku obavezno isključiti tzv "red flag" uzroke, koji predstavljaju životno ugrožavajuća stanja i stoga zahtevaju brzu evaluaciju. Simptomi i znaci koji ukazuju na ovakva stanja su temperatura, bol u stanju mirovanja, bol posle budjenja koji ne popušta tokom vremena, distalna utrnulost ili slabost, oštećena kontrola sfinktera i sedalna anestezija. Takođe je potrebno prepoznati i "yellow flag" sindrom, a koji se odnosi na psihosocijalne faktore koji značajno otežavaju prognozu bolnog stanja i sa njim povezanu onesposobljenost obolelog. Ovaj sindrom obuhvata pacijente sa depresijom, one koji se osećaju beskorisno i nepotrebno, koji imaju probleme na poslu ili u porodici, koji su katastrofični i ne saradjuju u procesu rehabilitacije (3- Freynhagen 2009, 12- Vroomen 2002).

Dopunske dijagnostičke procedure

Dopunske dijagnostičke procedure obuhvataju laboratorijske analize krvi, urina i / ili likvora, elektromioneurografiju, kao i različite "neuroimaging" metode (nativnu radiografiju, mijelografiju, kompjuterizovanu tomografiju (CT) i magnetnu rezonancu (MR) lumbosakralnog dela kičmenog stuba.

Laboratorijske analize imaju značaj pre svega u cilju isključivanja "red flag" sindroma. Sa druge strane, elektromioneurografija je metoda koja ima značajno mesto u dijagnostici HLBS jer ona definitivno potvrđuje prisustvo radikulopatije i stepen njene težine. U okviru ovog pregleda posebna pažnja se obraća na distalne motorne nervne latence i latencu F talasa. Ipak, treba naglasiti da je ova dijagnostička metoda korisna isključivo u slučajevima afekcije debelih i motornih vlakana. Među "neuroimaging" metodama danas je svakako metoda izbora MR lumbosakralnog dela kičme ili se, u slučajevima gde postoje kontraindikacije za izvođenje ovog pregleda, može sprovesti i CT pomenute regije. Međutim, treba naglasiti da su do sada sprovdene studije pokazale slabu korelaciju između nalaza na ovim pregledima i kliničkih simptoma (13- Chou 2007, 14- Ahmed 2007). Nalaz na MR ili CT pregledu lumbosakralne kičme je često nespecifičan i nema čvrstog dokaza da rutinsko sprovođenje ovih pregleda ima uticaj na terapijsku odluku ili ishod bolesti. Rani MR ili CT pregled su bili korisni pre svega u isključivanju "red flag" uzroka LBS ili kod bolesnika sa izraženim bolnim sindromom kod kojih konzervativno leče-

nje nije dovelo do poboljšanja u toku 6-8 nedelja i gde nalaz na ovim pregledima može uticati da dalji terapijski izbor (13-Chou 2007, 15- Koes 2007). Jedna od korisnih dijagnostičkih metoda u ispitivanju HLBS je i kvantitativno senzorno testiranje koje registruje stanje i debelih (A-beta), ali i tankih (A-delta i C) vlakana i otkriva ispadna ili nadražajna senzitivna oštećenja na nivou perifernih nerava, radiksa, kičmene moždine ili mozga. Negativna strana ove metode je njena subjektivnost, pa je neophodna standardizacija protokola i poređenje vrednosti između pojedinih laboratorija.

Testovi za otkrivanje neuropatske komponente bola u HLBS

S obzirom da je prisustvo i jačinu neuropatskog bola teško objektivizirati kako kod HLBS tako i kod drugih stanja u kojima se on sreće, danas je konstruisan veliki broj upitnika poput *Leeds Assesment of Neuropathic Symptoms and Signs skale (LANSS), Pain-DETECT Questionnare (PD-Q), Douler Neuropathique en 4 questions (DN4), Neuropathic Pain Questionnare (NPQ), ID Pain* i drugih testova za otkrivanje neuropatske komponente bola (16- Kaki 2005; 17- Freynhagen 2006; Pain-DETECT, 18- Bouhassira 2005, 19- Attal 2011,

20- Krause 2003; 21- Portenoy 2006)

LANSS je upitnik koji sadrži 5 pitanja koja se odnose na simptome i 2 kožna testa osetljivosti. Ovaj test je validiran, popunjava ga lekar i njegova vrednost se kreće od 0 do 24, pri čemu vrednost skora ≥12 ukazuje na prisustvo neuropatskog bola (16- Kaki 2005). **PD-Q** upitnik popunjava bolesnik, čime se štedi vreme lekara, a ispituje brojne aspekte bola, uključujući njegovu prirodu, težinu, obrazac, širenje i anatomsku lokalizaciju. Klasifikuje neuropatsku komponentu bola kao "verovatnu", "moguću" ili "malo verovatnu". U prvom delu se traži od bolesnika da proceni aktuelnu jačinu bola, kao i maksimalnu i prosečnu jačinu bola tokom poslednje 4 nedelje. Takođe se traži da bolesnik prema ponuđenim grafikonima sa slike odabere tip bola koji je najbliži aktuelnom bolu i da na ponuđenoj figuri oboji mesta gde je bol najizraženiji i strelicama označi pravce njegovog širenja. U drugom delu bolesnik treba da kvantifikuje bol ocenom od 0 (bez bola) do 5 (veoma jak bol). Zbir poena preko 18 ukazuje na verovatno prisustvo neuropatske komponente bola (3- Freynhagen 2009, 17-Freynhagen 2006). **DN4** se sastoji od 2 pitanja koja se odnose na simptome bolesnika i 2 pitanja koja se odnose na objektivni klinički nalaz. Potrebno je da pacijent opiše bol (žarenje, trnjenje, bockanje, osećaj hladnoće ili električnog udara), a da lekar precizno lokalizuje bol (definiše da li je bol lociran u zoni hipestezije ili hipalgezije i da li se u zoni bola on može provocirati). Vrednosti ovog skora se kreću u intervalu od 0 do10, a vrednost skora ≥ od 4 ukazuje na postojanje neuropatskog bola. Ovaj upitnik je validiran, brz je i lak za popunjavanje (18- Buhassira 2005, 19- Attal 2011). **NPQ** sadrži 12 stavki od čega se deset stavki odnosi na senzorne simptome, a dve stavke na raspoloženje. **ID-Pain** je upitnik koji se sastoji isključivo od pitanja vezanih za simptome pacijenata. U prvom delu bolesnik treba da oboji zone u kojima oseća bol, dok je u drugom delu potrebno da odgovori na pitanja koja se odnose na karakter bola (bockanje, trnjenje, žarenje, osećaj "strujnih udara", postojanje alodinije). Ukupan zbir veći od 3 poena upućuje na neuropatski bol. Upitnik je validiran, a kako ga popunjava bolesnik, štedi vreme lekara, brz je i jednostavan (21- Portenoy 2006).

Svi pomenuti upitnici ipak ne uspevaju da detektuju neuropatsku komponentu bola kod 10 do 20% pacijenata sa klinički dijagnostikovanim neuropatskim bolom. Ipak, njihova vrednost je izuzetno velika, s obzirom da oni mogu regrutovati pacijente sa mogućom neuropatskom komponentom bola u sklopu HLBS koji se mogu potvrditi drugim dopunskim testovima.

Terapija lumbalnog bolnog sindroma sa neuropatskom komponentom

Osnovni ciljevi lečenja bolesnika sa HLBS su redukcija bola, održavanje funkcionalnosti pacijenata i prevencija budućih egzacerbacija bolesti. Današnji savremeni terapijski vodiči za lečenje neuropatskog bola preporučuju multimodalni terapijski pristup ovim pacijentima, koji obuhvata farmakoterapiju kao simptomatski tretman za ublažavanje bola, kombinovano sa nefarmakološkim procedurama, kao što su fizikalna i psihosocijalna/bihejvioralna terapija. Ističe se da terapijski izbor treba da bude određen individualno, na osnovu prirode i težine bola, prisustva komorbiditeta (kao što su depresivnost ili poremećaj spavanja), prisustva potencijalnih neželjenih efekata ili interakcije sa drugim lekovima koje pacijent uzima, rizika od adikcije i cene terapije (22- Baron 2016, 23- Finnerup 2015). Međutim, ovi vodiči po pravilu ne daju specifične preporuke za lečenje obolelih sa neuropatskom komponentom bola u sklopu HLBS.

Nefarmakološka terapija

Nefarmakološka terapija u lečenju HLBS ima značajno mesto. Ovde je posebno potrebno naglasiti neinvazivne procedure fizikalne terapije kao što je TENS (transkutana električna stimulaija nerva) koji

predstavlja široko prihvaćen način lečenja HLBS. To je relativno bezbedna, neinvazivna i lako primenjiva terapija koju pacijent može i samostalno primenjivati u kućnim uslovima. Ipak, potebno je istaći da Cochranova baza daje kontradiktorne podatke o njenoj efikasnosti u lečenju HLBS (24- Khadilkar 2008). Sa druge strane, ovde se ubrajaju i invazivne terapijske procedure, kao što su epiduralne steroidne injekcije i stimulacija kičmene moždine. Međutim, iako se u kliničkoj praksi epiduralne injekcije steroida često primenjuju u slučajevima radikulopatije, skorije studije su pokazale da one imaju samo umeren i kratkotrajni efekat i da je njihovo dejstvo ograničeno na period kraći od 3 meseca (25- Dworkin 2013, 26- Cohen). Stimulacija kičmene moždine se ističe kao efikasna procedura u odabranim slučajevima HLBS, kao što je produženo bolno stanje nakon hirurških intervencija HLBS i dr. (27- Hussain).

Farmakološka terapija

Farmakološka terapija obuhvata široku lepezu raznorodnih lekova, počev od acetaminophena (Paracetamol), preko nesteroidnih antireumatika, pa do lekova iz grupe antidepresiva, antikonvulziva, opioida ili lokalnih (topikalnih) analgetika. Acetaminofen i nesteroidni antireumatici deluju predominantno na nocicepetivnu komponentu bola u HLBS, dok antidepresivi, antikonvulzivi, opioidi i topikalni (lokalni) anestetici imaju efekat na neuropatsku komponentu bola. Potrebno je medjutim naglasiti da su dokazi o efikasnosti lekova za neuropatski bol u HLBS umereni, što se objašnjava pre svega slabom selekcijom pacijenata sa HLBS kod kojih postoji i neuropatska komponenta bola, ali i relativnom refraktarnošću neuropatskog bola uopšte, gde se stopa pozitivnog odgovora na primenjenu terapiju kreće od 30 do 50%.

Značajno mesto u lečenju neuropatske komponente bola u HLBS imaju lekovi iz grupe **antidepresiva**, posebno tricikličnih (amitriptylin) ili inhibitora preuzimanja serotonina i noradrenalina (duloxetin, venlafaxin). Ovi lekovi se smatraju posebno pogodnim za pacijente sa HLBS i komorbiditetom u vidu anksioznosti, depresivnosti ili poremećaja spavanja (28-Dharmshaktu, 29- Finnerup). Ipak, i pored zapaženog jasno pozitivnog učinka ovih lekova smatra se da je za definitivnu potvrdu njihove efikasnosti neophodno sprovodjenje dodatnih studija sa boljom selekcijom pacijenata kod kojih dominira neuropatska komponenta bola i njihovog praćenja tokom dužeg vremenskog perioda.

Lekovi iz grupe **antikonvulziva,** čiji su predstavnici Neurontin i Pregabalin, se takodje ubrajaju u terapiju prvog izbora u lečenju neuropatske komponente bola u sklopu HLBS. Ovi lekovi deluju blokadom alfa-2-delta subjedinice kalcijumovih kanala na presinaptičkom nivou, čime tokom depolarizacije smanjuju influks kalcijuma u presinaptički terminal i posledično redukuju oslobadjanje ekscitatornih neurotransmitera, poput supstancije P, noradrenalina, glutamata i drugih, čime se smanjuje postsinaptička ekscitacija. Oni inhibiraju centralnu senzitizaciju kao jedan od osnovnih mehanizama neuropatskog bola, deluju analgetski, antikonvulzivno i anksiolitički (30- Baron 2010, 31- Mathieson 2013).

Za razliku od prethodno pomenuthih lekova iz grupe antidepresiva i antikonvulziva koji kod HLBS spadaju u terapiju prvog izbora za lečenje neuropatskog bola, lekovi iz grupe **opioida** ne treba da budu razmatrani kao početna opcija za lečenje HLBS (32- Reinecke 2015). Naime, bilo kakva dugotajnija primena opioida se generalno ne preporučuje za nemaligna bolna stanja, pre svega zbog razvoja tolerancije i zavisnosti. Studije sprovedene kod pacijenata sa HLBS ukazuju da je efekat opoida umeren i malo bolji u poredjenju sa placebom. Takodje, nekoliko studija koje su poredile efikasnost opioida sa nesteroidnim antiinflamatornim lekovima ili antidepresivima nisu pokazale značajnu razliku u terapijskom ishodu izmedju ovih grupa pacijenata (33- Chapparo 2013). Ipak, ova terapija se neretko daje kao prvi terapijski izbor, bilo samostalno ili u kombinaciji sa drugim lekovima. U ovu grupu lekova spada i tramadol, kao slab opioid dvojnog mehanizma delovanja. On je sa jedne stane blag agonista μ-opoidnih receptora, a sa druge strane inhibitor preuzimanja serotonina i noradrenalina i njegova prednost u odnosu na druge opioide je blaži sedativni efekat, kao i manji rizik od stvaranja zavisnosti. Noviji opioid tapentadol ima takodje dvojni mehanizam delovanja. On je, slično tramadolu, blag agonista μ-opoidnih receptora i istovremeno inhibitor preuzimanja noradrenalina. Dosadašnje studije su pokazale da je njegova efikasnost u lečenju HLBS identična oxicodonu, uz bolje gastrointestinalno podnošenje i samim tim i bolju komplijansu u terapiji. On se pokazao efikasnim u lečenju i nociceptivne i neuropatske komponente bola u HLBS (34- Galvez 2013, 35- Baron 2015).

I konačno, kao moguća terapijska opcija koju imamo na raspolaganju su i **topikalni anestetici,** lidokain i kapsaicin. Lidokain se proizvodi u vidu 5% flastera, dok se kapsaicin postoji u obliku 0,05% krema i 8% "peča". **Kapsaicin** je selektivni agonista vaniloidnih receptora tip 1 (TRPV1) za koje je dokazano da se nalaze na nociceptorima u visokoj koncentraciji. Kapsaicinska krema od 0,05% se nanosi na bolno mesto do 3 puta dnevno, dok se 8% "peč" aplikuje isključivo od strane lekara, u periodu

od 30 do 60 minuta, ne češće od jednom u tri meseca. Za ovu terapiju je u kliničkoj praksi pokazana dobra podnošljivost i visoka efikasnost i to posebno u slučajevima kada bol traje u periodu kraćem od 6 meseci. Ovakva zapažanja nameću potrebu za što ranijom primenom kapsaicinskih "pečeva", jer je uočeno da rana aplikacija kapsaicinskog 8% "peča" ima visoku efikasnost i da u značajnoj meri redukuje potrebu za uzimanjem drugih lekova za kupiranje bola (36- Maihofner 2014). **Lidokain** je sa druge strane blokator voltažno zavisnih natrijumovih kanala, čime sprečava indukciju akcionih potencijala na nociceptorima na mestu primene. Lidokainski 5% flaster aplikuje sam pacijent svakodnevno u periodu do 12h dnevno. Ova terapija je u kliničkim studijama kod pacijenata sa HLBS dala značajne rezultate, ali se ističe da je za pozitivan dugoročni efekat potrebno vreme terapije od 3 do 7 meseci (37- Casale 2014, 38- Likar 2012). Prednost topikalnih tretmana je u generalno jako dobrom podnošenju ovih lekova gde su najčešći neželjeni efekti različite lokalne kožne reakcije na mestu njihove aplikacije. Takodje je značajno da kod njihove primene nema sistemskih nežejenih efekata zbog toga što se oni minimalno resorbuju sa mesta delovanja i što na taj način izostaje i interakcija sa drugom konkomitantnom terapijom, što ih čini vrlo pogodnim za kombinovani farmakološki pristup.

Gledano uopšteno, mnogi pacijenti sa hroničnim LBS ispoljavaju značajnu refraktarnost na svu primenjenu terapiju, što nameće jasnu potrebu za pronalaženjem novih efikasnijih terapijskih opcija. S obzirom da su u sklopu HLBS često prisutne i nociceptivna i neuropatska komponenta bola, optimalna terapijska opcija bi svakako bila kombinovana terapija lekovima sa različitim mehanizmima delovanja (39- Romano 2012). Međutim, kombinivana primena različitih medikamenata povećava rizik od njihove interakcije i pojave neželjenih efekata. Stoga izvesan broj kliničara daje prednost primeni jednog leka sa različitim mehanizmima delovanja, kao što je tapentadol (35- Baron), dok drugi ističu potrebu da se u odnosu na prisustvo tipičnih senzitivnih simptoma odredi dominantni patofiziološki mehanizam koji leži u osnovi HLBS i da se na osnovu toga lekar opredeli za optimalni lek koji će primeniti u konkretnom slučaju.

Literatura

1. Kaplan W, Wirtz VJ, Mantel- Teeuwisse A, Stolk P, Duthey B, Laing R. Priority medicinesfor Europe and World: 2013 update. Worl Health Organisation: Geneva, Switzerland. Available from http// www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/MasterDocJune28_Final-Web.pdf?ua=1 2013
2. Hart LG, Deyo RA, Cherkin DC. Physician office visits for low back pain. Frequency, clinical evaluation, and treatment patterns from a U.S. national survey.Spine (Phila Pa 1976) 1995; 1; 20(1): 11-19
3. Freynhagen R, Baron R. The evaluation of Neuropathic Components in Low Back Pain. Current Pain&Headache Reports 2009;13:185-190
4. Freynhagen R, Baron R, TölleT, Stemmler E, Gockel U, Stevens M, Maier C. Screening of neuropathic pain components in patients with chronic back pain associated with nerve root compression: a prospective observational pilot study (MIPORT). Curr Med Res Opin. 2006 ; 22(3): 529-537
5. Hassan AE, Saleh HA, Baroudy YM, Abdul-Rahman KI, Najjar MW, Kazi MS, El-Gazar MA, Hafez MA, Abdullah MA, Abdul-Rahman YA, Youseif EA. Prevalence of neuropathic pain among patients suffering from chronic low back pain in Saudi Arabia. Neurosciences (Riyadh) 2005;10 (1): 51-55
6. Torrance N1, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. J Pain. 2006 Apr;7(4):281-289
7. Schmidt CO1, Schweikert B, Wenig CM, Schmidt U, Gockel U, Freynhagen R, Tölle TR, Baron R, Kohlmann T. Modelling the prevalence and cost of back pain with neuropathic components in the general population. Eur J Pain. 2009; 13(10):1030-1035
8. Wenig CM1, Schmidt CO, Kohlmann T, Schweikert B. Costs of back pain in Germany. Eur J Pain. 2009;13(3):280-286
9. Coppes MH1, Marani E, Thomeer RT, Groen GJ. Innervation of "painful" lumbar discs. Spine (Phila Pa 1976). 1997; 22(20):2342-2349
10. Grönblad M, Virri J, Tolonen J, Seitsalo S, Kääpä E, Kankare J, Myllynen P, Karaharju EO. A controlled immunohistochemical study of inflammatory cells in disc herniation tissue.Spine (Phila Pa 1976). 1994;19(24) : 2744-2751
11. Murata Y, Onda A, Rydevik B, Takahashi K, Olmarker K. Selective inhibition of tumor necrosis factor-alpha prevents nucleus pulposus-inducedhistologic changes in the dorsal root ganglion. Spine (Phila Pa 1976). 2004; 29(22):2477-2484
12. Vroomen PC, de Krom MC, Wilmink JT, Kester AD, Knottnerus JA. Diagnostic value of history and physical examination in patients suspected of lumbosacral nerve root compression. J Neurol Neurosurg Psychiatry.2002; 72(5): 630-634
13. Chou R, Qaseem A, Snow V, Casey D, Cross JT Jr, Shekelle P, Owens DK; Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians; American College of Physicians; American Pain Society Low Back Pain Guidelines Panel. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. Ann Intern Med. 2007;147(7):478-491
14. Ahmed M, Modic MT. Neck and low back pain: neuroimaging. Neurol Clin 2007; 25(2):439-471
15. 15. Koes BW, van Tulder MW, Peul WC. Diagnosis and treatment of sciatica. BMJ. 2007; 23;334 (7607):1313-1317
16. Kaki AM, El-Yaski AZ, Youseif E. Identifying neuropathic pain among patients with chronic low-back pain : Use of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs pain scale. Reg Anesth Pain Med 2005; 30:422-428
17. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle TR. Pain-DETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. Curr Med Res Opin 2006; 22:1911–1920
18. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain 2005; 114:29–36
19. Attal N, Perrot S, Fermanian J, Bouhassira D. The neuropathic Components odf Chronic Low Bacc Pain: A prospective Multicenter Studz Using DN4 Questionairre. J Pain 2011; 12 (10):1080-1087

20. Krause SJ, Backonja M. Development of a neuropathic pain questionnaire. Clin J Pain 2003; 19:306–314.
21. Portenoy R. Development and testing of a neuropathic pain screening questionnaire: ID Pain. Curr Med Res Opin 2006; 22:1555–1565
22. Baron R, Binder A, Attal N, Casale R, Dickenson AH, Treede RD. Neuropathic low back pain in clinical practice. Eur J Pain 2016; 20:861-873
23. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpraa M, Hansson P, Jansen TS, Kamerman PR, Lund K, Moor A, Raja SN, Rice ASC, Rowbatham M, Sena E, Siddall P, Smith BH,Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systemic review and meta-analyisis. Lancet Neurol 2015; 14: 162-173.
24. Khaldikar A, Odebiyi DO, Brosseau L, Wells GA. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) versus placebo for chronic low-back pain. 2008; Cochrane Database Syst Rev CD003008
25. Dworkin RH, O'Connor AB, Kent J, Mackey SC, Raja SN, Stacey BR, Levy RM, Backonja M, Baron R, Harke H, Loeser JD, Treede RD, Turk DC, Wellas CD. Interventional management of neuropathic pain. NeuPSIGrecommendations; Pain 2013; 154: 2249-2261
26. Cohen SP, Bicket MC, Jamison D, Wilkinson I, Rathmell JP. Epidural steroids. A comprehensive, evidence/based review. Reg Anesth Pain Med 2013; 38: 175-200
27. Hussain A, Erdek M. Interventional pain management for failed back surgery syndrome. Pain Pract 2014; 14:64-78
28. Dharmshaktu P, Tayal V, Kalra BS. Efficacy od antidepressantsas analgetics. A review. J Clin Pharmacol, 2012; 52: 6-17
29. Finnerup NB, Atal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Pharmacotherapz for neuropathic pain in adults. A systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2015; 14:162-173
30. Baron R, Freynhagen R, Tolle TR, Cloutier C, Leon T, Murphy TK, Phillips K. A0081007 Investigators. The efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with chronic lumbosacral radiculopathy. Pain 2010; 10:420-427
31. Mathieson S, Maher CG, McLachlan AJ, Latimer J, Koes BW, Hancock MJ, Harris I, Day RO, Pik J, Jan S, Billot L, Lin CW. PRECISE-pregabalin in adition to usual care for sciatica:study protocol for a randomised controlled trial. Trials 2013; 14: 213
32. Reinecke H, Weber C, Lange K, Simon M, Stein C, Sorgatz H. Analgesic efficacy of opioids in chronic pain: Recent meta-analysis. Br J Pharmacol 2015; 172: 324-333
33. Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Atlas SA, Turk DC. Opioids compraed to placebo or other treatments for chronic low-back pain. Cochrane Database Syst Rev 2013; 8:CD004959
34. Galvez R, Schafer M, Hans G, Falke D, Steigerwald I. Tapentadol prolongedrelease versus strong opioids for severe, chronic low back pain: Results of an open-label phase 3b study. Adv Ther 2013; 30:229-259
35. Baron R, Martin-Mola E, Muller M, Dubois C, Falke D, Steigerwald I. Effectiveness and safety of tapentadol prolonged release (PR) versus a combination of tapentadol PR and pregabalin for the management of severe, chronic low back pain with a neuropathic component : A randomized, double-blind, phase 3b study. Pain Pract 2015; 15: 455-470
36. Maihofner CG, Heskamp MI. Treatment of peripheral neuropathic pain by topical capsaicin: Impact of pre-existing pain in the QUEPP-study. Eur J Pain 2014; 18:671-679
37. Casale R, Polati E, Schweiger V, Coluzzi F, Bhaskar A, Consalvo M. Localized neuropathic pain-5% lidocaine medicated patch as a first-line treatment and as add-on therapy: Literature review and personal experience. Minerva Med 2014; 105:177-195
38. Likar R, Kager I, Obmann M, Pipam W, Sittl R. Treatment of localized neuropathic pain after disc herniation with 5% lidocaine medicated plaster. Int J Gen Med 2012; 5: 689-692
39. Romano CL, Romano D,Lacerenza M. Antineuropathic and antinociceptive drugs combination in patients with chronic low back pain: A systematic review. Pain Res Treat 2012;154781

62. POGLAVLJE

BOLNE NEUROPATIJE PODELA I ELEKTROFIZIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA -

Aleksandra Kačar, Zorica Stević

Prema definiciji, neuropatski bol je svaki bol koji traje duže od 6 meseci, koji ima karakteristiku hroniciteta, rezistentan je na primenu konvencionalnih analgetika i utiče na kvalitet života ovih pacijenata.
Bolne neuropatije su tipični predstavnici neuropatskog bola. Ovaj tip neuropatije nastaje usled oštećenja tankih mijeliniziranih i nemijeliniziranih nervih vlakana, koja prenose informacije o bolu, temperaturi i autonomnim funkcijama, zbog čega se nazivaju i neuropatijama tankih vlakana. Mogu biti nasledne i stečene. Klinički se najčešće ispoljava u vidu parestezija, dizestezija, hiperpatija distalnih delova ekstremiteta.
Za dokazivanje bolnih neuropatija, pored neurološkog testiranja i primene različitih skala za definiciju stepena bola i različitih laboratorijskih testova, koriste se elektrofiziološke metode kao što su: elektroneurografija (ENG), simpatički odgovor kože (SSR), kvantitavno senzorno testiranje i evocirani potencijali (laserski i nociceptivni).
Dijagnostika i lečenje pacijenata sa dijagnozom bolnih neuropatija je značajno za poboljšanje kvaliteta života.

Podela bola

Prema Međunarodnoj asocijaciji za izučavanje bola (*The Task Force on Taxonomy Committee of the International Association for the Study of Pain* - IASP) iz 1994. godine (1), bol se definiše kao"neugodno osećanje i emotivno iskustvo udruženo sa aktuelnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva". Bol može biti somatski i psihološki (2). Podela **somatskog bola** je izvršena na:

- **nociceptivni** (uzrokovan je zapaljenskim ili nezapaljenskim odgovorom na štetni stimulus),
- **neuropatski** (uzrokovan je primarnim oštećenjem ili disfunkcijom perifernog ili centralnog nervnog sistema), i
- **mešoviti bol.**

Neuropatski bol je bol koji je uzrokovan primarnom lezijom perifernog nervnog sistema (PNS) i/ili centralnog nervnog sistema (CNS). Uzrokovan je aberantnom obradom signala u PNS i/ili CNS i karakteriše se odvijanjem patofizioloških promena nezavisno od inicijalnog događaja. Put bola počinje aktivacijom stimulus senzitivnih nociceptora (6, 7). Generisani akcioni potencijal (AP) se dalje propagira *nemijeliniziranim C* i *tankim mijeliniziranim Aσ vlaknima* do senzitivog gangliona zadnjeg roga kičmene moždine (neuron I) (8). U odgovarajućem segmentu kičmene moždine, odnosno, do dva segmenta iznad, u nivou *relejnih neurona II reda*, dolazi do *ukrštanja* vlakana i stvaranja lateralnog spinotalamičkog puta (*tractus spinothalamicus lateralis – Edinger*). *Relejni neuroni III reda* nalaze se u talamusu odakle kreću *talamokortikalna vlakna* koja se završavaju u *primarnom somatosenzornom polju* što je organski supstrat za preciznu lokalizaciju bola. Na nivou perifernog neurona dolazi do hemijske ekscitacija nociceptora i regrutacija nervnih vlakana van mesta oštećenja, nastanka ekscitotoksičnosti i ektopičnog okidanja i novou voltno zavisnih Na+ kanala (9). Usled toga, nastaje edoneuralno remodeliranje i ekspresija medijatora zapaljenja (**Švanove ćelije**) i perineuralna imunoreaktivnost, koja je supstrat "sloma" nervno - krvne barijere. Sličan mehanizam uslovljava ektopičnu aktivnost nociceptora ne samo na periferiji nervnog završetka, već i spontanu i evociranu aktivnost ćelija dorzalnog gangliona i zadnjeg roga kičmene moždine (10). Zbog ova dva paralelna procesa nastaje **periferna i centralna senzitacija**, smanjenje inhibicije descendentih sistema i gubitak selektivnosti. Gubitak descedentne modulacije uzrokuje pojačanje bola usled neravnoteže između ascedentnih i descedentnih regulacionih mehanizama.

Neuropatski bol je hroničnog tipa i daje slabe odgovore na primenu konvencionalnih analgetika i utiče na kvalitet života ovih pacijenata. Prema definiciji, pva je simtpom je *svaki bol koji traje duže od 6 meseci* (11). Kliničke manifestacije senzitivnih simptoma su: žarenje, mravinjanje, udar, probad, osećaj hladnoće. Različiti termini opisuju neuropatski bol: *parestezije* (spontana ili evocirana abnormalna senzacija koja se eksprimira osećajem mravinjanja, trnjenja, bockanja, svraba), *dizestezije* (spontana ili izazvana neprijatna abnormalna senzacija), *hiperalgezija* (pojačan odgovor na stimulus koji je inače normalno bolan), *hiperpatija* (kombinacija hiperestezija i hiperalgezija) i *alodinija* (doživljaj bola na dejstvo stimulusa koji normalno ne izaziva bol) (12).

Bolne neuropatije

Predmet ovog poglavlja se odnosi na karakteristike bolnih neuropatija i neuropatskog bola (3). U etiološkom smislu, periferne neuropatije predstavljaju heterogenu grupu oboljenja koja nastaju usled oštećenja perifernog nervnog sistema (4, 5). Postoje dve osnovne podele neuropatija na nasledne i stečene. Podela neuropatija može biti u zavisnosti od:

- Broja i distribucije zahvaćenih vlakana na: mononeuropatije, mononeuritis multiplex ili polineuropatije.
- Patoanatomskog supstrata na: mijelinopatije, aksonopatije i neuronopatije.
- Dužine vlakana na: distalne i proksimalne.
- Tipa zahvaćenih vlakana na: motorne, senzitivne, mešovite i autonomne.
- Vremenskog toka bolesti na:akutne, subakutne i hronične.
- Kliničkog toka bolesti na:monofazne, remitentno – recidivantne i progresivne.

Bolne neuropatije su tipični predstavnici neuropatskog bola. Mogu biti i deo kliničke slike pacijenata sa senzorimotornom, dominantno senzitivnom ili čistom senzitivnom polineuropatijom. Obzirom da *tanka mijelinizirana i nemijelinizirana nervna vlakna* predstavljaju deo eksteroceptivnog nervog sistema koji prenose informacije o *bolu, temperaturi i autonomnim funkcijama*, predmet ovog rada će se odnositi na dominantno senzitivne neuropatije i neuropatije tankih vlakana (**"small fibre neuropathy"**). **Nasledne neuropatije sa oštećenjim tankih vlakana** su češće prisutne kod mlađe populacije, dok su sporadični i idiopatski slučajevi zastupljeniji u starijoj grupi pacijenata (13,14). **Dijagnostički kriterijumi** za polineuropatiju tankih vlakana obuhvataju sledeće termine:

- **moguća** – simptomi i znaci su zavisni od dužine zahvaćenih nervnih vlakana (gubitak nociceptivnog i termalnog senzibiliteta i//ili postojanje alodinije i hiperalgezije.
- **verovatna** – simptomi su zavisni od dužine zahvaćenih nervnih vlakana, kliničko ispoljavanje je posledica oštećenje tankih vlakana i normalan elektroneurografski nalaz.
- **sigurna** - simptomi su zavisni od dužine zahvaćenih nervnih vlakana, kliničko ispoljavanje je posledica oštećenje tankih vlakana, normalan elektroneurografski nalaz, patološki nalaz subkutane biopsije ukazuje na smanjenje gustine intraepidermalnih lokalizovanih nervnih završetaka) i/ili oštećenje kvantitativog senzitivnog testiranja (lokalizacija stopala).

Podela bolnih neuropatija

A. Nasledne neuropatije

A. 1. Familijarna amiloidna polineuropatija

1. Ova forma se javlja kod 15% pacijenata sa dijagnozom amiloidoze. Predpostavlja se da je mehanizam nastanka verovatno ishemijski i/ili inflamatorni (15). Klinički se manifestuje kao senzorimotorna polineuropatija teškog stepena sa izrazitom bolnom simtomatologijom. Elektroneutrografski (ENG) nalaz ukazuje na dominantno postojanje aksonske lezije nerva.

U nasledne neuropatije spadaju još i: Tangiersova bolest, Fabry-eva bolest i hereditarna senzoria-utonomna neuropatija (HSAN) (16). Najčešća je HSAN tip 1 sa početkom oko 20 godina. Nasleđuje se autozono-dominantno usled mutacija na lokusu 9q22 u genu koji reguliše prouzvodnju serin-palmitoyltransferaze. Manifestuje se prisustvom lancinirajućih bolova i akralnih ulceracija (17).

B. Stečene neuropatije

1. Endokrine

a. *Dijabetična polineuropatija* je najčešća neuropatija i sreće se kod više od 50% bolesnika kod kojih bolest traje više od 20 godina. Patofiziološki mehanizam nastanka dijabetične polineuropatije je posledica dejstva mnogih metaboličkih poremećaja kao što su hiperglikemije, deficit insulina i C peptida. Kod najvećeg broja bolesnika ispoljava se kao distalna, simetrična, senzomotorna polineuropatija, što se potvrđuje ENG pregledom (18).

b. *Polineuropatije kod hipotiroidizma* se menifestuje kao dominantno distalne i senzitivne polineuropatija koje se karakterišu prisustvom bola i parestezija, dok ENG nalaz ukazuje na primarno oštećenje aksona (19).

2. Metaboličke

Neuropatije usled hipovitaminoze nastaju kao posledica malnutricije ili malabsorbcije u sklopu različitih gastrointestinalnih oboljenja i predstavljaju samo jedan deo različitih poremećaja strukture i drugih organa. Deficit vitamina B1 (tiamin) uzrokuje nastanak neuropatije sa dominantno bolnim parestezijama u stopalima ("burning feet"). Kasnije nastaje autonomna i motorna disfunkcija. Aksonska degeneracija je osnova patofiziološkog procesa, pa se u ENG nalazu registruje postojanje simetrične, više senzitivne i aksonalne polineuropatije. Deficijencija B12 vitamina dovodi do demijelizacionih promena i nervnih vlakana, što se karakteriše senzorimotornom neuropatijom mijeliniziranih nervnih vlakana (20).

a. *Uremijska polineuropatija* nastaje kod oko dve trećine bolesnika sa dijagnozom hronične bubrežne insuficijencije (21). Klinički je prisutna bolna simptomatologija sa kasnijim zahvatanjem motornih vlakana, dok se elektrofiziološki izdvaja postojanje distalne senzomotorne, više senzitivne i askonske polineuropatije.

3. Infektivne

a. ***Neuropatije uslovljenje infekcijom*** *mycobacterium lepre*, nastaju zbog perivaskularne i perineuralna infiltracija. Pripada grupi čisto senzitivnih polineuropatija koji se klinički manifestuju bolom, gubitkom senzibiliteta i posledičnim mutilacijama (22). ENG nalaz ukazuje na postojanje senzitivne aksonalne/aksonalnodemijelinizirajuće polineuropatije (23).

b. **HIV infekcija** sigurno daje veliki broj kliničkih manifestacija oštećenje PNS, kao što su hronična inflamatorna demijelinizirajuće poliradikuloneuropatija (*"chronic inflamatory demyelinating polyneuropathy"* - **CIDP**), poliradikuloneuritis u sklopu citomegalovirusne superinfekcije sa posebnom afekcijom *caude ekvine* i mononeuritis multiplex. Takođe se može javiti intenzivan bolni sindrom zbog afekcije dorzalnih rogova kičmene moždine (**senzitivna neuronopatija**). U kasnijim fazama bolesti dominira simetrična polineuropatija sa dominantnim postojanjem dizestezija u distalnim delovima ekstremiteta (24). ENG nalaz ukazuje na postojanje senzitivne ili senzomotorne, aksonalnodemijelnizirajuće polineuropatije.

4. Toksične

Najčešće bolne polineuropatije usled toksičnog uzroka nastaju zbog trovanja arsenom, davanja odgovarajućih lekova i konzumiranja etila (25).

a. Najčešći *lekovi* koji dovode do neurotoksičnosti su: citostatici (*vincristin*)– senzorimotorna neuropatija, *antiretroviralni lekovi* (*bolna i senzitivna neuropatija*) i antibiotici (*metronidazol i misonidazol*) *bolna i senzitivna polineuropatija.* Ovaj tip neuropatija nastaje zbog kumulativnog efekta i dozne-zavisnosti što dovodi do različitog stepena oštećenja nerava.

b. **Alkohol *kao uzrok neuropatija uslovljava kod*** oko 25 % pacijenata ima *senzitivnu polineuropatiju,* a od toga, kod 26% dominira zahvaćenost tankih nervnih vlakana. Mehanizam nastanka je direktni toksični uticaj alkohola i/ili deficijencija nutritivnih materija u prvom redu *vitamina B1*. Manifestuje se bolnom polineuropatijom i postojanjem znakova autonomne disfunkcija. ENG nalaz ukazuje na postojanje senzorimotorne, pretežno senzitivne i dominanto aksonalne polineuropatije.

5. Autoimune

a. *Akutna inflamatorna polineuropatija (***"Guilian Barre syndrom" - GBS***)* je receptor specifična bolest i nastaje zbog *antigenske mimikrije* između omotača virusa ili bakterija i različitih komponenata mijelina nervnih perifernih nervnih vlakana. Kod tri-četvrtine bolesnika prisutan je bolni sindrom sa parestezijama i dizestezijama. Patofiziološki mehanizam, kao i kod drugih autoimunih procesa, zasiva se na pokretanju kaskada imunološkog odgovora koji dovode do perivaskularne i perineuralne ćelijske infiltaracije i infamacije. ENG nalaz ukazuje na postojanje senzorimotorne, aksonalnodemijelnizirajuće polineuropatije različitog stepena ispoljavanja (27).

b. **Vaskulitis** je multisitemska bolest i inicijalno može početi *neuropatijom*, tako bol može biti čest i neprijatan simptom. Ima postepen tok. Javlja se kod pacijenata sa nodoznim poliarteristisom, *Churg-Strauss* sindromom, reumatoidnim artritisom i sistemskim eritematoznim lupusom. Elektrofiziološki nalaz pokazuje postojanje simetrične, senzorimotorne polineuropatije ili mononeuritis multiplex-a.

6. Paraneoplastične neuropatije

Najčešća klinička slika ukazuje na kombinovano zahvatanje dugih i kratkih vlakana, ali su prisutni i autonomni simptomi, kao što je dismotilitet gastrointestinalnog trakta. Zahvaćenost dugih vlakana i dorzalnih ganglija daje kliničku sliku *senzitivne neuronopatije*, dok postojanje simetrične, distalne simetrične senzitivne polineuropatije, uzrokuje bolnu simptomatologiju (29).

7. Idiopatske neuropatije.

Obično nastaju kod pacijenata u 7 deceniji života, imaju sporo progresivan tok praćen u velikoj meri frustrirajućim trnjenjem i žarećim bolom i urednim neurološkim nalazom. Predpostavlja se da je patogeneza uzrokovana mogućim postinfektivnim ili imunološkim mehanizmima. Standardni ENG nalaz je uredan, dok ENG tanjih vlakana i SSR ukazuje postojanjemoguće aksonske lezije i produženja latence odgovora.

Dijagnoza bolnih neuropatija

Dijagnoza bolnih neuropatija se postavlja klasičnim neurološkim pregledom koji obuhvata procenu mišićnih refleksa, površnog, nociceptivnog i

proprioceptivnog senzibiliteta i registrovanja trofičkih promena (korišćenje skalae za procenu neurološkog deficita "neurologic disability score") (28). Stepen bola se određuje primenom vizelno analogne skale (VAS) (0 – nema bola, 100 – najjači bol).

Takođe, postoji **set testova** kojima se dijagnostikovanje bolnih neuropatija. U *standardne* testove spadaju:

- test tolerancije glukoze i određivanje nivoa glikoliziranog hemoglobina HbA1C.
- određivanje bubrežne funkcije i jetrinih enzima.
- elektroforeza proteina seruma i urina.
- imunoelektroforeza seruma.
- lumbalna punkcija – citobiohemijska i imunološka analiza likvora.
- određivanje tiroidnog statusa.
- virusološke analize (nivo antitela na HIV, hepatitis C virus i titar antitela na boreliju burgdoferi).
- imunoserološke analize.
- određivanje vitamina B12.
- tumor markeri i anti Hu antitela.
- radiografija pluća i
- elektroneurografski (ENG) pregled, ispitivanje autonomne disfunkcije (simpatički odgovor kože - SSR), kvantitativno senzorno testiranje, standardni i laserski evocirani potencijali.

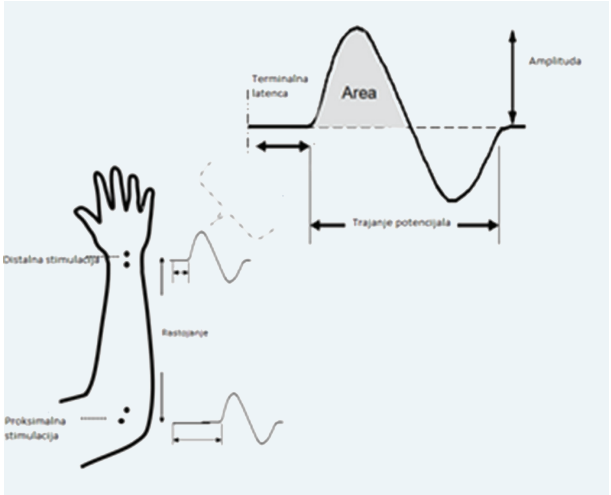
U *nekonvencionalne* dijagnostike metode ubrajaju se:

- pregled urina na teške metale.
- genetska ispitivanja.
- pregled na celijačnu bolest.
- biopsija kože (manja gustina intraepidermalnih nervnih vlakana ukazuje na polineuropatiju tankih vlakana).
- *oksineurografija* je novija, neinvazivna tehnika za ranu detekciju stanja perfuzije i oksigenacije nerva, zasnovana na principu infracrvene spektoroskopije i indeksa oksigenisanog hemoglobina.

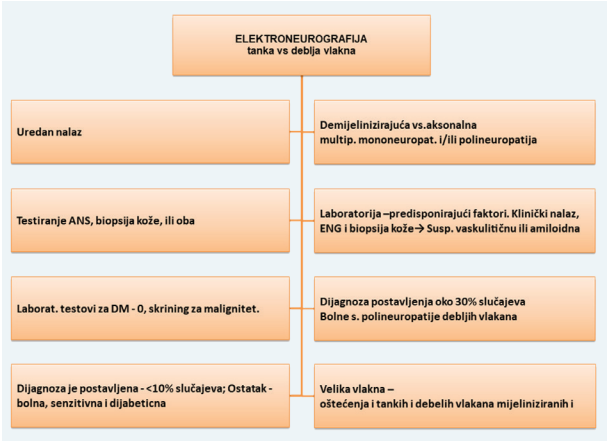
Elektrofiziološke metode

Za dokazivanje nervne provodljivosti prvenstveno se koristi elektrofiziološka metoda **elektroneurografija (ENG)**. Standardna ENG ispituje brzinu provodljivosti debelih, mijeliniziranih motornih i senzivnih vlakana na rukama i nogama (medijalni, ulnarni i radijalni nervi, odnosno, peronealni i tibijalni nervi, kao i suralni nerv). Za ispitivanje disfunkcije autonomnih nervnih vlakana koristi se **simpatički odgovor kože** (SSR), dok se za dijagnozu lezija tankih mijeliniziranih i nemijeliniziranih nervnih vlakana se koristi **kvantitavno senzorno testiranje**. Stepen zahvaćenosti senzitivnih puteva se ispituje analizom različitih modaliteta somatosenzornog sistema, kao što su somatosenzorni **evocirani potencijali i laserski evocirani potencijali**.

1. Elektromioneurografija **(EMNG)** je elektrofiziološka metoda koja se primenjuje za dijagnostiku bolesti kičmene moždine i nervnih korenova, pleksusa, motornih i senzitivnih nerava, neuromišićne spojnice i mišića. Standardni EMNG pregled se sastoji iz elektromiografije (EMG) i iz elektroneurografije (ENG). **Elektroneurografija (ENG)** je metoda koja analizira amplitude dobijenih odgovora i brzine provođenja nervnih vlakana. Ovim testovima se određuje koja su vlakna zahvaćena (motorna, senzitivna) i koji deo nervnih vlakana je oštećen (mijelin ili akson) (29). Za test motorne sprovodljivosti, površna registraciona elektroda se postavlja na odgovarajući mišić, dok se stimulaciona elektroda stavlja na testirani nerv (distalna i proksimalna tačka stimulacije). Terminalna latenca je vreme od električne stimulacije do trenutka nastanka potencijal (28). Dobijena amplituda se naziva zbirni akcioni mišićni potencijal ("compaund action muscle potential" - CMAP). Motorna brzina provođenja (MBP) se određuje iz formule $v = d/t$, koja predstavlja količnik razlike rastojanja (d) i vremena (latenca, t) dobijenih prilikom proksimalne i distalne stimulacije (slika 62.1.). Za test sprovodljivosti senzitivnih vlakana, registracione elektrode se stavljaju na mestima gde su senzitvna-vlakna odgovarajućih nereva površno lokalizovana. Bolne neuropatije mogu imati oštećenje amplitude senzitivnih potencijala i/ili smanjenje senzitivnih brzina provođenja (31). Razlika između za polineuro-



Slika62.1. ENG parametri (terminalna latenca, amplituda, trajanje, tačke stimulacije)

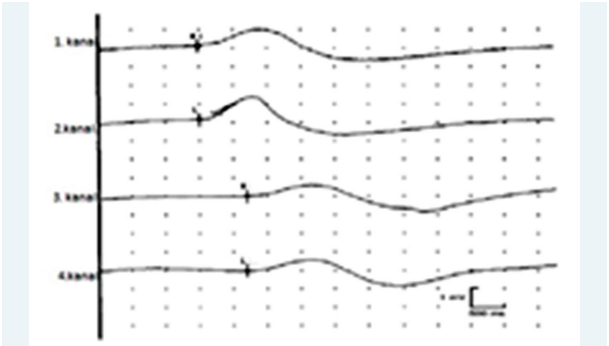


Slika 62.2. Razlika u ENG kod polineuropatije mijeliniziranih i nemijeliniziranih vlakana

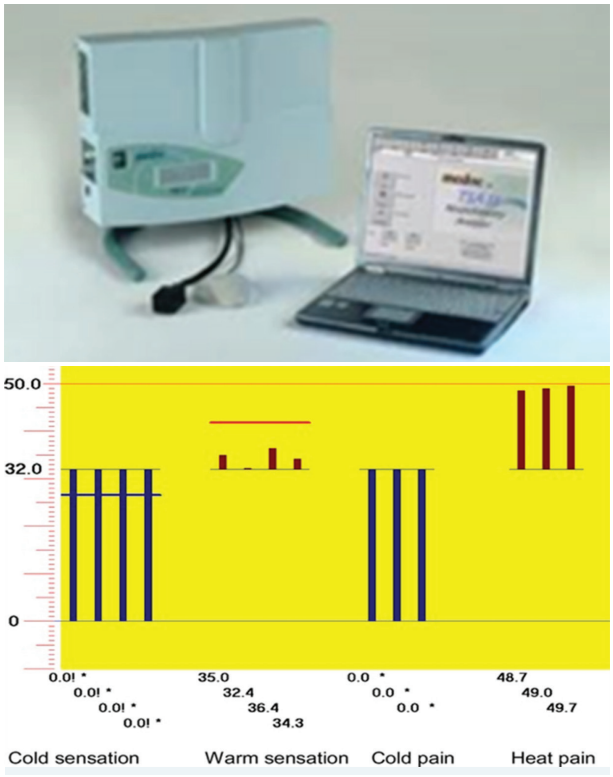
patije debelih mijelniziranih i tankih nervnih vlakana je prikazana na slici 62.2.

Simpatički odgovor kože ("the sympathetic skin response" - ***SSR***) je električni potencijal koji se trenutno generiše sa površine kože usled promene spoljašnjih stimulusa. SSR je polisinaptički refleks aktiviran je različitim aferentnim ulazima kao što su električna stimulacija, zvučni stimulus, površna draž kože, čime dolazi do istovremene aktivacije znojnih žlezda inervisanih simpatičkim nervnih vlaknima. Površne elektrode se stavljaju na dorzalne delove šake i stopala. Ovaj monofazni potencijal ima latencu čija je vrednost za gornje ekstremitete 1,50±0,80, odnosno za donje ekstremitete 2,00±0,90 (slika 62.3). Produženje latence ili izostanak talasa ukazuje na leziju autonomnog sistema (30, 32, 34).

3. Kvantitativno testiranje senzibiliteta (**"quantitative sensory testing"** ***QST***) je metoda kojom se ispituju tanka mijelinizirajuća A δ i nemijeliniziranih C vlakana. Ova metoda je zasnovana na ispitivanju temperaturnog praga primenom toplih i hladnih stimulusa posebno konstruisanog sistema izbažDarenog za povećenje, odnosno, smanjenje temperature od 1°. Počinje se od bazne vrednosti od 32°. Zahteva aktivno učešće ispitanika koji treba da u 5 uzastopnih pokušaja definiše promenu temperature (slika 62.4) (31, 32, 33, 34). Posebno kontruisana elektroda se fiksira na dorzum stopala i predeo tenara. Svaki prelazak limita ukazuje na leziju ovih vlakana. Daje korisne informacije posebno kod pacijenata koji imaju manifestaciju bolesti, a uredan ENG nalaz.

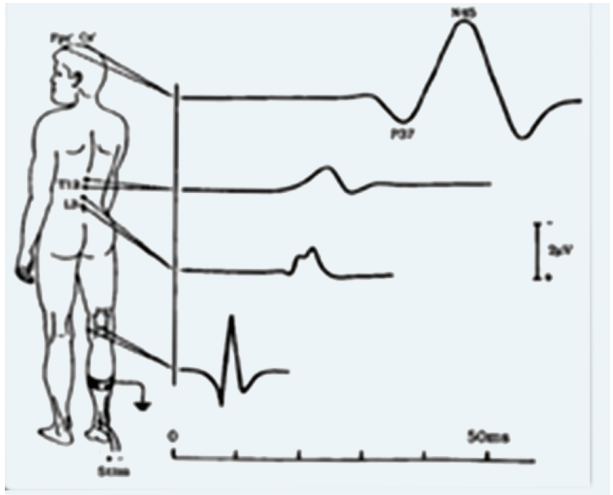


Slika 62.3. SSR – Kanal 1 i 2 (šaka), kanal 3 i 4 (stopalo)

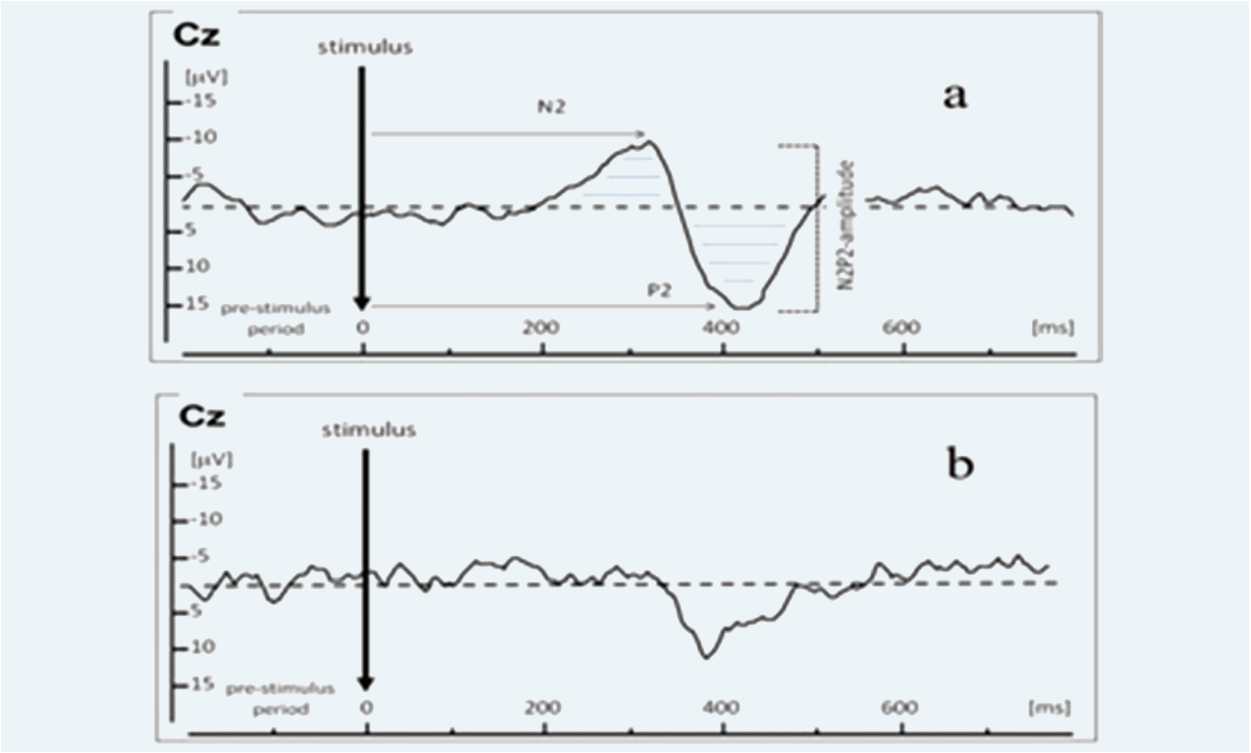


Slika 62.4. Kvantitativno testiranje senzibiliteta ("QST")

4. Somatosenzorni evocirani potencijali (SSEP) registruju na kortikalnom nivou stepen provodljivosti somatosenzornog sistema primenom periferno apliciranih električnih stimulusa. Stimulaciona elektroda se stavlja na predeo skočnog zgloba (tibijalni nerv), a subkutano lokalizovana registraciona iglena elektroda, plasira na 2 cm iza verteksa, mediofrontalno. Primenjuje se dva seta od 250 vezanih stimulusa. Latenca je negativno polarisanog kortikalnog p40 je do 44 ms (slika 62.5). Produženje latence ili odsustvo



Slika 62.5. SSEP n. tibialis posterior



Slika 62.6. Laserski evocirani potencijali – parametri

talasa ukazuje na leziju nociceptivnog sistema (35, 36, 37).

5. Laserski evocirani potencijali

Standardne elektrofiziološke tehnike, kako je već pomenuto, skoro egzaktno diferenciraju leziju debelih, mijeliziranih nervnih vlakana, ali nisu korisne za istraživanje disfunkcije tankih vlaka. Kvantitativni testovi za ispitivanje senzibiliteta su razvijeni za istraživanje termalnih i nociceptivnih funkcija, ali to istraživanje u nekim metodama ima elemente subjektivnosti (QST). Laserski evocirani potencijali (LEPs) predstavljaju neinvazivnu i objektivnu metodu za istraživanje termalnih i nociceptivnih puteva. Kratak fluks laserskih pulseva, aktiviraju kožne nociceptore i selektivno, Aδ i C nervna vlakna. Kortikalno dolazi do stvaranja odgovarajućih potencijala iznad kontralateralnog parijetalnog kortkesa. Dobijeni odgovori su dvofazni N2-P2 talasi koji nastaju 200-350

ms nakon stimulacije (slika 62.6) (34, 35, 37). Negativne strane ovog ispitivanja je mogućnost nastanka lezije kože na mestu primene kod pacijenata sa oštećenim vlaknima (veći stepen neuropatije) Međutim, evidentno je da analiza N2P2 latence i amplitude daje uvid u disfunciju ovog dela senzitivnog sistema, kao i mogućnost kvalifikovanja da li je stepen oštećenja zavisan od dužine nervnih vlakana. Amplituda ovog talasa negativno korelira sa stepenom deaferencije. U svakom slučaju, nalaz dobijen ovom elektrofiziološkom metodom, treba porediti sa subkutanom biopsijom kože.

Zaključak

Dijagnostička potvrda bolnih neuropatija je veoma značajnna za lečenje i praćenje daljeg toka bolseti. Iz tog razloga je značajno napomenuti da postoji set, ne samo kliničkih i seroloških testova, već i elektrofiziološkog ispitivanja. Ovo je bitno jer se pravi distinkcija u odnosu na neuropatije debelih, mijeliniziranih nervnih vlakana. Pomenute elektrofiziološke i neinvazivne tehnike su značajne kao standardni set testova za dijagnostiku senzitivnih neuropatija, neuropatskog bola i bolnih stanja u neurologiji.

Literatura

1. Merskey H., Bogduk N. Classification of chronic pain descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Second Edition 1994 IASP Press (Reprinted 2002).
2. Thienhaus O., Cole B.E. "Classification of pain". 2002. American Academy of Pain Management. In Weiner, R.S. Pain management: A practical guide for clinicians (6 ed.).
3. Marchettini P. et all. Painful Peripheral Neuropathies. Current Neuropharmacology. 2006; 4, 175-181.
4. Hughes RAC. Clinical review: Peripheral neuropathy. British Medical Journal. 2002. 324: 466–469.
5. Watson James C., Dyck P., James B. Peripheral Neuropathy: A Practical Approach to Diagnosis and Symptom Management. Mayo

Clinic Proceedings. 2015. 90 (7): 940–951.

6. Azarhy H. et all. Peripheral Neuropathy: Differential Diagnosis and Management.Am Fam Physician. 2010. 1;81(7):887-892.
7. Treede RD et all. Neuropathic pain. Neurology. 2008; 70:18 1582-1583.
8. Troels JS at all. A new definition of neuropatec pain. Pain. 2011; 152 (10): 2204–2205.
9. Meyer RA, Ringkamp M, Campbell JN, et al. Peripheral neural mechanisms of nociception. In: McMahon SB, Koltzenburg M, editors. Wall and Melzack's texbook of pain. 5th edition. Philadelphia: Elsevier Limited; 2006. 3–34.
10. Marchand S. The Physiology of Pain Mechanisms: From the Periphery to the Brain. Rheum Dis Clin N Am. 2008 (34); 285–309.
11. Le Bars D. The whole body receptive field of dorsal horn multireceptive neurones. Brain Res Brain Res Rev 2002;40(1–3):29–44).
12. Turk D.C., Okifuji A. Pain terms and taxonomies. In Loeser, D.; Butler, S. H.; Chapman, J.J.; Turk, D. C. Bonica's Management of Pain (3rd ed.). 2001. Lippincott Williams & Wilkins. 18–25.
13. Turck D. and all. Core outcome domains for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. Pain. 2003; 106(3): 337–345.
14. Hovaguimian A. and. Gibbons HG. Diagnosis and Treatment of Pain in Small Fiber Neuropathy. Curr Pain Headache Rep. 2011; 15(3): 193–200.
15. Themistocleous A.C. at all. The clinical approach to small fibre neuropathy and painful channelopathy. Pract Neurol. 2014;0:1–12.
16. Adams D. Hereditary and acquired amyloid neuropathies. J Neurol. 2001; 248: 647-657.
17. Houlden H., Blake J., Reilly MM. Hereditary sensory neuropathies. Curr. Opin. Neurol. 2004; 17 (5): 569–77.
18. Auer-Grumbach M. Hereditary sensory neuropathy type I. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2008; 3 (7): 7.
19. Bril V. et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Neurology. 2011; 76: 1758–65.
20. Ørstavik K, Norheim I. and Jørum E. Pain and small-fiber neuropathy in patients with hypothyroidism. Neurology September. 2006; 67 (5): 786-791.
21. H. Koike et all. Painful alcoholic polyneuropathy with predominant small-fiber loss and normal thiamine status. Neurology. 2001; 56 (12): 1727-1732.
22. Asbury A. Neuropathies with renal failure, hepatic disorders, chronic renal insufficiency and critical illness. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo J, eds. Peripheral Neuropathy. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1993; 1251-1265.
23. Nations SP. et all. Leprous neuropathy: an American perspective. Semin Neurol. 1998; 18(1):113-24.
24. Jardim MR et al. Leprosy neuropathy evaluated by NCS is independent of the patient's infectious state. Clin Neurol Neurosurg. 2015; 131:5-10.
25. Cherry CL. et al. Evaluation of a clinical screening tool for HIV-associated sensory neuropathies. Neurology. 2005;65(11):1778-81.
26. Hoitsma E. et al. Small fiber neuropathy: a common and important clinical disorder. J Neurol Sci. 2004; 227(1):119-30.
27. Kuitwaard K.et all. Recurrences, vaccinations and long-term symptoms in GBS and CIDP. J Peripher Nerv Syst. 2009;14(4):310-5,
28. Weiss L, Silver JK, Wess J. Easy EMG. 1st Edition. Philadelphia: Elsevier;121-161: 2004.
29. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004; 75(8):1135-40.
30. Azhary H. et all. Michigan State University College of Human Medicine, East Lansing, Michigan. Peripheral Neuropathy: Differential Diagnosis and Management. Am Fam Physician. 2010;81(7):887-892.
31. Kimura J. Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice (3rd edition). Oxford: Oxford University Press; 2001.
32. Santiago S, Ferrer T, Espinosa ML. Neurophysiological studies of thin myelinated (A delta) and unmyelinated (C) fibers: application to peripheral neuropathies. Neurophysiol Clin.2000; 30:27–42.
33. R. Vetrugno, R. Liguori, P. Cortelli, P. Montagna. Sympathetic skin response - Basic mechanisms and clinical applications. Clinical Autonomic Research. 2003; 13(4): 256– 270.
34. Lefaucheur JP., A Cre´ ange A. Neurophysiological testing correlates with clinical examination according to fibre type involvement and severity in sensory neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004; 75:417–422.
35. Guideline American Electroencephalographic Society. American Electroencephalographic Society. Guidelines for clinical evoked potential studies. J Clin Neurophysiol. 1984. 1(1):3-53.
36. Binnie CD, et al. Osselton JW, ed. Clinical Neurophysiology: EMG, Nerve Conduction, and Evoked Potentials. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1995.
37. Treede RD, Lorenz J, Baumgärtner U. Clinical usefulness of laser-evoked potentials. Neurophysiol Clin. 2003;33(6):303-14.

63. POGLAVLJE

DIJABETESNA NEUROPATIJA: MEHANIZAM NASTANKA

Mirjana Šumarac-Dumanović

Definicija. Dijabetesna periferna neuropatija je prisustvo simptoma i/ili znakova disfunkcije perifernih nerava kod osoba sa dijabetesom nakon isključivanja drugih uzroka.
Etiologija i patogeneza. Kod dijabetesa tipa 1, distalna polineuropatija tipično postaje simptomatska nakon stanja dugogodišnje hronične hiperglikemije.
Kod pacijenata sa dijabetes mellitusom tipa 2 simptomi i znaci polineuropatije mogu da se jave posle samo nekoliko godina loše glikoregulacije, a nekada ovi pacijenti već imaju neuropatiju u vreme postavljanja dijagnoze dijabetesa.
Simptomi i znaci. Dijabetesna neuropatija može da se manifestuje širokim spektrom senzornih (negativni ili pozitivni, difuzni ili fokalni), motornih i autonomnih simptoma.
Dijagnoza. Dijagnoya dijabetesa i odgovarajući niz elektrodijagnostičkih testova (testiranje provodljivosti nerva i EMG distalnih mišića)
Terapija. Lečenje dijabetesne neuropatije treba da se započne pri inicijalnoj dijagnozi dijabetesa.
Lečenje dijabetesne neuropatije obuhvata dva pristupa: terapije za ublažavanje simptoma i usporenje progresije neuropatije.
Od svih tretmana, revnosna kontrola glikemije je verovatno najvažnija za sporiju progresiju neuropatije.

Uvod i definicija

Neuropatije karakteriše progresivan gubitak funkcije nervnog vlakna. Široko prihvaćena definicija dijabetesne periferne neuropatije je "prisustvo simptoma i/ili znakova disfunkcije perifernog nerva kod osoba sa dijabetesom nakon isključivanja drugih uzroka.

Neuropatije su najčešća komplikacija dijabetes melitusa (DM), koja se javlja kod do 50% pacijenata sa tipom 1 i tipom 2 DM. Kod dijabetesa tipa 1, distalna polineuropatija tipično postaje simptomatska nakon stanja dugogodišnje hronične hiperglikemije. Nasuprot tome, pacijenti sa dijabetes mellitusom tipa 2 mogu imati simptome i znake distalne polineuropatije nakon samo nekoliko godina loše glikoregulacije. Nekada ovi pacijenti već imaju neuropatiju u vreme postavljanja dijagnoze dijabetesa. Neuropatije značajno smanjuju kvalitet života pacijenata (QOL). Pored toga, dok primarni simptomi neuropatije mogu biti izuzetno neprijatni, sekundarne komplikacije (npr. padovi, ulkusi stopala, srčane aritmije i ileus) su još ozbiljniji i mogu dovesti do fraktura, amputacija, pa čak i smrti kod pacijenata sa DM. Pošto se dijabetesna neuropatija može manifestovati širokim spektrom senzornih, motornih i autonomnih simptoma, strukurisana lista simptoma može da se koristi pri pregledu svih dijabetičara zbog moguće neuropatije. Fizikalni pregled pacijenata sa sumnjivom distalnom senzornom, motornom ili fokalnom (nekompresivnom) neuropatijom treba da uključi procenu i periferne i autonomne neuropatije. (1, 2, 3). Višestruki konsenzusni paneli preporučuju uključivanje elektrofizioloških ispitivanja u procenu dijabetesne neuropatije. Odgovarajući niz elektrodijagnostičkih testova uključuje testiranje provodljivosti nerva i EMG distalnih mišića koji su obično pogođeni. Lečenje dijabetesne neuropatije treba da se započne pri inicijalnoj dijagnozi dijabetesa. Lekar primarne zdravstvene zaštite mora biti upozoren na razvoj neuropatije - ili čak na njegovo prisustvo - jer neuspeh u dijagnostici dijabetesne polineuropatije može dovesti do ozbiljnih posledica, uključujući i amputaciju. Pacijenti sa dijabetesnom perifernom neuropatijom zahtevaju češće praćenje, sa posebnom pažnjom na inspekciju stopala. Lečenje dijabetesne neuropatije obuhvata dva pristupa: terapije za olakšavanje simptoma i one koje mogu da uspore progresiju neuropatije. Od svih tretmana, revnosna kontrola glikemije je verovatno najvažnija za usporavanje progresije neuropatije. Mnogi lekovi su dostupni za lečenje dijabetičkog neuropatskog bola. Nefarmakološki tretman obuhvata rehabilitaciju, koja može sadržati fizikalnu, radnu, govornu i rekreativnu terapiju (4, 5, 6, 7).

Etiologija dijabetesne neuropatije

Faktori rizika koji mogu da ukažu na mogućnost težih simptoma uključuju sledeće:

- Lošu kontrolu glikemije
- Starije životno doba
- Hipertenziju
- Duže trajanje DM
- Dislipidemiju
- Pušenje
- Visok unos alkohola
- HLA-DR3 / 4 fenotip
- Veliku telesnu visinu (8)

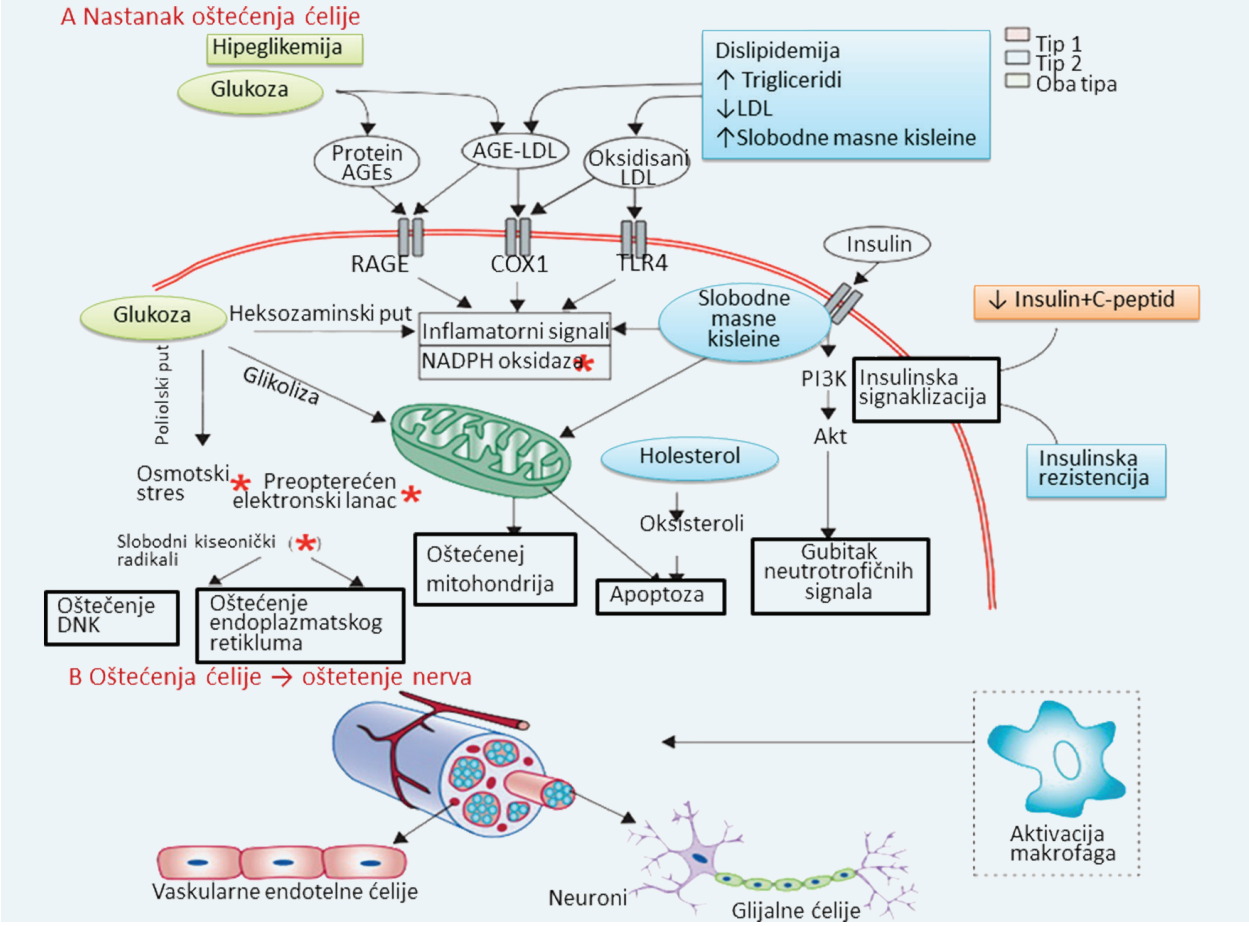
Razvoj simptoma zavisi od mnogih faktora, kao što je ukupna izloženost hiperglikemiji i drugim faktorima rizika kao što su povišeni lipidi, krvni pritisak, pušenje, povećana visina i velika izloženost drugim potencijalno neurotoksičnim agensima kao što je etanol. Genetski faktori takođe mogu igrati ulogu. Periferne neuropatije su opisane kod pacijenata sa primarnim DM (tipovima 1 i 2) i kod onih sa sekundarnim dijabetesom raznih uzroka, što ukazuje na zajednički etiološki mehanizam zasnovan na hroničnoj hiperglikemiji. Doprinos hiperglikemije je pokazan u DCCT studiji (*Diabetes Control and Complications Trial).* Veza poremećene tolerancije glukoze (predijabetes) i periferne neuropatije je tumačena kao dodatni dokaz o dozno-zavisnom uticaju hiperglikemije na nerve, iako ovaj odnos ostaje područje kontroverze i dalje. U studiji koja je ispitivala tinejdžere i mlade odrasle osobe kojima je postavljena dijagnoza dijabetesa tip 1 ili tip 2 u detinjstvu ili adolescenciji, starosno prilagođena prevalencija periferne neuropatije bila je veća kod onih sa dijabetesom tipa 2 nego kod pacijenata sa tipom 1 dijabetes (17,7% vs. 8,5%, respektivno). Nakon što su napravljene modifikacije utvrđenih faktora rizika koji su mereni tokom vremena, procenat odnosa šansi za razvitak periferne neuropatije kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 u odnosu na one sa tipom 1 bio je 2,52 (9, 10, 11).

Epidemiologija dijabetesne neuropatije

Velika američka studija procenila je da 47% pacijenata sa dijabetesom ima neki vid periferne neuropatije, a slični su podaci i za druge evropske zemlje. Procenjuje se da je neuropatija prisutna kod 7,5% pacijenata u vreme postavljanja dijagnoze dijabetesa. U više od polovine slučajeva radi se o distalnoj simetričnoj polineuropatiji. Ostatak čine fokalni sindromi poput sindroma karpalnog tunela (14-30%), radikulopatije/pleksopatije i kranijalne neuropatije. Nedostaju podaci o prevalenci za poslednja 2 sindroma. Široka varijabilnost podataka o prevalenciji simetričnih dijabetesnih polineuropatija je posledica nedostatka konzistentnih kriterijuma za dijagnozu, varijabilnih metoda izbora pacijenata za proučavanje i različitih tehnika procene. Pored toga, pošto su mnogi pacijenti sa dijabetesnom polineuropatijom inicijalno asimptomatski, otkrivanje izuzetno zavisi od pažljivog neurološkog pregleda od strane kliničara u primarnoj zaštiti. Upotreba dodatnih dijagnostičkih tehnika, kao što je autonomno ili kvantitativno senzorno testiranje, moglo bi da dovede do podataka o većoj prevalenci ove komplikacije dijabetesa. DM se javlja kod muškaraca i žena sa jednakom učestalošću. Međutim, muški pacijenti sa dijabetesom tipa 2 mogu razviti dijabetesnu polineuropatiju ranije od žena, a neuropatski bol izaziva više morbiditeta kod žena nego kod muškaraca. Dijabetesna neuropatija može da se javi u bilo kojoj dobi, ali učestalost raste u starijoj životnoj dobi i korelira sa težinom i trajanjem dijabetesa (12, 13, 14).

Patofiziološki mehanizmi nastanka dijabetesne polineuropatije

Pregled anatomije perifernog nervnog sistema može olakšati razumevanje klasifikacije dijabetesne periferne neuropatije. Periferni neuroni mogu se kategorisati uopšteno kao motorni, senzorni ili autonomni. Motorni neuroni potiču iz centralnog nervnog sistema (CNS) i pružaju se do prednjeg roga kičmene moždine. Iz prednjeg roga, izlaze iz kičmene moždine (preko ventralnih korenova) i kombinuju se sa drugim vlaknima u brahijalnim ili lumbalnim pleksusima i inervišu svoje ciljne organe kroz periferne nerve. Senzorni neuroni potiču od gornjih dorzalnih ganglija (koji leže izvan kičmene moždine) i prate sličan kurs sa motornim neuronima. Senzorni neuroni su podeljeni u kategorije prema senzornom modalitetu koji prenose. Autonomni neuroni se sastoje od simpatičkih i parasimpatičkih nerava. Na periferiji preganglijska vlakna napuštaju CNS i prave sinapse na postganglijskim neuronima u simpatičkom lancu ili u simpatičnoj gangliji. Najmanja vlakna su najpre pogođena u DM. S kontinuiranim izlaganjem hiperglikemiji i veća vlakna bivaju pogođena. Vlakna različite veličine prenose različite tipove senzacije. Faktori koji dovode do razvoja dijabetesne neuropatije nisu potpuno razjašnjeni, a višestruke hipoteze postoje. Opšte je prihvaćeno da se radi o multifaktorskom procesu. Razvoj simptoma zavisi od mnogih faktora, kao što je ukupna izloženost hiperglikemiji i drugih faktora rizika kao što su povišeni lipidi, krvni pritisak, pušenje, povećana visina i velika izloženost drugim potencijalno neurotoksičnim agensima kao što je etanol. Genetski faktori takođe mogu igrati ulogu. Važni biohemijski mehanizmi u razvoju najčešćih simetričnih oblika dijabetske polineuropatije uklju-



Slika 63.1. Mehanizmi dijabetesne neuropatije (ref 7)

čuju tzv. poliolski put, krajnje produkte glikacije i oksidativni stress (slika 63.1) (5, 6, 15, 16).

Put poliola. Hiperglikemija izaziva povećanje nivoa intracelularne glukoze u nervima, što dovodi do zasićenja normalnog glikolitičkog puta. Višak glukoze se pomera u poliolski put i pretvara u sorbitol i fruktozu pomoću enzima aldoza reduktaze i sorbitol dehidrogenaze. Akumulacija sorbitola i fruktoze dovodi do smanjenog mioinozitola, smanjene aktivnosti Na + / K + -ATPaze na membrani, poremećaja aksonalnog transporta i strukturalnog razdvajanja nerava, što dovodi do abnormalnog širenja potencijala. Ovo je razlog za upotrebu inhibitora aldoza reduktaze radi poboljšanja provodljivosti nerva (7, 17).

Kranji proizvodi glikacije. Neenzimska reakcija viška glukoze sa proteinima, nukleotidima i lipidima dovodi do uznapredovalih proizvoda glikacije (AGE) koji mogu imati ulogu u poremećaju integriteta neurona i mehanizama reparacije preko mešanja u metabolizam nervnih ćelija i aksonalni transport.

Oksidativni stres. Povećana proizvodnja slobodnih radikala kod dijabetesa može biti štetna putem nekoliko mehanizama koji nisu u potpunosti razjašnjeni. To uključuje direktno oštećenje krvnih sudova koje dovodi do ishemije nerva i olakšavanja reakcije AGE. Uprkos nepotpunim razumevanju ovih procesa, upotreba antioksidantne alfa-lipoične kiseline može da dovede do poboljšanje neuropatskih simptoma (18).

Drugi doprinoseći činioci. Postoje i drugi faktori koji doprinose razvoju dijabetesne neuropatije kao što su izmenjena genetska ekspresija sa promenjenim ćelijskim fenotipovima, promene u fiziologiji ćelije koje se odnose na endoskeletnu strukturu ili ćelijski transport, smanjenje neurotrofina i ishemija nerva. Klinička ispitivanja najproučenijeg neurotrofina, humanog rekombinantnog faktora rasta nerava, su bila razočaravajuća. Međutim, u budućnosti, farmakološka intervencija koja cilja jedan ili više ovih mehanizama može biti uspešna. U slučaju fokalnih ili asimetričnih sindroma dijabetesne neuropatije, vaskularna povreda ili autoimunost mogu igrati važnije uloge (6, 19).

Znaci i simptomi

Najčešći simptomi dijabetesne neuropatije na koje se pacijenti žale su:

- Utrnulost ili gubitak osećaja (najčešće u stopalima i nogama prvo, onda rukama)

- Bol
- Slabost mišića
- Nizak krvni pritisak i vrtoglavica pri brzoj promeni položaja od sedećeg/ležećeg
- Brzi ili nepravilni otkucaji srca
- Problem sa erekcijom
- Mučnina ili povraćanje
- Otežano gutanje
- Zatvor ili dijareja

Bol kod dijabetske neuropatije može se kretati od malih neugodnosti ili peckanja u prstima do teških bolova. Bol može biti oštar ili munjevit, dubok ili u vidu žarenja. Takođe može doći do ekstremne osetljivosti na najmanji dodir (alodinia).

Medjutim simptomi polineuropatije se klasifikuju kao:

Senzorni simptomi. Senzorna neuropatija je obično podmukla u početku i pokazuje distribuciju simptoma u vidu čarapa i rukavica u distalnim ekstremitetima. Senzorni simptomi mogu biti negativni ili pozitivni, difuzni ili fokalni. Negativni senzorni simptomi koji uključuju osećaj utrnulosti, gubitak ravnoteže, naročito kod zatvorenih očiju, ali su česte i bezbolne povrede zbog gubitka senzacija u donjim ekstremitetima. Pozitivni simptomi mogu da se opisuju kao osećaj paljenja, žarenja, mravinjanje, osećanja poput električnog šoka, bolova, tegoba ili preosetljivost na dodir (7, 14, 20).

Motorni simptomi. Distalna, proksimalna ili češće fokalna slabost, ponekad se javlja uz senzornu neuropatiju (senzorimotorna neuropatija). U gornjim ekstremitetima, simptomi mogu da budu poremećaj fine koordinacije ruku i teškoće sa zadacima kao što su otvaranje tegli ili okretanje ključeva. Prelomi nogu ili često saplitanje mogu da budu rani simptomi slabosti stopala. Simptomi proksimalne slabosti udova obuhvataju poteškoće pri penjanju uz stepeništa, teškoće ustajanja iz sedećeg ili ležećeg položaja, pad zbog kolena koja klecaju i teškoće pri podizanju ruke iznad ramena. U najčešćoj prezentaciji dijabetesne neuropatije sa simetričnim senzimotornim simptomima, može se videti blaža slabost prstiju i stopala; teža slabost je neuobičajena i trebalo bi da podstakne ispitivanje drugih uzroka, kao što je hronična inflamatorna demijelinizacijska poliradikuloneuropatija (CIDP) ili vaskulitis. Najteža slabost može da se vidi u asimetričnim sindromima dijabetesne neuropatije (9, 21. 22).

Autonomni simptomi. Autonomna neuropatija može da zahvati kardiovaskularne, gastrointestinalne i genitourinarne sisteme i znojne žlezde. Pacijenti sa generalizovanim autonomnim neuropatijama mogu da imaju ataksiju, nestabilnost pri kretanju ili omaglice/sinkope. Osim toga, autonomna neuropatija podrazumeva i pojavu simptoma koji se odnose na anatomsko mesto oštećenja nerva - gastrointestinalnog, kardiovaskularnog, bešike ili znojnih žlezda (23).

Gastrointestinalna autonomna neuropatija može dovesti do sledećih simptoma:

- Disfagije
- Bola u stomaku
- Mučnine, povraćanja
- Malapsorpcije
- Fekalne inkontinencije
- Dijareje
- Zatvora

Kardiovaskularna autonomna neuropatija može dovesti do sledećih simptoma:

- Persistentne sinusne tahikardije
- Ortostatske hipotenzije
- Sinusne aritmije
- Smanjene varijabilnosti srca kao odgovor na duboko disanje
- Omaglice / sinkope prilikom menjanja položaja od ležećeg do stojećeg

Neuropatija bešike (koja mora da se razlikuje od poremećaja prostate ili kičme) može da izazove sledeće simptome

- Slab urinarni tok
- Osećaj nepotpunog pražnjenja mokraćne bešike
- Naprezanje pri mokrenju

Neuropatija znojnih žlezda može da da sledeće simptome:

- Netoleranciju toplote
- Teško znojenje glave, vrata i trupa sa anhidrozom donjeg trupa i ekstremiteta
- Gustatorno znojenje

Fizikalni pregled

Fizikalni pregled pacijenata sa suspektnim distalnim senzornim, motornim ili fokalnim (nekompresivnim) neuropatskim simptomima treba da uključi procenu kako periferne tako i autonomne neuropatije (24).

Testiranje periferne neuropatije. Testiranje postojanja periferne neuropatije: osetljivost na grubi i laki dodir; osećaj vibracije; duboki tetivni refleksi; testiranje snage i atrofije mišića; dorzalni pedalni i posteriorni tibijalni pulsevi; procena izgleda kože; *Tinel* testiranje; pregled kranijalnih nerava. Ispitivanje periferne neuropatije započinje procenom dubokog i lakog dodira i senzacije uboda. Prvi klinički znak koji

se najčešće razvija u dijabetičkoj simetričnoj senzimotornoj polineuropatiji je smanjenje ili gubitak vibracionog senzibiliteta i senzacije uboda na prstima. Kako bolest napreduje, nivo smanjivanja senzacije može da se pomeri u noge, a zatim i od šaka u ruke, koje se često nazivaju senzornim gubicima po tipu "čarape i rukavica". Veoma ozbiljno pogođeni pacijenti mogu izgubiti senzaciju po tipu "štita" na grudima. Vibracijski osećaj u stopalima se testira 128-Hz viljuškom postavljenom u bazu nokta palca i dodirivanjem Semmes-Weinstein-ovim mikrofilamentom plantarne strane stopala. Nemogućnost percepcije vibracione viljuške ili monofilamenta identifikuje pacijente koji su u većem riziku da razviju ulkuse na stopalima (60% u naredne 3 godine). Ova dva testa treba da se izvode najmanje svake godine. Potrebno je palpirati i pulseve a. dorsalis pedis i tibialis posterior. Potrebno je ispitati i da li je koža suva, da li se javlja tinea pedis, pukotine, onihomikoze, akutni eritem i osetljivost i fluktuaciju pod kalusima. Potrebno je testirati hod prsti –peta kao i pregled kranijalnih nerava od strane neurologa (9, 12, 25, 26).

Testiranje autonomne neuropatije. Testiranje autonomnih neuropatija se vrši u specijalizovanim laboratorijama, procenjujući kardiovagalnu, adrenergičku i funkciju znojnih žlezdi. Međutim, lekar može prvo izvršiti skrining u bolesničkoj postelji kako bi procenio da li je potrebno dodatno ispitivanje. Mere se krvni pritisak i srčana frekvenca u ležećem i uspravnom položaju. Merenje krvnog pritiska kod pacijenata sa autonomnom neuropatijom može pokazati ortostatsku hipotenziju sa kompenzatornom tahikardijom. Testiranje za ortostatsku hipotenziju je naročito važno kod pacijenata sa dugotrajnim dijabetes melitusom. Odnos sinusne aritmije (SA) se meri tako što pacijent udiše 6 puta u minuti, dok se srčana frekvencija kontroliše kontinuiranim EKG. Najduži R-R interval tokom izdisaja i najkraći R-R interval tokom udisaja se meri, a uzima se prosek od 6 udisanja. SA odnos je R-R u izdisaju / R-R u udisaju. Normalni odnos je 1: 2 (13, 27, 28).

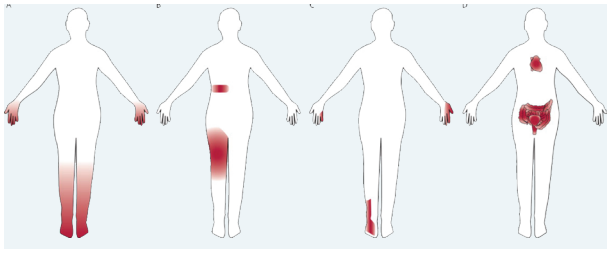
Klasifikacija dijabetske neuropatije

Dijabetesne neuropatije su heterogena grupa oboljenja; tako je stvoreno i prepoznato nekoliko klasifikacija dijabetiske neuropatije (slika 63.2). Dva sistema klasifikacije će biti predstavljena ovde: Thomas sistem i simetrične vs. asimetrične neuropatije.

Modifikovan Thomas sistem

Sistem klasifikacije Tomasa kombinuje anatomiju i patofiziologiju:

- Hiperglikemijska neuropatija (akutna)
- Generalizovane simetrične polineuropatije



Slika 63.2. Modeli nervnog oštećenja u dijabetičnoj neuropatiji (ref 7)

- Senzorna neuropatija
- Senzorimotorna neuropatija (hronična, simetrična)
- Autonomna neuropatija (kardiovaskularna, gastrointestinalna, genitourinarna, znojnih žlezda)
- Fokalne i multifokalne neuropatije: ova kategorija obuhvata kranijalnu neuropatiju, proksimalnu motornu neuropatiju (amiotrofiju), torakalne ili lumbalne radikulopatije i fokalne neuropatije udova (tzv. *entrapment* neuropatije)
- Superponirana hronična inflamatorna demijelinizirajuća polineuropatija (CIDP)

Distalna simetrična senzimotorna polineuropatija se obično definiše prema sledeća 3 ključna kriterijuma:

- Pacijent mora da ima dijabetes melitus u skladu sa opšte prihvaćenom definicijom
- Težina polineuropatije treba da bude srazmerna trajanju i težini dijabetesa
- Drugi uzroci senzimotorne polineuropatije morada budu isključeni (8, 29)

Distalna simetrična senzimotorna polineuropatija utiče na senzorne, motorne i autonomne funkcije u različitim stepenima, sa dominantnim senzornim abnormalnostima. Hronični simetrični simptomi utiču na periferne nerve zavisno od dužine, pri čemu su najduži nervi pogođeni prvi. Pacijenti se obično žale na bolne parestezije i utrnulost, koje počinju u prstima nogu i proksimalno se šire. Kada se senzorni simptomi jave iznad kolena, slični simptomi se razvijaju u rukama, napredujući proksimalno u distribuciji poput rukavica. U kasnoj fazi, mogu da se prošire i na prednji deo trupa i verteksa glave. Gubitak senzacije u stopalima predisponira razvoj ulceracija stopala i gangrene. Osim toga, uobičajeno se javlja blaga slabost nogu i smanjeni refleksi skočnog zgloba i kolena. Sa poremećenom propriocepcijom i vibratornom percepcijom, posledice po hod se mogu javiti (senzorna ataksija). Neuropatija malih vlakana je distalna simetrična neuropatija koja uključuje pretežno senzorna vlakna malih prečnika (A delta i C vlakna). Ona se manifestuje u vidu bolnih pare-

stezija koje pacijenti percipiraju kao žarenje, ubode, drobljenje, grčeve, uz povećan intenzitet noću. Postoji gubitak bola i senzacija temperature sa relativnom poštedom distalnih refleksa i propriocepcije. Iako je neki stepen autonomnog oštećenja prisutan kod većine pacijenata sa distalno-simetričnom dijabetičkom polineuropatijom, pacijenti ne primećuju autonomne probleme, a čista autonomna dijabetička neuropatija je retka. Manifestacije autonomne neuropatije mogu uključiti ortostatsku hipotenziju, tahikardiju u miru, gubitak normalnog odnosa sinusne aritmije, anhidroza, disfunkciju creva ili bešike, a male zenice usporeno reaguju na svetlost. U dijabetesnoj neuropatskoj kaheksiji, pacijent dramatično gubi na težini, što je praćeno teškim kutanim bolom, neuropatijom malih vlakana i autonomnom disfunkcijom. Ovo stanje češće se dešava kod starijih muškaraca; impotencija je česta. Mišićna slabost je neuobičajena. Stanje se obično poboljšava sa produženom kontrolom glikemije; Međutim, simptomi su često refraktorni prema drugom farmakološkom tretmanu. Ograničeno poboljšanje je uočeno sa nefarmakološkim tretmanima kao što su simpatektomija, blokada kičmene moždine i električna stimulacija kičmene moždine. Oporavak može biti nepotpun i produžen tokom više meseci (3, 9, 12, 21, 22).

Asimetrične neuropatije obuhvataju jednostruke ili višestruke kranijalne ili somatske mononeuropatije. Sindromi uključuju sledeće:

- Sindrom karpalnog tunela
- Druge mononeuropatije jednog ili više udova
- Torakalna radikuloneuropatija
- Lumbosakralna radikulopleksna neuropatija
- Cervikalna redikulopleksna neuropatija

Ovi sindromi se razlikuju od tipične distalne dijabetske polineuropatije sledećim karakteristikama: Često imaju monofazni tok i neki sindromi su povezani sa inflamatornim angitisom i ishemijom (lumbosakralnom radikulopleksnom neuropatijom) i mogu se pojaviti akutno ili subakutno i imaju manje jasnu povezanost sa ukupnom izloženosti hiperglikemiji nego simetrične polineuropatije. Kranijalna mononeuropatija najčešće uključuje kranijalne nerve (CN) III, IV, VI, VII ili II. Bolest CN III, IV i VI manifestuje se kao akutni ili subakutni periorbitalni bol ili glavobolja praćena diplopijom. Mišićna slabost je tipična prema funkciji zahvaćenog nerva, a refleks zenice na svetlost je obično pošteđen. Kompletan spontani oporavak se obično javlja u roku od 3 meseca. Neuropatija lica se manifestuje kao akutna ili subakutna slabost lica (ukus često nije pogođen) i može biti rekurentna ili bilateralna. Većina pacijenata se oporavlja spontano za 3-6 meseci. Prednja ishemička optička neuropatija manifestuje se akutnim gubitkom vida ili defektima vidnog polja. Optički disk je bled i otečen; Može biti prisutno krvarenje u obliku plamena (6, 17, 30).

Somatske mononeuropatije uključuju fokalne neuropatije u ekstremitetima uzrokovane kompresijom na čestim tačkama pritiska ili ishemijom i posledičnim infarktom. Kompresija se javlja u istim nervima i na istim mestima kao kod osoba bez dijabetesa. Sindrom karpalnog tunela je češći kod pacijenata sa dijabetesom i može se tretirati na isti način kao kod pacijenata bez dijabetesa. Simptomi su često bilateralni. Neuropatija koja se javlja kao posledica infarkta nerva se manifestuje akutno, obično sa fokalnim bolom povezanim sa slabošću i varijabilnim senzornim gubicima u distribuciji pogođenog nerva. Moguća je pogođenost više živaca (mononeuritis multipleks). Dijabetesna torakalna radikuloneuropatija se manifestuje žarenjem, ubodnim, dugotrajnim, ili pojasnim bolovima, koji obično počinju jednostrano i mogu kasnije postati bilateralni. Može doći do preosetljivosti kože i alodinije (bol na normalan blag dodir). Utrnulost prati dermatomalnu distribuciju, koja je najistaknutija u distalnoj distribuciji međurebarnih nerava. Zahvaćeni su pojedinačni ili više kičmenih korena. Širenje simptoma može da se javi u različitim pravcima. Na trupu, torakoabdominalna neuropatija ili radikulopatija mogu da dovedu do pojave grudnog i / ili abdominalnog bola u distribuciji torakalnih i / ili gornjih lumbalnih korena. Slabost se pojavljuje u zoni pogođenog korena nerva, što se vidi kao ispupčenje abdominalnog zida zbog pareze abdominalnog mišića (torakalni koren). Najčešće su pogođeni pacijenti stariji od 50 godina; ona je češća kod dijabetes melitusa tipa 2 i često je povezana sa značajnim gubitkom težine. Dijabetesna radikulopleksna neuropatija može da se javi u cervikalnoj ili lumbosakralnoj distribuciji i u literaturi se pominje pod različitim imenima, kao dijabetesna amiotrofija, Bruns-Garlandov sindrom i dijabetesna pleksopatija. Najčešći početni simptom je iznenadni, teški, jednostrani bol u kuku / donjem delu leđa ili ramenu / vratu. Slabost se tada razvija nekoliko dana kasnije. Može da se javi i atrofija muskulature udova. Uobičajeni su alodinija, parestezije i senzorni gubici. Simptomi obično počinju jednostrano i mogu da se kasnije šire na suprotnu stranu. Refleksi u pogođenom delu mogu da budu oslabljeni ili odsutni. Ovo stanje se takodje često javlja kod pacijenata starijih od 50 godina sa slabo kontrolisanim dijabetesom. Češće je kod muškaraca nego kod žena. Značajan gubitak težine se javlja kod 50% pacijenata. Kurs je obično monofazni, sa poboljšanjem tokom više meseci; međutim, neki rezidualni deficiti često ostaju (4, 18, 24, 31, 32).

Dijabetesna polineuropatija se gradira ("staging") na sledeći način:

- N0 - nema neuropatije
- N1a – znaci, ali bez simptoma neuropatije
- N2a - simptomatska blaga dijabetesna polineuropatije; senzorni, motorni ili autonomni simptomi; pacijent je u stanju da hoda na petama
- N2b - teška simptomatska dijabetesna polineuropatija; pacijent nije u mogućnosti da hoda na petama
- N3 - onesposobljavajuća dijabetesna polineuropatija (33)

Dijagnoza

Hemoglobin A1c i glikemija našte su važni laboratorijski skrining testovi za dijabetesnu neuropatiju. Merenje hemoglobina A1c je korisno za procenu adekvatnosti skorije kontrole dijabetesa; nivoi su obično povišeni kod pacijenata sa dijabetesnom neuropatijom. U nekim slučajevima, posebno kod asimetričnih sindroma, visina ne odgovara uvek težini bolesti nerva. OGTT (2-satni test opterećenja glukozom) može da bude senzitivniji marker stepena poremćaja metabolizma glikoze posebno u graničnim slučajevima. Analiza urina je takođe korisna za detektovanje nefropatije i proteinurije. Imidžing studije retko pomažu lekaru u dijagnozi ili lečenju dijabetesne neuropatije. Međutim, u nekim slučajevima, MRI vratne kičme, grudnog koša i / ili lumbalne regije može da pomogne u isključivanju drugog uzroka simptoma koji mogu podsećati na dijabetesnu neuropatiju. Konsenzus stručnjaka preporučuje uključivanje elektrofizioloških ispitivanja u procenu dijabetičke neuropatije. Odgovarajući niz elektrodijagnostičkih testova uključuje testiranje provodljivosti nerva i EMG distalnih mišića koji su obično pogođeni. Studije nervne provodljivosti (NCS) i elektromiografija (EMG) mogu dokumentovati karakteristike neuropatije (aksonske, demielinizirajuće) i lokalizaciju (mononeuropatije nasuprot radikulopatije ili distalne neuropatije) i, eventualno, težinu i čak prognozu. Testiranje je prilagođeno zavisno od kliničke prezentacije (9, 13, 25, 34).

Testovi koji služe kao osnovni alat za skrining kako bi se isključili drugi mogući uzroci neuropatije, osim dijabetesa su:

- Glikemija našte i hemoglobin A1c
- Kompletna krvna slika i kompletan metabolički panel (elektroliti i hepatogram, bubrežna funkcija)
- Vitamin B-12 i nivo folata
- Ispitivanje funkcije štitaste žlezde
- Sedimentacija eritrocita i C-reaktivni protein
- Elektroforeza serumskih proteina sa imunofiksacijom
- Antinuklearna antitela
- Anti-SSA i SSB antitela
- Reumatoidni factor i paraneoplastična antitela
- Brzi plazma reagin
- Genetski skrining
- Hematološki skrining (anemija)

Ostali dijagnostički modaliteti koji mogu da se uzmu u obzir su sledeći:

- Elektromiografija i nervna provodljivost
- Elektrofiziološke studije
- Magnetna rezonanca
- Kompjuterizovana tomografija (uključujući i singl-foton emisioni CT)
- Nukearne metode
- Dopler snimanje
- Mikrodijaliza
- Elektrokardiografija
- Biopsija nerava i kože (koja se retko preporučuje u kliničke svrhe) (14, 28, 35).

Diferencijalna dijagnoza dijabetesne neuropatije

Postavljanje dijagnoze dijabetesne neuropatije zahteva pažljivu procenu, jer kod 10-26% dijabetičara sa neuropatijom neuropatija može imati drugi uzrok.

Diferencijalna dijagnoza varira sa prezentacijom simptoma.

Kranijalna mononeuropatija obuhvata diferencijalno-dijagnostički sledeća stanja:

- Intrakranijalne aneurizme
- Bellovu paralizu

Torakoabdominalna neuropatija obuhvata sledeće:

- Herpes zoster
- Tumore kičme
- Infarkt miokarda
- Akutni holecistitis
- Akutni apendicitis
- Divertikulitis

Lumbosakralna radikulopleksopatija zahteva da se razmotri sledeće:

- Prednja protruzija diska
- Tumori kičmene moždine
- Maligne infiltracije korena nerva

- Inflamatorne neuropatije

Periferna neuropatija zahteva isključivanje sledećeg:

- Perniciozne anemije
- Intoksikaciju vitaminom B-6
- Alkoholizam
- Uremiju
- Hemijske toksine
- Nervnu kompresiju benigne etiologije
- Hepatitis
- Idiopatske neuropatije
- Urođene (razne nasledne senzorne motoričke neuropatije)

Paraneoplastični sindrom

- Sifilis
- HIV / AIDS
- Lekove (hemoterapija, izoniazid)
- bolest kičme (radikulopatija, stenoza, arteriovenska - AV fistula)

Kardiovaskularna autonomna neuropatija (pored nekih navedenih gore) uključuje i sledeće:

- Infarkt miokarda
- Neuropatske aritmije (Wolff-Parkinson-White sindrome, sindrom bolesnog sinusa)
- droge

Gastrointestinalna neuropatija obuhvata sledeće:

- Gastrointestinalni malignitet
- Bolest peptičkog ulkusa
- Posthirurška vagotomija
- Disbalans elektrolita

Disfunkcija bešike uključuje sledeće:

- Opstrukcija izlaza bešike
- Karcinom prostate
- Sindrom kaude ekvine

Mononeuropatija obuhvata sledeće:

- Vasculitis
- Acromegaliju
- Koagulopatije
- Hipotiroidizam

U diferencijalnoj dijagnozi moraju da se razmotre i:

- Neuropatija povezana sa alkoholom (etanol)
- Amiloidna polineuropatija
- Hronična inflamatorna demijelinizirajuća poliradikuloneuropatija
- Hronična mjieloidna leukemija (CML)
- Neurosarkoidoza
- Nutritivna neuropatija
- Tumori kičmene moždine
- Toksična neuropatiju
- Uremična neuropatija
- Vaskulitisna neuropatija
- Nedostatak vitamina B-12 (9, 24, 36, 37)

Lečenje dijabetesne neuropatije

Lečenje dijabetesne neuropatije treba da se započne već pri postavljanju dijagnoze dijabetesa. Lekar primarne zdravstvene zaštite mora biti upozoren na moguć razvoj neuropatije - ili čak na njegovo prisustvo u vreme inicijalne dijagnoze dijabetesa-jer neuspeh u dijagnostici dijabetesne polineuropatije može dovesti do ozbiljnih posledica, uključujući i amputaciju.

Ključne komponente lečenja dijabetesne neuropatije su:

- Zaštita stopala, uključujući redovno praćenje, edukaciju pacijenata i upućivanje specijalisti kada je to potrebno
- Kontrola glikemije (stabilne glikemije najvažnije za usporavanje progresije neuropatije)
- Smanjivanje bola
- Lečenje dijabetesne gastropareze
- Eksperimentalne terapije uključuju inhibitore aldoza reduktaze, alfa-lipoičnu kiselinu, aktovegin i stimulatore kičmene moždine (3, 13, 23, 38).

Kontrola glikemije. Od svih tretmana, striktna i stabilna kontrola glikemije je verovatno najvažnija za usporavanje progresije neuropatije. Zbog toga što se kod nagle fluktuacije glikemije od hipoglikemije do hiperglikemije indukuje i pogoršava neuropatski bol, stabilnost glikemijske kontrole može biti toliko važna kao i ukupni nivo kontrole u ublažavanju neuropatskog bola. Studija DCCT je pokazala da je striktna kontrola šećera u krvi kod pacijenata sa dijabetesom tipa 1 smanjila rizik od neuropatije za 60% u toku 5 godina. Efekat stroge kontrole glikemije na polineuropatiju kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 ili onima sa oštećenom tolerancijom na glukozu / oštećenom glukozom našte nije toliko jasan i zahteva dalja prospektivna istraživanja (11, 27, 39).

Lečenje dijabetesnog neuropatskog bola. Za lečenje bolne dijabetesne neuropatije, akutni slučajevi mogu da se kontrolišu standardnim analgetikom, ali će i drugi lekovi verovatno biti potrebni za hronični bol. Povremeno, mišićni relaksanti mogu biti od koristi u prve 2 nedelje terapije. Svaku vrstu bolova ili kombinaciju tipova bola treba tretirati. Ponovnu procenu bolne neuropatije treba izvršiti svakih 6

nedelja i prema stanju ukinuti terapiju. Terapije će možda biti potrebno da budu vraćene kasnije ako se simptomi ponovo pojave. Većina farmakoloških agenasa koji se najčešće koriste za simptomatski tretman dijabetetesne neuropatije nije posebno odobrena za ovu indikaciju od strane FDA (Američke administracije za hranu i lekove) (9, 16, 25).

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL). Kod pacijenata sa akutnom bolnom neuropatijom, analgetici kao što su nesteroidni antiinflamatorni lekovi [NSAIL] i acetaminofen mogu obezbediti kontrolu bolova. Takođe se mogu da koriste kao prva linija u bolnoj perifernoj neuropatiji. Sa hroničnom bolnom neuropatijom, jednostavni analgetici nisu dovoljni. Često, hronični neuropatski bol zahteva korišćenje lekova koji se kupuju bez recepta (8, 10, 14).

Topikalni analgetici. Površni dijabetski bol se može umanjiti primenom kreme sa *kapsaicinom*. *Kapsaicin* je prirodna hemikalija dobijena iz biljaka porodice Solanaceae. Iscrpljivanjem i sprečavanjem reakumulacije supstance P u perifernim senzornim neuronima, koža i zglobovi mogu biti neosetljivi na bol. Supstanca P je smatrana medijatorom prenosa bola sa periferije u CNS. Krema sa kapsaicinom može izazvati bol tokom prvih nekoliko primena; pacijenti moraju da budu upoznati sa ovim potencijalnim efektom. Pored toga, mali broj pacijenata se pridržava čestih doziranja (15, 40).

Antiaritmički agens, klasa I-b. *Lidokain gel* anestetik za lokalnu primenu je u nekoliko skorašnjih studija podržan kao tretman postherpetičke neuralgije. Lidokain gel (5%) u placebo kontrolisanoj studiji pokazao je značajno olakšanje kod malog broja ispitivanih pacijenata sa diajbetesneom neuropatijom. Lidokain traka takođe smanjuje težinu bolova.

Antikonvulzivi. *Pregabalin* (Lirica) je odobren od strane FDA za lečenje bolova nastalih zbog generalizovane dijabetesne periferne neuropatije i može da se smatra kao lek prvog reda u dijabetesnom perifernom neuropatskom bolu (osećaj pečenja, žaenja ubadanja iglom). Ovaj lek je takođe antikonvulziv druge generacije. Pregabalin se vezuje za alfa-2-delta podjedinicu kalcijumskih kanala i inhibira transferazu amino kiselina razgranatog lanca. Ovo smanjuje neadekvatni priliv kalcijuma u preosetljivu ćeliju. *Lamotrigin (*Lamictal*)* ne bi trebalo koristiti za lečenje dijabetičke neuropatije zbog relativne neefikasnosti u kontroli bolova u poređenju sa placebo prema američkoj Američkoj akademiji za neurologiju (AAN) / American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine (AANEM) / Američkoj akademiji za fizičku medicinu i rehabilitaciju (AAPMR). Primećeno je da *Gabapentin* (Neurontin) ima dobre efekte u lečenju neuropatskih bolova. Ovaj lek je antikonvulziv druge generacije. Gabapentin treba koristiti nakon što se sve ostale mere prvog reda iscrpe. Gabapentin povećava moždane GABA nivoe, vezuje se za alfa2-delta podjedinicu kalcijumskih kanala i inhibira transferazu amino kiselina razgranatog lanca. *Karbamazepin* (Tegretol, Karbapin) se uglavnom koristi za parcijalne epi napade i može da se koristi u perifernoj neuropatiji kao lek treće linije ako svi ostali agensi ne uspevaju da smanje ili poboljšaju simptome dijabetesne neuropatije. Karbamazepin je potencijalno efikasan tretman za hronične neuropatske bolove. Međutim, studije koje procenjuju karbamazepin za hronične neuropatske bolove moraju se tumačiti sa oprezom. *Fenitoin* može da stabilizuje neuronske membrane i tretirati neuralgiju povećanjem efluksa ili smanjenjem priliva natrijumovih iona preko ćelijskih membrana u motornom korteksu tokom generisanja nervnih impulsa. Kada nivo u serumu u terapeutskom opsegu, prilagodite doze od 30 do 50 mg. Malo povećanje doza može prouzrokovati povećanje koncentracije u serumu više u odnosu na očekivano (npr. Michaelis-Menten kinetika narkotika). Stabilni nivoi u serumu mogu trajati do 3 nedelje, jer je poluvreme zavisno od koncentracije (2, 17, 28, 39).

Triciklični antidepresivi. Za parestezijski bol, pogodni su triciklični antidepresivi kao što su imipramin, nortriptilin i *amitriptilin* (Amitriptyline, Amyzol) kao analgetici. *Imipramin* je TCA koji se koristi za depresiju. Ovi lekovi deluju tako što inhibiraju ponovno preuzimanje noradrenalina u sinapsama u centralnim silaznim modulacijskim putevima za bol koji se nalaze u moždanom stablu i kičmenoj moždini. *Nortriptilin* je pokazao efikasnost u lečenju hroničnog bola; inhibicijom ponovnog preuzimanja serotonina i / ili noradrenalina od presinaptične neuronske membrane, može povećati sinaptičku koncentraciju u CNS; Farmakodinamski efekti kao što je desenzitizacija adenil ciklaze i regulacija beta-adrenergičnih receptora i serotoninskih receptora su takođe bitni mehanizmi delovanja. Amitriptilin može da inhibiranjem ponovnog preuzimanja serotonina i / ili noradrenalina od strane presinaptične neuronske membrane, poveća koncentraciju u sinapsama u CNS. Koristan kao analgetik za određene vrste hroničnih i neuropatskih bolova. ***Antidepresivi, selektivni serotonin / norepinefrin inhibitori ponovnog preuzimanja (SSNI).*** *Duloksetin* (Cymbalta) je prvi lek koji se odobrava specifično za lečenje dijabetesnog perifernog bola. Potencijalni inhibitor neuronskog ponovnog preuzimanja serotonina i norepinefrina. Venlafaksin (Velafax, Venlax) je preporučen smernicama AAN / AANEM / AAPMR za

razmatranje u kontroli dijabetesne neuropatije (11, 22, 40).

Antidepresivi, inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI). Paroksetin (Paroksetin, Actapax se može da koristi kao lek drugog ili trećeg izbora kod bolne dijabetesne neuropatije i koristi se kod pacijenata koji su već depresivni. Citalopram (Citalex, Citalopram) se može da koristi kao terapija druge ili treće linije u neuropatiji koja je rezultat parestezije.

Tetraciklični antidepresivi. *Desipramin* je iz grupe tetracikličnih antidpresiva koji deluju tako što inhibiraju ponovno preuzimanje noradrenalina kod sinapsi u centralnim silaznim modulacijskim putanjama koji se nalaze u moždanom stablu i kičmenoj moždini.

Kontrola bolova u trudnoći. Tokom trudnoće, preporučivanje lekova za kontrolu bola je teško. Najsiguriniji način za kontrolu bola u retkim slučajevima mladih žena sa teškom neuropatijom je da pažljivo kontrolišu glukozu u krvi i pokušavaju da kontrolišu bol acetaminofenom. Na kraju trećeg tromesečja, lekar može da prepisuje amitriptilin, gabapentin i druge lekove po indikacijama ako je dobit jasno veća od rizika za fetus. Fizikalna terapija može povećavanjem cirkulacije da bude efikasna kod trudnih pacijentkinja (18, 34, 41).

Holinergici. Bethanehol hidrohlorid se koristi za selektivnu stimulaciju mokraćne bešike koja vrši kontrakciju kako bi se iniciralo mokrenje i ispraznila bešika. Utvrđeno je da su najkorisnije kod pacijenata koji imaju oslabljenu kontrolu bešike, pod uslovom da imaju funkcionalne i koordinirane sfinktere. Retko se koristi zbog gastrointestinalne stimulacije.

Laksativi. Rastvor polietilenglikola (PEG) se koristi zalečenje povremenog zatvora. U teoriji je manji rizik od dehidracije ili disbalansa elektrolita sa izotoničnim polietilen glikolom u poređenju sa hipertonskim šećernim rastvorima. Laksativan efekat nastaje zato što se polietilen glikol ne apsorbuje i zadržava vodu osmotskim dejstvom kroz tkivo i debelo crevo, što dovodi do mehaničkog pražnjenja (6, 26, 37).

Diabetska gastropareza-prokinetici. Lekovi za dijabetesnu gastroparezu su eritromicin, cisaprid i metoklopramid. *Eritromicin* je makrolidni antibiotik koji duplira delovanje motilina. Vezuje se i aktivira motilinske receptore. IV primena ovog leka povećava brzinu pražnjenja i tečnosti i čvrstih materija. Efekat se može videti kod PO eritromicina. Pacijent može bolje tolerisati oblik sa enteričkom zaštitom. Međutim, 2009. godine FDA je izdao upozorenje da je dugoročna upotreba metoklopramida povezana sa razvojem diskinezije. *Cisaprid* (CisUp) je povučen sa tržišta u julu 2000 zbog ozbiljnih ventrikularnih aritmija. Ima povoljan efekat na gastroparezu i samo u slučajevima teške gastropareze se može da primeni uz oprez. Olakšava oslobađanje acetilholina iz mijenteričnog pleksusa. Povećava pritisak esophagealnog sfinktera, smanjuje peristaltiku jednjaka i povećava brzinu pražnjenja želuca i tečnosti i čvrstih materija. Povećava postprandijalni / postantralni motilitet. *Metoklopramid* (Klometol) je dopaminski antagonist koji stimuliše otpuštanje acetilholina u mienteričkom pleksusu. Deluje entralno na receptore u podu četvrte komore, koja ima važnu antiemetičku aktivnost; neželjeni efekti i tahifilaksa postoje. Pored toga, polietilenglikol 3350 postaje sve više popularan kao prva linija za ozbiljnu konstipaciju (9, 22, 38).

Dijetetski suplementi. Dodatak vitamina se ispituje kako bi se utvrdilo da li to može da utiče na DP. Ima studija sa cink sulfidom, a vitamini B se često propisuju u pokušaju da se smanje parestezije.

Eksperimentalne terapije

Inhibitori aldoza reduktaze

Inhibitori aldoza reduktaze blokiraju enzim koji ograničava brzinu u putu poliola koji se aktivira u hiperglikemijskim stanjima. Brojne studije inhibitora aldoze reduktaze (alrestatin, sorbinil, tolrestat, epralrestat) objavljene su u poslednjih 30 godina, ali mnoga ranija ispitivanja imala su probleme u vezi sa lošim dizajnom studije i uključivanjem pacijenata sa uznapredovalom neuroaptijom koji su malo verovatno imali koristi od ove terapije.

Ovi lekovi trenutno nisu dostupni u mnogim zemljama. Epralrestat se trenutno prodaje samo u Japanu. Epalrestat smanjuje akumulaciju intracelularnog sorbitola, što je važno u patogenezi komplikacija dijabetesa mellitusa (16, 28, 34).

Alfa-lipoična kiselina

U multicentričnoj placebo kontrolisanoj studiji antioksidantne alfa-lipoične kiseline, Ziegler i kolege su potvrdile poboljšanje simptoma neuropatije kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i simptomatskom neuropatijom.

Actovegin

Deproteinizovani derivat bovine krvi, aktovegin sadrži neorganske supstance (elektrolite), i organske komponente (aminokiseline, oligopeptide, nukleozide, glikosfingolipide). Actovegin takođe sadrži inositol fosfo-oligosaharide (IPOs), za koji se smatra da utiče na centralne i periferne efekte insulina. Ziegler i saradnici su otkrili da tretman sa aktoveginom poboljšava neuropatske simptome, prag per-

cepcije vibracija, senzornu funkciju i kvalitet života kod pacijenata sa dijabetesom mellitusom tipa 2 i dijabetesnom polineuropatijom (26, 35).

Stimulatori kičmene moždine i druge terapije

Specijalisti za medicinu bola eksperimentisali su sa implantima stimulatora kičmene moždine u teškim slučajevima.

Lečenje autonomne disfunkcije

Erektilna disfunkcija. Iako postoji nekoliko modaliteta, erektilna disfunkcija kod dijabetesne neuropatije je vrlo teško stanje za lečenje. Svi drugi uzroci impotencije moraju biti isključeni. Kada se dijagnoza potvrdi, može se koristiti oralno sildenafil (Viagra) i srodni inhibitori fosfodiesteraze tip 5 (PDE5) (ukoliko to nije kontraindikovano kod pacijenta). Mogu da se isprobajui starije metode poput vakuumskih uređaja ili intrakavernoznih injekcija papaverina. Predlaže se upućivanje kod urologa (21, 32).

Ortostatska hipotenzija. Simptomatska ortostatska hipotenzija može da bude uznemirujuća kod pacijenata sa dijabetesnom neuropatijom. Korisno je povećanje unosa tečnosti i soli uz upotrebu kompresivnih čarapa. Ako ovi modaliteti ne poboljšaju simptome, onda mogu da se daju medikamenti. *Fludrokortizon acetat* (Florinef) se koristi kod ozbiljne ortostatske hipotenzije. Koristi se za povećanje krvnog pritiska. Povećava zadržavanje natrijuma i povećava zapreminu plazme (21, 30).

Gustatorno znojenje. Glikopirolat je antimuskarinsko jedinjenje koje može da se koristi za lečenje dijabetesnog gustatornog znojenja. Prilikom nanošenja lokalno na pogodno područje, to rezultira značajnim smanjenjem znojenja dok se jede obrok.

Hirurško lečenje podrazumeva sledeće postupke:

- Agresivni debridman ili amputaciju nekrotičnih ili inficiranih stopala
- Jejunostoma kod teških gastropareza
- Implantacija penilne proteze kod trajne impotencije
- Vezivanje, specijalne čizme ili, u nekim slučajevima, operacije *Charcot*-ovog stopala
- Transplantacija pankreasa kod dijabetičara sa terminalnom bubrežnom bolešću

Hirurgija je indikovana kod pacijenata sa inficiranim ulkusima stopala kada se infekcija ne može da kontroliše lekovima. *Agresivni debridman ili amputacija* se sprovode ako se znakovi nekroze ili infekcije ne poboljšaju IV antibiotikom. *Jejunostomija* može da se uradi kod pacijenata sa gastroparezom (mučninom i povraćanjem, velikim gubitkom težine). Ovo će omogućiti pacijentima da budu hranjeni enteralno, zaobilazeći paralitički želudac. Kada je impotencija stalni problem, pacijent može da pokuša sa *ugradnjom penilne proteze*. Stopala pacijenata sa DM-om često postaju neosetljiva i veoma su pogodna za razvoj ne samo čireva već i Charcot-ovog stopala (stopala koja gube svoju strukturu usled traume i akutne artropatije od čestih i višestrukih trauma). U tom slučaju se mogu nositi posebne čizme, a u nekim slučajevima, operacija se koristi za ispravljanje deformiteta (7, 13, 28, 33, 40).

Transplantacija pankreasa. Transplantacija pankreasa kod pacijenata sa dijabetesom i bubrežnom bolešću u terminalnim fazama može stabilizovati neuropatiju i u nekim slučajevima poboljšati motornu, senzornu i autonomnu funkciju do 48 meseci nakon postizanja platoa uremije.

Rehabilitacija

Fizikalna terapija. Fizikalna terapija može da bude od koristi uz druge terapije, naročito kada mišićni bol i slabost predstavljaju manifestaciju neuropatije. Fizioterapeut može uputiti pacijenta na program vežbanja da održi svoju mobilnost i snagu.

Radna terapija. Radna terapija može biti neophodna u slučajevima kada postoji ozbiljan gubitak funkcionalnog statusa. Kada su uključeni samo donji udovi, pacijentima će biti potrebne kućne modifikacije i oprema. Kada su uključeni gornji udovi, pacijentima je potrebna opsežnija funkcionalna restauracija i adaptivna oprema. Kada sekundarne komplikacije zahtevaju amputaciju udova, potrebna je još intenzivnija funkcionalna prekvalifikacija (4, 17, 35).

Govorna terapija. Uključivanje logopeda retko je indikovano, ali profesionalci iz ove discipline mogu pomoći pacijentima pogođenim gastroparezom ili disfagijom.

Rekreativna terapija. Rekreativni terapeut može pomoći pacijentu u obavljanju aktivnosti u zajednici. Mnogi pacijenti sa hroničnom bolešću, posebno stariji pacijenti, postaju izolovani i rizikuju nastanak komorbiditeta kao što je depresija.

Komplikacije bolesti. Periferna neuropatija može dovesti do ulceracija stopala i amputacija nogu. Kada ulkus na stopalu pokazuje znake infekcije (gnoj, eritem oko rane, groznica, nekrotičko tkivo), indikovano je hospitalno zbrinjavanje u većini slučajeva. Autonomna neuropatija je povezana sa vrtoglavicom i padom sa mogućim povredama, mučninom i povraćanjem, teškom dijarejom i dehidratacijom, što može dovesti do hiperosmolarne neketogene dijabetesne kome ili dijabetesne ketoacidoze i smrti. Kardiovaskularna autonomna neuropatija može izazvati iznenadnu smrt (16, 25, 38).

Konsultacije. Većina pacijenata sa dijabetesom ima koristi od konsultacija sa endokrinologom u periodičnim intervalima. Pacijenti sa dijabetesom koji razvijaju neuropatiju treba da posete neurologa ranije u toku neuropatije. Pacijente sa simptomima neuropatije ili znacima koji izgledaju nesrazmerni težini dijabetesa treba proceniti od strane neurologa kako bi se isključili drugi osnovni uzroci neuropatije. Fizikalna medicina i lekari za rehabilitaciju obezbeđuju sveobuhvatni program evaluacije i tretmana zasnovan na funkcionalnosti za pacijente sa dijabetičkom neuropatijom. Tretman ulkusa može zahtevati konsultacije sa specijalistom ortopedom ili vaskularnim hirurgom. Kardiolozi treba da prate pacijente koji imaju elektrokardiografske abnormalnosti i / ili suspektne na srčanu autonomnu neuropatiju. Gastroenterolog može nadgledati pacijente sa problemima vezanim za GIT kao što su gastropareza i dijareja. Konsultovanje sa odgovarajućim specijalistom je takođe preporučljivo ako pacijent ne toleriše lekove prve linije (19, 33, 40).

Dugoročno praćenje. Pacijente sa dijabetesnom neuropatijom treba redovno da prati lekar u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Pacijente treba pratiti svake 4 nedelje do 3 meseca u cilju procene da li terapija smanjuje bolove, mučninu ili povraćanje. U svakoj poseti treba pregledati stopala pomoću monofilamenta i viljuške, kao i pratiti kvalitet glikoregulacije. Specijalna mikroskopija rožnjače primenjuje se u proceni progresije neuropatije (12).

Prognoza dijabetesne neuropatije. Pacijenti sa nelečenim ili neadekvatno lečenim dijabetesom imaju više stope morbiditeta i stope komplikacija vezane za neuropatiju nego pacijenti sa dobro kontrolisanom bolešću. Ponavljana trauma u pogođenim područjima može prouzrokovati oštećenje kože, progresivnu ulceraciju i infekciju. Može doći i do amputacije i smrti. U toku su klinička ispitivanja koja će pomoći u pronalaženju novih načina lečenja simptoma i odlaganja progresije bolesti. Smrtnost je veća kod ljudi sa kardiovaskularnom autonomnom neuropatijom (CAN). Ukupna stopa mortaliteta tokom perioda do 10 godina bila je 27% kod pacijenata sa DM i CAN-om, u poređenju sa stopom smrtnosti od 5% kod onih bez dokaza CAN-a. Morbiditet se odnosi na ulceracije stopala i amputacije donjih ekstremiteta. Ove dve komplikacije su najčešći uzročnici hospitalizacije među osobama sa DM u zapadnim zemljama. Težak bol, vrtoglavica, dijareja i impotencija su uobičajeni simptomi koji smanjuju QOL pacijenta sa DM. Kod pacijenata sa dijabetesnom perifernom neuropatijom, prognoza je dobra, ali se QOL bolesnika smanjuje. U kanadskoj studiji pacijenata sa bolnom dijabetesnom neuropatijom koji su se lečili u tercijarnim centrima, pokayano je posebnoda je nakon 12-meseci praćenja značajno poboljšanje bolova i funkcije postignuto u skoro jednoj trećini ovih pojedinaca. To uključuje smanjenje bolova od 30% ili veće kod 37,2% pacijenata, funkcionalno poboljšanje (smanjenje od 1 ili više na skali bola - *Pain Interference scale*) kod 51,2% pacijenata i postizanje oba efekta kod 30,2% pacijenata. Utvrđeno je da je polifarmacija neophodna za lečenje simptoma i uključuje upotrebu analgetskih antidepresiva i antikonvulzanata (9, 31, 41).

Edukacija pacijenata. Kontrolisanje ishrane je ključno za uticaj na sekundarne komplikacije dijabetesa, uključujući i neuropatiju. Pacijenti sa dijabetesnom neuropatijom treba da se konsultuju sa nutricionistima ili lekarima primarne zdravstvene zaštite u cilju razvijanja režima ishrane za snižavanje nivoa glukoze u krvi i posebno minimiziranje velikih fluktuacija glikemije. Pacijente sa dijabetesnom neuropatijom treba ohrabriti da ostanu što aktivniji. Međutim, osobe sa značajnim senzornim gubicima ili autonomnom disfunkcijom treba upozoriti da vežbanje u ekstremnim vremenskim uslovima može da dovede do povrede. Na primer, pacijenti sa gubitkom senzacija u ekstremitetima možda nisu svesni povreda od smrzavanja tokom dugotrajne ekspozicije hladnoći; pacijenti sa poremećenim znojenjem mogu se lako pregrejati u vrućim uslovima. U većini slučajeva, konsultacija sa ordinirajućim lekarom se preporučuje pre početka redovnog programa vežbanja. Pacijente sa dijabetskom neuropatijom treba edukovati o svim aspektima njihovog stanja, i moraju znati da ono u značajnoj meri zavisi od kontrole glikemije. Sprečavanje dijabetesne neuropatije potencijalno se najbolje postiže primenom skoro euglikemične kontrole od samog početka DM. Čak i kod pacijenata sa simptomima dijabetesne neuropatije, kontrolisanje glukoze u krvi do euglikemijskog nivoa značajno smanjuje bol. Kada osoba ima lošu kontrolu i brzo dođe do normalizacije nivoa glukoze u krvi, bol može da se pogorša (verovatno zbog efekta insulina), ali ovaj bol nestaje za nekoliko dana. Suština za pacijente je da su lekovi nesavršeni. Mnogi ne rezultiraju umanjivanjem bola za određene pacijente. Međutim, kontrola glukoze je nešto što pacijent mora da postigne, a što može smanjiti bol. Značaj zaštite i nege neosetljivih nogu se mora dovoljno da naglasi. Pacijentima treba objasniti da pažljivo i revnosno vrše higijenu noktiju i stopala. Svaka gljivična ili bakterijska infekcija nalaže brzu medicinsku pomoć. Treba naglasiti i potrebu za odgovarajućim cipelama. Dijabetesna polineuropatija je često povezana sa dijabetesnom retinopatijom i nefropatijom.

Pacijente sa neuropatijom treba savetovati i vezano za odgovarajuću negu očiju i bubrega koju mogu i vršiti zajedno sa svojim lekarima u primarnoj zaštiti ili endokrinolozima. Edukacija pacijenata treba da započne na nivou primarne zdravstvene zaštite (13, 29, 38).

Literatura

1. Aaberg M. L., Burch D. M., Hud Z. R., Zacharias M. P. Gender differences in the onset of diabetic neuropathy. J Diabetes Complications. 2008; 22:83-7.
2. Boulton A. J., Vinik A. I., Arezzo J. C., Bril V., Feldman E. L., Freeman R., Malik R. A., Maser R. E., Sosenko J. M., Ziegler D. American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2005; 28 (4): 956-62.
3. Dyck P. J., Albers J. W., Andersen H., Arezzo J. C., Biessels G. J., Bril V., Feldman E. L., Litchy W. J., O'Brien P. C., Russell J. W.; on behalf of the Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Diabetic Polyneuropathies: Update on Research Definition, Diagnostic Criteria and Estimation of Severity. Diabetes Metab Res Rev. 2011; 27: 620-8.
4. Pasnoor M., Dimachkie MM, Kluding P, Barohn RJ. Diabetic neuropathy part 1: overview and symmetric phenotypes. Neurol Clin. 2013; 31(2): 425-45.
5. Vincent A. M., Callaghan B. C., Smith A. L, Feldman E. L. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. Nat Rev Neurol 2011: 7(10): 573-3.
6. Toth C., Brusee V., Martinez J. A., McDonad D.,Cunningham F. A., Yochodne D. W. Rescue and regeneration of injured peripheral nerve axons by intrathecal insulin. Neuroscience 2006; 139: 429-449.
7. Dyck P. J., Karnes J. L., O'Brien P. C., Litchy W. J., Low P. A., Melton L. J. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. Neurology 1992; 42 (6):1164-70.
8. Pasnoor M., Dimachkie M. M., Barohn R. J. Diabetic neuropathy part 2: proximal and asymmetric phenotypes. Neurol Clin. 2013; 31(2): 447-62.
9. Bomholt S. F., Mikkelsen J. D., Blackburn-Munro G. Antinociceptive effects of the antidepressants amitriptyline, duloxetine, mirtazapine and citalopram in animal models of acute, persistent and neuropathic pain. Neuropharmacology. 2005; 48:252-63.
10. Davidson E. P., Coppey L. J., Holmes A., Yorek M. A. Effect of inhibition of angiotensin converting enzyme and/or neutral endopeptidase on vascular and neural complications in high fat fed/low dose streptozotocin diabetic rats. Eur J Phrmacol 2012; 677: 180-2.
11. Boulton A. J., Malik R. A. Neuropathy of impaired glucose tolerance and its measurement. Diabetes Care 2010; 33:207-9.
12. Kim B., Feldman E. L. Insulin resistence in the nervous system. Trends Endocrinol Metab 2012; 14: 257- 67.
13. Callaghan B. C., Cheng H. T., Stables C. L., Smith A. L., Feldman E. L. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. The Lancet Neurology 2012; 11: 521-34.
14. Kuntzer T., Medlin F., Burnand B., Camain J. Y. Diabetic neuropathies: clinical sub-types, early detection, and asking help from neurologist. Praxis (Bern 1994). 2012; 101 (20): 1315-9.
15. Siepmann T., Penzlin A. I., Illigens BM. Autonomic neuropathies. Dtsch Med Wochenschr. 2013; 138 (28-29): 1465-9.
16. Coppini DV, Wellmer A, Weng C, Young PJ, Anand P, Sönksen PH. The natural history of diabetic peripheral neuropathy determined by a 12year prospective study using vibration perception thresholds. J Clin Neurosci. 2001; 8: 520-4.
17. Jeong JO, Kim MO, Kim H, Lee MY, Kim SW, Ii M, Lee JU, Lee J, Choi YJ, Cho HJ, Lee N, Silver M, Wecker A, Kim DW, Yoon YS. Dual angiogenic and neurotrophic effects of bone marrow-derived endothelial progenitor cells on diabetic neuropathy. Circulation 2009; 119:699-70.
18. Dabelea D, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, et al. Association of Type 1 Diabetes vs Type 2 Diabetes Diagnosed During Childhood and Adolescence With Complications During Teenage Years and Young Adulthood. JAMA. 2017; 317: 825-35.
19. Diabetes control and complications trial research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med; 329: 977-86.
20. Kamenov ZA, Traykov LD. Diabetic autonomic neuropathy. Adv Exp Med Biol. 2012; 771:176-9.
21. Figueroa-Romero C, Sadidi M, Feldman EL. Mechanisms of disease: The oxidative stress theory of diabetic neuropathy. Rev Endocr Metab Disord. 2008; 9:301-14.
22. Dunnigan SK, Ebadi H, Breiner A, Katzberg HD, Lovblom LE, Perkins BA, Bril V. Conduction slowing in diabetic sensorimotor polyneuropathy. Diabetes Care. 2013; 36(11):3684-90
23. Galer BS, Gianas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. Diabetes Res Clin Pract. 2000; 47:123-8.
24. Laughlin RS, Dyck PJ, Melton LJ 3rd, Leibson C, Ransom J, Dyck PJ. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. Neurology. 2009 Jul 7;73(1):39-45.
25. Hotta N, Akanuma Y, Kawamori R, Matsuoka K, Oka Y, Shichiri M, et al. Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy: the 3-year, multicenter, comparative Aldose Reductase Inhibitor-Diabetes Complications Trial. Diabetes Care. 2006; 29:1538-44.
26. Sytze Van Dam P, Cotter MA, Bravenboer B, Cameron NE. Pathogenesis of diabetic neuropathy: focus on neurovascular mechanisms. Eur J Pharmacol. 2013 Nov 5; 719(1-3):180-6.
27. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. Neurology. 2004; 63:2104-10.
28. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity and treatments. Diabetes Care 2010; 33 (10):2285-2293.
29. Mai LM, Clark AJ, Gordon AS, et al. Long-Term Outcomes in the Management of Painful Diabetic Neuropathy. Can J Neurol Sci. 2017: 1-6.
30. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 13;6.
31. Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. Neurology. 2003; 60:108-11.
32. Han T, Bai J, Liu W, Hu Y. A systematic review and meta-analysis of α-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. Eur J Endocrinol. 2012 Oct;167(4):465-71.
33. Bril V. Treatments for diabetic neuropathy. J Peripher Nerv Syst. 2012 May;17 Suppl 2:22-7.
34. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. Diabetes Care. 2006; 29:2365-70.
35. Han JW, Sin MY, Yoon YS. Cell therapy for diabetic neuropathy using adult stem or progenitor cells. Diabetes Metab J. 2013 Apr;37(2):91-105
36. Ziegler D, Movsesyan L, Mankovsky B, Gurieva I, Abylaiuly Z, Strokov I. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2009; 32:1479-84.
37. Tesfaye S, Boulton AJ, Dickenson AH. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. Diabetes Care. 2013; 36(9):2456-2465.
38. Zochodne DW. Diabetic polyneuropathy: an update. Curr Opin Neurol. 2008; 21:527-33.

39. Smith AG, Singleton JR. Diabetic neuropathy. Continuum (Minneap Minn). 2012 Feb;18(1):60-84

40. Morales-Vidal S, Morgan C, McCoyd M, Hornik A. Diabetic peripheral neuropathy and the management of diabetic peripheral neuropathic pain. Postgrad Med. 2012 Jul;124(4):145-53.

41. Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, Sadosky A, Mehta S, Botteman M. Systematic Review and Meta-Analysis of Pharmacological Therapies for Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. Pain Pract 2014; 14(2):167-184.

64. POGLAVLJE

HERPETIČNA I POSTHERPETIČNA NEURALGIJA

Jasna Zidverc-Trajković, Dragana Lavrnić

HN i PHN su izazvane reaktivacijom VZV koji se nalazi u latentnom stanju u neuronima ili satelitskim ćelijama u ganglionima zadnjeg korena, kranijalnih nerava i/ili autonomnog nervnog sistema.
Vremenska granica HN i PHN nije precizno određena, ali se smatra da bol koji traje duže od 3 meseca posle oporavka od VZV infekcije predstavlja PHN.
Rizik od oboljenja se značajno povećava sa starenjem, težom VZV infekcijom, postojanjem komorbidnih bolesti i imunodeficijentnih stanja.
Kliničku prezentaciju odlikuju tipična kožna ospa i bol koji kod većine bolesnika prethodni ospi.
Rana primena antivirusnih lekova. Bol HN se leči po principima lečenja akutnog, a PHN po principima lečenja neuropatskog bola.
Najvažniji simptomi i znaci - Tipična prezentacija HZ infekcije su raš i bolni plikovi u ovalnim ili trakastim područjima kože koji odgovaraju dermatomima korenova u čijem ganglionu je VZV bio dormantan pre širenja u odgovarajući region kože. Bol ima odlike neuropatskog bola.
Rana dijagnoza - Kod većine bolesnika su za postavljanje dijagnoze dovoljni tipična anamneza i klinička slika obolelog. Kod obolelih bez ospe neophodna je detekcija VZV IgM antitela u krvi, PCR tehnike detekcije virusa ili virusnih partikula elektronskom mikroskopijom, kao i kultura virusa.
Osnove lečenja - Rana primena antivirusnih lekova smanjuje mogućnost razvoja HN i PHN. Kortikosteroidi se primenjuju konkomitantno sa antiviralnom terapijom kod oftalmičkog i otičkog HZ. Lečenje bola kod HN je značajno za prevenciju razvoja PHN i tu se primenjuju lekovi prema trostepenoj lestvici predloženoj od strane SZO koja se bazira na intenzitetu bola. Za lečenje bola PHN primenjuju se antidepresivi, antikonvulzivi i lokalni analgetici. Za jak bol PHN se primenjuju opioidi. U terapijski rezistenih bolesnika, pored farmakoloških savetuju se i nefarmakološke metode lečenja. Vakcina za prevenciju HZ se primenjuje kod starijih od 60 godina.

Herpetična neuralgija

Virus varicelle zoster (VZV) pripada grupi herpes virusa koji kod dece i u mlađem uzrastu uglavnom izaziva ovčje ili vodene boginje, tj varičelu, a u starijim godinama herpes zoster ospu. VZV je poznat pod brojnim imenima, kao što su virus ovčjih boginja, varičela virus, zoster virus, ili humani herpes virus tip 3 (HHV-3).

Procenjuje se da se herpes zoster ospa javlja kod 3,6 slučajeva na 1000 osoba godišnje, približno podjednako kod oba pola. Kao što je istaknuto, herpes zoster ospa se javlja u odraslom dobu, isključivo u osoba koje su preležale ovčje boginje. Uočeno je da se rizik za oboljenje značajno povećava sa starenjem, pa se tako infekcija VZV javlja kod 2,0 mlađih od 50. godine života i čak kod 12,0 starijih od 80. godine života na 1000 osoba godišnje[1].

Akutna faza bolesti traje do povlačenja kožnih promena, obično nekoliko nedelja, i odlikuje se bolom koji se naziva herpetičnom neuralgijom (HN) i kožnim promenama – herpetičnim rašem. Bol je posledica oštećenja perifernog nerva koje nastaje usled ulaska virusa u nervnu ćeliju. Bol se u akutnoj fazi javlja kod više od 95% bolesnika starijih od 50 godina, a 60-70% ovih bolesnika nastavlja da oseća perzistentan bol, često jakog intenziteta, duže od mesec dana od početka bolesti[2].

Postherpetična neuralgija

Patofiziologija postherpetične neuralgije

Kada se infekcija preboli, VZV zaostaje u "latentnom stanju" u neuronima ili satelitskim ne-neuronalnim ćelijama u ganglionima zadnjeg korena, kranijalnih nerava i/ili autonomnog nervnog sistema, gde može da se zadrži asimptomatski dugi niz godina. Međutim, u bilo kom momentu tokom ovog perioda virus može da se reaktivira, najčešće kada dođe do slabljenja imunog sistema. Reaktivirani virus migrira nishodno senzitivnim nervima do kože gde dovodi do pojave karakteristične ospe. Tipična prezentacija herpes zoster infekcije su raš i bolni plikovi u ovalnim ili trakastim područjima kože koji odgovaraju dermatomima korenova u čijem ganglionu je HZV bio dormantan pre širenja u odgovarajući region kože[1].

Kod 70-80% bolesnika pojavi ospe najčešće prethodni bol u datom dermatomu, koji može biti povremen ili neprekidan, sporadičan ili čest, po pra-

vilu prilično jakog intenziteta i ometa san bolesnika. Bol ima kvalitet svraba, žarenja, peckanja, probadanja, paljenja, ili se javlja pri dodiru odeće ili pokrivača (alodinija). Ovaj bol se označava kao herpetična ili periherpetična neuralgija. Vremenska granica kada HN prelazi u postherpetičnu neuralgiju (PHN) nije precizno određena, te se tako smatra da bol koji traje duže od 3 meseca (po nekim autorima 4 ili čak 6 meseci) posle oporavka od VZV infekcije predstavlja PHN[3].

Ovakav bol po svim svojim karakteristikama odgovara perifernom neuropatskom bolu čiji su patogenestki aspektu poslednjih godina značajno rasvetljeni. Savremena istraživanja pokazuju da oštećenje neurona u ganglionu zadnjeg korena indukuje aferentno terminalno grananje i gubitak inhibitornih neurona. Dolazi do kumulacije Na-kanala, što za posledicu ima hiperekscitabilnost, smanjena je ekspresija Nav1.8 kanala koji su Tetrodotoxin rezistentni i specifični za senzorne neurone, a povećana ekspresija Nav1.3 Tetrodoxin senzitivnih, moždanih tip III kanala. Ove promene Na-kanala dovode i do promena u ispilateralnoj polovini medule spinalis tako što doprinose povećanju glutamat zavisne ekscitabilnosti NMDA receptora neurona zadnjih rogova kičmene moždine ipsilateralno sa stranom oštećenja[4].

Faktori rizika za PHN

Kao i rizik od same infekcije VZV, tako i rizik za PHN raste sa starenjem, tako da se on 5-10 puta povećava kod starijih od 60. godine života. Rizik je povećan kod bolesnika sa težim oblikom herpetičnog raša, većim intenzitetom herpetične neuralgije u toku same HZV infekcije, kao i kod onih obolelih kod kojih se bol javio pre kožne erupcije. Rizik je povećan kod žena, obolelih od malignih bolesti, naročito leukemije i limfoma, autoimunih bolesti kao što je reumatoid artritis, sistemski lupus i inflamatorna bolest creva, kod obollih od astme i dijabetesa, kao i kod imunodeficijentnih stanja kao što je HIV infekcija. Pod povećanim rizikom su pušači, kao i pothranjene i gojazne osobe[5].

Klinička slika PHN

Osnovna odlika PHN je bol čiji intenzitet može da varira od neprijatnosti do nepodnošljivog, suicidalnog bola. Bol ima karakteristike neuropatskog bola, a bolesnici ga opisuju kao stalan ili epizodičan. lancinirajući, žareći, probodan, paleći. Praćen je parestezijama, dizestezijama, hiperalgezijom i alodinijom lokalizovanim u dermatomu gde je bila prisutna herpetična ospa. Po pravilu je hroničnog toka i traje više nedelja, meseci ili godina, a kod nekih bolesnika traje i do kraja života[6].

Bol PHN dovodi do smanjenja kvaliteta života, poremećaja spavanja i raspoloženja.

Istraživanje koje je uporedilo 126 bolesnika sa PHN sa zdravim osobama je pokazalo da je kvalitet života obolelih značajno smanjen u svih osam domena ispitivanih SF-36 upitnikom, što značajno prevazilazi samo postojanje bola. Kod više od trećine obolelih dolazi do poremećaja spavanja, a kod skoro polovine i do poremećaja raspoloženja[7].

Dijagnoza PHN

Kod većine bolesnika su za postavljanje dijagnoze dovoljni tipična anamneza i klinička slika obolelog. Dijagnostiči problem se javlja u slučajevima kada uopšte nema herpetične ospe, što se označava kao *Herpes zoster sine herpete*, ili kod pacijenata u ranoj fazi VZV infekcije, pre pojave tipičnog raša, ili u kasnoj fazi, po povlačenju raša. U ovim slučajevima su od neprocenjive važnosti za postavljanje ispravne dijagnoze detekcija VZV IgM antitela u krvi, PCR tehnike detekcije virusa ili virusnih partikula elektronskom mikroskopijom, kao i kultura virusa. Kod pacijenata sa VZV infekcijom od pomoći može biti i analiza cerebrospinalne tečnosti koja pokazuje patološki nalaz kod oko 61% obolelih. Kod polovine se javlja pleocitoza, a kod četvrtine hiperproteinorahija. Korisni su i testovi za otkrivanje neuropatske komponente bola, kao što je PD-Q *(Pain DETECT Questionnaire*), DN4 (*Douleur Neuropathique 4 questions* questionnaire), ID *(Identification pain questionairre),* LANSS skala *(Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale)*, kao i verbalne ili vizuelne skale intenziteta bola za praćenje efikasnosti terapije[8].

Terapija PHN

Kako je rizik za razvoj PHN značajno povećan kod bolesnika sa težim oblikom VZV infekcije[5], primena antivirusnih lekova u akutnoj fazi herpes zostera, a naročito u prva 72 sata, značajno smanjuje trajanje herpetične ospe i učestalost i intenzitet bola u sklopu PHN. Primenjuju se Acyclovir tablete u dozi od 800 mg pet puta dnevno, Valacyclovir tablete u dozi od 1000 mg tri puta dnevno ili Famciclovir tablete u dozi od 500 mg tri puta dnevno, tokom 7 dana. Meta-analiza 4 placebo-kontrolisane studije je pokazala značajno smanjenje bola kod primene tableta aciklovira[9]. Superiornost valaciklovira u odnosu na aciklovir je pokazana u odnosu na trajanje i intenzitet bola, a bez efekta na rezoluciju kožnih simptoma[10]. Za raziku od ovoga, poređenje famciklovira sa aciklovirom[11], ili valacilovirom[12] nije pokazalo značajnu razliku. Antivursni agens Brivudin je pokazao značajnu efikasnost, međutim, ovaj lek nije dostupan u velikom broju zemalja i ne može da

se primenjuje kod imunokompromitovanih bolesnika koji se leče 5-fluorouracilom ili flucitozinom zbog interakcija lekova koje mogu da budu i ugrožavajuće po život[13]. Kortikosteroidi se primenjuju konkomitantno sa antiviralnom terapijom kod oftalmičkog i otičkog HZ *(Sy Ramsay Hunt)*.

Simptomatska terapija podrazumeva lekove za lečenje bola kod HN i PHN. Lečenje bola kod HN je značajno za prevenciju razvoja PHN i tu se primenjuju lekovi prema trostepenoj lestvici predloženoj od strane Svetske Zdravstvene Organizacije koja se bazira na intenzitetu bola[14]. Za bol umerenog intenziteta se preporučuje terapija nestroidnim antiinflamatornim lekovima ili neopioidnim analgeticima u kombinaciji sa slabim opioidnim analgeticima, dok se za bol jakog intenziteta preporučuju neopioidni analgetici u kombinaciji sa jakim opioidima[14].

U terapiji PHN primenjuju se analgetici, opioidi, antidepresivi i antikonvulzivi. Pošto je bol u sklopu PHN tipičan neuropatski bol, potrebno je naglasiti da je on neretko izuzetno refrakteran, posebno na primenu standardne analgetske terapije, a vrlo često i potpuno terapijski rezistentan.

Pa tako, istraživanje sprovedeno na 602 bolesnika sa PHN je pokazano da, iako je 93% obolelih redovno uzimalo propisanu terapiju, i pored primene lekova čak 51% pacijenata je osećalo jak, a 37% umeren bol[15]. Činjenica da je svu prepisanu terapiju za bol redovno uzimalo 93% obolelih se uklapa u definisan stav da je komplijansa za uzimanje lekova kod PHN izrazito visoka, a što potvrđuje jak intenzitet i težinu bola u sklopu ovog entiteta. O terapijskoj rezistenciji bola kod PHN govore i rezultati analize lečenja 385 bolesnika sa PHN čije je prosečno trajanje bolesti bilo duže od 3 godine. Ova studija je pokazala da se većina obolelih leči politerapijom, i to 29% sa dva, 12% sa tri i 15% sa čak četiri ili pet lekova[16]. Loš terapijski odgovor sa potrebom za politerapijom bola objašnjen je činjenicom da su ovim bolesnicima najčešće prepisivani NSAIL (kod 41% obolelih), za koje se zna da nemaju značajniji efekat na neuropatsku komponentu bola, dok su lekovi za koje je dokazana efikasnost u lečenju neuropatskog bola, kao što su antikonvulzivi prepisani kod svega 13%, antidepresivi kod 4% i opioidi kod 4% bolesnika, što sve zajedno čini 21% bolesnika[16].

Prema različitim vodičima za lečenje perifernog neuropatskog bola, gde se ubraja i PHN triciklični antidepresivi predstavljaju lekove prvog izbora[17,18]. Smatra se da triciklični antidepresivi svoj efekat na neuropatski bol ostvaruju putem nekoliko mehanizama, kao što su inhibicija preuzimanje noradrenalina i serotonina u nervne završetke, blokiranje Na kanala, stimulacija endogene antinociceptivne aktivnosti, kao i smanjenje centralne senzitizacije. Iz ove grupe najčešće se primenjuje amitriptilin čije su osnovne prednosti jednokratno doziranje (lek se daje u jednokratnoj večernjoj dozi), efikasnost u lečenju depresije koja je čest komorbiditet hroničnog neuropatskog bola i konačno visoka pristupačnost zbog niske cene leka. Počinje se dozom od 10-25 mg uveče, a zatim se doza povećava na 3-7 dana do maksimalne doze od 150 mg. Međutim, važno je da se istakne da je ovaj lek kontraindikovan kod bolesnika sa kardijalnim aritmijama, i da doze veće od 100 mg mogu da dovedu do iznenadne srčane smrti. Triciklični antidepresivi se ne smeju primenjivati zajedno sa inhibitorima MAO, a bolesnika je potrebno upozoriti na moguće neželjene efekte kao što su sedacija, konfuznost, padovi, otežana akomodacija, suvoća usta, retencija urina, opstipacija, ortostatska hipotenzija, tahikardija i dr.

Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina imaju značajno manje neželjenih efekata, a u ovoj grupi lekova posebno mesto zauzimaju venlafaksin i duloksetin. Terapija venlafaksinom se počinje dnevnom dozom od 37,5-75 mg uz postepeno podizanje dnevne doze na 150-225 mg, maksimalno 375 mg. Najčešći neželjeni efekti ovog leka su hipertenzija, kardijalna aritmija i gastrointestinalne smetnje. Duloksetin se primenjuje u dnevnoj dozi od 60-120 mg i bezbedan je kod kardiovaskularnih bolesnika. Od neželjenih efekata ovog leka opisani su mučnina, oštećenje jetre, pospanost i nesvestica. Pored delovanja na bol, lekovi ove grupe povoljno utiču na raspoloženje i nesanicu.

Prema svim vodičima za lečenje perifernog neuropatskog bola ubrajaju se i antikonvulzivni lekovi gabapentin, pregabalin, karbamazepin, okskarbazepin, valproična kiselina i lamotrigin. U ovoj grupi lekova posebno efikasnim su se pokazala dva leka, gabapentin i pregabalin. Ovi lekovi su analozi GABA-e, koji svoje dejstvo ostvaruju vezivanjem za alfa-2-delta subjedinicu Ca kanala čime smanjuju influks Ca nakon depolarizacije i posledično inhibiraju oslobađanje ekscitatornih neurotransmitera i neuropeptida kao što su glutamat, noradrenalin i supstance P. Na ovaj način se smanjuje postsinaptička ekscitabilnost i centralna senzitizacija. Primena gabapentina se počinje sa 300 mg na dan uz postepeno povećanje doze leka na drugi ili treći dan do maksimalne doze od 3600 mg[19]. Pregabalin se počinje dozom od 75 mg dva puta dnevno, a zatim se doza na pet do sedam dana povećava do maksimalne doze od 600 mg. U odnosu na gabapentin, pregabalin brže ostvaruje terapijsku efikasnost. Značajno je napomenuti da oba leka, i gabapentin i pregabalin, imaju dozno zavistan efekat, što znači da njiho-

va efikasnost upravo proporcionalno raste sa dozom leka, te da bi se u terapiji PHN ostvario značajan učinak često treba primeniti veće doze ovih lekova. Međutim, ono što je važno da se istakne, a što često u svakodnevnoj klinikoj praksi predstavlja značajan problem, jeste činjenica da su i neželjeni efekti ove terapije direktno dozno zavisni, što znači da su oni i češći i intenzivniji sa većim dozama leka. Ova činjenica značajno remeti primenu ovih lekova, jer se kod značajnog broja pacijenata pri primeni potrebnih doza javljaju ošamućenost, zamagljen vid, pretibijalni edemi i drugi neželjeni efekti koji onemogućavaju nastavak terapije.

S obzirom da je PHN lokalne distribucije, ograničena na dermatom u kome je postojala HZ infekcija, u ovom entitetu mogu se primeniti i lokalni analgetici. Medju lokalnom analgetskom terapijom svakako su najznačajni lidokain i kapsaicin. Lidokainski flaster 5% se direktno aplikuje na kožu bolnog mesta. Smatra se da deluje na Na-kanale, a lokalnom primenom se izbegava resorpcija i neželjeni sistemski efekti. Dozvoljena je primena 3 flastera na dan[20]. Kapsaicin deluje na vaniloidne receptore tip 1. Primenjuje se u obliku krema ili gela koji sadrži 0,075% aktivne supstance, ili flastera sa visokom koncentracijom aktivne supstance od 8%. Pokazano je da kapsaicin značajno smanjuje bol pri tretmanu od 60 minuta.

I konačno, za lečenje jakog bola u sklopu PHN mogu se primeniti i lekovi iz grupe opioida: morfin, metadon, oksikodon, levorfanol, trandermalni fentanil, tramadol i dr. Osnovna prednost lekova iz ove grupe u terapiji bola kod PHN je njihov promptni efekat. Smatra se da opioidi deluju aktivacijom opiodnih receptora na nivou inhibitornih puteva čime se potencira endogeni antinociceptivni tonus. Neželjeni efekti su, međutim, češći nego pri primeni tricikličnih antidepresiva i antikonvulziva, a najčešći su opstipacija, mučnina, sedacija, centralna depresija disanja, hipogonadizam i imunološke promene. Opioidi pri dužoj primeni indukuju hiperalgeziju, a neretko se može razviti i tolerancija i fizička zavisnost, kao i zloupotreba koja se opisuje kod čak 5-50% obolelih[21].

Od nefarmakoloških mera u terapiji bola kod PHN pokušava se sa relaksacionim tehnikama, kao što su vežbe disanja, vizuelizacija, zatim terapijom toplotom ili hladnoćom (plasiranjem hladnih paketa lokalno), TENS-om i dr. Kod terapijski rezistentnih bolesnika pokušavano je i sa stimulacijom kičmene moždine za koju se smatra da dejstvo ostvaruje aktivacijom supraspinalnnih i spinalnih inhibitornih mehanizama bola.

Vakcina za prevenciju herpes zostera

Vakcinacija sa atenuisanom formom VZV aktivira produkciju specifičnih T-limfocita čime se sprečava reaktivacija virusa. Vakcina je testirana na velikom broju ispitanika i odobrena od strane FDA za kliničku primenu kod starijih od 60 godina. Efikasno prevenira herpes zoster, a zaštitni efekat može da traje tri godine. Prema podacima meta-analize, ova vakcina se dobro toleriše sa nekoliko sistemskih neželjenih efekata i mogućom reakcijom na injiciranom mestu koje su blagog do umerenog intenziteta[22]. Sintetisana je i nova vakcina koja sadrži VZV glikoproteinsku frakciju sa adjuvansom koja još uvek nije dostupna za kliničku primenu[22].

Skraćenice

VZV - virus varicelle zoster
HZ - herpes zoster
HN - herpetična neuralgija
PHN - postherpetična neuralgija
PCR - *polymerase chain reaction* - tehnika amplifikacije virusnog genoma
SZO - Svetska Zdravstvena Organizacija
NSAIL - nesteroidni antiinflamatorni lekovi
MAO - monoamnino oksidaza
GABA - gama-aminobuterna kiselina
FDA - *Food and Drug Administration*, Agencija za hranu i lekove SAD

Literatura

1. Cohen JI. Herpes zoster. N Eng J Med 2013; 369:255-63.
2. Whitley RJ. A 70-year-old woman with shingles. Review of herpes zoster. JAMA 2009; 302:73-80.
3. Johnson RW, Rice ASC. Postherpetic neuralgia. New Engl J Med 2014; 371:1526–33.
4. Harpaz R, Nagel MA, Schmader K, Tyring SK, Yawn BP. Roundtable on postherpetic neuralgia: what, why, how long, and what's next? Popul Health Manag 2012; 15:385–90.
5. Forbes HJ, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Farmer R, Bhaskaran K, Langan SM. A systematic review and meta-analysis of risk factors for postherpetic neuralgia. Pain 2016; 157:30-54.
6. Baron R, Tolle TR, Gockel U, Brosz M, Freynhagen R. A cross-sectional cohort survey in 2100 patients with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: Differences in demographic data and sensory symptoms. Pain 2009; 146:34-40.
7. Meyer-Rosberg K, Kvarnström A, Kinnman E, Gordh T, Nordfors LO, Kristofferson A. Peripheral neuropathic pain--a multidimensional burden for patients. Eur J Pain 2001; 5:379-89.
8. Haanpaa M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson P, Haythornthwaite JA, Iannetti GD, Jensen TS, Kauppila T, Nurmikko TJ, Rice AS, Rowbotham M, Serra J, Sommer C, Smith BH, Treede RD. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. Pain 2011; 152:14-27.
9. Wood MJ, Kay R, Dworkin RH, Soong SJ, Whitley RJ. Oral acyclovir therapy accelerates pain resolution in patients with herpes zoster: a meta-analysis of placebocontrolled trials. Clin Inf Dis 1996; 22:341-7.
10. Lin WR, Lin HH, Lee SS, Tsai HC, Huang CK, Wann SR, Chen YS, Chiang SC, Yen MY, Liu YC. Comparative study of the efficacy and safety of valaciclovir versus acyclovir in the treatment of herpes zoster. J Microbiol Immunol Infect 2001; 34:138-42.

11. Shen MC, Lin HH, Lee SS, Chen YS, Chiang PC, Liu YC. Double-blind, randomized, acyclovir-controlled, parallel-group trial comparing the safety and efficacy of famciclovir and acyclovir in patients with uncomplicated herpes zoster. J Microbiol Immunol Infect 2004; 37:75-81.
12. Tyring SK, Beutner KR, Tucker BA, Anderson WC, Crooks RJ. Antiviral therapy for herpes zoster: randomized, controlled clinical trial of valacyclovir and famciclovir therapy in immunocompetent patients 50 years and older. Arch Fam Med 2000; 9:863-9.
13. Chen N, Li Q, Yang J, Zhou M, Zhou D, He L. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. Cochrane Database Syst Rev 2014; 2:CD006866.
14. World Health Organization. Cancer pain relief : with a guide to opioid availability. 2nd ed. Geneva 1996.
15. Data on file, Pfizer Inc. European Survey in Painful Neuropathic Disorders
16. Data on file, Pfizer Inc. Elderly PHN survey
17. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, Betts RF, Gershon AA, Haanpaa ML, McKendrick MW, Nurmikko TJ, Oaklander AL, Oxman MN, Pavan-Langston D, Petersen KL, Rowbotham MC, Schmader KE, Stacey BR, Tyring SK, van Wijck AJ, Wallace MS, Wassilew SW, Whitley RJ. Recommendations for the management of herpes zoster. Clin Inf Dis 2007; 44 Suppl 1:S1-26.
18. Gross G, Schofer H, Wassilew S, et al. Herpes zoster guideline of the German Dermatology Society (DDG). J Clin Virol 2003; 26:277-89.
19. Berry JD, Petersen KL. A single dose of gabapentin reduces acute pain and allodynia in patients with herpes zoster. Neurology 2005; 65:444-7.
20. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, Quinlan J. Topical lidocaine for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2014; 7:CD010958.
21. Dworkin RH, Barbano RL, Tyring SK, Betts RF, McDermott MP, Pennella-Vaughan J, Bennett GJ, Berber E, Gnann JW, Irvine C, Kamp C, Kieburtz K, Max MB, Schmader KE. A randomized, placebo-controlled trial of oxycodone and of gabapentin for acute pain in herpes zoster. Pain 2009; 142:209-17.
22. Gagliardi AM1, Andriolo BN, Torloni MR, Soares BG. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. Cochrane Database Syst Rev 2016; 3:CD008858.

65. POGLAVLJE

KOMPLEKSNI REGIONALNI BOLNI SINDROM

Ljubica Konstantinović, Dejan Nešić

Kompleksni regionalni bolni sindrom je kontinuirani bolni sindrom distalnih delova ekstremiteta praćen poremećajem motorike, senzibiliteta i trofike u disproporciji sa poznatom traumom ili oštećenjem u pogledu vremena oporavka i težine primarne lezije.
Poznat je pod više naziva najčešće kao kauzalgija ili Morbus Sudeck.
Patofiziološki faktori su inflamacija tkiva, neurogena inflamacija, maladaptivne promene u centralnoj obradi bolnih signala i inaktivitet.
Dijagnoza je klinička na osnovu anamneze i pregleda, uz razmatranje mogućih drugih uzroka.
Terapija obuhvata širok spektar terapijskih metoda, uglavnom zasnovanih na redukciji bola i multidiscplinarnoj rehabilitaciji
Prevencija je efikasna i sastoji se iz uzimanja vitamina C i rane aktivacije pacijenta.

Definicija

Kompleksni regionalni bolni sindrom (engl. *Complex Regionale Pain Sydrome-CRPS*), je kontinuiran bolni sindrom varijabilne progresije **u disproporciji** sa poznatom traumom ili drugim oštećenjem **u pogledu vremena oporavka i težine primarne lezije**. Bol je regionalan (nije vezan za specifično inervaciono područje) sa izraženim distalnim poremećajima senzibiliteta, motorike, vazomotorike i trofike. Uglavnom zahvata distalne delove ekstremiteta (1). U odnosu na prisustvo lezije nerava razlikuju se subtipovi CRPS:[36]

1. **CRPS tip I** kod koga **ne postoji** lezija nerva (bivši naziv refleksna simpatička distrofija) je prisutan u 90% slučajeva
2. **CRPS tip II** kod koga postoji lezija nerva (bivši naziv kauzalgija)
3. **CRPS-NOS** (engl.*not otherwise specified-NOS*)[37]

Sindrom je poznat pod više naziva poput kauzalgije, refleksne simpatičke distrofije, postraumatske osteoporoza, algodistrofije, refleksnog vazospazam i Morbus Sudeck.[38]

Epidemiologija

Smatra se da je CRPS redak sindrom sa godišnjom incidencom od 26 na 100000 stanovnika. Dva do četiri puta je češći kod žena, u uzrastu od 40-60 godina, posebno su u većem riziku u menopauzi. Zahvata distalne delove ekstremiteta, najčešće se manifestuje na gornjim ekstremitetima. Javlja se 4-6 nedelja nakon fraktura u 1% slučajeva, traje 1-60 meseci, prosečno 7 meseci (2).

Povećan rizik od pojave CRPS imaju pacijenti sa komplikovanim frakturama, pacijenti sa reumatološkim bolestima, sa većim intenzitetom bola (>5/11) nedelju dana nakon traume (3). Referiše se povećan rizik kod pacijenata koji imaju poremećaj sheme tela (4).

Klinička slika i dijagnoza

Kardinalan znak CRPS je kontinuiran intenzivan bol, u vidu žarenja, peckanja ili tupog i mučnog bola, kontiuiran, spontan ili evociran, sa izraženim distalnim poremećajima senzibiliteta, vazomotorike, motorike i trofike. CRPS se javlja nakon povreda i/ili oboljenja (tabela 65.1), pri čemu mu najčešće prethode frakture CRPS u 44% slučajeva.

Pojava i kombinacija simptoma, progresija i trajanje su individualni, mogu da se prošire u 53% slučajeva na kontralateralnu stranu i proksimalno (5). Nakon 6 meseci od početka bolesti anksioznost, depresija i poremećaj spavanja su prisutni kod velikog broja pacijenata (6). Na isteku godinu i po dana oporavak je prisutan od 80% pacijenata, a kod osta-

36 Mnogi osporavaju ovu podelu pre svega zbog činjenice da ne postoje razlike u kliničkim manfestacijama i toku sindroma tipa I i II, a da su oba tipa posledica lezije nerva samo sto se kod tipa II radi o leziji vlakana malog dijametra koja su nedostupna za standardne konduktivne studije.

37 Ne ispunjava u potpunosti Budimpeštanske kriterijume ali ima simptome i znake koje se ne mogu drugačije objasniti.

38 Konfuzna taksonomija otežala je klinička istraživanja i napravila ja tzv. vakuum dokaza (engl. Evidence vakuum).

Tabela 65.1. Uzroci CRPS

Uzroci	Klinički entiteti
Ne-neuroloski uzroci	Frakture, distorzije, mekotkivni reumatizam, stanja posle mastektomije i duboke venske tromboze Visceralne bolesti (infarkt miokarda)
Neurološki uzroci	CNS: regionalni bol kod moždanog udara traume i tumora glave
	PNS:herpes zoster, traumatske lezije pleksusa
Idiopatski	

lih je neizvesna prognoza i može dovesti do teške funkcionalne onesposobljenosti.

Simptomi i znaci CRPS svrstani su u 4 kategorije:

1. **Senzorni simptomi/znaci**: kontinuirani bol (spontan ili evociran), mehanička i termička hiperalgezija kože, alodinija, duboka somatska hiperalgezija, sindrom zanemarivanja;
2. **Vaskularni simptomi/znaci:** vazodilatacija, vazokonstrikcija, asimetrična temperatura kože, asimetrična boja kože;
3. **Vazomotorni simptomi i znaci**: edem/znojenje: edem, hiperhidroza, hipohidroza;
4. **Motorno trofički simptomi i znaci:** redukovan obim pokreta (kontrakture) slabost mišića, tremor i distonija u (u 13% slučajeva), diskoordinacija, trofične promene na koži, dlakama i noktima.

Dijagnoza se postavlja kada pacijent ispunjava sledeće kriterijume: kontinuiranu bol, 1 simptom u 3 kategorije simptoma, 1 znak u 2 kategorije znakova, u odsustvo drugih bolesti (tabela 65.2). Kriterijumi su poznati kao "Budimpeštanski kriterijumi" i prihvaćeni su od internacionalne asocijacije za bol (7).

Budimpeštanski kriterijumi ne ukazuju eksplicitno na neke ključne osobine CRPS poput zahvatanja isključivo ekstremiteta (ne trupa i glave), predominantno zahvatanje distalnih delova ekstremiteta i regionalno zahvatanje van korespodentne zone nerava.

Klinički oblici se definišu postadijumu, predominatnom tipu ili po trajanju (tabela 65.3). Ranije shvatanje o prolasku bolesti kroz tri stadijuma je napušteno jer više od 50% pacijenata ne prelazi iz akutne faze u distrofičku, a više od 30% ima odmah neuropatski fazu bez prethodne akutne faze. Tako da skup manifestacija kod određenog pacijenta ukazuje na subtip predominantnih poremećaja, a ne na stadijum kako je ranije smatrano (8).

Tabela 65.2. Dijagnostički kriterijumi za CRPS (Budimpeštanski kriterijumi)

Kriterijumi		
Kontinuirana bol	**Simptomi/znaci** **1 simptom u 3 kategorije** **1 znak u 2 kategorije**	**Odsustvo drugih bolesti**
	Hiperestezija ili alodinija/hiperagezija na ubod, alodinija na lagani dodir ili na pokret	
	Promena i/ili asimetrija temperature ili boje kože	
	Otok ili znojenje, asimetrija simptoma	
	Smanjenje obima pokreta, motorne disfunkcije (slabost, tremor, dstonija) Trofičke promene na noktima, dlakama i koži	

Tabela 65.3. Klasifikacije kliničkih oblika

Stadijumi	Subtipovi	Faze po trajanju
I stadijum Akutna faza **2-6 nedelja** Bol (pečenje, alodinija), edem	Predominantni vazomotorni tip (inflamatorni) 70%	Akutna (2-3 meseca)
II stadijum Distrofična faza **2- 6 meseci** Progresija edema, hipotrofija mišića i trofičke promene	Predominatno neuropatski tip (causalgia) 30%	Hronična (preko 2-3 meseca)
III stadijum Atofična faza Kontrakture i izražene trofičke promene	Floridni tip	

Dijagnoza CRPS je klinička, postavlja se na osnovu anamneze i pregleda.

U prethodnoj medicinskoj istoriji može se ustanoviti postojanje povrede ili oštećenja kao mogućeg uzroka. Anamneza ukazuje na karakteristike bola, otežavajuće i olakašavajuće faktore, pridružene smetnje i stepen narušavanja funkcionalnosti pacijenta pre svega u obavljanju aktvnosti dnevnog života.

Fizikalni pregled sastoji se od inspekcije, palpacije, pregleda obima pokreta, snage muskulature zahvaćene regije, pregleda senzibiliteta (lagani dodir, ubod, temperaturu, vibracija, propriocepcija), koordinacije i refleksne aktivnosti.

Dodatni pregledi

Nema specifičnog testa za potvrdu CRPS, najveću specifičnost (70%) ima scintigrafija u 3 faze koja pokazuje povećano nakupljanje na mestu porede i oko povrede, ali se promene manifestuju nakon više nedelja (9). Radi diferencijalne dijagnoze i praćenja stanja komplikacija potrebno je uraditi RTG pregled, ultrazvučni pregled mekih tkiva, pregled koštane gustine, EMNG pregled i laboratorijske analize.

Diferencijalna dijagnoza

U diferencijalnoj dijagnozi treba razmotrati postojanje frakture, infekcije, celulitisa, limfedema, sinovitisa, tenosinovitisa, vaskulitise, periferne vaskularne bolesti, flebitise i vensku trombozu.

Multidimenzionalni karakter bola može se testirati različitim upitnicima: Kratak upitnik o bolu (engl. *Brief Pain Inventory* – BPI), Indeks funkcije gornjeg ekstretmiteta (engl. *Upper Extremity Functional Index* – UEFI), Indeks funkcije donjeg ekstremiteta (engl. *Lower Extremity Functional Scale* – LEFS), Upitnik o zanemarivanju ekstremiteta (engl. *Neglect-like Symptom Questionnaire*), Upitnik o anksioznosti i depresiji.

Patofiziologija

Patofiziologija nije u potpunosti objašnjena, smatra se da su glavni patogenetski faktori inflamacija tkiva, neurogena inflamacija i centralna senzitizacija, a sekundarni patofiziološki faktor je inaktivitet tj. ne-upotreba ekstremiteta (10). Genetska predispozicija nije identifikovana, iako je primećeno postojanje tzv. "CRPS" porodica kod kojih su češća hronična bolna stanja i migrena. Postojanje traume i bolne upalne faze je povezano sa nastankom CRPS. **U akutnoj fazi CRPS-a ("topla faza" engl.*warm type*; predominantno inflamatorni tip),** manifestuju se kompleksne imune reakcije, izazvane traumom (klasična inflamacija), sa povećanjem produkcije citokina koji dovode do mnogih efekata poput stimulacije proliferacije tkiva i aktivacije osteobasta i osteoklasta, povećanja senzitivnosti adrenoreceptora, kao i do pojave povećane produkcije neuropeptida od strane nocioceptora pre svega C tipa i posledične tzv.neurogene inflamacije uz pojavu bola i hiperlagezije. Povećana produkcija neuropeptida, kao što su peptid srodan kalcitoninu (engl. *Calcitonin gene related peptid CGRP*) i substanca P, odgovorna je za vidljive znake inflamacije (vazodilatacija, edem znojenje). **U hroničnoj fazi ("hladna faza" engl.*cold type*; predominantno neuropatski tip)**, usled prolongirane stimulacije dolazi do promene patofiziologije usled funkcionalane i strukturalne reorganizacije u subkortikalnim i kortikalnim delovima CNS-a, povezanih sa bolom, senzomotornim sistemom, a potom i sa memorijom, emocijama i kognitivnim fukcijama. Strukturalne promene u smislu smanjena kortikalne prezentacije afektirane strane i povećanja prezentacije suprotne strane zabeležene su kod pacijenata sa CRPS (11). U uslovima reorganizacije CNS promenjen je "cross-talk" izmedju delova CNS sa pojavom redukcije akivnosti u descedentnom antinociceptivnim sistemu, ***pojavom bola usled centralne senzitizacije***, inhibicije simpatikusa i promena u neuroendokrinom odgovoru. Funkcionalna i strukturalna reorganizacija CNS sa disocijacijom izmedju senzornog i motornog sistema i izmenjenom šemom tela smatra se osnovom za pojavu spontanog bola i sindroma zanemarivanja kod CRPS, čemu doprinosi preterana zaštitna reakcija kod pacijenata[39] (12,13). Sekundarne promene usled neupotrebe mogu da dovedu do ***floridne faze.*** Činjenica je da većina pacijenata sa akutnom fazom ne prelazi u hroničnu fazu i da određen broj pacijenata nema akutnu fazu već se manifestuje simptomima i znacima hronične faze, ukazuju da postoje tipovi CRPS različite patofizilogije, gde su glavni generatori promena ili produžena inflamacija ili preterana zaštitna rekcija.

Terapija

U tretmanu CRPS koristi se čitav spektar terapijskih metoda u sklopu multidisciplinarnog pristupa do interventnih i hirurških metoda, uglavnom nedovoljno jasno utemeljenih zbog malog broja studija o njihovoj efikasnosti. Cilj terapije je povratak funkcije ekstremiteta i pacijenata u celini.

Multidiscplinarni konzervativni pristup obuhvata edukaciju pacijenta, fizikalnu i radno-okupa-

39 Mehanizam naučene neupotrebe zbog straha od pokreta ili refleksna inhibicija pokreta u očekivanju bola

cionu terapiju, kognitivno bihejvioralnu terapiju i medikamentoznu terapiju (14, 15).

EDUKACIJA

Savremenim pristupom pacijent se informiše da je CRPS pojačan zaštitni odgovor na manju ili veću traumu. Kad započne, održavaju ga centralni mehanizmi. Zaštitni odgovor organizma od opasnosti (bola) osim senzornog, zahvata i endokrini, imunološki, motorni i autonomni sistem.

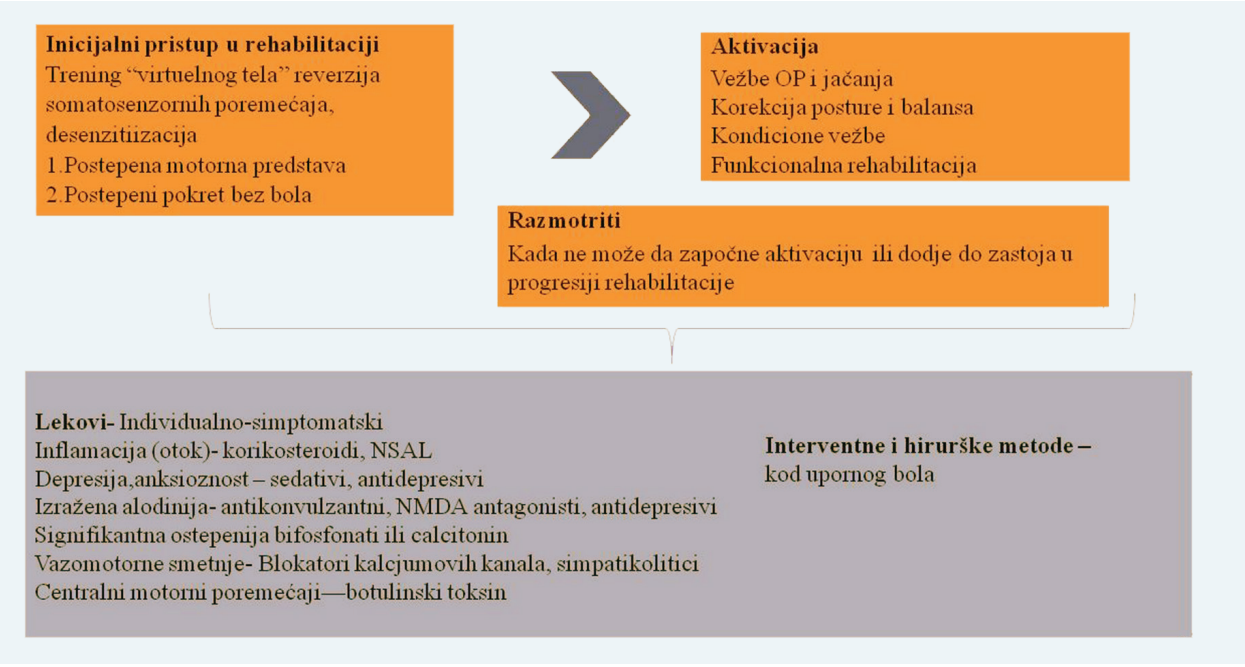
Metode fizikalne terapije i rehabilitacije

Fizikalna (FT) i radno-okupaciona terapija (RT) su prva linija tretmana kod CRPS, sa velikim brojem metoda prisutnih u kliničkoj praksi, bez dovoljno dokaza o njihovoj efikasnosti uglavnom zbog malog broja pacijenata i neujednačenh studija. Najčešće primenjivane metode FT i RT su vežbe obima pokreta i jačanja muskulature, vežbe pred ogledalom, ortoze, TENS, laseroterapija, interferentne i druge struje, metode relaksacije, metode kontrole edema (limfna drenaža).

Novije metode treninga "virtuelnog" ljudskog tela u mozgu uz upotrebu tehnike postepene motorne predstave i vežbe pred ogledalom (engl.*mirror therapy*) uz postepeno izlaganje bolu u konceptu obnove funkcije pokazale su dobre kliničke efekte. Primenjuju se u inicijalnoj fazi tretana, a nakon redukciji bola sledi aktivacija pacijenta kroz klasičan pristup rehabilitacije. Postepena motorna predstava ili graduisana motorna imaginacija (prepoznavanje, imaginacija pokreta, pokret pred ogledalom) rezultira svesnim utiskivanjem neuropotpisa koji reprezentuje nameru, pripremu, izvršavanje i evaluaciju pokreta. Osnovni pristup je imaginacija pokreta i položaja. Bolesnik mora da zamišlja sebe kako sprovodi određeni pokret i radnju sa konkretnim ciljem. Terapija ogledalom je jedna od novijih metoda fizikalnog tretmana. To je, u tehničkom smislu, jednostavna procedura, a terapijski cilj je senzomotorna integracija. Oridiniraju se bilateralni, asinhroni i sinhroni pokreti pred ogledalom, sa i bez zadatka. Ovim se sekvencijalno aktivira kortikalna premotorna i motorna mreža, a krajnji efekat je reverzija kortikalne reorganizacije izazvane bolnim sindromom. Važno je dozirati aktivnost do granice bola (densenzitizacija) i to je "stepenica" trenutne sposobnosti izvođenje aktivnosti bez bola a dovodi do reverzija somatosenzornih poremećaja (16, 17).

Neinvazivne modulacije kortikalne ekscitabilnosti kao što je repetitivna transkranijalna magnetna stimulacija ostvaruje efekat preko limbičkog sistema- sekundarnom aktivacijom regiona za regulisanje i modulaciju bola i raspoloženja. Metode suvog iglanja (engl.*dry needling*) i akupunktura mogu da budu od koristi kod nekih pacijenata

Medikamentozna terapija. U ranoj fazi preporučeno je uzimanje različitih lekova zavisno od predominatnih simptoma: NSAL (1200mg Ibuprufena ili 500-1000mg Naproksena, dnevno u 3 podeljene doze), oralnih kortikosteroida (Prednison 30-80 mg dnevno, sa postepenom redukcijom doze), antidepresiva, gabapentina i pregabalina (100-300mg), bifosfonata (ako imaju abnormalni nalaz na scan scintigrafiji) u dozi od 70mg nedeljno i topikalni lidokain (2-5%) ili kapsaicin (0,075%). Mali broj



Slika 65.1. Koncept obnove funkcije kod CRBS

pozitivnih kliničkih studija ukazuje na pozitivna iskustva sa primenom antagonista kalcijuma, alfa adrenergičkih blokatora, kalcitonina, ketamina i opioida (18).

Kognitivno bihejvioralna terapija se preporučuje kod dužeg trajanja simptoma (preko 2 meseca), slabog odgovora na terapiju i kod prisustva komorbiditetnih psiholoških reakcija i psihijatrijskih oboljenja.

Interventne i hirurške metode:

Kod upornih bolova mogu se primeniti triger/tender infiltracije, regionalni simpatički blok, epiduralna primena klonidina i imlpantacija spinalnih stimulatora, ali bez jasnih smernica u pogledu selekcije pacijenata i bez dovoljno dokaza o efikasnosti (19,20).

Prevencija

CRBS se može prevenirati ranom aktivacijom pacijenata i uzimanjem vitamina C odmah nakon povrede u trajanju od 50 dana (21). Vitamin C je antioksidant i kofaktor mnogih enzimskih rekacija koje utiču na koncentraciju medijatra upale, katehолamina, aminih peptida (opiodi) i kalcitonina sa pozitivnim kliničkim efektima u bolnim stanjima (22).

Na slici 65.1 prikazan je tretman CRBS u konceptu obnove funkcije.

Veliki broj pitanja vezano za CRBS i dalje je diskutabilan, nije jasno da li postoje predisponirane osobe za razvoj CRBS, koji su startni i razvojni mehanizmi u kliničkim subtipovima uz nedostatak dokaza efikasnosti za veliki broj terapijskih metoda koji se primenjuju u kliničkoj praksi.

Literatura

1. Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, Wilson PR. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. Pain Med 2007; 8:326.
2. de Mos M, de Bruijn AG, Huygen FJ, Dieleman JP, Stricker BH, Sturkenboom MC. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. Pain.2007;129:12-20.
3. Moseley GL, Herbert RD, Parsons T, Lucas S, Van Hilten JJ, Marinus J. Intense pain soon after wrist fracture strongly predicts who will develop complex regional pain syndrome: prospective cohort study. J Pain. 2014;15:16-23.
4. Kuttikat A, Shaikh M, Oomatia A, Parker R, Shenker N. Novel Signs and TheirClinical Utility in Diagnosing Complex Regional Pain Syndrome (CRPS): A Prospective Observational Cohort Study. Clin J Pain. 2017;33:496-502.
5. van Rijn MA, Marinus J, Putter H, Bosselaar SR, Moseley GL, van Hilten JJ.Spreading of complex regional pain syndrome: not a random process. J Neural Transm (Vienna). 2011; 118:1301-9.
6. Savas S, Baloglu HH, Ay G, Cerci SS. The effect of sequel symptoms and signs of Complex Regional Pain Syndrome type 1 on upper extremity disability and quality of life. Rheumatol Int. 2009;29:545-50.
7. Harden RN, Bruehl S, Perez RS, Birklein F, Marinus J, Maihofner C, et all. Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome. Pain. 2010;150:268-74.
8. Bruehl S, Maihöfner C, Stanton-Hicks M, Perez RS, Vatine JJ, Brunner F, et all.Complex regional pain syndrome: evidence for warm and cold subtypes in a large prospective clinical sample. Pain. 2016;157:1674-81.
9. Cappello ZJ, Kasdan ML, Louis DS. Meta-analysis of imaging techniques for the diagnosis of complex regional pain syndrome type I. J Hand Surg Am. 2012;37:288-96.
10. Maihöfner C, Seifert F, Markovic K. Complex regional pain syndromes: new pathophysiological concepts and therapies. Eur J Neurol. 2010;17:649-60.
11. Di Pietro F, Stanton TR, Moseley GL, Lotze M, McAuley JH. Interhemispheric somatosensory differences in chronic pain reflect abnormality of the healthy side. Hum Brain Mapp. 2015; 36: 508–518.
12. Barad MJ, Ueno T, Younger J, Chatterjee N, Mackey S. Complex regional pain syndrome is associated with structural abnormalities in pain-related regions of the human brain. J Pain. 2014;15: 197–203.
13. Pleger B, Draganski B, Schwenkreis P, Lenz M, Nicolas V, Maier C, et al. Complex regional pain syndrome type I affects brain structure in prefrontal and motor cortex. PLoS One. 2014;9: e85372.
14. 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;: CD009416.
15. Freedman M, Greis AC, Marino L, et al. Complex regional pain syndrome: diagnosis and treatment. Phys Med Rehabil Clin N Am 2014; 25:291.
16. Moseley GL. Graded motor imagery is effective for long-standing complex regional pain syndrome: a randomised control led trial. Pain 2004; 108:192.
17. Smart KM, Wand BM, O'Connell NE. Physiotherapy for pain and disability in adults with complex regional pain syndrome (CRPS) types I and II. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 24;2:CD010853.
18. Birklein F, Dimova V. Complex regional pain syndrome–up-to-date. Pain Reports. 2017;2(6):e624.
19. O'Connell NE, Wand BM, Gibson W, et al. Local anaesthetic sympathetic blockade for complex regional pain syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2016; 7:CD004598.
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. The Royal College of Physicians, London, 2012. https://www.rcplondon.ac.uk/sites/default/files /documents/complex-regional-pain-full-guideline.
21. Aïm F, Klouche S, Frison A, Bauer T, Hardy P. Efficacy of vitamin C in preventing complex regional pain syndrome after wrist fracture: A systematic review and meta-analysis. Orthop Traumatol Surg Res. 2017;103:465-470.
22. Carr AC, McCall C. The role of vitamin C in the treatment of pain: new insights. Journal of Translational Medicine. 2017; 15:77.

66. POGLAVLJE

CENTRALNI BOL, FANTOMSKI BOL I DRUGI FENOMENI NAKON AMPUTACIJE

Dejan Marković, Jelena Nešović Ostojić, Maja Lačković

Centralni bol nastaje kao posledica oboljenja ili povrede centralnog nervnog sistema. Karakter bola se razlikuje u zavisnosti od primarnog uzroka oštećenja, obično je konstantan bol srednje jakog do veoma jakog intenziteta. Lečenje centralnog bola nije jednostavno, podrazumeva primenu analgetika, antiepileptika i antidepresiva.
Fantomski bol je jedan od fenomena koji se javlja nakon amputacije dela tela. Pored fantomskog bola nakon amputacije javljaju se i bol u patrljku kao i fantomske senzacije amputiranog dela tela.
Patofiziologija nastanka fantomskog bola uključuje supraspinalne, spinalne i periferne mehanizme nastanka bola.
Tretman fantomskog bola podrazumeva multimodalni pristup i uključuje: farmakološku terapiju, fizikalnu terapiju, psihoterapiju i hirurgiju.

Centralni bol

Centralni bolni sindrom je neurološko stanje uzrokovano oštećenjem ili disfunkcijom centralnog nervnog sistema. On može da se javi kao posledica multiple skleroze, moždanog udara, tumora, epilepsije, amputacije ekstremiteta, Parkinsonove bolesti ili traume mozga i moždanog stabla. Karakter bola se razlikuje u zavisnosti od primarnog uzroka oštećenja centralnog nervnog sistema. Može zahvatati samo deo tela ili veliku površinu tela. Bol je obično konstantan, može biti umerenog do jakog intenziteta i pogoršava se na dodir, pokret, emocije i na hladnoću. Najčešće ovaj bol bolesnici opisuju kao žarenje, a ponekad i kao kratki neizdrživ oštar bol. (1) Centralni bol nastaje brzo nakon oboljenja ili oštećenja CNS-a ali može da se javi i odloženo nakon nekoliko meseci ili godina. Lečenje centralnog bola nije jednostavno. U tretmanu centralnog bola koriste se analgetici koji mogu donekle da ublaže bol, a njima se dodaju još i antidepresivi i antiepileptici. Ponekad nije moguće zadovoljavajuće kupirati centralni bol pa se dešava da ovi bolesnici zbog neizdrživog bola i patnje izvše suicid. Poslednja opcija u lečenju je neurohirurgija – pokušaj duboke moždane stimulacije implantiranjem elektrode u određene regije mozga hirurškim putem.

Fantomski bol

Prvepisane tragove o fantomskom bolu je ostaviofrancuski lekar Ambrose Pare u XVI veku, a o fantomskom bolu se više govori teku XIX i XX veku. Veliki je broj osoba kod kojih se svake godine uradi amputacija ekstremiteta. Razlozi za amputaciju su najčešće vaskularna obolenja, trauma, zatim maligne bolesti i urođene anomalije. Smatra se da u svetu postoji nekoliko miliona ljudi sa amputiranim ekstremitetima, a da će se njihov broj do 2050. godine duplirati, pa će se time značajno povećati i broj osoba kod kojih je potrebno tretirati fantomski bol. Fantomski bol (*Phantom Limb Pain, PLP*) je samo jedan od fenomena koji se javlja nakon amputacije dela tela, a pored ovog bola opisuju se još i bol u patrljku (*Residual limb pain, RLP*) i fantomske senzacije amputiranog dela tela (*Phantom sensations, PSs*). (2,3)

Fantomske senzacije se definišu kao ne-bolne percepcije iz dela tela koji je amputiran. One su česte u postoperativnom periodu i javljaju se kod trećine amputiranih bolesnika u prva 24h, a čak kod 90% bolesnika u prvih 6 meseci nakon amputacije. (4) One se mogu podeliti na kinetičke, kinestetičke i eksteroceptivne senzacije. Kinetičke podrazumevaju osećaj pomeranja amputiranog dela tela, kinestetičke osećaj veličine, oblika ili položaja, dok eksteroceptivne percepcije podrazumevaju osećaj dodira, pritiska, temperature ili vibracija u amputiranom delu kada se dotakne neki drugi deo tela (npr prilikom umivanja, osećaj dodira u amputiranoj ruci). Ove senzacije se najčešće javljaju u regionima sa disproporcionalno velikom kortikalnom prezentacijom (ruka, stopalo). (5)

Fantomski bol ne treba mešati sa bolom koji se javlja u preostalom delu ekstremiteta (patrljku) nakon amputacije. Fantomski bol, dakle, predstavlja osećaj bola u ekstremitetu ili delu tela koji je amputiran i koji nije više u fizičkom kontaktu sa telom. Iako su studije sredinom dvadesetog veka prikazivale dosta nisku incidencu pojavefantomskog bola od oko

4%, novije studije u poslednjih desetak godina pokazuju da je njegova pojava mnogo češća i da se javlja kod 60-80% bolesnika nakon amputacije ekstremiteta. U oko 75% slučajeva ovaj bol može da se javi brzo nakon amputacije, ali isto tako može po prvi put da se javi nakon nekoliko nedelja ili meseci od amputacije. (3,5,6) Ovaj bol najčešće nije perzistentan, već se javlja u atacima – od nekoliko puta na dan do jednom nedeljno, mesečno a nekad i ređe. Fantomski bol može da perzistira mesecima i godinama, ali sa vremenom intenzitet bola i broj ataka se smanjuju, mada u jednoj studiji je kod 3% bolesnika sa fantomskim bolom zabeleženo da se jačina bola povećala nakon par godina u odnosu na jačinu bola u ranijem period. Osobe najčešće opisuju fantomski bol kao udaranje, čupanje, ubadanje, žarenje ili pulsiranje u ekstremitetu, a u retkim slučajevima su drugačiji opisi osećaja bola. Bol je obično lociran u najdistalnijem delu ekstremiteta (prsti i dlan nakon amputacije ruke i prsti, stopalo, skočni zglob nakon amputacije noge). Prisustvo bola u ekstremitetu pre amputacije može da bude faktor rizika za nastanak fantomskog bola, mada u nekim slučajevima fantomski bol nastaje iako nije bilo preoperativnog bola i obrnuto, prisustvo jakog bola u ekstremitetu pre amputacije ne mora da bude praćeno pojavom fantomskog bola. (7,8)

Patofiziologija

Smatra se da u nastanku fantomskog bola sudeluju tri mehanizma: supraspinalni, spinalni i periferni mehanizmi. (3,5)

Supraspinalni mehanizmi podrazumevaju reorganizaciju somatosenzornog korteksa u područiju u kome je predstavljen amputirani deo tela. Naime, regioni u mozgu koji više ne dobijaju aferentne inpute iz amputiranog dela sada dobijaju inpute iz najbližih okolnih regiona, pa taktilni, propioceptivni i nociceptivni impulsi sa lica ili tkiva u okolini patrljka mogu da dovodu do nastanka fantomskog bola.

Spinalni mehanizmi u nastanku fantomskog bola podrazumevaju funkcionalne promene u dorzalnim rogovima kičmene moždine nakon gubitka aferentnih inputa posle oštećenja perifernog nerva. Gubitak aferentnih inputau dorzalnim korenovima dovodi do smanjenja descedentnih inhibitornih impulsa iz moždanog stabla. To uzrokuje nastanak povećane spontane aktivnosti neurona dorzalnih korenova kičmene moždine. Pored toga slično kortikalnoj reorganizaciji nastaje iproces spinalne reorganizacije gde aferentna vlakna iz okolnih regiona počinju da šalju inpute u regione kičmene moždine koji su funkcionalno neaktivni zbog oštećenja nerva.

Periferni mehanizam nastanka fantomskog bola baziran je na činjenicama da postoji spontana neuronalna aktivnost u proksimalnom delu presečenih nerava, da često postoji patološki proces na patrljku kod bolesnika koji imaju fantomski bol, da postoji visoka korelacija između bola u patrljku i pojave fantomskog bola i to da fantomski bol prestaje nakon ubrizgavanja lokalnih anestetika u bolni patrljak. Oštećenje nerva u toku amputacije inicira proces inflamacije i regeneracije koji rezultuju nastankom neuroma. Aferentna vlakna u neuromu postaju mehanički senzitivna i hemosenzitivna na kateholamine. Ushodna regulacija natrijumovih kanala, nishodna regulacija kalijumovih kanala i razvoj brojnih nefunkcionalnih veza između aksona dovode do povećanja broja spontanih aferentnih inputa do kičmene moždine. Ove promene mogu da dovedu do nastanka fantomskog bola i na osnovu njih se može objasniti pojačavanje intenziteta bola kod emocionalnih izbuđenja i izlaganju hladnoći kada dolazi do povećanog lučenja kateholamina.

Faktori rizika za nastanak fantomskog bola

Identifikovanasu čitiri faktora rizika za nastanak fantomskog bola. To su: prisutan bol pre amputacije, perzistentni bol u patrljku, bilateralna amputacija i amputacija donjih ekstremiteta. Neke studije, međutim su pokazale da prisustvo bola pre amputacije ne mora da bude prediktor nastanka fantomskog bola. Pol i godine starosti se nisu pokazale kao faktor rizika za nastanak fantomskog bola, mada se on ređe javlja kod dece. (5)

Tretman fantomskog bola

Tretman fantomskog bola podrazumeva multimodalni pristup odnosno primenu farmakološke terapije, fizikalne terapije i hirurgije. (4)

Neopioidni analgetici (paracetamol, nesteroidni antiinflamatorni lekovi, COX-2 inhibitori) pokazali su se kao lekovi koji se mogu uspešno koristiti u lečenju akutnog postoperativnog bola ali nemaju veliki značaj u lečenju fantomskog bola. (9)

Opioidni analgetici mogu biti od koristi u lečenju fantomskog bola zbog njihovog delovanja i na nivou kičmene moždine ali i zbog centralnog dejstva gde smanjuju stepen kortikalne reorganizacije. Pokazalo se da se u lečenju fantomskog bola mogu koristiti i oralna i intravenska forma opioida. Pored opioida u lečenju fantomskog bola može da pomogne i infiltracija lokalnih anestetika u područije patrljka, mada se na ovaj način mnogo uspešnije leči bol u patrljku nego fantomski bol. Bilo je pokušaja lečenja bola u patrljku i fantomskog bola ubrizgavanjem botoksa u patrljak, ali rezultati lečenja fantomskog bola nisu ohrabrujući.

Antikonvulzivni lekovi se odavno koriste u terapiji neuropatskog bola. Međutim, upotreba gaba-

pentina u terapiji fantomskog bola je diskutabilna zbog oprečnih rezultata studija. Takođe je i upotreba antidepresiva (amitriptilin) diskutabilna u lečenju fantomskog bola.

Antagonisti NMDA receptora (ketamin, dekstrometorfan, memantin), kalcitonin i blokatori natrijumovih kanala se takođe koriste u lečenju fantomskog bola sa promenljivim uspehom.

Preemptivna analgezija – plasiranje epiduralnog katetera pre amputacije nije se pokazalo kao metoda koja dovodi do značajnog smanjenja incidence fantomskog bola.

Pored mera farmakološke terapije u tretmanu fantomskog bola može da pomogne i fizikalna i psihoterapija. Različiti modaliteti fizikalne terapije: transkutana električna nervna stimulacija (TENS), masaža, zagrevanje, hlađenje, ultrazvuk u pojedinim situacijama su se pokazali kao uspešni u lečenju fantomskog bola. Poslednjih godina u fizikalnom lečenju se uspešno koristi i terapija ogledalom (ogledalo se postavlja tako da bolesnik na mestu amputiranog ekstremiteta vidi u ogledalu odrazneamputiranog ekstremiteta). Hipnoza, kognitivna bihevioralna terapija i psihoterapija takođe mogu da pomognu u lečenju fantomskog bola. (10)

Mnoge hirurške procedure u lečenju fantomskog bola su napuštene zbog loših rezultata lečenja. Jedino se pokazalo kao uspešna terapija revizija patrljka kada na njemu postoji patološki process. Stimulacija kičmene moždine u nekim slučajevima pomaže u lečenju fantomskog bola, ali nedostaju randomizovane kontrolisane studije koje bi to potvrdile.

Literatura

1. Nicholson B. Evaluation and treatment of central pain syndromes. Neurology. 2004;62(2):30–36
2. Weeks S, Anderson-Barnes V, and Tsao J. Phantom limb pain: theories and therapies Neurologist 2010;16(5):277–86
3. Hill A. Phantom limb pain: a review of the literature on attributes and potential mechanisms. J Pain Symptom Manage 1999;17:125–42.
4. Flor H.Phantom-limb pain: characteristics, causes, and treatment Lancet Neurology 2002;1: 182–89
5. Hsu E, Cohen P. Postamputation pain: epidemiology, mechanisms, and treatment Journal of Pain Research 2013;6: 121–36
6. Dijkstra PU, Geertzen JHB. Phantom pain and symptom management. A multivariate
7. analysis. J Pain Symptom Manage 2002;24:578—85
8. Jackson M, Simpson K. Pain after amputation Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain 2004;4(1):20-23
9. Ehde DM, Czerniecki JM, Smith DG, et al. Chronic phantom sensations, phantom pain, residual limb pain, and other regional pain after lower limb amputation. Arch Phys Med Rehabil. 2000;81(8):1039–44.
10. Ramachandran VS, Altschuler EL. The use of visual feedback, in particular mirror visual feedback, in restoring brain function. Brain. 2009;132:1693–1710.
11. Smith D, Ehde D, Hanley M, et al. Efficacy of gabapentin in treating chronic phantom limb and residual limb pain. J Rehabil Res Dev.2005;42(5):645–654.

67. POGLAVLJE

KANCERSKI BOL

Nebojša Lađević, Dejan Nešić

- Karcinomski bol je kompleksan, vremenski promenljiv simptom a rezultat je različitih mešovitih mehanizama koji dovode do bola a oni uključuju inflamatorne, neuropatske, ishemijske i kompresivne mehanizme na različitim mestima.
- Karcinomski bol je nociceptivni bol kod oko 59% pacijenata, a u19% se javlja čist neuropatski bol, mešoviti bol (nociceptivni i neuropatski) se javlja u 20% slučajeva a u 2% slučajeva karcinomski bol je nepoznatog porekla. Obzirom da se neuropatski bol teže leči u odnosu na ostale vrste bola možemo očekivati dobar terapijski efekat kod najmanje 81% pacijenata.
- Svetska Zdravstvena Organizacija (SZO) je 1996. godine objavila takozvane "analgetske stepenice", kojima je pokazala da svi pacijenti imaju pravo na terapiju bola i da kod onih koji imaju umeren ili jak bol treba upotrebiti i lekove koji imaju jače dejstvo od nesteroidno antiinflamatornih lekova (NSAIL) a to su slabi i/ili jaki opioidi.
- Terapija blagog bola sprovodi se neopioidnim analgeticima, paracetamolom, metamizolom, sa nesteroidnim antiinflamatornim lekovima, dok se jaki opioidi primenjuju na trećoj stepenici terapije hroničnog kancerskog bola kada intenzitet bola dostigne jačinu ≥ 7 na vizuelno analognoj skali (VAS) bola.
- Proboj bola je je prolazna egzacerbacija bola koja se javlja spontano i može biti povezana sa očekivanim ili neočekivanim uzrocima uprkos relativno stabilnom i dobro kontrolisanom osnovnom bolu.
- Treba multidisciplinarno lečiti pacijenta sa bolom a ne bol kod pacijenta.

Medikamentna terapija kancerskog bola, mogućnosti lečenja proboja bola

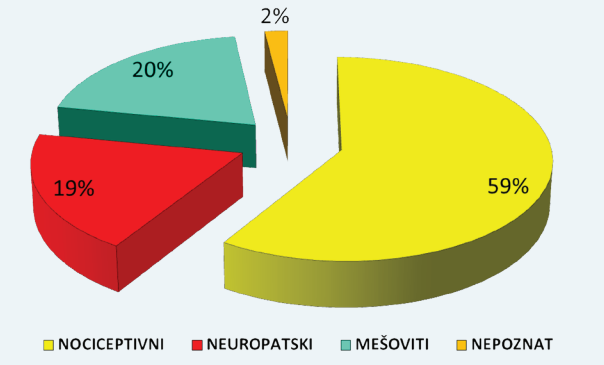
Pacijenti sa karcinomom pate od niza različitih simptoma koji značajno utiču na kvalitet njihovog života. Bol je jedan od značajnih simptoma karcinoma koji su nažalost često loše tretirani. Čak i pored velikog broja različitih lekova umereno jak i jak bol se javlja kod više od 50% pacijenata sa karcinomom (1).

Karcinomski bol je kompleksan, vremenski promenljiv simptom a rezultat je različitih mešovitih mehanizama koji dovode do bola a oni uključuju inflamatorne, neuropatske, ishemijske i kompresivne mehanizme na različitim mestima (2). To je subjektivno, heterogeno iskustvo koje modifikuje individualna genetika, saznanja iz prošlosti, raspoloženje, očekivanje i kultura.

Karcinomski bol deli isti neurofiziološki put kao i bol kod pacijenta koji nemaju karcinom i taj proces obuhvata aktivaciju aferentnih senzornih puteva sa bolnim nadražajem, transdukciju, transmisiju, modulaciju i percepciju (3).

Obzirom na kompleksnost bolnih neurofizioloških i neurohemijskih procesa, kliničari treba da integrišu nalaze iz istorije bolesti, fizički pregled i testove kako bi procenili patofiziološke mehanizme i etiologiju knacerskog bola.

Etiološki karcinomski bol možemo podeliti na nociceptivni, neuropatski, mešoviti i nepoznatog porekla.



Grafikon 1. Etiološka podela kancerskog bola[4]

Prema Benettu i saradnicima (2012) karcinomski bol je nociceptivni bol kod oko 59% pacijenata, a u19% se javlja čist neuropatski bol, mešoviti bol (nociceptivni i neuropatski) se javlja u 20% slučajeva a u 2% slučajeva karcinomski bol je nepoznatog porekla. Obzirom da se neuropatski bol teže leči u odnosu na ostale vrste bola možemo očekivati dobar terapijski efekat kod najmanje 81% pacijenata (4).

Somatski nociceptivni bol - pojavljuje se kod nociceptora u koži, mišićima i ostalim organima. Nociceptori mogu biti aktiviranim od strane samog tumora ili prateće inflamatorne reakcije. Bol se obično opisuje kao dosadan, često u vidu pritiska.

Visceralni nociceptivni bol - pojavljuje se kada je organ infiltrisan tumorom, a bol se često projektuje

na kožu (preneseni bol). Obično se navodi da je dosadan i difuzan, što otežava lociranje. Ako je zahvaćen neki šuplji organ onda se može javiti i kolika.

Neuropatski karcinomski bol - pojavljuje se kada su periferni ili centralni nervi infiltrisani ili komprimovani tumorom ili metastazama. Bol se obično projektuje na područje koje inervišu zahvaćeni nervi, i opisuje se kao bol u vidu žarenja, pečenja, ili električne struje. Može biti konstantan ili povremen, sa senzornim gubitkom ili povećanom bolnom osetljivosti (hiperalgezija, alodinija).

Van den Beuken je u svom radu iz 2007. godine pokazao meta analizom 52 studije da se umereno jak ili jak bol javlja kod više od 1/3 bolesnika sa karcinomom i da je prevalenca bola 33% posle kurativnog tretmana, 53% prosečno u svim stadijumima bolesti, 59% posle antikancerskog tretmana i 64% u uznapredovalom stadijumu bolesti (5).

Postojanje bola zavisi od lokalizacije i vrste tumora kao i stadijuma bolesti. Lokalizacija i procenat pacijenata sa bolom se može videti u sledećoj tabeli 67.1 (6).

Bol se može javiti i kao akutni i kao hronični što je prikazano u sledećoj tabeli 67.2.

Etiološki bol kod pacijenata sa karcinomom možemo podeliti i na sledeći način:

1. Bol direktno nastao dejstvom tumora – kao posledica kompresije tkiva ili infiltracije okolnih organa, tkiva, nerava ili kostiju od strane tumora
2. Bol povezan sa tumorom – na primer bol kod pacijenata sa herpetičnom neuralgijom, koja se javila zbog oslabljenog imunog sistema zbog pojave maligniteta
3. Bol povezan sa terapijom – posle primene citostatika i drugih medikamenata, zračenja ili postoperativni bol
4. Bol nezavisan od tumora – na primer glavobolja, osteortritis.

Opšti principi terapije kancerskog bola

Četiri cilja nege su osnova strategije terapije kancerskog bola:

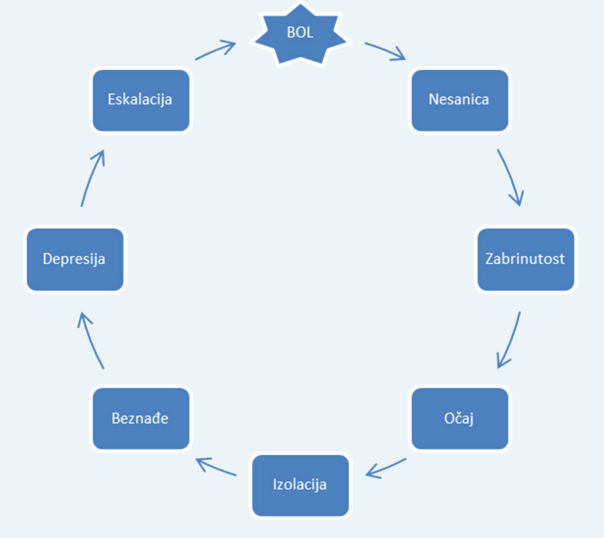
1. Produženje preživljavanja
2. Optimizacija komfora
3. Optimizacija funkcionisanja
4. Odsustvo bola

Tabela 67.1. Lokalizacija tumora i procenat pacijenata sa bolom (6)

Lokalizacija tumora	Procenat pacijenata sa bolom (%)
Kosti	85-100
Usna duplja	60-80
Dojka	35-65
Pluća	45-85
Stomak	60-75
Kolon i rektum	50-95
Prostata	40-75
Limfoma	15-20

Tabela 67.2. Uzroci i posledice hroničnog kancerskog bola (7, 8)

UZROCI	POSLEDICE
Antineoplastična terapija (hemoterapija, hormonska terapija, imunotrapija, radiaciona terapija)	Mukozitis, neuropatije, enteritis, proktitis, cistitis, artralgija, mialgija, angina, difuzni koštani bol, Flare sindrom, palmar-plantar erythrodysesthesia
Procedure	Post lumbalne pukciona glavobolja, bol posle biopsije, bol posle terapijskih intervencija (na primer paracenteze, plasiranja torakalnog drena, plasiranja stenta, vascularne embolizacije)
Povezano sa oboljenjem	Krvarenje u tumor, patološke frakture, obstrukcija ili perforacija šupljeg organa, venska tromboembolija



Slika 67.1. Heliks bola

Bol utiče na bolesnika i iazaziva niz simptoma koji opet nepovoljno utiču na bol. To je sve prikazano u heliksu bola (slika 67.1).

U sistemu donošenja odluka postoji i vodič kroz hijerarhiju opštih principa terapije. On je prikazan tabeli 67.3.

Tabela 67.3. Hijerarhija opštih principa terapije

1	Individualna terapija za svakog bolesnika
2	Dati prednost kauzalnoj (uzročnoj) terapiji u odnosu na simptomatsku
3	Dati prednost loklnoj terapiji u odnosu na sistemsku
4	Primeniti sistemsku terapiju prema SZO ''analgetskim stepenicama''
5	Usaglasiti terapiju i sa vodičima palijativne medicine
6	Od samog početka primeniti fizikalnu terapiju i psihološko savetovanje

Vidimo da pristup svakom bolesniku mora biti individualan i da se u primeni terapije treba voditi odnosom rizika i koristi od određenih procedura.

Prepreke dobroj terapiji kancerskog bola

Nažalost i dalje postoje mnoge barijere za efikasnu terapiju karcinomskog bola uprkos činjenici da mnoge vrste karcinomskog bola mogu lako da se tretiraju i to sa osnovnim tehnikama terapije bola. Te barijere su multifaktorijalne i uključuju:

- Nedostatak znanja o različitim mehanizmima bolnih sindroma kod karcinoma
- Nedostatak znanja o raspoloživim lekovima za terapiju bola
- Loš pregled bolesnika koji ima bol
- Strah od prepisivanja terapije i takozvana opiofobija
- Strah od komplikacija i neželjenih efekata lekova koji se koriste u terapiji bola
- Strah da upotreba opioida može ubrzati smrt ovih bolesnika
- Nedostatak znanja ili respekta prema nefarmakološkoj terapiji

Bolesnici takođe kreiraju mnoge barijere u sopstvenom lečenju. Smatraju da im ne treba detaljan pregled, u početku misle da mogu da savladaju bol bez terapije, poriču pogoršanje bola jer smatraju da pojačanje bola znači i pogoršanje bolesti, ne mogu nekada da uzmu lek u prepisanom obliku ali ne traže alternativu, nekada su im lekovi skupi pa traže jeftinije.

Postoje i barijere u zdravstvenim sistemima a to su pre svega slabo razvijena palijativna medicina, mali broj lekova dostupan bolesnicima putem osiguranja, mali broj registrovanih lekova a samim tim i dostupnih za terapiju bola, slaba edukacija zdravstvenog kadra za terapiju hroničnog kancerskog bola.

Procena bola

Dobra procena prirode bola i mogućeg uzroka bola je esencijalna za dobar pristup u terapiji bola. Svaka vrsta bola zahteva detaljno ispitivanje jer mehanizam može biti različit a to direktno utiče na izbor terapije bola. Takođe i hronični bol, koji već lečimo, treba procenjivati sa vremena na vreme jer je možda došlo do pogoršanja već postojećeg bola ili do pojave novog a stari je ostao na istom nivou. Bol je kombinacija senzornog osećaja i emocionalne reakcije na određene stimuluse i ima jaku subjektivnu komponentu tako da najveću količinu podataka o bolu dobijamo dobrom anamnezom bolesnika. Specifično ispitivanje istorije bola obuhvata tri glavne stvari: intenzitet, lokaciju i patofiziologiju bola. Sledeća pitanja nam mogu dosta pomoći:

- Kada se bol vremenski javlja?
- Gde vas boli?
- Koji je intenzitet bola?
- Sta utiče na pojavu a šta na slabljenje bola?
- Šta je po vama mogući izvor i pokretač bola?

Početna evaluacija bola može započeti sa PQRST karakteristikama:

P (*Palliative factors* = Palijativni faktori): Šta utiče na smanjenje bola?

Q (*Quality* = Kvalitet): Opišite kakav je bol.

R (*Radiation* = Radijacija): Da li se širi?'

S (*Severity* = Jačina): Koliko je jak bol?

T (*Temporal* = Vremenski factor): Da li je stalno prisutan ili se povremeno javlja?

Dve najvažnije stvari koje dobijamo iz razgovora sa bolesnikom su opis bola i jačina bola.

Određivanje jačine bola

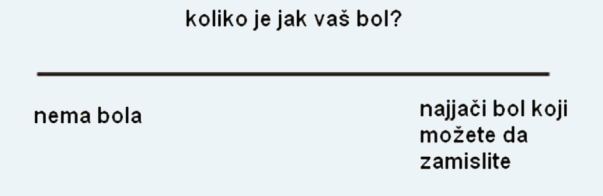
Određivanje jačine bola je veoma teško jer se objektivno, ne može izmeriti.

Jednodimenzionalne samopopunjavajuće skale: veoma jednostavne, korisne i validne kao metod za procenu i praćenje bola.

1. Verbalna opisna skala – pitamo bolesnika da sa liste reči koje opisuju bol izabere onu koja najviše odgovara njegovom bolu. Pet reči na toj akali su

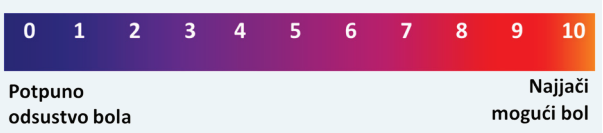
Blag – Nelagodan – Zabrinjavajući – Užasan – Veoma jak bol

2. Verbalna numerička skala – najjednostavnija i najčešće korišćena skala. Skala ide od 0 do 10 pri čemu 0 znači da nema bola a 10 predstavlja nezamislivo jak bol. Bolesnik treba verbalno da na toj skali izabere broj koji najviše odgovara njegovom bolu (slika 67.2)



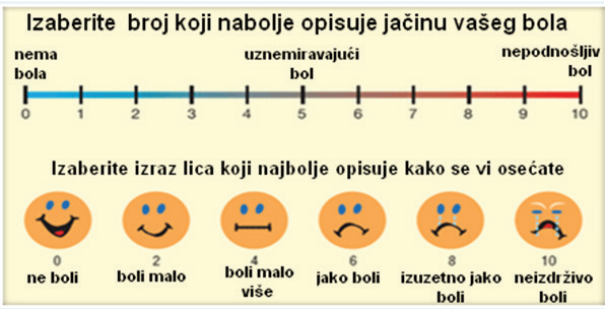
Slika 67.2. Verbalna numerička skala

Vizuelna analogna skala (VAS) – je slična numeričkoj skali samo što je ovde predstavljena linija podeljena na 10 podeoka, započinje sa 0 a završava sa 10 i bolesnik treba da odredi mesto na toj skali u odnosu na intenzitet bola.



Slika 67.3. Vizuelna numerička skala

3. Skala za odeđivanje bola prema slikama izraza lica je prikazana na slici 67.4. Najčešće se koristi kod dece i kod onih koji ne mogu verbalno da nam kažu koliko ih boli.



Slika 67.4. Slika izraza lica koja ukazuje na jačinu bola

Multidimenzionalne instrumenti za određivanje jačine bola: obezbeđuju mnogo složeniju informaciju bolu koji ima bolesnik. Izuzetno su korisne u evaluaciji hroničnog bola ali za njih je potrebno vreme.

1. McGill-ov upitnik za bol (MPQ) – je najčešće upotrebljavan multidimensionalni test. Deskriptivne reči za tri glavne dimenzije bola su: senzorni (čulni), osećajni i procenjiv i one su nadalje podeljene u 20 subklasa. Postoje tri skora, jedan za svaku dimenziju i totalni skor.
2. Brza procena (popis) bola (BPI) – bolesnik treba da odredi bol u poslednja 24h i to sa rečima najmanji, srednji ili najgori. Mora i da odredi lokaciju bola na mapi tela koja mu se ponudi.
3. *Massachusetts General Hospital* obrazac za procenu bola – kombinuje razne skale i pre svega se bazira na saznanju o lokalizaciji bola, intenzitetu, kvalitetu bola, prethodnim terapijama, trenutnoj terapiji. Potrebno je oko 10-15 minuta da se popuni.

Dnevnik bola: veoma korisno je da bolesnik zapiše dnevni intenzitet bola i aktivnosti koje je izvodio, vrstu terapije koju i kada je uzeo kao i psihičko stanje koje prati bol.

Specifičnosti vezane za uzimanje anamneze

Sve opšte karakteristike uzimanje anamneze i kliničkog pregleda prisutne su ali postoje i određeni aspekti pregleda koji su veoma bitni za bolesnike sa karcinomom.

Sagledavanje dosadašnje upotrebe lekova

Neophodno je saznati da li je bolesnik koristio neke od biljnih preparata ili lekova spravljenih van apoteka kako bi se izbegli neželjeni efekti u daljem lečenju. Saznati koje sve lekove u terapiji bola koristi, koju dozu i koliko puta i da li koristi više lekova u isto vreme.

Istorijat dosadašnjeg lečenja

Veoma je bitno otkriti kako se bolesnik do sada lečio. Oko 20% bolesnika sa karcinomom ima bol kao posledicu terapijskih procedura. Taj bol se može

javiti i mesecima ili godinama posle primenjene terapije, kao na primer:

- Bol nastao kao posledica radijacije uključuje: pleksopatiju, mijelopatiju, mukozitis, enteritis, proktokolitis i koštanu nekrozu. Mehanizam nastanka uključuje fibrozu, ishemiju tkiva, nekrozu i inflamaciju.
- Bol kao posledica hemoterapije može biti uzrokovan: perifernom neuropatijom, mukozitisom, koštanom nekrozom, glavoboljama ili može biti herpetični bol. Vinkristin, cisplatina i taksol najčešće izazivaju neuropatije. 5-fluoruracil, metotreksat i mnogi drugi izazivaju mukozitis, koji najčešće nastaje 1 do 2 nedelje posle terapije. Intratektalni metatreksat, sistemski L-aspariginaza i terapija posttransretinoičnom kiselinom izaziva glavobolju. Mehanizam uključuje inflamaciju i oštećenje nerava.
- Bol koji se javlja posle hirurške intervencije uključuje: fantomski bol, glavobolju posle punkcije dure, posle punkcije koštane srži, paracentezu, bol posle oštećenja nerva (obično posle nefrektomije, torakotomije i mastektomija).

Istorijat pridruženih bolesti koje dovode do bola

Najčešća bolest koja se javlja kod imunokompromitovanih bolesnika sa karcinomom je pojasni herpes. Bol koji se javlja može biti akutni ali može preći i u hronični koji se veoma teško lečila i koji je veoma neprijatan i uznemirujući. Drugo stanje koje može dovesti do bola je kriptokokalni meningitis koji dovodi do glavobolja.

Istorijat bola

Veoma je bitno znati da se određeni bolni sindromi javljaju češće sa određenim karcinomima. Na primer, koštane metastaze se češće viđaju kod neoplazmi pluća, bronha, prostate, dojke, rektuma i kolona. Najčešće mesta za metastaze su dugačke kosti, kičmeni stub, pelvis, femur i kosti glave. Bol je dobro lokalizovani somatski bol koji se pogoršava sa pokretima. Treba znati da:

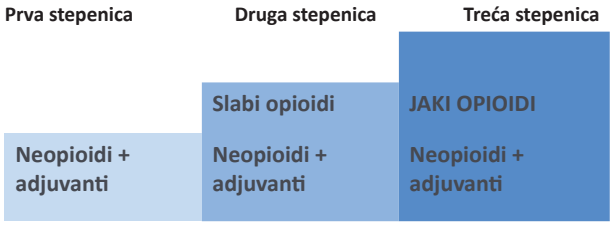
- Oko 5-10% bolesnika sa kancerom razvija metastaze u kičmenim pršljenovima.
- Kod 8% bolesnika, bol u leđima sa metastazama u kičmenim pršljenovima je jedini simptom karcinomske bolesti.
- Simptomi mogu napredovati sve do razvoja oštrog radikularnog bola sa neurološkim deficitom (razvija se obično 6-7 nedelja posle inicijalnih simptoma).
- Promene u funkciji mokraćne bešike i creva kao i senzorne promene ukazuju na kompresiju kičmene moždine.
- Terapija uključuje visoke doze kortikosteroida, radijacionu terapiju i ponekad hiruršku terapiju.

Ispitivanje kvaliteta života

Ispitivanje kvaliteta života je takođe značajno ali je potrebno mnogo detaljnije ispitati bolesnika i to ne samo o jačini bola i psihičkim simptomima. Postoji niz upitnika kojima se određuje različte dimenzije kvaliteta života kao što su *Medical Outcomes Short-Form Health Survey Questionnaire* 36 (SF-36), i *The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire*.

Analgetske stepenice

Svetska Zdravstvena Organizacija (SZO) je 1996. godine objavila takozvane "analgetske stepenice, (slika 67.5) kojima je SZO poručila da svi pacijenti imaju pravo na terapiju bola i da kod onih koji imaju umeren ili jak bol treba upotrebiti i lekove koji imaju jače dejstvo od NSAIL a to su slabi i/ili jaki opioidi (9).

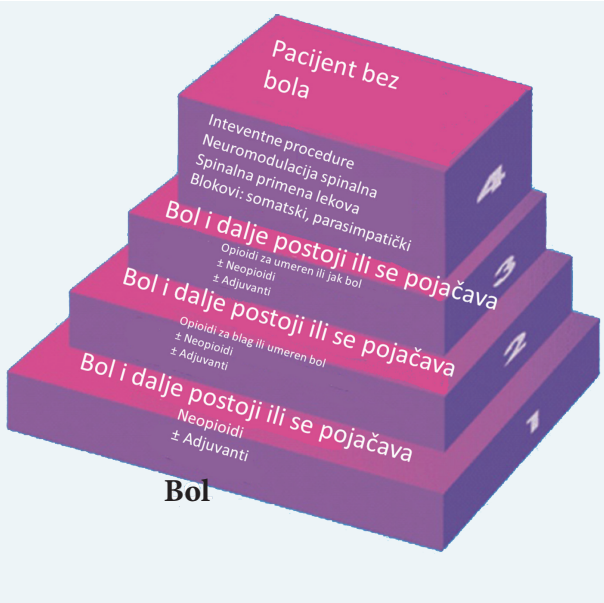


Slika 67.5. Analgetske stepenice SZO

Izbor i doza tretmana bola zavisi od prirode i jačine bola kod pacijenta. Svetska Zdravstvena Organizacija je razvila tri koraka za ublažavanje bola koji obezbeđuje stepenasti pristup terapiji malignog bola, ali se stepenasti pristup primenjuje i kod zbrinjavanja nemalignog bola. Terapiju započinjemo sa najslabijim analgetikom a zatim postepeno se propisuje sve jači analgetik sve dok se ne postigne smanjenje bola. SZO preporučuje sledeći stepenasti pristup u terapiji bola (9):

1. Korak 1 (blag bol) – acetilsalicilna kiselina, paracetamol i ostali NSAIL i adjuvantni lekovi
2. Korak 2 (umeren bol) - slab opioid, kao što su tramadol, kodein ili dihidrokodein plus lekovi iz koraka 1.
3. Korak 3 (jak bol) - jaki opioidi kao što je morfin, metadon, oksikodon, buprenorphin, hidromorfon ili fentanil plus lekovi iz koraka 1.

Danas se sve više priča i o četvrtom koraku (stepenici) a to su interventne procedure koje treba da pomognu u smanjenju intenziteta bola i smanjenju primene lekova (slika 67.6).



Slika 67.6. Četvrta stepenica u terapiji bola

Desetogodišnja prospektivna validaciona studija primene analgetskih stepenica koje je objavila SZO pokazala je da oko 70% pacijenta sa karcinomskim bolom se obezboli ili ima značajno smanjenje bola primenom ovih preporuka (10).

SZO je prikazala i osnovne principe primene medikamentozne terapije a oni podrazumevaju primenu lekova (11):

1. Na usta – daje se prednost primeni lekova per os sve dok je to moguće i delotvorno. Gde god je to moguće, analgetike treba dati neinvazivno, kako bi pacijentu pružili najveći stepen nezavisnosti i komfora. Danas su različiti oralni preparati sa snažnim analgetikom sa produženim oslobađanjem veoma dostupni.
2. Prema satnici – ne preskakati doze. U cilju postizanja kontinuiranog oslobađanja od bolova pacijenata sa karcinomom, analgetike treba uzimati u fiksnim vremenskim intervalima, zavisno od trajanja dejstva izabranih lekova. Primena analgetika "na zahtev" nije prikladna za karcinomski bol jer može dovesti do ponovnog nastanka jakih bolova i smenjivanja ciklusa prevelike i premale plazma koncentracije analgetika. Kontrola bolova može se pogoršati uz prateći povećani rizik od zavisnosti. Primenu prema satnici treba izvršiti sa formulacijama sa produženim oslobađanjem, kako bi se omogućilo konstantno smanjenje bola. Lekovi za lečenje proboja bola moraju takođe biti dostupni u formi sa brzim oslobađanjem, poželjno sa istim opioidom datim u formulaciji produženog dejstva. Doza "lekova za spasavanje" (lekovi koji se uzimaju u slučaju proboja bola tj. naglog pojačanja bola uprkos primenjenoj antidoloroznoj terapiji) treba da bude propisana kao 1/6 ukupne dnevne doze opioida sa produženim oslobađanjem.
3. Prema stepenicama – primena terapije u zavisnosti od jačine bola
4. Prema svakom pacijentu – razmotriti i pridružene bolesti, individualno stanje pacijenta i njegovu opštu kondiciju. Izuzetno je bitmo da doze koje propisujemo određujemo prema intenzitetu bola a ne prema težini pacijenta ili godinama starosti.
5. Obratiti pažnju na detalje – na neželjene efekte, toleranciju, profilaktičku terapiju neželjenih efekata

U lečenju pacijenata sa karcinomskim bolom najvažniji je multidisciplinarni pristup. To podrazumeva da je nephodno lečiti pacijenta koji ima bol a ne bol kod pacijenta.

U lečenje treba da budu uključene različite specijalnosti lekara (anesteziolozi, neurolozi, fizijatri, hirurzi, onkolozi, farmakolozi, psihijatri...), lekari opšte prakse, medicinski tehničari i sestre, fizioterapeuti, socijalni radnici, sveštenici, državni službenici, volonteri i svakako porodica.

Tearapija kancerskog bola je najčešće medikamentna ali postoji mogućnost i primene specijalnih terapijskih procedura (perkutana radijacija, terapija radionukleidima, terapija bisfosfonatima, hormonska terapija, neurohirurške procedure, itd)

MEDIKAMENTNA TERAPIJA KANCERSKOG BOLA

U sledećoj tabeli 67.4 je prikazana primena medikamentozne terapije u zavisnosti od patogeneze bola.

Kao što smo u ranijem tekstu napomenuli terapija bola se sprovodi prema intenzitetu bola a intenzitet bola na vizuelno analognoj skali (VAS) je 1-4 podrazumeva blag bol, 5-6 je bol umerene jačine a ≥7 je jak bol. Nula predstavlja odsustvo bola a 10 predstavlja izuzetno jak bol, najjači mogući po mišljenju pacijenta.

Terapija blagog bola se sprovodi neopioidnim analgeticima, paracetamolom, metamizolom, sa nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL), (tabela 67.5) (Pogledati poglavlje 19 o NSAIL).

Već u prvoj stepenici terapije kancerskog bola (blag bol, VAS 1-4) mogu se pored neopioidnih analgetika koristiti i adjuvanti.

Adjuvantni analgetici (tabela 67.6) su lekovi koji se prvenstveno namenjeni za terapiju drugih stanja a ne bola, ali ublažavaju određene vrste bolova, bilo sami ili kada se koriste u kombinaciji sa primarnim analgetikom i to na svakom stepeniku analgetskih

Tabela 67.4. Medikamentozn terapija kancerskog bola

Patogeneza bola	Primer	Analgetici	Koanalgetici	Druge procedure
Somatski nociceptivni bol	Infiltracija vezivnog tkiva	▪ NSAIL ▪ Opioidi	▪ Kortikosteroidi	▪ Zračenje
	Koštane metastaze	▪ NSAIL ▪ Dipiron ▪ Opioidi	▪ Kortikosteroidi ▪ Kalcitonin ili bisfosfonati	▪ Zračenje ▪ Radionukleidna terapija
	Povećan cerebralni pritisak	▪ Neopioidni analgetici ▪ Opioidi*	▪ Kortikosteroidi ▪ diuretici	▪ Neurohirurško lečenje
Visceralni nociceptivni bol	Karcinom pankreasa	▪ Dipiron ▪ Neopioidi ▪ Opioidi	▪ Butilskopolamin	▪ Neuroliza plexus coeliacus
	Hepatomegalija i bol zbog rastezanja kapsule	▪ NSAIL ▪ Dipiron ▪ Opioidi	▪ Kortikosteroidi	▪ Epiduralna anestezija sa lokalnim anesteticima
Neuropatski bol	Neuralna infiltracija tumorom	▪ Neopioidni analgetici ▪ Opioidi	▪ Antidepresivi ▪ Antikonvulzivi ▪ Kortikosteroidi ▪ NMDA receptor antagonisti ▪ Blokatori Na kanala	▪ TENS ▪ Interventne procedure (neuroliza, intratekalno opioidi ili lokalni anestetici)

*kod izuzetno jakog bola (uzrokovanog tumorom mozga sa povećanjem intrakranijalnog pritiska) jaki opioidi mogu biti primenjeni kao poslednja opcija i šansa (bez obzira što su kontraindikovani).

Tabela 67.5. NSAIL u terapiji kancerskog bola

Acetaminophen = Paracetamol
◆ Selektivni COX-1 inhibitori (indometacin, ketorolak, itd)
◆ Neselektivni COX inhibitori (aspirin, fenamates, ibuprofen, naproxen, salicilati, itd)
◆ Selektivni COX-2 inhibitori (celekoksib, diklofenak, etodolak, meloxikam, nabumeton, itd)

stepenica SZO. Većina adjuvanta poboljšava terapijski indeks opioida, ali za razliku od opioida, imaju određenu maksimalnu dnevnu dozu primene, uzak terapeutski prozor i manju raznovrsnost u načinima primene. Na osnovu njihove upotrebe u praksi, adjuvantni analgetici su kategorisani kao: 1) višenamenski analgetici; 2) za neuropatski bol; 3) za bolove u kostima; i 4) za opstrukciju creva (12).

Terapija umereno jakog bola podrazumeva uključivanje i slabih opioida u terapiju pored već primenjenih lekova sa prve stepenice SZO preporuka.

Najčešće primenjivani slabi opioidi su tramadol i kodein. Oni imaju gornju granicu efikasnosti odnosno maksimalno predviđenje doze za propisivanje u toku jednog dana.

Tramadol je sintetski analgetik koji deluje na dva načina:

Tabela 67.6. Adjuvantni lekovi u terapiji kancerskog bola[12]

Katergorije zasnovane na kliničkoj upotrebi	Lekovi
Višenamenski analgetici	Glukokortikoidi, triciklični antidepresivi (TCA), inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRIs), alfa-2 adrenergički antagonisti, kanabinoidi, lidokain, kapsaicin
Za neuropatski bol	TCA, SNRIs, antikonvulzivni analgetici (gabapentin, pregabalin, karbamazepin, lamotrigin, oksakarbazepin, valproat, topiramat, levetiracetam, lakosamid) meksileten, lidokain, ketamin klonazepam, baklofen
Za bolove u kostima	Bisofonati, kalcitonin, radiofarmaceutici (stroncium-89, samarium-153)
Za crevnu opstrukciju	Antiholinergici, analozi somatostatina, glukokortikoidi

a) preko opioidnih receptora vrši inhibiciju nocicepcije i deluje kao opioidni analgetik
b) vrši blokadu preuzimanja serotonina i noradrenalina odnosno izaziva antinocicepciju stimulacijom nishodnih inhibitornih puteva i tako deluje kao neopioidni analgetik

Tramadol pokazuje doznu zavisnost u odnosu na analgeziju, nema klinički značajan uticaj na respiratorne i kardiovaskularne parametre, koristan je kod pacijenata sa slabom kardiopulmonalnom funkcijom, uključujući stare, gojazne i pušače. Koristan je kod pacijenata koji ne smeju da uzimaju NSAIL. Tablete sa uobičajenim normalnim oslobađanjem tramadola doziraju se na 6h. Maksimalna dnevna doza tramadola je 400 mg podeljena u 4 doze.

Tramadol se metaboliše u jetri putem enzimskog sistema citohroma P450 u pet glavnih metabolita (od M1 do M5). Biotransformacija u jetri putem: O- (CYP2D6) i N- (CYP3A4 i CYP2B6) demetilacije, glukurunidacije i sulfacije. Samo jedan metabolit je farmakološki aktivan i to je O-desmethyl tramadol koji se označava kao M1. M1 ima veći afinitet za MOP receptore nego tramadol. Metabolizam tramadola u M1 kod ljudi je spor i serumska koncentracija M1 nikada ne prelazi 25% tramadola. Tramadol se eliminiše putem metabolizma u jetri a njegovi metaboliti se eliminišu primarno putem bubrega. 90% se izlučuje putem bubrega i to oko 30% nepromenjen a oko 60% od primenjene doze u obliku metabolita. Preostalih 10% se izluči putem fecesa.

Kodein je prirodni alkaloid dobijen iz opijuma (metil morfin). Transformiše se u jetri u aktivni metabolit (samo 10%) koji ima jače analgetsko dejstvo od samog kodeina. Ukoliko se demetilacija kodeina blokira sa nekim lekovima (ranitidin, cimetidin, paroksetin, fluoksetin) može izostati analgetsko dejstvo. Uobičajene doze su 30-60 mg na 4h. Maksimalna dnevna doza je 240-360 mg. Ekvianalgetski kodein je 1/10 dejstva morfina (kodein:morfin=10:1).

U slučaju naglih pogoršanja i pojačanja intenziteta bola druga stepenica SZO se može i preskočiti i direktno se mogu primeniti jaki opioidi (takozvani analgetski lift).

Terapija bola jakog intenziteta - Jaki opioidi se primenjuju na terćoj stepenici terapije hroničnog kancerskog bola kada intenzitet bola dostigne jačinu ≥ 7 na VAS skali. Jaki opioidi predstavljaju osnovu lečenja jakog hroničnog bola i njihova primena zavisi od procenjene jačine bola a ne od stadijuma bolesti ili procenjene dužine preživljavanja bolesnika.

Osnovni lek koji se primenjuje je morfin ali i alternative kao što su hidromorfon, oksikodon, fentanil, buprenorfin i metadon.

Morfin je zlatni standard u lečenju kancerskog bola i obično se jačina ostalih opioida upoređuje sa njegovim dejstvom. Ima snažno analgetičko dejstvo a postoje i brojne formulacije leka i načini primene. Dobro se resorbuje iz GITa i ima metabolizam prvog prolaza kroz jetru što utiče na bioraspoloživost od 25-30%. Glavni metaboliti morfina su morfin-3-glukuronid (M3G) i morfin-6-glukuronid (M6G). Eliminiše se putem bubrega.

Izuzetno je značajno znati da opioidi po dužini svog dejstva mogu biti brzodelujući i dugodelujući. U ove dve forme se mogu pronaći skoro svi jaki opioidi.

Brzodelujući opioidi se koriste za titraciju bola, odnosno za ustanovljavanje optimalne dnevne doze opioida koji je potreban za pokrivanje bola opioidom a koriste se i kod proboja bola kao dodatni analgetik već propisanoj terapiji sa dugodelujućim analgetikom.

Dugodelujuće opioide propisujemo u situaciji kada je bol stalan, traje tokom celog dana i noći i kada se na druge načine ne može neutralisati ili značajno smanjiti. Najveći broj pacijenata sa karcinomom ima bol koji je celodnevni, stalan.

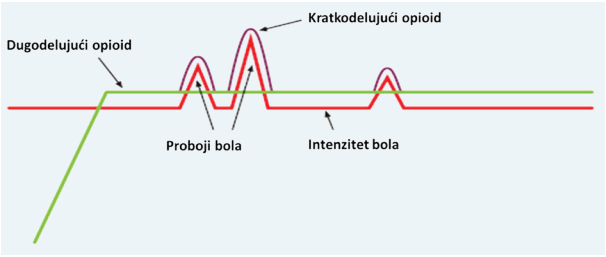
Obzirom da je bol stalan započinjemo sa osnovnom terapijom dugodelujućim opioidom. Postoje formulacije dugodelujućih opioida koje se primenjuju oralno (hidromorfon, oksikodon) ili transdermalno (fentanil). Naš cilj je da propišemo dnevnu dozu dugodelujućeg opioida koja će u najvećem delu dana prepokriti intenzitet bola ali u dozi koja je taman toliko i izračunata jer mi možemo primeniti i jako velike doze leka i tada ćemo sigurno obezboliti pacijenta ali on zbog previsoke doze neće biti fizički i funkcionalno sposoban jer će se ispoljiti neželjeni efekti leka. To znači da je naš cilj da pronađemo optimalnu dnevnu dozu dugodelujućeg opioida koja smanjuje intenzitet bola na vrednosti VAS od 1-2 a da u slučaju proboja bola tokom dana pacijent u tim situacijama primenjuje brzodelujući opioid. Svaki pacijent različito reaguje na bolne draži pa samim tim i na primenjenu dozu opioida što nam govori da sa uvođenjem terapije treba ići postepeno i polako treba povećavati dozu dugodelujućeg opioida dok se ne postigne željeni efekat.

Ukoliko pacijent nema problema sa digestivnim traktom i aktom gutanja možemo primeniti hidromorfom tablete kao dugodelujući opioid. Metaboliše se u jetri glukuronidacijom (ne putem CYP450) i izbacuje urinom. Glavno mesto apsorpcije je debelo crevo, primenjuje se samo jednom dnevno i glavna prednost primene hidromorfona je jednostavnost doziranja i mogućnost da se doza prilagodi svakog

dana jer jedna tableta deluje 24h a efekat leka se vidi već posle 6-8h od popijene tablete.

Transdermalni fentanil je takođe dugodelujući jaki opioid ali za postizanje njegovog efekta i stabilnu vrednost koncentracije u plazmi potrebno je da prođe od 12-24h a ukupno deluje 72h pa je transdermalni flaster potrebno menjati na svaka 72h. Titriranje doze je otežano jer se doza može promeniti svaki treći dan (72h) kada se menja i sam flaster.

Slikoviti prikaz terapijskog pristupa u lečenju kancerskog bola je prikazan na slici 67.7.



Slika 67.7. Šematski prikaz delovanja opioida kod hroničnog kancerskog bola

Crvenom bojom je prikazan intenzitet bola a zelenom naša želja da doza dugodelujućeg opioida bude po svojoj jačini malo iznad jačine bola. Ljučičastom bojom je prikazana primena brzodelujućeg opioida u slučaju proboja bola.

Terapija hroničnog kancerskog bola je dobro propisana ukoliko posle primene dugodelujućeg opioida pacijent nema bol veći na VAS 1 do 2 i nema potrebu za uzimanjem brzodelujućeg jakog opioida više od 2 puta na dan. Ovakva kombinacija lekova omogućava da se bol drži pod kontrolom a da pacijent može normalno fizički i mentalno da funkcioniše.

Proboj bola je je prolazna egzacerbacija bola koja se javlja spontano i može biti povezana sa očekivanim ili neočekivanim uzrocima uprkos relativno stabilnom i dobro kontrolisanom osnovnom bolu (13).

Karakteristike proboja bola su prikazane na tabeli 67.7 (14).

Tabela broj 67.7. Karakteristike proboja kancerskog bola[14]

Brz početak	Srednje vreme do max jačine: 3 min
Kratko traje	Prosečno trajanje ≈ 30 min
Učestao	Prosečna dnevna frekvenca: 4 puta
Intenzitet bola	Jak

Proboj bola može biti incidentni (predvidiv ili nepredvidiv) i spontani. Kada je bol predvidiv (očekivan pri nekoj radnji, pokretu, defekaciji) onda se jak brzodelujući opioid može unapred primeniti. Kada je nepredvidiv ili spontan onda su nam od velikog značaja da opioid deluje brzo ali i kratko jer u 64% slučajeva bol spontano prolazi u prvih 30 minuta od pojave a čak 87% u prvih 60 min (15).

Brzodelujući jaki opioid fentanil se može primeniti na više načina: oralni transmukozni, bukalne tablete, sublingvalni, intranazalni sprej, pektinski nazalni sprej, mukoadhezivni bukalni disk. Najiskoristljiviji je intranazalno primenjen fentanil jer je njegova bioraspoloživost oko 89%.

Epitel nosa je jako propustljiv za lipofilne lekove kao što je fentanil, postoji velika površina mukoze nosa (150-180 cm^2) koja je dobro prokrvljena. Mukoza nosa ima pH =5,5–6,5 što je neophodan pH za optimalnu funkciju glikoproteina za koje se vezuju lekovi i direktna konekcija sa CNS-om putem olfaktornog puta. Efikasan je i kod pacijenata sa suvim ustima i mukozitisom a primena je brza i laka a izbegava se metabolizam prvog prolaza kroz jetru (16).

Ponekad se primenjuju pojačivači apsorpcije nazalno primenjenog fentanila kako bi se prevazišao problem malog volumena pa se dodaju aditivi kao što su polimeri, gel ili polisaharidi (pectin, hitosan) koji produžavaju vreme kontakta leka sa sluznicom nosa i povećavaju apsorpciju leka.

Doziranje se vrši u intervalima koji su ≥ 4h u dozama od 100, 200, 400 ili 800 μg a maksimalni broj doza na dan je četiri (17).

Rotacija opioida

Rotacija opioida predstavlja zamenu jednog jakog opioida drugim jakim opioidom:

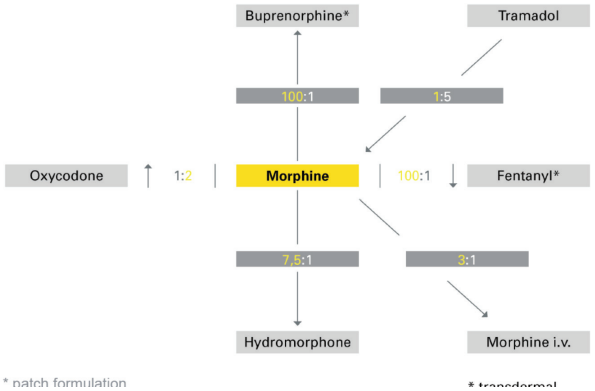
- ukoliko visokom dozom propisanog opioida ne postižemo željeni opioidni efekat (pojava tolerancije)
- propisani opioid izaziva neželjene efekte koji značajno narušavaju kvalitet života pacijenta ili ukoliko su neželjeni efekti rezistentni na primenjenu terapiju.

Kod rotacije dozu primenjenog opioida smanjimo za polovinu ili 2/3 propisane, dozu konvertujemo u ekvianalgetsku dozu novopropisanog dugodelujućeg opioida. Novu dozu titriramo tokom naredna 24 sata (kod slabe analgezije ići na 100 % ekvianalgetsku dozu) (18,19).

Obzirom da obično smanjimo dozu za oko 30% pri rotaciji opioida neophodno je da brzodelujući opioid bude dostupan pacijentu ukoliko treba nadomestiti analgetski efekat.

Neophodno je poznavati i ekvianalgetske doze opioida koji se rotiraju. Na sledećem grafikonu možete videti šemu koja sa Univerziteta u Erlangenu objavljenu od Sittl R. i saradnika (20).

Prelazak na metadon može biti indikovan u slučaju razvoja tolerancije na morfin. Prilikom pri-



Slika 67.8. Konverzija opioida za oralnu i transdermalnu primenu

mene velikih doza morfina ukoliko je neadekvatna analgezija može se preći na male doze metadona i to često sa velikim terapijskim uspehom. Kalkulacija početnih doza metadona se izvodi na sledeći način:

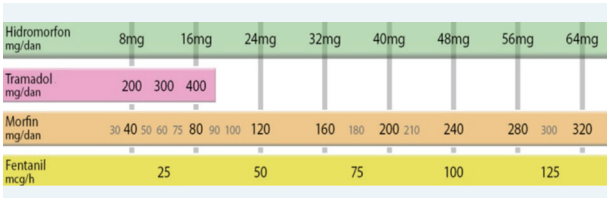
Oralno morfin (< 100 mg/dan): oralno metadon = 2 : 1

Oralno morfin (100-500 mg/dan): oralno metadon = 5 : 1

Oralno morfin (500-1000 mg/dan): oralno metadon = 10 : 1

Oralno morfin (> 1000 mg/dan): oralno metadon = 20 : 1

Bez kalkulacije može se započeti sa 3 x 10-20 mg metadona na dan a ukoliko ne potrebno dodati



Slika 67.9. Ekvianalgetske doza osnovnih opioida

metadon u dozi od 5-10 mg do efekta. Neophodno je obratiti pažnju na dug poluživot metadona kako nebi došlo do akumulacije leka i neželjenih efekata.

Korisno je pogledati i tablicu ekvianalgetskih doza osnovnih opioida koji se koriste a tablicu možemo koristitit i u svakodnevnom radu (slika 67.9).

Zaključak

Bol bitno utiče na kvalitet života pacijenata svojom fizičkom ali i emocionalnom komponentom (strah).

Hronični kancerski bol se uspešno leči kod 70-90% pacijenata ako sledimo preporuke SZO

Ne postoji maksimalna, već optimalna doza opioida koju treba propisati pacijentu

Treba multidisciplinarno lečiti pacijenta sa bolom a ne bol kod pacijenta.

Literatura

1. van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. Ann Oncol 2007;18:1437–49.
2. Pathophysiology of cancer pain and opioid tolerance. In: The British Pain Society's Cancer Pain Management. The British Pain Society website. www.britishpainsociety.org. Published January 2010.
3. Module 1 pain management: pathophysiology of pain and pain management. American Medical Association. Website: www.ama-cmeonline.com. Updated June 2013.
4. Benett MI, Rayment C, Hjermstad M, Aass N, Caraceni A, Kaasa S. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. Pain 2012:153(2);359-65.
5. MHJ van den Beuken - van Everdingen. Prevalence of pain in patients with cancer: a sistematic review of the past 40 years. Annals of Oncology 2007;18:1437
6. Bonica J.J. Management of Cancer Pain. In: Zimmermann M., Drings P., Wagner G. (eds) Pain in the Cancer Patient. Recent Results in Cancer Research. Springer, Berlin, Heidelberg, 1984;89.
7. Portenoy RK, Dhingra LK. Overview of cancer pain syndromes. In: Abrahm J, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2013.
8. Turk DC, Okifuji A. Assessment of patients' reporting of pain: an integrated perspective. Lancet 1999; 353:1784–88.
9. Ventafridda V, Stjernsward J. Pain control and the World Health Organization analgesic ladder. JAMA 1996; 275:835–6.
10. Zech DF, Grond S, Lynch J, et al. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. Pain 1995;63:65–76
11. Cancer pain relief, With a guide to opioid availability. 2nd ed. Geneva: World Health Organization,1996. Available from: www.worldcat.org/oclc/34664481
12. Khan MI, Walsh D, Brito-Dellan N. Opioid and adjuvant analgesics: compared and contrasted. Am J Hosp Palliat Care 2011;28:378–83
13. Davies A.N. et al. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. Eur J Pain 2009;13(4):331-38
14. Portenoy R, Hagen N. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. Pain 1990;41:273–281.
15. Gómez-Batiste X et al. Breakthrough cancer pain: prevalence and characteristics in patients in Catalonia, Spain. J Pain Symptom Manage 2002;24(1):45-52
16. Foster et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasal versus intravenous fentanyl in patients with pain after oral surgery Ann Pharmacother 2008;42(10):1380-87.
17. Taylor D. Fentanyl pectin nasal spray in breakthrough cancer pain. J Support Oncol. 2010;8(4):184-90
18. Persoli Gudelj M, Juretic A, Lončarić Katušin M. Smjernice za liječenje karcinomske boli odraslih. Bol 2001:1(2):2-14.
19. Mercadante S. Opioid titration in cancer pain: a critical review. Eur J Pain 2007;11:823-30.
20. Sittl R, Likar R, Nautrup BP. Equipotent doses of transdermal fentanyl and transdermal buprenorphine in patients with cancer and noncancer pain: results of a retrospective cohort study. Clin Ther 2005;27:225–37

68. POGLAVLJE

BOL U KARCINOMU PLUĆA

Jovanović Dragana

- Bol u karcinomu pluća se karakteriše raznolikim multiplim ispoljavanjima, nastaje ili zbog manifestacija i progresije bolesti, i/ili biva indukovan onkološkim tretmanom.
- Hronični bol u karcinomu pluća se najčešće javlja kao direktna posledica maligniteta.
- Generalno, tri glavna,najčešća uzroka bola u pacijenata sa uznapredovalim karcinomom pluća su koštane metastaze (34%), Pancoast tumor (31%) i zahvaćenost zida grudnog koša tumorom (21%).
- Oko 38% pacijenata imaju dve ili više anatomski različitih lokalizacija bolove.
- Brojni sindromi su prepoznati u vezi sa direktnim zahvatanjem tumorom.
- Bol u karcinomu pluća je obično miksne patofiziologije; većina pacijenata ima nociceptivni bol, ali oko jedna trećina ima neuropatski bol.
- Uobičajeni razlozi za neuropatski bol u karcinomu pluća se često izdvajaju u tri grupe:
• Kompresija ili infiltracija neuroloških struktura, poput brahijalnog pleksusa, zida grudnog koša, ili interkostalnih nerava.
• Neuropatski bolni sindromi vezani za terapiju karcinoma pluća, kao posledica (velikih) operacija (tzv. post-torakotomijski sindrom ili interkostalna neuralgija), hemoterapije platinskim dubletima (najčešće bolne senzorne neuropatije), ili radioterapije.
• Paraneoplastični sindromi koji se ispoljavaju kao subakutna ili hronična senzomotorna neuropatija.
Simptomi i znaci - Bol u grudnom košu, kostopleuralni sindrom, rebarni bol zbog metastaza, posebni bolni sindromi poput maligne brahijalne pleksopatije, Pancoast tumora, Sindroma kompresije gornje šuplje vene, zatim bolova usled koštanih metastaza sa različitim komplikacijama, platinskim perifernim neuropatijama sa distalnim bolnim parestezijama i senzornim gubitkom, i dr.
Dijagnoza - Postavljanje dijagnoze je ponekad veoma teško zbog raznovrsnosti uzroka bola i kliničkog ispoljavanja, ali gotovo uvek su neophodne imaging metode, CT ili MR, kao prvi korak.
Osnovi lečenja - Analgetski tretman se uglavnom zasniva na upotrebi opijata, ev. antikonvulziva ili antidepresiva. Složenije strategije, poput interventnih procedura, retko su potrebne i zahtevaju odgovarajuću selekciju pacijenata. Obuhvataju primenu opijata, lokalnih anestetika, ili njihovih kombinacija spinalnim putem, epiduralnim ili intratekalnim18, injekcije u periferne nerve, interkostalne nervne blokade i neurolize, različite druge interventne procedure.

Uvod

Karcinom pluća je najvažniji uzrok smrti usled maligniteta u svetu. Čak i sa najboljom dostupnom terapijom, preživljavanja 5 godina nakon dijagnoze je za sada do 15%[1,2], a oko 80% pacijenata umire u roku od 1 godine od dijagnoze[3]. Loša prognoza je često uzrokovana kasnom dijagnozom pošto se ispoljavanje i prepoznavanje bolesti obično dešava kada je bolest već jako uznapredovala, odmakla. Vodeći simptomi poput bola, dispneja, i kašlja, imaju značajan uticaj na fizičko i psihičko funkcionisanje, smanjujući uveliko nivo kvaliteta života ovih bolesnika. Pažnja treba da bude usmerena na kupiranje, palijaciju simptome od momenta dijagnoze, tokom aktivnog tretmana bolesti kao i kada pacijenti budu samo na palijativnom zbrinjavanju i suportivnoj nezi. Oboleli od karcinoma pluća bivaju često hospitalizovani kao hitni slučajevi pred kraj života[4]. Bol je jedan od najvažnijih simptoma, od koga najviše strahuju, jer onemogućava normalne životne aktivnosti, uzrokuje depresiju i anksioznost. Procenjena prosečna prevalencija bola je prema opsežnim literaturnim analizama oko 47%, s tim što je veća kod pacijenata koji se leče u onkološkim centrima, i još viša kod pacijenata usmerenih na jedinice za palijativno zbrinjavanje[3]. Procenjuje se da 90% ovih pacijenata ima bolove u kasnoj fazi bolesti[5]. Nije utvrđena jasna veza između histološkog tipa karcinoma pluća i prevalencije bola. Najvažniji faktor vezan za bol jeste stadijum bolesti koji je uglavnom uznapredovao čak i u vreme postavljanja dijagnoze[6]. Palijacija simptoma, i posebno bola, u karcinomu pluća je od krucijalnog značaja da bi se obezbedio bolji kvalitet života i pacijenta i njegove rodbine[6]. Nedovoljno tretiran bol povlači fizičke i psihičke posledice, patnju, i drastično smanjuje kvalitet života. Pacijenti sa jakim bolom, pored fizičkog

imaju i druge simptome kao što su nesanica, anoreksija, duboki umor, smanjene spoznajnih, kognitivnih sposobnosti, kao i ukupno smanjenje vitalnosti. To je praćeno i povlačenjem u sebe, iz svih socijalnih i porodičnih interakcija, što dovodi do izolacije i psihološkog stresa. Hroničan kancerski bol izaziva egzistencijalnu i duhovnu patnju, što ograničava pacijenta i u svakodnevnim rutinskim radnjama[7,8].

Bol u karcinomu pluća se generalno karakteriše raznolikim multiplim ispoljavanjima, nastaje ili zbog manifestacija i progresije bolesti, i/ili biva indukovan onkološkim tretmanom. Dok se akutno nastali bolovi obično odnose na dijagnostičke i/ili terapijske intervencije, hronični bol je najčešće uzrokovan direktnom tumorskom infiltracijom.

Negativne posledice terapije karcinoma pluća, uključujući operacije, hemoterapije, i terapiju zračenjem, smatraju se odgovornim za 15-25% hroničnih bolnih problema, a samo mali udeo hroničnih bolova je uzrokovan patologijom nevezanom za karcinom ili terapijske pristupe[9].

Dijagnostičke procedure koje uzrokuju bol obuhvataju pored ostalog transtorakalnu biopsiju iglom pluća ili pleure, a bol kao posledica terapijske intervencije podrazumeva akutni i hronični postoperativni bol, akutni bol vezan za primenu antitumorske terapije, intravenske infuzije citostatika sa bolom na mestu infuzije, radijacioni ezofagitis i druge, kasnije komplikacije poput postradijacione pleksopatije itd.

Generalno, tri glavna uzroka bola u pacijenata sa uznapredovalim karcinomom pluća su koštane metastaze (34%), Pancoast tumor (31%) i zahvaćenost zida grudnog koša tumorom (21%)[10,11].

Hronični bol u karcinomu pluća se najčešće javlja kao direktna posledica maligniteta. Bol je većinom višestrukog porekla i pacijenti često osećaju bol u više od jedne anatomske lokalizacije[5]. Osim same bolesti, tretmani mogu proizvesti značajne sindrome bola, sa prosečnom prevalencijom od 13%[3], posebno nakon torako-hirurških procedura[12] ili zbog radioterapije[13]. Grudni koš i lumbalna kičma su najčešća mesta lokalizacije bola, sa 38% pacijenata koji imaju dve ili više anatomski različitih lokalizacija bolove[5,14]. Bol u karcinomu pluća je obično miksne patofiziologije; većina pacijenata ima nociceptivni bol, ali oko jedne trećine njih ima neuropatski bol[6]. Nociceptivni, somatski bolovi su glavni patofiziološki podtipovi bola kod karcinoma pluća, a visceralni su redja pojava[5,15,16]. Stoga pacijenti sa karcinomom pluća imaju kompleksne i promenljive situacije, zavisno od stepena raširenosti bolesti i/ili sprovedenih tretmana. Većina hroničnih bolova u ovih pacijenata su izazvani direktno tumorom. Brojni sindromi su prepoznati u vezi sa direktnim zahvatanjem tumorom.

Koštani bolovi zbog metastaza u kostima, kompresija nervnih struktura, zahvatanje pleure i visceralnih organa su najčešći uzroci bolova.

Visceralni bol potiče iz primarnih ili metastatskih lezija parenhimskih organa ili limfonodusa, ali sam parijetalni pleuralni bol treba posmatrati kao somatski bol. Etiologija bola poreklom od visceralnih tkiva se odnosi na ishemiju, naročito u metastazama ili nedavno oštećenim tkivima (post-hirurški). Ishemija deluje kao modulator za mehanoceptore, visceralne aferentne receptore. Varijabilnost u odgovoru na ishemiju nastaje usled već postojećih patoloških stanja ili vezano za mehaničku distorziju parenhima na terenu lokalnih tumorskih lezija. Visceralni bol je teško lokalizovati i često je vezan za druge oblasti grudnog koša. Bolja lokalizacija stimulusa je kada se bolest proteže na somatski inervisanu strukturu kao što je parijetalna pleura, i pritom se bol pojačava sa disanjem i pokretima[1,911,14]. Neuropatski bol se odnosi na veliki broj bolnih sindroma u kojima je patofiziološki mehanizam vezan za izmenjene, aberantne somatosenzorne procese koji potiču od lezija perifernog ili centralnog nervnog sistema. Neuropatski bolovi koji uključuju periferni nervni sistem su uobičajeni i klinički izazovni problemi u pacijenata sa karcinomom pluća, kao i sa drugim vrstama karcinoma. Sindromi obuhvataju bolnu radikulopatiju, pleksopatije, mononeuropatiju ili periferne neuropatije[9,14,17]. Bolnu radikulopatiju uzrokuju procesi koji komprimuju, vrše distorziju ili inflamiraju nervne korenove, kao na primer pri postojanju pršljenskih ili epiduralnih metastaza. Zahvaćenost zida grudnog koša najčešće dovodi do oštećenja međurebarnih (interkostalnih) nerava na više nivoa. Postherpetična neuralgija je generalno češća kod kancerske populacije pacijenata, a odlikuje je tipični sindrom radikularnog bola u regionu zoster infekcije[14,17].

Uobičajeni razlozi za neuropatski bol u karcinomu pluća se često izdvajaju u tri grupe:

- **Kompresija ili infiltracija neuroloških struktura, poput brahijalnog pleksusa, zida grudnog koša, ili interkostalnih nerava.** Iako su Pankoast tumori pojava u samo 3% karcinoma pluća, više od 30% svih bolnih sindroma vezanih za karcinome pluća se pripisuje Pankoast tumorima. Obično bol brahijalne pleksopatije se oseća kao peckanje ulnarne strane ruke, zbog zahvatanja nervnih korenova C7-T1. Drugi tipični znak brahijalne pleksopatije je pojava Horner sindroma (mioza, ptoza i enoftalmus). Bol je intenzivniji u odnosu na bol tog tipa nastao zbog terapije zračenjem.
- **Neuropatski bolni sindromi vezani za terapiju karcinoma pluća**, mogu biti posledica (velikih)

operacija (npr torakotomija, plasiranje toraksnog drena) i izazvati tzv. post-torakotomijski sindrom ili interkostalnu neuralgiju. Hemoterapija, najpre sa platinom, vinka alkaloidima kao što je vinkristin, i taksanima, je još jedan čest razlog za neuropatski bol izazvan lečenjem. Radijaciona pleksopatija pak ima simptome koji se obično javljaju sa kašnjenjem od oko 6 meseci ili duže.

- **Paraneoplastični sindromi** mogu se ispoljiti kao subakutna ili hronična senzomotorna neuropatija. Ovi sindromi su relativno retki. Subakutna senzorna neuropatija koja ugrožava sve senzorne oblasti prethodi dijagnozi karcinoma pluća najčešće u slučaju sitnoćelijskog tipa tumora. Simptomi paraneoplastičnog sindroma se razvijaju tokom dana ili nedelja, više meseci, a ponekad i višegodina, a mogu zahvatiti sva četiri ekstremiteta, trup, a ponekad čak i lice[8,14,17].

OSNOVNI PRINCIPI TERAPIJSKOG PRISTUPA. Analgetski tretman se uglavnom zasniva na upotrebi opijata. Osim oralnog puta primene, koji je najpogodniji i preferirani, alternativni modaliteti administriranja opioida mogu biti korisni u različitim kliničkim okolnostima. Prema odgovoru na primenjivane opioide, ostali putevi i drugi opioidi, mogu popraviti ravnotežu između analgezije i nepoželjnih efekata, pružajući pojedinačni najbolji odgovor na konkretan opijatni lek. Složenije strategije, poput interventnih procedura, retko su potrebne i zahtevaju odgovarajuću selekciju pacijenata. Obuhvataju primenu opijata, lokalnih anestetika, klonidina, ili njihovih kombinacije spinalnim putem, epiduralnim ili intratekalnim[18], injekcije u periferne nerve, interkostalne nervne blokade i neurolize, različite druge interventne procedure paravertebralno ili u predelu plexus brachialis-a, tehnike električne neuromodulacije, neurohirurške procedure poput perkutane cervikalne hordotomije, različite metode za olakšanje lokalizovanog bola kod koštanih metastaza poput vertebroplastike, RF ablacije i Krioablacije, i mnoge druge[8,19].

1. Bol zbog rasta tumora i invazije okolnih tkiva

Čak i u odsustvu uzahvaćenosti zida grudnog koša ili parijetalne pleure, plućni tumori mogu uzrokovati sindrom visceralnog bola. U velikom broju slučajeva, bol je unilateralan - u oko 80% slučajeva, obostran u oko 20%. Kod pacijenata sa tumorima koji zahvataju hiluse, bol je u predelu grudne kosti ili lopatice, tumori gornjeg lobusa često daju bol u ramenu, a donjeg u donjem delu grudnog koša[9]. Rani karcinom pluća može generisati ipsilateralni bol lica preko vagusa aferentnim neuronima[9].

Kostopleuralni sindrom se odnosi na teške refraktarne bolove u grudima, česte i u bolesnika sa dijagnozom pleuralnog mezotelioma. Izazvan je tumorskom invazijom pleure i zida grudnog koša, i često se vidi u ranim stadijumima bolesti. Ovaj bol u grudima može biti praćen znacima inflamacije pleure i opisan je kao slabo lokalizovan bol koji zahvata deo hemitoraksa. Obično se razvija sa progresijom bolesti i predstavlja mešoviti nociceptivni i neuropatski bol, kao odraz zahvatanja autonomnog nervnog sistema, interkostalnih nerava, i povremeno brahijalnog pleksusa[20].

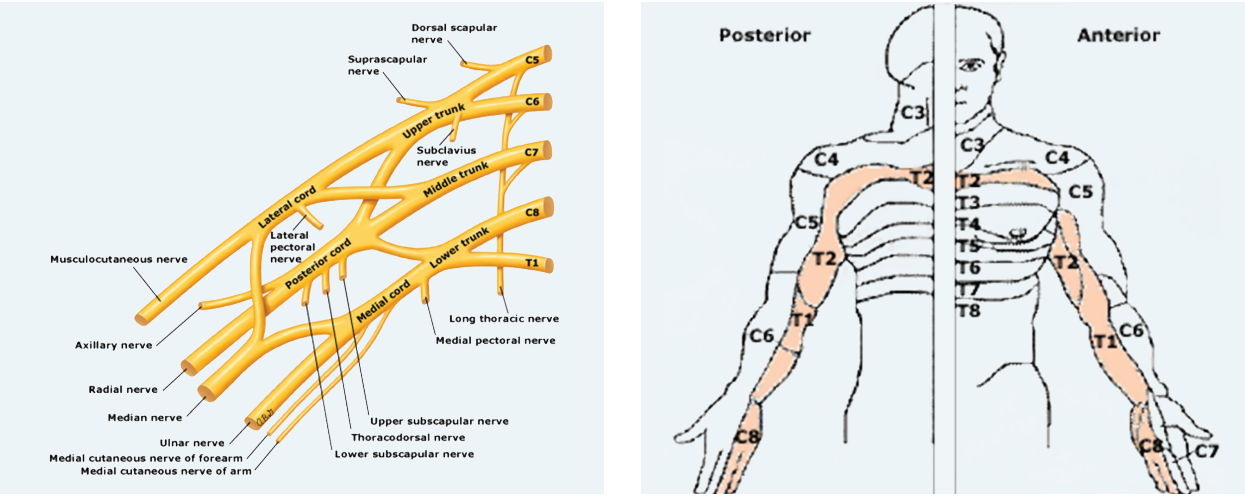
Rebarni bol zbog metastaza. Primarno je rezultat metastatskih i inflamacijskih lezija zahvaćenih rebara, može biti sa pridruženim znacima zapalenja plućne maramice kada je zahvaćena parijetalna pleura tog predela. Najčešći mehanizam nastanka ovog bola je oštećenje međurebarnih nerava sa pridruženim metastazama u rebru kao izvor neuropatskog bola[21]. Bol je obično lokalizovan u određenom području i često se javlja noću ili pri podizanju i nošenju predmeta kao i sa dubokim disanjem. Tupog je karaktera, konstantan, i vremenom progresivno se povećava jačina. U mirovanju se može bolje kontrolisati, tako da pacijenti opisuju proboj bola vezan za promenu položaja i voljne ili nevoljne pokrete grudnog koša[22].

U terapijskom pogledu, kod intenzivnih bolova, jaki opioidi su u većini slučajeva dovoljni, ali povremeno je neohodna primena i lekova za neuropatski bol prve linije, antikonvulziva ili antidepresiva.

Posebni bolni sindromi

Maligna brahijalna pleksopatija Dva najčešća uzroka brahijalne pleksopatije su tumorska infiltracija i delovanje tj. nusefekat zračne terapije. Manje česti uzroci uključuju traumu tokom operacije ili anestezije, sekundarne neoplazme indukovane radijacionom terapijom, akutnu ishemiju brahijalnog pleksusa i paraneoplastični brahijalni neuritis. Maligna brahijalna pleksopatija se javlja u oko 1% pacijenata sa kancerom, ali je daleko najčešće nalaz upravo u pacijenata sa karcinomom pluća. Infiltracija tumorom obično nastaje u sklopu superior sulkusa tumora ili tzv Pancoast tumora, ili, ređe, širenjem tumora iz susednih cervikalnih i supraklavikularnih limfnih čvorova[9,23]. Bol se javlja u 85% bolesnika, a često mesecima prethodi neurološkim simptomima i znacima.

Tipičan nalaz je zahvaćenost donjeg plekusa (C7, C8, T1), ogleda se u odgovarajućoj distribuciji bola, što obično podrazumeva lakat, medijalni deo podlaktice, i četvrti i peti prst. Bol se ponekad lokalizuje na zadnji deo ruke ili lakat. Obično se pa-



Slika 68.1. Anatomija brahijalnog pleksusa i inervacija dermatoma koja objašnjava simptome

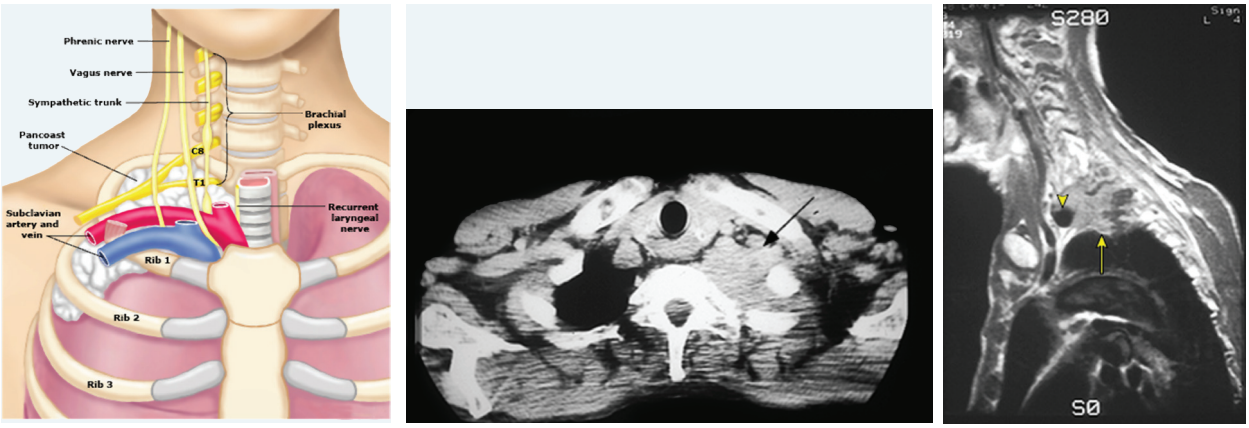
cijenti žale na jak, težak bol, ali mogu takođe iskusiti stalne ili razdiruće dizestezije duž ulnarnog dela podlaktice ili šake[6,9,23].

Tumorska infiltracija gornjeg pleksusa (C5-C6) je ređa i karakteriše je bol u ramenom pojasu, bočno duž ruke i šake. Sedamdeset pet procenata pacijenata koji imaju gornju pleksopatiju naknadno razvijaju panpleksopatiju, a 25% pacijenata se javlja već sa panpleksopatijom[1,6.8,9,23].

CT snimanje toraksa je neophodan korak u dijagnostičkom pristupu kod svih pacijenata sa simptomima ili znacima koji su kompatibilni sa pleksopatijom. MRI može imati prednost jer pouzdano procenjuje integritet susednog epiduralnog prostora. Elektrodijagnostičke studije mogu biti korisne u bolesnika sa sumnjom na pleksopatije, naročito kada su neurološki pregled i *imaging* nalazi normalni. Iako nisu specifični za tumor, abnormalnosti u elektromiografiji (EMG) ili somatosenzorni-evociranim potencijalima mogu da upute na dijagnozu pleksopatije, i potrebu za dodatnom evaluacijom[6,8,14].

Pacijenti sa malignom brahijalnom pleksopatijom imaju visok rizik za epiduralno širenje tumora, kako tumorska masa raste medijalno i vrši invaziju nervnih korenova i kičmenih pršljenova ili ide duž nervnih korenova kroz intervertebralne foramina. U ovom drugom slučaju, čak ne mora biti erozije kostiju na snimcima. Ovaj proces je vezan za dokazanu panpleksopatiju i razvoj Horner sindroma. Razvoj Horner sindroma, dokaz panpleksopatije, ili nalaz tumora paraspinalno ili pak kičmenog oštećenja na CT ili MRI, su visoko indikativni sa epiduralno širenje tumora i zahtevaju dopunske dijagnostičke imaging metode[6,8,14].

***Pancoast* tumor**. Pancoast tumora je definisan kao malignog tumora koje proizilaze iz vrha pluća, takođe označen kao superiorne sulkusa tumora. Tumor obično pogađa susednih objekata poput rebara, krvnih sudova i nerava (tipično niže nervni koreni brahijalnog pleksusa). Kao rezultat toga, pacijenti mogu da imaju jak bol, često neuropatskog karakteristika širile ka ipsilateralne gornjeg ekstremiteta i praćena simpatikusa simptomima (poput Horner sindrom) usled invazije cervikotorakalnih simpatičkih ganglija. Ove manifestacije koje ukazuju na bolest, često se pojavljuju mesecima pre postavljanja dijagnoze[24].



Slika 68.2. Shema, CT i MR snimak Pankoast tumora koji je zahvatio kičmene pršljenove

Dijagnoza se relativno lako postavlja, ako se u diferencijalnoj dijagnozi ovakvog bola misli i na ovaj entitet, često je dovoljna čak radiografija toraksa koja je ujedno i prvi korak. CT toraksa ili ev. MR svakako potvrđuju dijagnozu[6,14].

Terapijski pristupi u ovih slučajeva su multimodalitetni: ukoliko se ne operiše tumor, primenjuje se najčešće hemoterapija i radioterapija. Međutim radioterapija je ta koja postiže izvanredan i analgetski efekat, ali privremen i najčešće delimičan.

Terapijske opcije za ovakav jak neuropatski bol su u ovih slučajeva maligne brahijalne pleksopatije, Pankoast tumora, raznovrsne i analgetski tretman se uglavnom zasniva na upotrebi opioda i lekova prve linije za neuropatski bol, tj. antikonvulziva ili antidepresiva. Osim oralnog puta primene, koji je najpogodniji i preferirani, alternativni modaliteti administriranja opioida mogu biti korisni u različitim kliničkim okolnostima. Prema odgovoru na opioide, ostali putevi i drugi opioidi, mogu poboljšati ravnotežu između analgezije i nepoželjnih efekata pružajući pojedinačni najbolji odgovor na konkretan lek. Kortikosteroidi takođe imaju svoje mesto kao adjuvansi zbog svog aniinflamatornog i antiedematoznog dejstva na zahvaćena neurogena tkiva. Složenije strategije, poput interventnih procedura, retko su potrebne i zahtevaju odgovarajuću selekciju pacijenata.

Sindrom kompresije gornje šuplje vene (SVC). U osnovi ovog sindroma je poremećaj venske cirkulacije u gornjem delu toraksa zbog spoljašnje kompresije krvnog suda ili opstrukcije intraluminalno trombnom masom, što ima za posledicu: dilataciju venskih kolaterala u gornjem delu toraksa i vrata, edem i pletoru lica, vrata i gornje polovine toraksa, sufuziju i edem konjuktiva, pojavu simptoma u vidu bola u grudima, teške dispnoje, i naročito simptoma od strane centralnog nervnog sistema, kao što su intenzivne glavobolje i poremećaj svesti.

Ovaj sindrom je najčešće posledica kompresije uvećanim medijastinalnim limfnim čvorovima. Karcinom pluća je u 46 – 75% uzrok pojave svih slučajeva SVCS. Može nastati subakutno ili akutno, i ukoliko su simptomi izraženi, bolesnik vitalno ugrožen zbog naglog razvoja simptoma SVCS, savetuje se plasiranje stenta u venu cavu superior kao palijativna interventna procedura sa velikim prednostima, često počev od olakšane dijagnostike, a svakako u smislu olakšavanja drenaže krvi iz venskih sudova glave, vrata i gornjeg dela toraksa i ruku, odnosno iz sliva gornje šuplje vene. Ugradnja stenta efikasno dovodi do uklanjanja simptoma kao što su otok lica i vrata, bol i otežano disanje. Kod većine bolesnika koji imaju manje izraženi SVCS, savetuje se prvo sprovođenje dijagnostičkih procedura, a zatim primena terapije, zavisno od vrste, patohistološkog tipa tumora. Postavljanje stenta kod bolesnika sa SVCS ne sprečava primenu često efikasne radioterapije, ili ev. hemoterapije [8,9,14,25].

Oko 10% bolesnika sa karcinomom pluća i SVCS, živi 30 meseci posle sprovedene zračne terapije, a kod nelečenih bolesnika sa SVCS preživljavanje je u proseku oko 30 dana. Radioterapija kod bolesnika sa SVCS dovodi do dobrog simptomatskog odgovora u oko 80% obolelih. Pored navedenih terapijskih pristupa, predlažu se i drugi, najpre farmakološki modaliteti lečenja koji takođe imaju za cilj palijaciju simptoma i koji značajno utiču na kvalitet života obolelih, među kojima su: steroidi, diu-

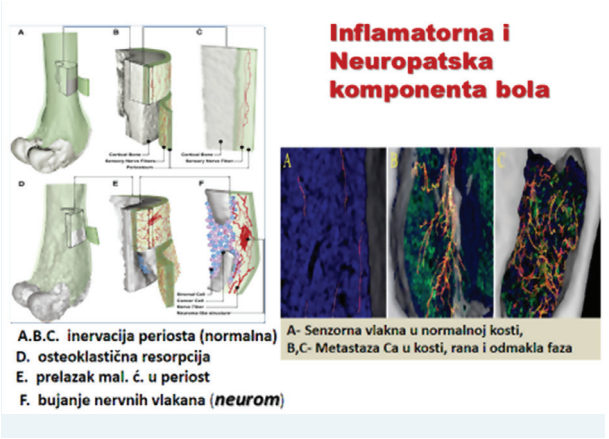
Slika 68.3. SVC sa razvijenim kolateralnim krvotokom na zidu toraksa, i prikaz otoka lica i vrata u odnosu na period pre bolesti.

retici, oksigenoterapija, analgetici, antikoagulantna terapija. Glikokortikoidi imaju ulogu u smanjenju inflamatornog odgovora tkiva na tumorsku invaziju i edema koji okružuje tumorsku masu, što se ogleda u smanjenju otoka lica i vrata i gornjeg dela grudnog koša, kao i cerebralnog edema, koje prati smanjenje bolova. Dexamethasone (Dexasone) je značajan terapijski agens sa inicijalnom dozom leka 8 – 40 mg intravenski odjednom, a zatim se nastavlja sa 4 – 6 mg dnevno. Antikoagulansi se uvek primenjuju jer je evidentno da zbog suženja lumena gornje šuplje vene dolazi do turbulentnog kretanja krvi i veće sklonosti ka stvaranju prizidnog tromba, a naročito stoga što vrlo često postoji i urastanje tumora u venu kavu što doprinosti trombozi, i samim tim pogoršanju svih simptoma pa i strašnih glavobolja zbog venske staze [14,25]. U primeni analgetika se vodi računa zbog istovremene primene antikoagulantne terapije, i preporučuje se neki od neopioidnih analgetika u najvećem broju slučajeva obzirom da uz adekvatne terapijske modalitete, uglavnom zaostaju bolovi ipak blažeg do umerenog stepena.

2. BOL USLED METASTAZA

Metastaze u kostima nastaju kod oko 80% bolesnika u odmaklim stadijumuma karcinoma i to najčešće kod karcinoma dojke, prostate, pluća, štitne žlezde i tumora bubrega. Prisustvo metastaza na kostima kod pacijenata sa karcinomom pluća, koje su inače pretežno osteolitičnog tipa, često dovodi do komplikacija koje imaju značajan uticaj na kvalitet života pacijenta, poput bola koji izaziva posebno teškoće u uobičajenim životnim aktivnostima ili čak nepokretnost, kompresije na kičmenu moždinu, raznih neuroloških deficita, hiperkalcemije i patoloških preloma [26].

Obično se ispoljavaju jakim bolom u kosti, koji je po svojoj prirodi kombinacija inflamatornog i neuropatskog bola. Razvija se postepeno tokom perioda od nekoliko nedelja ili meseci, lokalizovan je uglavnom u određenoj oblasti i čest je noću, progresivnog intenziteta, pogoršava se pri različitim



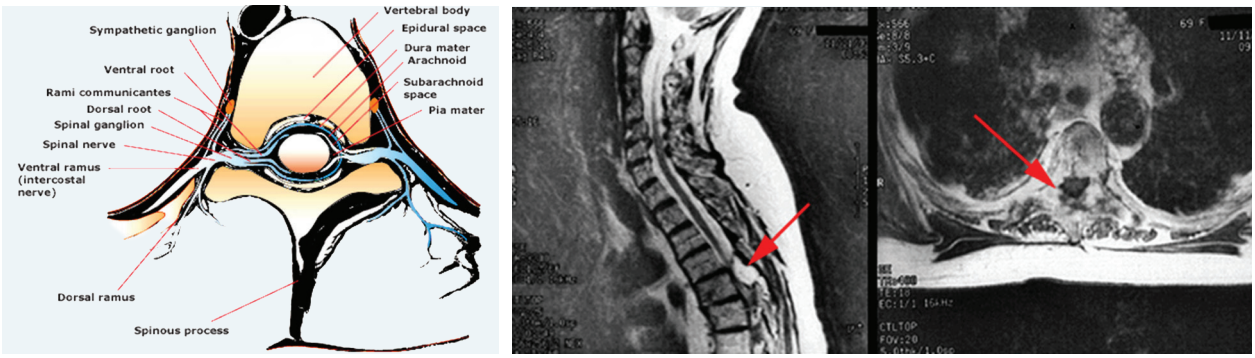
Slika 68.5. Mehanizam nastanka metastaza u kosti i karakterističnog bola

pokretima ili promenama položaja, poput stajanja, hodanja, sedenja.

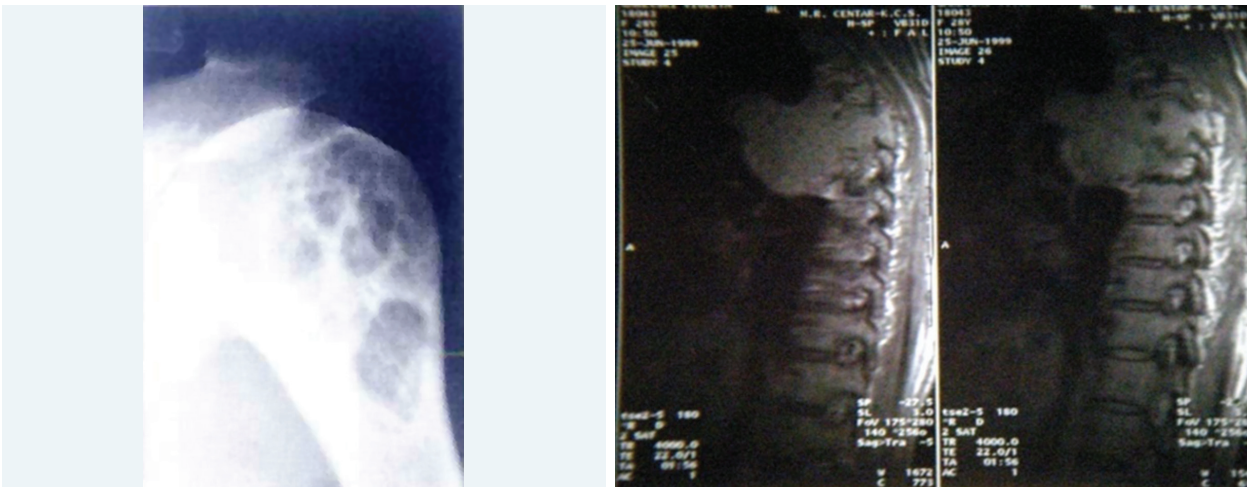
Proboj bola je u ovih slučajeva značajan terapijski izazov zbog njegovih karakteristika (iznanadan, nepredvidiv najčešće) i često ga nije moguće sprečiti. Može ponekad biti odraz nestabilnosti zbog početnih ili već kompletnih patoloških preloma i da se pogoršava iznenada pri kretanju. Štaviše, mogu se razviti mešoviti sindromi sa neuropatskom ili visceralnim komponentama, zbog zahvaćenosti kičmene moždine i nerava kao i obližnjih tkiva. Koštane metastaze mogu dovesti i do lokalizovanog mišićnog spazma ili paroksizama probadajućeg bola, posebno kada su koštane lezije praćene kompresijom nerava [17].

Koštane metastaze su čest uzrok bola među pacijentima obolelim od karcinoma pluća kao rezultat patoloških preloma, invazije obližnjih pleuralnih ili unutrašnjih organa, zahvatanje obližnjih nervnih struktura, nestabilnosti kičme i/ili kompresije kičmene moždine. Sve ove komplikacije se manifestuju kao teškoće u kretanju, nepokretnost i neurološki deficiti [26,27,28]. Bol kao simptom koštanih metastaza javlja sa mešovitim karakteristikama somatskog i neuropatskog porekla[1].

Kako je metastatska bolest kostiju manifestacija uznapredovalog, metastatskog stadijuma bolesti, to je i indikacija za terapijom palijativna po svojoj prirodi.



Slika 68.4. Prikaz nervnih I koštanih struktura kičme i kompresija medule spinalis (MR i CT)



Slika 68.6. Metastaze u huperusu i kičmenom stubu

Kauzalno lečenje uzroka bola antitumorskom terapijom svakako treba preduzeti kada god je to opravdano i moguće. Primarni cilj terapijskih opcija metastatske bolesti kostiju je uvek smanjenje ili eliminacija bola. Nivo bola u ovih slučajeva je često veoma visok i stoga predstavlja ključni aspekt palijativne terapije ovih bolesnika. Terapijski pristup podrazumeva više opcija. Zlatni standard je (simptomatsko) lečenje radioterapijom fokalne boli u kostima uzrokovane metastazom. Nakon terapije zračenjem većina pacijenata ima smanjenje bola, obično ne odmah. U preko 50% pacijenata, međutim smanjenje bola je evidentno, ali privremeno, a u 20-30% radioterapija ostaje bez efekta [8,29]. Pacijenti koji su prošli terapiju zračenjem pri ponovonoj pojavi bola u ozračenom regionu obično nisu više kandidati za ponavljanje zračenja zbog potencijalnog toksičnog uticaja na zdravo tkivo. Kada je cilj kratkotrajno poboljšanje koštanog bola, podjednako je efikasna doza 8 Gy u jednom aktu kao i veće doze. Međutim, trajanje efekta oslobađanja od bola je kraće nego sa većim frakcioniranim dozama radioterapije. Takođe, u slučajevima kada je potrebno ozračiti veće polje, lokalna inflamacija i edem mogu biti problem ako se primenjuje visoka doza u jednom aktu. Visoka doza u jednom aktu je mnogo adekvatnija za mala polja ekstremiteta, pod uslovom da unutrašnji organi nisu obuhvaćeni zračnim poljem, i za one bolesnike gde je očekivano preživljavanje samo par meseci [8,14].

Farmakološki pristup obuhvata analgetike, bisfosfonate, kortikosteroide i druge, pomoćne lekove.

Za lečenje bola male jačine preporučuju se neopioidni analgetici (nesteroidni antiinflamatorni lekovi, paracetamol); blagi do umereno jaki bolovi leče se slabim opioidnim analgeticima (kodein, tramadol); za lečenje umereno jakog i jakog bola koriste se jaki opioidni analgetici (morfin, metadon, fentanil za transdermalnu primenu).

Specifični bolni sindromi koji se sreću kod bolesnika sa karcinomom pluća su najčešće izazvani direktno tumorskom infiltracijom (metastaze u kostima, kompresija kičmene moždine kao komplikacija koštanih metastaza, i dr.) Stoga se u lečenju bola usled koštanih metastaza kortikosteroidi i bisfosfonati, kombinuju sa specifičnim (ko)analgeticima. Kortikosteroidi predstavljaju dragocen lek u terapiji bola izazvanog metastazama u kosti, zahvaljujući svom antiinflamatornom i antiedematoznom delovanju.

Bisfosfonati se koriste u terapiji hiperkalcemije u malignitetima i u otklanjanju koštanog bola. Mehanizam dejstva bisfosfonata je da inhibišu osteoklastogenezu i diferencijaciju monocitno-makrofagnih prekursora u osteoklaste. Bisfosfonati mogu ograničiti rast tumora prodirući u koštani matriks umesto tumorskih ćelija, a imaju i antitumorsku aktivnost, koja se prvenstveno ogleda u inhibiciji angiogeneze. Bisfosfonati, denosumab, su agensi sa dokazanim prednostima u smanjenju pojave ozbiljnih incidenata kod pacijenata sa metastatskim oboljenjem kostiju, i mogu ublažiti bol u kostima, ali ne mogu biti jedina terapija za bol u ovih slučajeva [8,9,30]. Infuzija bisfosfonata ponekad izaziva razvoj akutnog multifokalnog bola kostiju i/ili mijalgija različitog intenziteta. Takav bol javlja u roku od 24 h infuzije i može trajati do 3 dana, i ponekad mogu zahtevati analgetsku terapiju [9].

Poseban problem predstavljaju patološke frakture, naročito fraktura femura kao noseće kosti ili kičmenih pršljenova sa sledstvenim plegijama i sl. Kada se metastaza javi u tzv. nosećim kostima, treba razmotriti i ev. profilaktičku hirurško stabilizaciju pre nego što se javi patološka fraktura. Stoga se u nekim situacijama se stoga preporučuje profilaktička hirurgija: kod perzistentnog ili sve većeg lokalnog bola i pored završene radioterapije i primene analgetika, kod postojanja solitarne, dobro ograničene

osteolitične lezije koja cirkuferencijalno zahvata više od 50% korteksa kosti, kad je zahvaćen proksimalni deo femura udružen sa frakturom malog trohantera, kod difuznog zahvatanja duge kosti. Kontraindikacije za hirurški pristup metastatskoj bolesti dugih kostiju jesu ukoliko se ne očekuje preživljavanje duže od četiri nedelje, i u slučaju narušenog opšteg stanja tj. lošeg PS-a što čini i samu operaciju vrlo rizičnom. Kada je optimalni terapijski pristup operacija, ona često nije izvodljiva i zbog drugih medicinskih stanja, komorbiditeta, lošeg kvaliteta kostiju, ili prisustva više koštanih metastaza [25,31].

3. Bol indukovan onkološkom terapijom

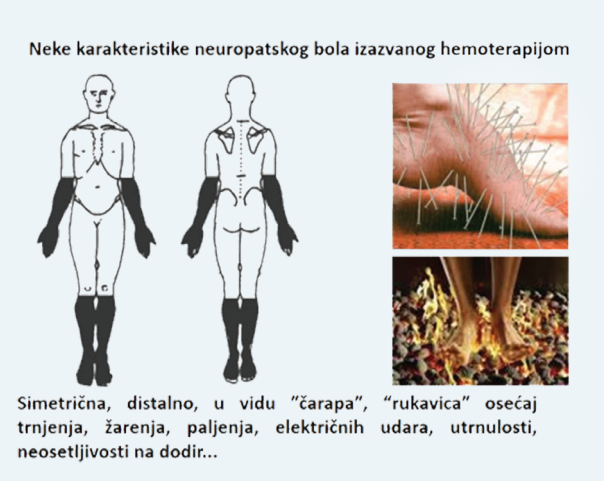
3.1. Neuropatija indukovana hemoterapijom. Najčešći oblik je periferna neuropatija, i obično se manifestuje distalnim bolnim parestezijama i senzornim gubitkom u toku i posle tretmana sa vinka alkaloidima, cisplatinom, paklitakselom. Može imati akutni tok, i upravo vinka alkaloidi (pogotovo vinkristin) uzrokuju akutni neuropatski bol, uključujući bol u vilici, nogama, rukama ili abdomenu, koji može potrajati od nekoliko sati do dana. *Vincristine* indukuje orofacijalni bol u oblasti trigeminusnog i glosofaringealnog nerva koji se javlja čak u oko 50% pacijenata na početku tretmana, i uglavnom počinje 2-3 dana nakon davanja vinkristina i traje 1-3 dana.

Neuropatija vezana za paklitaksel je direktno dozno zavisna, generalno subakutnog toka u početku, sa tendencijom prestanka nakon završetka terapije. Taksol i paklitaksel generišu sindrom difuznih artralgija i mijalgija u 10-20% pacijenata, koje se javljaju 1-4 dana nakon primene leka i potraju 3-7 dana. Kod nekih pacijenata (7%) se javlja bol u predelu tumora posle tretmana sa vinorelbinom, obično počinje u roku od nekoliko minuta od infuzije vinorelbina, umerenog do jakog stepena, i zahteva analgetsku terapiju [9,14,32].

Periferna neuropatija izazvana cisplatinom je simetrična, dominantno senzornog tipa, uobičajena je komplikacija cisplatinske terapije koja se razvija u velike većine pacijenata karakteristično samo posle kumulativne doze od 300mg/m^2 naviše. Jednom kad se javi, nema efikasne terapije, terapija je samo simptomatska. Većini pacijenata se poboljša stanje vremenom, mada uvek samo delimično. Cisplatin uzrokuje aksonalnu neuropatiju koja dominantno zahvata velika mijelinizovana senzorna vlakna [32,33,34]. Primarno mesto oštećenja su ganglije dorzlnih korenova [35], mada mogu biti zahvaćeni i periferni nervi.

Kao što je već pomenuto, periferna neuropatija indukovana cisplatinom je zavisna od ukupne kumulativne doze, i obično se razvija tek nakon kumulativne doze cisplatina iznad 300 mg / m^2, pritom pri kumulativnoj dozi od 500 do 600 mg / m^2 skoro svi pacijenti imaju objektivne dokaze ove neuropatije. Međutim, postoje značajne interindividualne varijacije za koje se smatra odgovornim genetski polimorfizam u nekim enzimima važnim za metabolizam cisplatina (npr glutation S-transferaza). Veći intenzitet doze cisplatina po jedinici vremena, ne utiče na težinu neuropatiju [32].

Kliničke i elektrofiziološke manifestacije karakteriše subakutni razvoj obamrlosti, parestezija (patološke senzacije), i povremeno bol, koja obično počinje u prstima i prstima, šireći se proksimalno na noge i ruke (sindrom rukavica I čarapa). Najraniji uočljivi znak je smanjena vibraciona osetljivost u prstima. Iako je propriocepcija oštećena i refleksi izgubljeni, ubod iglom, temperaturne senzacije, i motorna snaga su obično pošteđeni, ili bar manje ozbiljno ugroženi. Autonomne neuropatije su retke. Dugotrajniji tretman može pogoršati simptome i znake sa generalizovanim gubitkom dubokih tetivnih refleksa, ali i sa vibracionim senzornim oštećenjem više proksimalno. Povremeno se sreću pareste-



Slika 68.7. Neuropatski bol indukovan hemoterapijom

Tabela 68.1. Karakteristike periferne neuropatije povezane sa primenom citotoksičnih hemioterapijskih lekova

Lek	Kliničke manifestacije				Oporavak
	Senzorne	Motorne	Refleksi	Autonomne	
Platinske komponente					
Cisplatina	Distalno, simetrični gubitak senzibiliteta za sve modalitete, čarape rukavice distribucija; bolne parestezije ili utrnulost	Normalno	Proporcionalno gubitku senzibiliteta	Retko	Parcijalni; može da progredira nekoliko meseci po ukidanju leka
Karboplatina	Slično ali blaze nego sa cisplatinom	Normalno	Obično normalni	Retko	Slično kao sa cisplatinom
Vinka alkaloidi					
Vinkristin Vinblastin Vinorelbin Vindesin	Distalni gubitak senzibiliteta donjih ekstremiteta, retko pogađa gornje ekstremitete; vinblastine i vinorelbin su manje neurotoksični; vinkristin – retke mononeuropatije	Ređe; distalna simetrična slabost donjih ekstremiteta koja može da progredira u pad stopala	Rano sniženi ili ugašeni	Česta konstipacija (naročito kod vincristina), ređe ortostatska hipotenzija	Obično se reši u roku od tri meseca; može da perzistira kod upotrebe vinkristina
Taksani					
Paclitaxel Docetaxel	Umereni gubitak senzibiliteta za sve modalitete distalno, stopala češće nego ruku, bolne parestezije	Povremeno blaga slabost u mišićima stopla; mijalgija, miopatija	Redukovani refleksi u zglobovima	Retko	Obično se popravlja nakon lečenja, ali kod 50% pacijenata simptomi perzistiraju godinu dana

zije nalik šoku koje se šire od vrata do stopala pri fleksiji vrata, i to obično posle više nedelja ili meseci terapije [1,8,9,32].

Studije nervnog sprovodjenja pokazuju senzorna aksonalna oštećenja uz smanjenu amplitudu akcionih potencijala senzornih nerava (SNAP) i produženih senzornih latencija [32,36]. Brzina sprovodjenja motornih nervnih vlakana i mišićni akcioni potencijali su nepromenjeni, a biopsija suralnog nerva ukazuje na demijelinizaciju i aksonalni gubitak.

Mehanizam delovanja cisplatina je u tome što on ulazi u ganglion dorzalnih korenova i vezuje se za nukleusnu i/ili mitohondrijalnu DNK, uzrokujući apoptozu, koja ima za posledicu sekundarno oštećenje perifernih nerava. Ne postoje efikasne preventivne mere, a kada se javi blaga neuropatija, preporučuje se nastavak terapije u punoj dozi, dok kod pojave teže neuroatije razmatra se promena terapijskog agensa, npr. zamena cisplatina karboplatinom. Nažalost i kada se obustavi cisplatin, neuropatija se pogoršava tokom narednih meseci u oko 30% pacijenata, a dešava se čak i da se manifestuje tek po prestanku terapije. Faktori većeg rizika za perzistiranje neuropatije su starosno doba, pušački staž, upotreba alkohola u anamnezi, arterijska hipertenzija I neki nasledni činioci [32,37].

Terapijski pristup je za veliku većinu ovih slučajeva zbog periferne bolne neuropatije, upotreba antidepresiva poput duloksetina, a ukoliko izostane odgovor na ovaj lek, primenjuju se drugi adjuvantni analgetici - triciklični antidepresivi, antikonvulzivi, uz dodatak opioida, različitih modaliteta fizikalne terapije poput kutane električne stimulacije, i/ili ev. neke interventne procedure.

3.2. Post-radioterapijski bol. Radioterapija može uzrokovati leziju pleksusa zavisne od doze, direktnim toksičnim efektima na aksone i na vasa nervorum, sa sledstvenim mikroinfarkcijama nerava tj. posledica je direktne toksičnosti na Švanove ćelije koja indukuje demijelinizaciju. Klinički manifestni postradijacioni sindromi pleksopatije su opisani dosta često, u rasponu od 1,8 do 4,9%).

Brahijalne pleksopatije izazvane zračenjem mogu biti prolazne ili progresivne sa odloženim početkom [1,8,9,38]. Obično se javljaju 4-5 meseci nakon sprovedene radioterapije, tipično kliničko ispoljavanje uključuje parestezije i motorni deficit ruke. Aksilarni bol se beleži u oko 60% slučajeva. Sindrom se obično poboljšava nakon 3-6 meseca, mada je moguć progresivan tok ka paralizi. Odložena brahijalna pleksopatija indukovana radioterapijom se pojavljuje nakon više od 3 godine posle terapije, sa

promenljivom, varijabilnom incidencom u rasponu od 14 do 73%, u zavisnosti od ukupne doze zračenja, veličine frakcije, eventualne kombinacije sa hemoterapijom. Povreda na malim sudovima i fibroza oko nerava može da objasni razvoj kasnih neuroloških poremećaja. Preovlađujući, dominantni simptomi su senzorne promene i slabost, povezani sa kožnim lezijama i limfedemom, pre nego sa intenzivnim bolom. Ozbiljnost stanja je različita, od jednostavne nelagodnosti do gotovo potpune paralize ruku. Jaki bolovi sa neuropatskim mehanizmom mogu nastati nezavisno od senzornih promena[1,8,9,38]. Kako veliki broj pacijenata primi prethodno radioterapiju na području pleksusa, potrebno je napraviti kliničku razliku, jasnu distinkciju radijacione pleksopatije od neoplastičnih pleksopatija, mada u nekim slučajevima ova dva stanja se mogu preklapati. Pokazatelji rasta tumora su prisustvo bola (u 89% ozračenih pacijenata sa neoplastičnom infiltracijom, i u 18% bolesnika sa samo radijacionom pleksopatijom), i Horner sindroma (56% kod tumorske geneze i 14%, postradijaciono). Suprotno tome, prisustvo dizestezija i limfedema pre govore za oštećenje nerva uzrokovano radioterapijom. Zahvatanje donjeg pleksusa, koje se ogleda u bolu i senzornim poremećajima u laktu, medijalnom delu podlaktice i eksternim prstima, često je u tumorskim pleksopatijama, dok je tumorska infiltracija gornjeg pleksusa ređa, a karakteriše je bol u ramenu, lateralnom delu ruke i šaci [1,13,14,17]. MR izgleda superiorniji u odnosu na CT-sken da razlikuje radijacionu pleksopatiju od neoplastične invazije. Ponekad, tek biopsija može da razjasni dijagnozu otkrivajući fibrozu i odsustvo tumorske infiltracije.

3.3. Postoperativni toraksni bol

Post-Torakotomijski bolni sindrom. Između 25 i 60% bolesnika koji su podvrgnuti hirurgiji razvijaju uporan postoperativni bol kao posledicu hirurške procedure. Sindrom bola posle torakotomije je definisan kao bol duž hirurškog polja koji traje više od 2 meseca nakon resekcije pluća. Može se desiti posle torakotomije zbog maligne ili ne-malignih lezija, i obično su ograničeni na jedan ili više dermatoma. Odlikuje se umerenim do jakim bolom i obično se opisuje kao ukočenost, peckanje, i ponekad svrabom ili sličnim bolnim senzacijama. Senzorni gubitak i alodinija su obično prisutne. Tačan mehanizam u patogenezi ovog sindroma ostaje nejasan - verovatno je to kombinacija neuropatskog i miofascijalnog bola [1,8,9,39]. Genetika, starost, pol, preoperativni stres i perioperativni bol su identifikovani kao predispozicioni faktori za sindrom bola posle torakotomije. Vrsta i obim operacije takođe su faktori za razvoj hroničnog bola naročito kad postoji trauma međurebarnog nerva.

Torakotomija se smatra jednom od procedura vezanih za razvoj trajnog postoperativnog bola. Genetika, starost, pol, ili psihološki, ili preoperativni bol, su faktori rizika za uporni, perzistentni postoperativni bol. Međutim, ovi faktori nikada nisu procenjivani nakon torakotomije. Oštećenje nerva izgleda da je faktor rizika, iako nedostatak prospektivnih studija ne dozvoljava zaključak o posledicama sprovedenog tipa otvorene hirurgije. Od video-asistirane torakohirurgije se očekuje da smanji postoperativni bol u poređenju sa tradicionalnim hirurškim pristupom. Međutim i manje invazivne tehnike mogu da dovedu do oštećenja nerava. Prospektivne i retrospektivne studije su dale varijabilne rezultate. Lobektomija ima povoljnije ishode i manji torakalni bol u odnosu na pneumonektomiju. Korišćenje retraktora rebara ili tehnike suture koncem mogu takođe doprinositi oštećenju nerava. Međutim, stepen povrede nerva ili specifičnu procenu simptoma ili karakterizaciju neuropatskog bola, niko nikada nije procenjivao [1,8,9].

Terapijski pristup počinje farmakološkim lečenjem po principima za neuropatski bol, ali u pojedinim situacijama dolaze u obzir neke interventne procedure.

4. BOL ZBOG PARANEOPLASTIČNIH FENOMENA

Paraneoplastični bolna periferna neuropatija. Paraneoplastični bolna periferna neuropatija se može vezati za lezije dorzalnih korenova ganglija (takođe nazvane subakutne senzorne neuronopatije ili ganglionopatije) ili za lezije perifernih nerava. Ovi sindromi mogu biti početna manifestacija osnovnog maligniteta, a njihov tok je obično nezavistan od primarnog tumora [8,9,14] osim u slučaju mijeloma.

Dijagnostika precizna,pored kliničke slike i neuroloških dijagnostičkih procedura, kod nekih obuhvata I dokazivanje specifičnih paraneoplastičnih antitela, što nije često primenjeno u kliničkoj praksi [40].

Subakutna senzorna neuronopatija je okarakterisana bolom (obično tipa dizestezija), parestezijama, senzornim gubitkom u ekstremitetima i teškom senzornom ataksijom. Česta je kod mikrocelularnog karcinoma pluća. Perzistentne razdiruće dizestezije obično prethode drugim simptomima. Neuropatski simptomi (bol, parestezija, senzorni gubitak) su asimetrični na početku, sa predilekcijom za gornje ekstremitete. Koegzistirajući autonomni, cerebralni poremećaji nisu retki. Inflamatorni sindrom rezultuje iz inflamatornog procesa dorzalnih korenova ganglija, može biti deo jednog difuznog autoimunskog poremećaja i uticati i na mozak i kičmenu moždinu [8,9,14] Osnovni malignitet zbog koga se i daje hemoterapija, može dovesti do nedefinisane neuropatije moguće vezane za neku povredu korena dorzalne ganglije ili

perifernih nerava, verovatno zbog autoimunih inflamatornih mehanizama. Ove paraneoplastične forme, obično vezane za sitnoćelijski karcinom pluća, su senzorne neuropatije koje karakterišu parestezije, senzorni gubitak, i senzorna ataksija. Tok sindroma je obično nezavisan od progresije bolesti i može da se javi pre postavljanja dijagnoze tumora [17].

Hipertrofična plućna osteoartropatija (HPOA) je paraneoplastični sindrom koji uključuje karakteristične izmene prstiju sa stvaranjem maljičastih, batičastih prstiju (tzv. *clubbing*), upalu pokosnice dugih kostiju, i ponekad promene poput reumatoidnog poliartritisa. Periosteitis i artritis može proizvesti bol, osetljivost i oticanje u kolenim i drugim zglobovima. Početak je obično subakutan, a može prethoditi otkriću osnovnog tumora do nekoliko meseci, mada su opisani slučajevi gde su prethodili dijagnozi čak par godina. Češće se javljaju kod nesitnoćelijskog karcinoma pluća. Efikasna antitumorska terapija ponekad dovodi do regresije ovih simptoma. Dijagnostikuje se na osnovu fizičkih nalaza, radiološkog izgleda i radionuklidnog skena kostiju [8,9,14]

5. Bolovi koji nisu u direktnoj vezi sa karcinomom pluća

Postherpetična Neuralgija. Pacijenti sa malignim oboljenjima više pate od akutne herpetične neuralgije u odnosu na opštu populaciju. Varicella Zoster virus ostaje uspavan u dorzalnim korenovima ganglija nakon primarne infekcije, pa se ponovo pod određenim okolnostima kao što su starenje i imunosupresija aktivira, uzrokujući bolni osip na koži obično ograničen na dermatom. Nakon rešavanja lezija na koži, pacijent razvije obično bol poznat kao neuralgija. Ovaj bol, neuropatski po prirodi, najčešće se odnosi na torakalne dermatome. Terapijski pristup za oba, akutni i hronični oblik bola, predstavlja izazov i oslanja se na farmakološki pristup neuropatskom bolu. U težim slučajevima, kada konzervativno lečenje ne obezbeđuje zadovoljavajući efekat, mogu se pokušati neki interventni pristupi [8].

Miofascijalni bol. U oko 10% pacijenata sa karcinomom, bol nema veze direktno sa bolesti ili tretmana i najčešće nastaje u mišićima i vezivnim tkivima. Taj miofascijalni bol je priznat kao jedan od najvažnijih uzroka bola kod pacijenata sa karcinomom tokom tretmana, u završnoj fazi bolesti, ili posle kurativne terapije. To je sindrom koga karakteriše regionalni hronični bol udružen sa više miofascijalnih tačaka fascijalnim grčevima. Može se pojaviti u bilo kom delu tela i ima žarište osetljivosti, pseudo-slabost zahvaćenih mišića, iz jak bol i ograničen opseg pokreta [8]. Tretman uključuje fizikalnu terapiju uz vežbe istezanja.

Literatura

1. Sebastiano Mercadante, Valentina Vitrano. Pain in patients with lung cancer: Pathophysiology and treatment. Lung Cancer 68 (2010) 10–15
2. Schofield P, Ugalde A, Carey M, Mileshkin L, Duffy M, Ball D, et al. Lung cancer:challenges and solutions for supportive care intervention research. Pall SupportCare 2008;6:281–7.
3. Potter J, Higginson IJ. Pain experienced by lung cancer patients: a review of prevalence, causes and pathophysiology. Lung Cancer 2004;43:247–57.
4. Barbera L, Paszat L, Qiu F. End-of-life care in lung cancer patients in Ontario: aggressiveness of care in the population and a description of hospital admissions. J Pain Symptom Manage 2008;35:267–74.
5. Mercadante S, Armata M, Salvaggio L. Pain characteristics of advanced lung cancer patients referred to a palliative care service. Pain 1994;59:141–5.
6. Rainer Sabatowski and Hans J. Gerbershagen. Lung Cancer with Plexopathy, in: Guide to Pain Management in Low-Resource Settings, Edited by Andreas Kopf and Nilesh B. Patel; International Association for the study of Pain, 2010; 155-162.
7. Pergolizzi JV, Gharibo C, Ho KY. Treatment considerations for cancer pain: a global perspective. Pain Pract 2015; 15:778–792.
8. Hochberg U, Elgueta MF and Perez J (2017) Interventional Analgesic Management of Lung Cancer Pain. Front. Oncol. 7:17.
9. HandBook of Pain Management. Ed.by Ronald Melzack and Patrick D. Wall. CHURCHILL LIVINGSTONE. Elsevier Limited © 2003.
10. Watson PN, Evans RJ. Intractable pain with lung cancer. Pain. 1987;29 (2):163–73.
11. Simmons C, MacLeod N and Laird BJ. Clinical Management of Pain in Advanced Lung Cancer. Oncology 2012:6 331–346
12. Wildgaard K, Ravn J, Kehlet H. Chronic post-thoractomy pain: a critical review of pathogenic mechanisms and strategies for prevention. Eur J Cardiol Thorac Surg 2009;36:170–80.
13. Jaeckle KA. Neurological manifestations of neoplastic and radiation-induced plexopaties. Semin Neurol 2004;24:385–93.
14. Portenoy RK,ConnM.Cancer pain syndromes. In: Bruera E, Portenoy RK, editors. Cancer pain, assessment and management. Cambridge University Press; 2003.p. 38–50.
15. Wilkie D, Hsiu-Ying H, Reilly N, Cain KA. Nociceptive and neuropathic pain in patients with lung cancer: a comparison of pain quality descriptors. J Pain Symptom Manage 2001;22:899–910.
16. Grond S, Zech D, Diefenbach C, Radbruch L, lehmann KA. Assessment of cancer pain: a prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. Pain 1996;64:107–14.
17. Mercadante S. Neoplasm-induced pain. In: Gilman S, editor. Neurobiology of disease. San Diego: Elsevier; 2007: 1007–1020.
18. Mercadante S. Problems of long-term spinal opioid treatment in advanced cancer patients. Pain 1999;79:1–13.
19. Mercadante S, Intravaia G, Villari P, Ferrera P, Riina S, David F, et al. Intrathecal treatment in cancer patients unresponsive to multiple trials of systemic opioids. Clin J Pain 2007;23:793–8.
20. Parker C, Neville E. Lung cancer: management of malignant mesothelioma. Thorax (2003) 58:809–13.
21. Tubiana-Hulin M. Incidence, prevalence and distribution of bone metastases. Bone (1991) 12:S9–10.
22. Sirmali M, Türüt H, Topçu S, Gülhan E, Yazici U, Kaya S, et al. A comprehensive analysis of traumatic rib fractures: morbidity, mortality and management. Eur J Cardiothorac Surg (2003) 24:133–8.
23. Kori SH, Foley KM, Posner JB. Brachial plexus lesions in patients with cancer:100 cases. Neurology 1981;31:45–50.

24. Zarogoulidis K, Porpodis K, Domvri K, Eleftheriadou E, Ioannidou D, Zarogoulidis P. Diagnosing and treating pancoast tumors. Expert Rev Respir Med 2016; 10 (12):1255–8.
25. Jovanovic D gl. urednik, Palijativno lečenje karcinoma pluća, Beogradska knjiga, Beograd, 2007.
26. Mercadante S. Malignant bone pain: physiopathology, assessment and treatment. Pain 1997;69:1–18.
27. Nielsen OS, Munro AJ, Tannock IF. Bone metastases: pathophysiology and management policy. J Clin Oncol (1991) 9:509–24.
28. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. Cancer (1997) 80:1588–94.
29. Gaze MN, Kelly CG, Kerr GR, Cull A, Cowie VJ, Gregor A, et al. Pain relief and quality of life following radiotherapy for bone metastases: a randomised trial of two fractionation schedules. Radiother Oncol (1997) 45:109–16.
30. Porta-Sales J, Garzón-Rodríguez C, Llorens-Torromé S, Brunelli C, Pigni A, Caraceni A. Evidence on the analgesic role of bisphosphonates and denos-umab in the treatment of pain due to bone metastases: a systematic review within the European Association for Palliative Care guidelines project. Palliat Med (2017) 31:5–25.
31. Sciubba DM, Petteys RJ, Dekutoski MB, Fisher CG, Fehlings MG, Ondra SL, et al. Diagnosis and management of metastatic spine disease, a review. J Neurosurg Spine (2010) 13:94–108.
32. UpToDate Overview of neurologic complications of platinum-based chemotherapy. Eudocia Quant Lee, MD, MPH. last updated: Jan 04, 2018.
33. Siegal T, Haim N. Cisplatin-induced peripheral neuropathy. Frequent off-therapy deterioration, demyelinating syndromes, and muscle cramps. Cancer 1990; 66:1117.
34. Argyriou AA, Bruna J, Marmiroli P, Cavaletti G. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update. Crit Rev Oncol Hematol 2012; 82:51.
35. Krarup-Hansen A, Helweg-Larsen S, Schmalbruch H, et al. Neuronal involvement in cisplatin neuropathy: prospective clinical and neurophysiological studies. Brain 2007; 130:1076.
36. Cavaletti G, Marzorati L, Bogliun G, et al. Cisplatin-induced peripheral neurotoxicity is dependent on total-dose intensity and single-dose intensity. Cancer 1992; 69:203.
37. Dolan ME, El Charif O, Wheeler HE, et al. Clinical and Genome-Wide Analysis of Cisplatin-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult-Onset Cancer. Clin Cancer Res 2017; 23:5757.
38. Chi D, Behin A, Delattre JY. Neurologic complications of radiation therapy. In: Schiff D, Kesari S, Wen PY, editors. Current Clinical oncology: cancer neurology in clinical practice. Humana Press; 2008. p. 259–86.
39. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. Lancet (2006) 367:1618–25.
40. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75:1135.

69. POGLAVLJE

OSNOVI ONKOLOŠKE TERAPIJE

Marijana Milović-Kovačević, Sandra Radenković

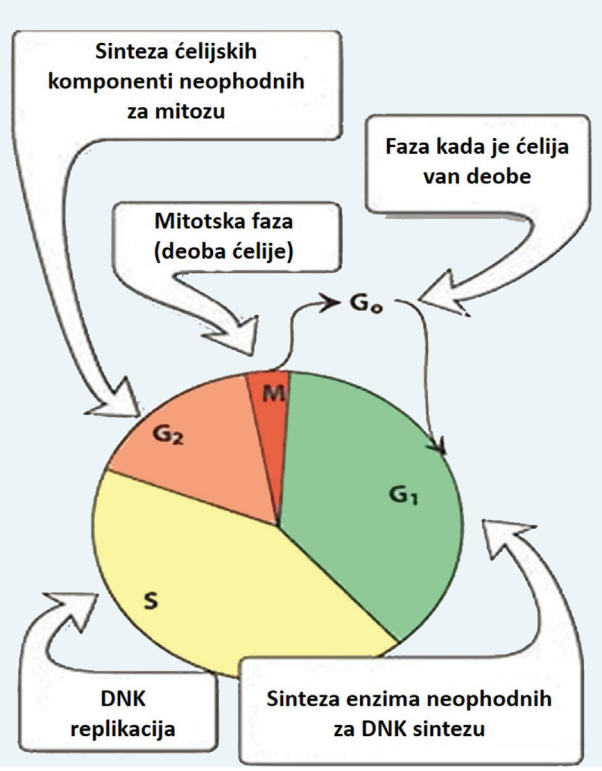
Tretman karcinoma je podeljen u četiri glavne vrste: hirurgija, radioterapija, hemioterapija (uključujući hormonsku i molekularnu ciljanu terapiju) i biološka terapija (uključujući imunoterapiju i gensku terapiju). Navedeni modaliteti se često koriste u kombinaciji i agensi u jednoj kategoriji mogu delovati pomoću nekoliko mehanizama. Hirurgija i radioterapija se koriste u prevenciji karcinoma, dijagnozi, stadiranju, tretmanu (za lokalizovanu i metastatsku bolest), pallijaciji i rehabilitaciji.
Hemioterapija je jedan od oblika lečenja bolesnika sa malignim tumorima koja primenjuje sistemski pristup lečenju, za razliku od hirurgije i radioterapije, koji predstavljaju lokalne oblike lečenja. Većina citostatika je uspešna u uništavanju tumorskih ćelija s obzirom da interferiraju direktno ili indirektno sa sintezom ili funkcijom nukleinskih kiselina. Međutim, citostatici uzrokuju oštećenja i zdravih ćelija, što se ogleda supresijom kostne srži, mukozitisom, gubitkom kose i ostalim primerima toksičnosti. Bolje razumevanje ćelijske biologije karcinoma je omogućilo otkrivanje i razvoj novih targetnih lekova uključujući proizvode onkogena i gena supresora tumora, regulatora ćelijske smrti, puteve, medijatore ćelijske besmrtnosti, kao što su telomeraze i molekula odgovornih za promene mikrookoline, kao što su proteaze ili angiogeni faktori. Nijedna genska terapija nije odobrena za rutinsku primenu.

Hemioterapija je jedan od oblika lečenja bolesnika sa malignim tumorima koja primenjuje sistemski pristup lečenju, za razliku od hirurgije i radioterapije, koji predstavljaju lokalne oblike lečenja. Većina citostatika je uspešna u uništavanju tumorskih ćelija s obzirom da interferiraju direktno ili indirektno sa sintezom ili funkcijom nukleinskih kiselina. Međutim citostatici uzrokuju oštećenja i zdravih ćelija, što se ogleda supresijom kostne srži, mukozitisom, gubitkom kose i ostalim primerima toksičnosti.

Kinetika rasta tumora

Rast tumora uzrokovan je nekontrolisanom deobom ćelija. Tumorske ćelije su genetski nestabilne i zbog toga podložne mnogim mutacijama tokom rasta. Sinteza dezoksiribonukleinske kiseline (DNK) nije kontinuiran process tokom deobe ćelije. Vreme između dve mitoze ćelije podeljeno je u pet faza. G1 faza je period između mitoze i S faze u kojem je energija ćelije usmerena na sintezu ribonukleinske kiseline (RNK). S faza je vreme sinteze DNK. Nakon S faze sledi G2 faza, koja je vremenski kraća i u kojoj se stvara nukleus za mitozu koja sledi. M faza je vreme mitoze. Peta faza je G0 faza. Neke ćelije izlaze ireverzibilno iz ciklusa, u prvom redu zbog starenja, i mnoge od njih odumiru. Ćelijski protoonkogeni i tumor supresor geni imaju ključnu ulogu u normalnoj kontroli mitoze. Proučavanjem kinetike rasta tumorskog tkiva saznalo se da je u ranoj fazi bolesti većina ćelija u fazi deobe, kada je veća delotvornost citostatika.

Hemioterapijski lekovi se mogu koristiti za tretman aktivnog, klinički vidljivog karcinoma. Slika 69.1 opisuje tumore koji se smatraju kurabilnim primenom konvencionalnih hemioterapijskih lekova, posebno u diseminovanoj fazi bolesti. Ukoliko je tumor lokalizovan, treba obavezno razmatrati lokalne vidove lečenja kao što su *hirurgija i/ili radioterapija*. **Hemioterapija** se može primeniti nakon neuspeha navedenih tretmana, kao deo multimodalnog pristupa, ali pre svega hemioterapija se koristi kao adjuvantni pristup, nakon hirurgije ili radijacione terapije nakon što je klinički vidljiva bolest u potpunosti uklonjena. Navedena primena hemioterapije može imati kurativni potencijal u karcinomu dojke i kolorektalnom karcinomu, s obzirom da ima za cilj da eliminiše klinički neevidentne tumore koji su već diseminovani. Mali tumori frekventno imaju viši stepen frakcija rasta i zbog toga mogu biti suštinski znatno podložniji delovanju antiproliferativnih lekova. Hemioterapija se rutinski koristi u konvencionalnim doznim režimima. Većinom navedene doze produkuju reverzibilne akutne neželjene efekte, primarno se odražavaju na tranzitornu mijelosupresiju sa ili bez gastrointestinalne toksičnosti (uobičajeno mučnina), koji se mogu kupirati. Visoko dozni hemioterapijski režimi se zasnivaju na zapažanju da dozno zavisna kriva za mnoge antikancerske lekove je strma, i povećavanjem doze može se produkovati značajno viši terapeutski efekat. Ipak treba imati u vidu da cenu potencijalno životno ugrožavajućih komplikacija nastalih usled visoko doznih hemioterapijskih režima,



Slika 69.1. Aktivnost citostatika u zavisnosti od faze ćelijskog ciklusa

(G1 – L- Asparginaza; S faza – Methotreksat, 6-Mercaptopurine, 5-Fluorouracil, Mitomycin C, Hydroxyurea, Doxorubicin; 3. G2 faza – Bleomycin, Etoposide, Topotecan, Daunorubicin 4. M faza– Vincristine, Vinblastine, Paclitaxel, Docetaxel)

koje zahtevaju intenzivne suportivne mere (obično u formi hematopoetskog stem ćelijske podrške od pacijenata, autologa ili od donora koji je podudaran sa histokompatibilnim delovima, alogena).

Visoko dozni režimi imaju definitivno kurativni potencijal. Parcijalni odgovor (PR) je definisan konvencionalno kao smanjenje najmanje 50% tumorskog volumena; kompletan odgovor (CR) predstavlja nestanak kompletnog tumora; progresija bolesti ukazuje na porast veličine postojećih lezija za >25% u odnosu na početne mere ili u odnosu na najbolji postignut odgovor ili pojava novih lezija; i stabilna bolest (SD) gde bolest ne pripada nijednoj od navedenih kategorija.

Ukoliko izlečenje nije moguće, hemioterapija se moze primenjivati sa palijativnim ciljem.

Pacijenti tretirani u palijativne svrhe bi trebalo da budu svesni njihove dijagnoze i limitiranosti predloženh tretmana i da imaju pristup suportivnoj nezi. Hemioterapiju bi trebalo da primaju ukoliko imaju zadovoljavajući performance status (PS) prema važećem algoritmu The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ili Karnofski indeks.

Targetni agensi se odnose na male molecule ili "biološke" (generalno makromolekule kao što su antitela ili citokini) dizajnirani i razvijeni da intereaguju sa definisanim molekuarnim targetima. Navedeni targeti imaju ulogu bilo u održavanju malignog stanja ili su selektivno eksprimirani na tumorskim ćelijama. Uspešni tumori imaju aktivirane biohemijske puteve koji vode u nekontrolisanoj proliferaciji putem aktivnosti, npr. onkogenih produkta, gubitka inhibitora ćelijskog ciklusa ili gubitka regulacije ćelijske smrti i imaju stečeni kapacitet za neograničenu replikaciju hromozoma, invaziju, metastaziranje, kao i sposobnost za izbegavanje imunološkog sistema. Targetna terapija nastoji da iskoristi potencijal biologije koja stoji iza poremećenog ćelijskog ponašanja koja predstavlja osnovu za pojedine terapeutske efekte (2).

Hormonska terapija (prva forma targetne terapije) koristi biohemijske puteve koji su osnova estrogene i androgene funkcije, koja predstavlja terapijsku opciju u lečenju pacijenata sa tumorima dojke, prostate, materice i jajnika. Biološke terapije često imaju makromolekule koji poseduju određena mesta (npr. faktor anti-rasta ili citokinska antitela) ili može imati sposobnost regulisanja imunološkog odgovora domaćina u destrukciji tumorske ćelije.

Terapijski indeks je stepen razdvajanja toksičnih i terapijskih doza. Najkorisniji lekovi imaju veliki terapijski indeks, a to se obično javlja kada je target leka eksprimiran u regiji koja uzrokuje bolest. Klasično, selektivna toksičnost nekog organa na neki lek je regulisana nivoom ekspresije navedenog targeta ili diferencijalnom akumulacijom odnosno eliminacijom iz organa gde se toksičnost manifestuje (3).

Trenutno korišćeni hemioterapeutski agensi imaju neželjena dejstva jer su njihovi targeti prisutni istovremeno i u normalnim i u tumorskim tkivima. Iz tog razloga oni imaju relativno uski terapeutski indeks.

Nakon demonstriranja aktivnosti na životinjskim modelima, konvencionalni hemoterapeutski agensi su dalje evaluirali u cilju definisanja optimalnog rasporeda administracije, kao i definitivne formulacije lekova dizajnirane za navedeni raspored. Testiranje bezbednosti u dve vrste na analognom rasporedu administracije definiše početnu dozu za ispitivanje faze I kod ljudi. Eskalirajuće doze leka se potom ordiniraju tokom sprovođenja humane faze I do registrovanja reverzibilne toksičnosti. Dozno limitirajuća toksičnost (DLT) definiše se kao doza koja donosi veću toksičnost od one koja bi bila prihvatljiva u rutinskoj praksi, omogućavajući definiciju niže maksimalno tolerisane doze (MTD). Pojava toksičnosti, ako je moguće, bi trebalo da bude u korelaciji sa koncentracijom lekova u plazmi (1).

KURABILNOST POJEDINIH KARCINOMA PRIMENOM HEMIOTERAPIJE

A. Uznapredovali karcinomi sa mogućim izlečenjem

- Akutna limfoidna i akutna mijeloidna leukemija
- Hočkinov limfom
- Limfomi
- Tumori porekla germinativnih ćelija
- Embrionalni karcinom
- Teratokarcinom
- Seminom ili disgerminom
- Horiokarcinom
- Gestacioni trofoblastni karcinom
- Wilmsov tumor
- Embrionalni rabdomiosarkom
- Juingov sarkom
- Periferni neuroepiteliom
- Neuroblastom
- Sitnoćelijski karcinom pluća
- Karcinom jajnika

B. Uznapredovali karcinomi sa mogućim izlečenjem primenom hemioterapije i radioterapije

- Skvamozni karcinomi glave i vrata
- Skvamozni karcinomi anusa
- Karcinom dojke
- Karcinom grlića materice
- Nesitnoćelijski karcinom pluća (stadijum III)
- Sitnoćelijski karcinom pluća

C. Karcinomi sa mogućim izlečenjem primenom hemioterapije u adjuvantnom pristupu nakon hirurgije

- Karcinom dojke
- Kolorektalni karcinom
- Osteogeni sarkom
- Sarkom mekih tkiva

D. Karcinomi koje je moguće izlečiti primenom "high-dose" hemioterapije sa stem ćelijskom podrškom

- Limfoidne i mijeloidne rekurentne leukemije
- Hočkinov i Ne-Hočkinov limfom
- Hronična mijeloidna leukemija
- Multipli mijelom

E. Karcinomi koji odgovaraju na palijativni tretman, ali nema mogućnosti izlečenja hemioterapijom

- Karcinom mokraćne bešike
- Hronična mijeloidna leukemija
- Leukemija vlasastih ćelija
- Hronična limfocitna leukemija
- Odredjeni tipovi limfoma
- Multipli mijelom
- Karcinom želuca
- Karcinom grlića materice
- Karcinom endometrijuma
- Sarkom mekih tkiva
- Karcinomi glave i vrata
- Karcinomi nadbubrežne žlezde
- Karcinom dojke
- Kolorektalni karcinom
- Karcinom bubrega

F. Tumori koji su u uznapredovalom stadijumu rezistentni na hemioterapiju

- Karcinom pankreasa
- Karcinomi žučnih puteva
- Karcinom štitne žlezde
- Karcinom stidnice
- Nesitnoćelijski karcinom pluca
- Karcinom prostate
- Melanom
- Hepatocelularni karcinom

Mehanizam rezistencije na citosatike

Rezistencija tumora na primenjeni citostatik može biti primarna (idiopatska) ili stečena.

Idiopatska rezistencija se razvija već na početku lečenja, a stečena rezistencija je posledica indukcije ćelijskih promena nastalih kao odgovor na lečenje, pri čemu ćelije postaju rezistentne na primenjene citostatike. Mnogi specifični mehanizmi rezistencije na citostatike pokazali su na koji način tumorska ćelija "zaobilazi" dobro definisane puteve napada primenjenog citostatskog agensa. Neki od tih mehanizama su: povećano izbacivanje citostatika iz ćelije (delovanje P-glikoproteina kao pumpe), povećani ćelijski mehanizam detoksikacije (velika koncentracija glutationa u ćeliji), mehanizam oporavka, promene u specifičnom mehanizmu transporta i drugi. Pojedini mehanizmi pojave rezistencije dovode do otpornosti na nekoliko citostatika istovremeno. Ta je pojava poznata pod nazivom MDR (multi drug resistence), a posledica je više mehanizama. Najčešće se pripisuje postojanju P-glikoproteina na membrani tumorske ćelije, koji deluju kao energetska pumpa za izbacivanje citostatika iz ćelije. Takođe je dokazana mutacija gena za kontrolu sinteze enzima koji učestvuju u metabolizmu citostatika. Rezistencija tumorskih ćelija nije praćena i povećanom rezistencijom zdravih ćelija na citostatike (4).

HETEROGENOST TUMORSKIH ĆELIJA

Tumorsko tkivo karakteriše genetska i fenotipska heterogenost. U ranoj fazi rasta tumorske ćelije se mogu fenotipski vrlo malo razlikovati od svog primarnog tkiva. Ali kako tumorsko tkivo raste, tumorske ćelije postaju manje diferencirane, odnosno više anaplastične. Genetski materijal tumorske ćelije je znatno manje stabilan u odnosu na zdravu ćeliju, što uzrokuje veći broj mutacija, a kao rezultat nastaju novi klonovi rezistentnih tumorskih ćelija, koji nastaju u toku rasta i citostatskog lečenja.

NAČINI PRIMENE CITOSTATIKA

Postoje više načina primene hemioterapije.

Hemioterapija metastatske bolesti primenjuje se u bolesnika kod kojih lokalna terapija sama nije indikovana i ima isključivo palijativni karakter, odnosno kontroliše simptome, poboljšava kvalitet života, a cilj je i produženje preživljavanja bez progresije bolesti.

Adjuvantna hemioterapija predstavlja oblik sistemskog lečenja nakon prethodnog lokalnog lečenja (najčešće hirurgije). Cilj adjuvantne hemioterapije je da iskoreni mikrometastatska žarišta bolesti.

Neoadjuvantna hemioterapija je termin koji se koristi za početni oblik lečenja bolesnika sa lokalizovanom malignom bolešću. Cilj neoadjuvantne terapije želi se postići sniženje stadijuma bolesti („down staging“), omogućava se primena poštedne hirurgije i eradikacija metastaza.

Konkomitantna hemioterapija se ordinira simultano sa zračenjem, radiosenzitivira tkivo tumora. Primenjuje se kod: karcinoma glave i vrata, karcinoma rektuma i pluća (5).

MEHANIZAM DELOVANJA

Prema mehanizmu delovanja citostatici najčešće remete sintezu i/ili funkciju makromolekula (DNK, RNK, proteini) ili funkciju ćelijskih organela, posebno mitotskog aparata koji omogućuje deobu ćelija. Kao posledica ovih delovanja dolazi do smrti ćelija.

Osnovna podela citostatika prema mehanizmu delovanja i hemijskom sistemu jeste:

- azotni iperit alkilirajući lek (ciklofosfamid, ifosfamid, mekloretamin, melfalan, hlorambucil)
- etilenimini i metilmelamini (tiotepa)
- alkilsulfonati (busulfan)
- derivati nitrozoureje (karmustin, lomustin, semustin, streptozocin)
- triazeni (dakarbazin)
- lekovi s mehanizmom delovanja sličnim alkilirajućim agensima (kompleksi platine - cisplatin, karboplatin, prokarbazin)

HEMIOTERAPEUTICI KOJI SE KORISTE U TERAPIJI KARCINOMA

Direktni DNA – Interaktivni lekovi

DNK replikacija se dešava tokom sinteze odnosno S-faze ćelijskog ciklusa, sa hromozomskom agregacijom repliciranih DNK koje se dešavaju u M fazi mitoze. G1 i “gap faze” prethode S i M, fazama. Ranije su hemioterapijski lekovi bili podeljenji u “fazno-nespecifične” lekove, koji mogu delovati u bilo kojoj fazi ćelijskog ciklusa i “fazno-specifični” lekovi, koji zahtevaju da ćelija bude u određenoj fazi ćelijskog ciklusa u cilju da ostvari najbolji efekat.

Jednom kada se lekovi aktiviraju, ćelije mogu napredovati do “kontrolnih punktova” ili do “checkpoints” unutar ćelijskog ciklusa u kome se može evaluirati lekom uzrokovano oštećenje, nakon čega se može pokrenuti mehanizam popravke ili se dozvoljava pokretanje apoptoze.

Važna funkcija određenih tumor supresor gena kao što je p53 može biti da modulira checkpoint funkciju i formiranje kovalentnih DNK veza.

Alkilirajući agensi kao klasa su fazno - nespecifični lekovi. Oni se razdvajaju, spontano ili posle normalnog metabolizma organa ili tumora, do reaktivnih intermedijera, koji kovalentno modifikuju baze u DNK. Navedeno vodi do ukrštanja DNK lanaca ili pojavljivanja prekida DNK kao rezultat mehanizama popravke (5). Alkilirajući agensi u hemijskoj strukturi imaju jednu ili dve alkilne grupe koje reaguju sa biološki važnim delovima ćelije. Agensi sa dve alkilne grupe su aktivniji.

U grupu bifunkcionalnih alkilirajućih agenasa spadaju:

- azotni iperit alkilirajući lek (ciklofosfamid, ifosfamid, mekloretamin, melfalan, hlorambucil)
- etilenimini i metilmelamini (tiotepa)
- alkilsulfonati (busulfan)
- derivati nitrozoureje (karmustin, lomustin, semustin, streptozocin)
- triazeni (dakarbazin)
- lekovi s mehanizmom delovanja sličnim alkilirajućim agensima (kompleksi platine - cisplatin, karboplatin, prokarbazin)

Najvažniji citotoksični efekti ovih lekova su onemogućena transkripcija i replikacija DNK, ometanje metabolizma proteina i aktivnosti enzima. Stoga je njihovo delovanje slično efektu jonizujućeg zračenja. Otpornost tumorskih ćelija na alkilirajuće agense posledica je povećane popravke DNK, smanjenja ćelijske propustljivosti za lek, kao i povećanja inaktivacije leka.

Ciklofosfamid je neaktivan osim ako se metabolizira u jetri do 4-hidroksi-ciklofosfamida, koji se

razgrađuje u alkilacionu formu, kao i na hloroacetaldehid i akrolein. Drugi izaziva hemijski cistitis, zbog čega forsirana hidracija mora biti održavana tokom upotrebe ciklofosfamida.

Hlorambucil uzrokuje predvidljive neželjene efekte poput mijelosupresije, azospermije, mučnine i pulmonalnih neželjenih efekata.

Nitrozourea se razgrađuje na karbamilatne forme, koji ne samo da dovode do specifičnog obrasca direktne toksičnosti DNK - baznog para, već takođe mogu kovalentno modifikovati protein.

Prokarbazin se metaboliše u jetri i eventualno u tumorskim ćelijama što dovodi do formiranja raznovrsnih slobodnih radikala i alkiliranih produkata.

Tiotepa može se koristiti u intratekalnom tretmanu neoplastičnog meningitisa.

Dakarbazin (DTIC) se aktivira u jetri.

Cisplatin je otkriven slučajnom opservacijom bakterija prisutnih u solucijama za elektrolizu gde se one ne mogu podeliti. Samo cis diaminska konfiguracija je aktivna kao antitumorski lek (6).

Antitumorski antibiotici i topoisomeraze lekovii

Ovi lekovi su inhibitori ćelijskog rasta. Antitumorski antibiotici su substance koje su produkovane od strane bakterije, koje u prirodi izgleda da pružaju hemijsku odbranu protiv drugih štetnih mikroorganizama. Dokorubicin se ubraja u antracikline, može se ugraditi u DNK, ugrađuje se između parova baza dvostrukih lanaca DNK, što otežava njenu sintezu, oštećenjem putem slobodnih radikala i inhibiranjem topoizomeraze II.

U antracikline spadaju doksorubicin, epirubicin i daunorubicin i izolovani su iz bakterije roda Streptomices.

U antitumorske antibiotike spadaju aktinomicin, bleomicin, mitomicin, plikamicin.

Podofilotoksini su polusintetski lekovi izolovani iz biljke *Podophyllum peltatum*. U ovu grupu lekova spadaju etopozid i tenipozid. Oštećuju DNK i uzrokuju njeno uzdužno cepanje i direktno se vezuje za topoizomerazu II i DNK u reverzibilnom tercijarnom kompleksu.

Bleomicin se odnosi na mešavinu glikopeptida koji imaju jedinstvenu osobinu formiranja kompleksa sa Fe^{2+} dok se takođe vezuju za DNK.

Mitomicin C podleže smanjenju njegove funkcije kinona u generisanju bifunkcionalnih DNK alkilirajućih lekova.

Mitoksantron je sintetičko jedinjenje koje je bilo dizajnirano za ponavljanje funkcija doksorubicina, ali sa manje izraženom kardiotoksičnošću (6).

Indirektni efektori DNK funkcije

Antimetaboliti

Antimetaboliti su sintetski lekovi koji zbog svoje hemijske sličnosti sa fiziološkim materijama blokiraju stvaranje DNK i na taj način sprečavaju rast tumorskih ćelija i uzrokuju njihovo ireverzibilno oštećenje. Tumorske ćelije su osetljivije na delovanje ovih lekova zbog dokazanih metaboličkih razlika između normalnih i malignih ćelija. Široka definicija antimetabolita podrazumeva komponente sa strukturnom sličnošću prekursorima purina ili pirimidina ili komponente koje interreaguju sa purinskom ili pirimidinskom sintezom.

Antimetaboliti su sledeći:

- analozi folne kiseline (metotreksat, pemetreksed je novi folat-direktni antimetabolit)
- analozi pirimidina (5-fluorouracil, 5-fluorodeoksiuridin, citarabin)
- analozi purina (merkaptopurin, tiogvanin, pentostatin, kladribin)

Svi ovi lekovi deluju specifično u fazi S ćelijskog ciklusa

Primjenjuju se u lečenju akutne limfoblastične, mijeloidne i limfatične leukemije, ne-Hočkinovog limfoma, karcinoma dojke, testisa ili bronha.

Metotreksat je najšire upotrebljavani antifolat čije se delovanje zasniva na blokadi dihidrofolat-reduktaze, što rezultira inhibicijom redukcije dihidrofolne u tetrahidrofolnu kiselinu, koja je neophodna za sintezu timidilata, purinskog nukletida. Izlučuje se uglavnom preko bubrega. Najizraženije neželjeno dejstvo je izazivanje mijelosupresije i mukozitisa, a pri velikim dozama i nefrotoksičnost.

5 - fluorouracil (5-FU) je najčešće korišćen fluoropirimidin, koji je zapravo prelek, gde tek nakon intracelularne konverzije u aktivne metabolite ostvaruje svoje citotoksično delovanje. 5-fluoro-deoksiuridin – monofosfat inhibira timidilat sintetazu (TS), čijom se inhibicijom onemogućava nastanak deoksitimidin - trifosfata, jednog od četiri potrebnih prethodnika DNK. 5 FU citotoksično delovanje ostvaruje preko fluorouridin-trifosfata (FUTP), koji se ugrađuje u RNK i onemogućava njenu funkciju. Dodatkom leukovorina 5 - fluorouracilu povećava se trajanje i intenzitet inhibicije TS-a, a time i citotoksično delovanje. 5 FU i njegovi metaboliti uglavnom se izlučuju preko žuči. Najizraženija je gastrointestinalna toksičnost (mukozitis, ali i oštećenja cele sluzokože digestivnog trakta) i mijelosupresija (7).

Inhibitori mitotskog vretena

Mikrotubuli su ćelijske strukture koje formiraju mitotsko vreteno i u interfazi ćelije su odgovorne za dalje sekretorne procese.

Vinkristin pripada grupi vinka - alkaloida, zajedno sa vinblastinom i vinorelbinom. Citotoksično delovanje se ostvaruje vezivanjem za tubulin, proteinom koji je osnovna komponenta ćelijskih mikrotubula koji čine deobno vreteno. Kao posledica vezivanja sa tubulinom dolazi do otapanja mikrotubula i deobnog vretena i smrti ćelije u metafazi. Vinkristin se izlučuje prevashodno preko hepatobilijarnog trakta. Najčešće neželjeno dejstvo je periferna neuropatija.

Taksani uključuju paclitaxel i docetaksel.

Navedeni lekovi se razlikuju od vinka alkaloida, jer taksani stabilizuju mikrotubule sprečavajući depolimerizaciju. Stabilizovani mikrotubuli poremećeno funkcionišu i nisu u mogućnosti da prolaze kroz normalne dinamičke promene mikrotubularnih struktura i funkcija neophodnih za kompletiranje ćelijskog ciklusa. Rezultat su nemogućnost stvaranja normalnog deobnog vretena i smrt ćelije u metafazi (5).

Procena efekata hemioterapije

Rezultate lečenja kod bolesnika s metastazama procenjujemo na sledeći način:

Kompletna remisija bolesti podrazumeva nestanak svih ranije zabeleženih znakova bolesti, a potom važan je „relapse free interval“, odnosno dužina trajanja remisije. Parcijalna remisija je definisana kao redukcija tumorskog opterećenja za 30% i više. Stabilna bolest označava uspeh lečenja koji ne zadovoljava kriterijume progresije, a ni kriterijume parcijalne remisije. Progresija bolesti predstavlja potpuni neuspeh u lečenju.

U izboru citostatika važno je nekoliko faktora: vrsta zloćudnog tumora, lokalizacija, proširenost, uticaj na normalne telesne funkcije i opšte stanje bolesnika. Koliko često i koliko dugo će se kod pojedinog bolesnika primenjivati hemoterapija zavisi od vrste raka, ciljeva lečenja, citostatika koji se primenjuju, odgovora na primenjenu terapiju i propratnih pojava. Nijedno lečenje ne može započeti bez pristanka bolesnika. Pre početka hemoterapije, proverava se telesna težina i visina da bi se izračunala precizna doza leka. Hemioterapija se često daje u tzv. ciklusima, koji uključuju periode lečenja iza kojih slede pauze od nekoliko nedelja, da se organizam oporavi od propratnih pojava. Dva ili više ciklusa hemoterapije čine hemoterapijski protokol. Za vreme protokola obavljaju se kontrolne analize (krvni testovi, rendgen, ultrazvuk, kompjuterizovana tomografija) da bi se pratilo dejstvo lekova na tumor. Rezultati pomenutih analiza ponekad zahtevaju promenu terapijskog plana. Najčešći razlog je što hemoterapija nije dovela do zadovoljavajućeg smanjenja tumora, a ređe su to propratna oštećenja u organizmu. Citostatici se mogu ordinirati kao monohemoterapija (ordiniranje samo jednog citostatika u lečenju raka) i kao polihemoterapija (ordiniranje više citostatika zajedno) (8, 9).

Načini ordiniranja citostatika

- Venskim putem: najčešći način aplikacije citostatika, dužina primene varira od intravenskog bolusa do kontinuiranih višednevnih infuzija;
- Peroralno: bolesnicima najprihvatljiviji način uzimanja leka, a broj citostatika koji se ovako uzimaju sve je veći;
- Intraperitonealno (u trbušnu duplju): npr. cisplatin u lečenju karcinoma jajnika;
- Intraarterijski: primer je upotreba 5 - FU u lečenju primarnog karcinoma jetre ili pojedinačnih metastaza u jetri;
- Intraperikardijalno: kod postojanja malignog perikardijalnog izliva može se koristiti doksorubicin;
- Intrapleuralno: primer je intrapleuralna primena bleomicina kod mezotelioma;
- Intravezikularno (unutar bešike): primer je upotreba doksorubicina u lečenju karcinoma bešike
- Intratekalno (u spinalnu tečnost injekcijom između pršljenova u donjem delu leđa): tako se može ordinirati metotreksat u lečenju leukemije koja se proširila na moždane ovojnice.

Neželjena dejstva hemioterapije

Neželjene posledice hemoterapije nastupaju zbog neselektivnog delovanja citostatika koji, osim dejstva na tumorske ćelije, deluju i na normalne ćelije, posebno one koje se brzo dele. Zbog toga su neželjene posledice najčešće najizraženije na koštanoj srži, sluznici gastrointestinalog trakta i folikulima dlaka. Neželjene posledice možemo sprečiti ili ublažiti ordiniranjem adekvatne premedikacije, a ako se pojave, prepoznavanjem u ranoj fazi kada omogućavamo bržu, a time i uspešniju intervenciju. Zato je važna dobra informisanost pacijenta (10, 11, 12).

Supresija koštane srži (mijelosupresija)

Gotovo sva hemioterapeutska sredstva neizbežno deluju na funkciju koštane srži. Titracija navedenog efekta određuje MTD leka na datom nivou. Normalna kinetika (“turnover” krvnih ćelija) utiče na sekvencu i osetljivost svakog od formiranih ele-

menata. Polimorfonuklearni leukociti imaju poluvreme raspada (PMNs; t1/2 = 6-8 h), trombociti (t1/2 = 5-7 dana) i eritrociti (RBC, t1/2 = 120 dana) respektivno imaju najmanju, manju i najmanju osetljivost na uobičajeno administrirane citotoksične lekove. Maksimalna neutropenija se javlja 6-14 dana nakon konvencionalnih doza antraciklina, antifolata i antimetabolita. Alkilirajući lekovi se razlikuju jedni od drugih u vremenu pojave citopenije. Nitrozourea, DTIC i prokarbazini mogu dovesti do nastanka odložene toksičnosti kostne srži, koja se prvi put pojavljuje 6 nedelja nakon doziranja (11).

Komplikacije mielosupresije rezultat su predvidljivih posledica funkcije nestalih ćelija. Febrilna neutropenija se odnosi na kliničku prezentaciju povišene temperature (jedna temperatura 38,5 ° C ili tri očitavanja 38 ° C, ali 38.5 ° C tokom 24 h) u neutropeničnog pacijenta koji je na hemioterapiji.

Tretman febrilne neutropenije konvencionalno podrazumeva primenu empirijskog tremana antibioticima tokom trajanja neutropenije. Određuje se izbor antibiotika na osnovu očekivanog udruživanja infekcija sa primarnom neoplazmom. Neophodan je pažljiv fizički pregled (sa pregledom kateterskih mesta, zuba, sluzokoža). Potrebno je uraditi RTG grudnog koša i analizu kulture krvi, urina i sputuma (ako ih ima) da bi potvrdili lokaciju infekcije. U odsustvu nalaženja porekla infekcije, primenjuje se šiiroko delujući laktam sa anti - Pseudomonas aktivnošću, kao što je ceftazidim, koji se započinje empirijski. Dodavanje vankomicina se koristi za pokrivanje potencijalnih kožnih mesta porekla ili metronidazol ili imipenem za abdominalne ili druge lokacije koje favorizuju anaerobne mikroorganizme. Ukoliko postoji nalaz na plućima razmatra se poseban skup potencijalnih patogena, uključujući Legionellu, Pneumocistis i gljivične agense koji mogu dodatno zahtevati dijagnostičke procedure kao što je bronhoskopija sa bronhoalveolarnom lavažom. Febrilno neutropenični pacijenti mogu biti podeljeni u dve prognostičke grupe: primarna profilaksa (tj. ubrzo nakon završetka hemoterapije u cilju smanjenja nadira) i primena faktora stimulacije granulocitne kolonije (G-CSF), ukoliko su pacijenti primali citotoksične režime koji su povezani sa 20% incidencom febrilne neutropenije. Posebne okolnosti kao što je dokumentovana istorija febrilne neutropenije sa režimom određenog pacijenta ili kategorije pacijenata sa povećanim rizikom, kao što su pacijenti preko 65 godina starosti sa agresivnim limfomom tretiranim kurativnim režimima hemioterapije, opsežno kompromitovanje kostne srži od prethodnog zračenja ili hemoterapije, postojanje aktivne, otvorene rane ili duboko usađene infekcije mogu podržati primarni tretman sa G-CSF ili faktora stimulacije granulocitne i makrofagne kolonije (GM-CSF). Sekundarna profilaksa se odnosi na administraciju G-CSF kod pacijenata koji su već imali neutropeniju, kao komplikaciju iz prethodnog ciklusa hemioterapije, dozna redukcija ili smanjenje ili odlaganje može biti adekvatna alternativa. G-CSF ili GM-CSF je konvencionalno započet 24-72 h nakon završetka hemoterapije i nastavlja se dok se ne postigne broj PMN od 10.000 / mL, osim ako nije u pitanju "Depo" priprema G-CSF kao što je peg-filgrastim, gde se jedna doza primenjuje najmanje 14 dana pre sledeće planirane primene hemoterapije. Izrazita trombocitopenija retko komplikuje tretman pacijenata sa solidnim tumorima koji primaju citotoksičnu hemoterapiju (sa mogućim izuzetkom određenih karboplatinskih režima), ali su česti kod pacijenata sa određenim hematološkim neoplazmama u kojima je srž infiltrisana tumorom. Ozbiljno krvarenje vezano za trombocitopeniju javlja se sa povećanom učestalošću broja trombocita < 20.000 / mL i često je prisutno ukoliko je trombocita < 5000/mL (10, 11).

Mučnina i povraćanje

Mučnina i povraćanje su najčešće neželjene posledice hemoterapije. Pojavljuju se zbog stimulacije receptora za povraćanje u središnjem nervnom sistemu i gastrointestinalnom sistemu. Tegobe su obično kratkotrajne, blagog do umerenog intenziteta, dobro odgovaraju na simptomatsku terapiju. Ređe mogu dovesti do dehidracije, elektrolitnog disbalansa, pa i za život opasnih stanja. Pre aplikacije većine citostatika ordinira se premedikacija antiemeticima (sredstvima protiv mučnine i povraćanja).

Najčešći neželjeni efekat primene hemioterapije je mučnina, sa ili bez povraćanja. Mučnina može biti akutna (u roku od 24 h od hemoterapije), odložena (posle 24 h), ili anticipatorna pre primene hemoterapije. Antineoplastični agensi variraju u zavisnosti od stepena emetogenog potencijala.

Visoko emetogeni lekovi (> 90%) uključuju mehloretamin, streptozotocin, DTIC, ciklofosfamid na > 1500 mg / m2 i cisplatin. Umereno emetogeni lekovi (rizik od 30-90%) uključuje karboplatin, citozin arabinozid (> 1 mg/m2), ifosfamid, konvencionalni dozni ciklofosfamid i antraciklini. Nisko rizični agensi (10-30%) uključuju fluorouracil, taksane, etopozid i bortezomib.

Emetogeni sa malim rizikom (<10%) koji se daje tretmanom sa antitelima, bleomicinom, busulfanom, fludarabinom i vinka alkaloidima. Emeza je refleks izazvan stimulacijom centra za povraćanje u meduli.

Različiti "sindromi" emeze zahtevaju poseban pristup. Osim toga, uslovni refleks može doprineti pojavi anticipatorne mučnine koja se javlja posle po-

navljanja vise ciklusa hemoterapije. Shodno tome, antiemetski agensi se razlikuju u njihovom položaju i vremenu delovanja. Kombinovani lekovi iz različitih klasa ili sekvencijalna upotreba različitih klasa lekova su kamen temeljac uspešne terapije mučnine izazvane hemoterapijom, primenom antagonistima serotonina (5HT3) i neurokinina (NK1).

Receptori antagonisti su korisni u "visokom riziku" kod visoko emetogenih režima. Kombinacija deluje na periferne lokacije gastrointestinalni trakt, a istovremeno i na CNS regije u cilju kontrole nauzeje i povraćanja (10, 13).

Stomatitis

Stomatitis ili upala sluzokože usne duplje se pojavljuje 5-7 dana nakon primene leka. Važno je naglasiti da promene često zahvataju celu sluzokožu digestivnog trakta, a ne samo usnu duplju. Osim zbog neugodnosti koju stvara bolesniku (bol, otežano ili onemogućeno gutanje), stomatitis je ozbiljna neželjena posledica zbog činjenice da može olakšati razvoj infekcije pa i sepse, posebno kod bolesnika s neutropenijom. Topikalne terapije, uključujući anestetike i preparate za formiranje barijera, mogu pružiti simptomatsko olakšanje u blagim slučajevima. Palifermin ili faktor rasta keratinocita, član fibroblasta - faktora rasta, efikasan je u prevenciji ozbiljnih mukozitisa u okruženju sa visokom dozom hemioterapije sa transplantacijom matičnih ćelija za hematološke malignitete (5).

Dijareja

Dijareja može biti uzrokovan direktnim delovanjem citostatika na sluzokožu i motilitet digestivnog trakta, ali i posredno, uzrokujući neutropeniju, čime povećava mogućnost nastanka proliva zbog infekcije.

Režimi koji uključuju infuzije fluorouracila i / ili irinotekana može izazvati ozbiljnu dijareju. Slično kao i kod sindroma povraćanja, dijareje izazvane hemioterapijom se mogu pojaviti neposredno ili može doći do kašnjenja i do 48-72 h posle primene leka.

Indikovana je intravenska hidratacija uz primenu elektrolita. Ako je potrebno, zajedno sa navedenim tretmanima antimotilnosti kao što su "High - dose" loperamid, započet sa 4 mg nakon prve pojave dijareje, sa 2 mg ponovljeno svakih 2 sata. Takože se preporučuje oktreotid (100-150 mg), somatostatinski analog ili preparati na bazi opijata, koji se mogu uzeti u obzir kod pacijenata koji ne reaguju na loperamid.

Alergijske reakcije

Citostatici mogu uzrokovati alergijske reakcije, obično tipa I, koje se najčešće pojave unutar jednog sata od početka ordinacije hemoterapije, ali se ponekad mogu dogoditi i 24 sata nakon završetka terapije. Najčešće je reč o blažim oblicima preosetljivosti koji se maifestuju samo kožnim promenama (crvenilo, urtikarija), blagom hipotenzijom, ali mogu biti i ozbiljnije i uzrokovati bronhospazam, kardiovaskularni kolaps i anafilaktički šok. Radi smanjenja incidencije i zbog ozbiljnosti alergijskih reakcija pre ordiniranja hemoterapije koja ih može uzrokovati ordinira se premedikacija. Tokom primanja hemoterapije koja može izazvati alergijsku reakciju bolesnik mora biti pod stalnim nadzorom medicinske sestre i lekara onkologa.

Opadanje kose

Sa psihološkog aspekta jedna je od najtežih neželjenih posledica hemioterapije. Iz tih razloga neophodno je pre ordiniranja hemioterapije koja može uzrokovati alopeciju bolesnike pripremiti i informisati o tom neželjenom dejstvu. Gubitak kose obično se pojavi 2-3 nedelje nakon početka lečenja i najčešće je privremen. Kosa počinje da raste obično 1-2 meseca nakon završetka hemoterapije. Citostatici koji najčešće uzrokuju alopeciju jesu: doksorubicin, paklitaksel, docetaksel, ciklofosfamid, ifosfamid, vinkristin, a nešto ređe bleomicin, etopozid, vinblastin, metotreksat.

Flebitis (upala vena)

Može nastati pri intravenskoj primeni citostatika kao posledica hemijskog oštećenja venskog zida. Rizik nastanka flebitisa može se smanjiti polaganom aplikacijom citostatika, aplikovanjem u vene većeg promera, posebno upotrebom centralnih venskih katetera. Mogu ga uzrokovati brojni citostatici, najčešće doksorubicin, vinkristin, vinblastin (12).

Ekstravazacija

Ekstravazacija predstavlja izlazak citostatika iz krvnog suda u okolno tkivo, što može dovesti do oštećenja mišića, nerava, tetiva, ponekad i do nekroze. Stepen oštećenja zavisi o vrsti i količini citostatika, trajanju, izloženosti i mestu primene.

Kardiološka toksičnost

Kardiološka toksičnost je najčešće uzrokovana velikom primljenom dozom antraciklina (doksorubicin, ređe epirubicin). Ozbiljnost srčanih poremećaja varira od prolaznih promena na elektrokardiogramu (EKG) kao što su poremećaji ritma do kardiomiopatije sa kongestivnim zastojem srca, naročito kad se kumulativna doza doksorubicina približi vrednosti 450-550 mg/m2, odnosno epirubicina 1.000 mg/m2. Mogućnost toksičnosti povećava se u bolesnika koji su prethodno zračili grudni koš ili

konkomitantno (zajedno) primaju ciklofosfamid. Tokom ordiniranja potencijalno kardiotoksične hemoterapije, posebno kod srčanih bolesnika, potrebno je kontrolisati funkciju srca.

Plućna toksičnost

Oštećenje pluća uzrokovano citostaticima može se manifestovati kliničkom slikom akutnog hipersenzitivnog zapaljenja pluća, nekardijalnog plućnog edema ili plućne fibroze (primena bleomicina).

Bubrežna toksičnost

Bubrežna toksičnost se najčešće pojavljuje pri primeni cisplatine, ređe metrotreksata, derivata nitrozoureje. Oštećenja bubrežne funkcije mogu biti različitog stepena, od asimptomatskog, povećanja vrednosti kreatinina, akutne bubrežne insuficijencije sa anurijom sve do ireverzibilnih oštećenja koja zahtevaju dijalizu. Ciklofosfamid i ifosfamid dovode do hemoragijskog cistitisa.

Neurološka toksičnost

Neurološka toksičnost najčešće nastaje pri upotrebi vinkristina, vinblastina i cisplatine. Oni uzrokuju perifernu neuropatiju koja je okarakterisana gubitkom dubinskih tetivnih refleksa, parestezijama, motoričkom slabošću, ređe bolovima u području vilice. Budući da je neurološka toksičnost kumulativna, pre svake hemoterapije treba obaviti neurološki pregled. Za razliku od vinkristina, nauropatija uzrokovana cisplatinom obično je reverzibilna. Paklitaksel i oksaliplatin često izazivaju senzornu neuropatiju. Ifosfamid može uzrokovati encefalopatiju koja je obično reverzibilna ali može dovesti do slabijeg pamćenja ili vrtoglavice kao trajne neurološke nuspojave. Prokarbazin i asparaginaza mogu uzrokovati simptome povezane sa oštećenjima centralnog nervnog sistema, uključujući halucinacije i depresiju (12).

Oštećenje funkcije polnih zlezda

Oštećenja se mogu javati nedeljama i godinama nakon primene citostatika. Mogu ih uzrokovati mnogi citostatici, najčešće alkilirajući agensi, vinblastin i prokarbazin. Stepen oštećenja zavisi od vrste citostatika, primljene doze, kao i od starosti pacijenta. Stariji od 40 godina pokazuju veću sklonost ireverzibilnim (nepovratnim) oštećenjima. Kod muškaraca može doći do atrofije testisa, oligospermije (pojava kod koje je broj spermatocita u ejakulatu manji od 20 x10 6 u mililitru) ili azospermije (odsutnost spermatozoida u semenoj tečnosti ili greška u njihovu stvaranju) kao i neplodnosti. Vrednosti testosterona ostaju normalne. Oporavak spermatogeneze (diferencijacija i sazrevanje spermatozoida u zavijenim kanalićima testisa) može se očekivati jednu do četiri godine nakon završetka lečenja. Kod žena slabljenje funkcije ovarijuma dovodi do sniženog nivoa estrogena, oštećenjem folikula i amenoreje (izostanak menstrualnog krvarenja). Kod nekih pacijentkinja, najčešće mlađih, menstrualni ciklus se normalizuje unutar 6 meseci od završetka lečenja.

Prestanak ovulacije i azoospermija pouzdano rezultira kao posledica primene alkilirajućeg agensa i inhibitora topoizomeraze. Muškarci lečeni od Hočkinovog limfoma, terapijom koja sadrži mehloretamin i prokarbazin su trajno sterilni, dok se plodnost obično vraća posle terapije koja uključuje cisplatin, vinblastin, ili etopozid i bleomicin za rak testisa. Žene doživljavaju amenoreju nakon anovulacije koja nastaje kao posledica terapije alkilirajućim agensima. One će verovatno oporaviti menstruacije ako se tretman završi pre tridesete godine, ali manje verovatno da će se oporaviti nakon tridesetpete godine.

Indukcija sekundarnih tumora

Zbog relativno nespecifičnog delovanja, citostatici imaju karcinogeni i teratogeni efekat. Rizik nastanka sekundarnog tumora zavisi od vrste i doza citostatika, od predisponirajućih faktora kod bolesnika (starost, imunosupresije, genetske sklonosti ka razvoju karcinoma). Karcinogenost citostatika je različita, najizraženija je kod alkilirajućih agenasa, zatim antitumorskih antibiotika, prokarbazina i vepezida. Među sekundarnim malignomima najčešće se pojavljuje akutna nelimfatična leukemija. Uz primenu citostatika veže se i pojava nekih solidnih tumora, npr. karcinoma bešike nakon terapije ciklofosfamidom, sarkoma kosti nakon primene alkilirajućih lekova.

Hormoni i antagonisti

Hormonska terapija je zapravo najstarija sistemska terapija. Koristi se kod tumora koji pokazuju tzv. hormonsku zavisnost. Danas se koristi kao samostalna terapija ili u kombinaciji s drugim oblicima lečenja (hirurška, hemioterapija, radioterapija) tumora dojke, prostate i endometrijuma, limfoma i leukemija (kortikosteroidna terapija).

Hormoni su hemijske materije koje proizvode žlezde sa unutrašnjim lučenjem. Unutrašnje lučenje znači da se hormoni luče direktno u krv, a krv ih raznosi do tkiva ili organa u kojima kontrolišu određene hemijske procese. Određeni hormoni, posebno polni hormoni (estrogen, progesteron kod žena i testosteron kod muškaraca) uzrokuju rast nekih vrsta tumora. To znači da su neki maligni tumori podložni regulatornom uticaju hormona kao što su to i normalna tkiva, a zovemo ih hormon zavisni tumori.

Receptori za estrogene, androgene i gestagene nađeni su tako u brojnim tumorima, npr. dojke, prostate, endometrijuma, jajnika, bubrega, debelog creva, melanoma i sarkoma, dok su receptori za glukokortikoide prisutni u ćelijama npr. malignih limfoma i limfatične leukemije.

Cilj terapije je sprečiti indukovanje rasta tumora hormonima, a to se postiže na nekoliko načina:

- kompetitivna hormonoterapija
- ablativna hormonoterapija
- inhibitorna hormonoterapija
- aditivna hormonoterapija

HORMONSKA TERAPIJA RAKA DOJKE

Estrogeni mogu povećati rast tumorskih ćelija u nekih vrsta tumora dojke. U tom slučaju se primenjuje hormonska terapija. Hormonska terapija podrazumeva primenu lekova ili hirurški zahvat kojima se onemogućava dospevanje estrogena u ćelije tumora dojke. Hormonska terapija je delotvorna samo u slučaju tumora dojke koji sadrži receptore za koje se vezuju estrogen i/ili progesteron. Hormonska terapija raka dojke je efikasna kod žena svih godina.

Postoje četiri vrste hormonske terapije.

Selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM)

SERM-ovi blokiraju uticaj estrogena koji se stvara u organizmu jer se vezuju za receptore za estrogen na ćelijama raka dojke. Zbog toga je onemogućeno vezivanje estrogena na tumorske ćelije i "prenos signala" za njihov rast.

Najčešće korišćen lek je tamoksifen. Osim delovanja na karcinom dojke, pozitivni uticaj lečenja tamoksifenom je i kod smanjenja nivoa ukupnog holesterola i očuvanje primerene gustine kostiju kod žena u menopauzi. Najvažnije neželjene posledice su valunzi, povećanje incidence karcinoma endometrijuma (2-4 puta), povećanje verovatnoće tromboembolijskih incidenata, poremećaji vida, izazivanje edema i bolovi u kostima. Zbog povećanog rizika za nastanak karcinoma endometrijuma, sve bolesnice na terapiji tamoksifenom treba da idu na redovne ginekološke preglede. Koriste se kod žena pre ili nakon menopauze koje imaju tumor dojke s pozitivnim hormonskim receptorima (13, 14).

Inhibitori aromataze (AI)

Ovi lekovi smanjuju nivo estrogena koji se u telu stvara nakon menopauze.

Razlikujemo dve vrste ovih lekova:

Nesteroidni inhibitori aromataze – reakcija inhibitora aromataze je reverzibilna, nekovalentna te ih androgeni mogu istisnuti sa mesta vezivanja. Najvažniji predstavnici su anastrozol i letrozol. Oba se leka dobro podnose, neželjene posledice se retko javljaju i obično su blagog intenziteta. Nemaju androgeni efekat. Najvažnije neželjene posledice terapije ovim lekovima su: mučnina, malaksalost, napadi vrućine, bolovi u kostima, mišićima, periferni edemi, porast telesne mase, glavobolja i osteoporoza.

Steroidni inhibitori aromataze – za aktivno mesto na enzimu aromatazi vežu se kovalentnom vezom i uzrokuju njegovu ireverzibilnu inaktivaciju. Najvažniji je predstavnik eksemestan. Takođe se dobro podnosi, neželjene posledice su temperature, mučnina, malaksalost, pojačano znojenje, periferni edemi, porast telesne temperature i glavobolja. Retko se javljaju androgeni efekti kao što su: pojačana dlakavost i akne. Dovode do sniženja nivoa ukupnog holesterola, HDL holesterola i triglicerida. Uticaj eksemestana na resorpciju kostiju još nije definisan. Koriste se samo u žena koje su u menopauzi i imaju uznapredovali ili metastatski rak dojke s pozitivnim hormonskim receptorima.

Regulatori uništavanja receptora estrogena (ERD) - to su lekovi koji blokiraju i uništavaju estrogenske receptore na ćelijama raka dojke (fulvestrant).

Gestageni - Danas se uglavnom koriste gestageni. Njegova delovanja su: smanjeno oslobađanje luteinizirajućeg (LH) i folikulostimulišućeg (FSH) hormona, što dovodi do smanjenja sinteze estrogena; uzrokuju konverziju estradiola u manje aktivni estriol; posredno smanjujući količinu estrogena, inhibiraju hipofiznu sekreciju adenokortikotropnog hormona (ACTH).

Neželjene posledice ove terapije jesu: povećan apetit i porast telesne mase, edemi, povećanje incidence tromboembolijskih incidenata, kao i supresija produkcije steroida u nadbubrežnoj žlezdi. Koriste se kod žena koje imaju tumore sa pozitivnim hormonskim receptorima, imaju tumor koji se proširio izvan područja dojke, koje su u menopauzi ili su primale neku drugu hormonsku terapiju koja je prestala da deluje (14).

Uklanjanje ili zaustavljanje funkcije jajnika

Predstavlja efikasan način snižavanja nivoa estrogena kod žena pre menopauze. Može se sprovesti u lečenju žena koje imaju tumor dojke pozitivan na hormonske receptore. Snižavanje nivoa estrogena se postiže na tri načina: uklanjanjem jajnika, zračenjem jajnika (time se zaustavlja njihova sposobnost proizvodnje estrogena) i uzimanjem lekova koji preko centralnog nervnog sistema prenose signal za prestanak proizvodnje estrogena u jajnicima. Najvažniji predstavnici hormona koji oslobadja lu-

teinizirajući hormon (LHRH) agoniste su: goserelin i leuprolid. LHRH agoniste apliciraju se subkutano u mesečnim ili tromesečnim intervalima. Odlično se podnose. Najvažnija neželjena dejstva su: napadi vrućine, glavobolja, smanjenje libida i malaksalost.

Zaustavljanje funkcije jajnika može imati ista neželjena dejstva kao i menopauza. Neka od tih neželjenih dejstava su: valunzi, suvoća vagine i porozne kosti (5, 8).

Hormonska terapija karcinoma prostate

Hormonska terapija je najefikasniji oblik lečenja uznapredovalog karcinoma prostate. Androgeni su važni za rast i funkciju normalne prostate. Pored toga androgeni su važan factor kontrole rasta karcinoma prostate, jer čak oko 80% karcinoma prostate sadrži receptore za androgene u svojim ćelijama. Zbog toga se hormonska terapija karcinoma prostate zasniva na sniženju nivoa androgena u cirkulaciji, odnosno na blokadi njihovog biološkog delovanja. Kompletna ili parcijalna regresija postiže kod 60% bolesnika. Prosečno trajanje odgovora na hormonsku terapiju je 12-18 meseci. Nakon neuspeha prve linije hormonske terapije, druga linija ima male izglede za uspeh.

Najvažniji oblici hormonske terapije karcinoma prostate su:

Bilateralna orhiektomija

Bilateralna orhiektomija predstavlja obostrano hirurško odstranjenje testisa. Budući da se 95% testosterona proizvodi u testisu, bilateralna orhiektomija dovodi do izrazitog pada nivoa testosterona. Na žalost, mnogo se manji uticaj vidi na najvažnijem pokazatelju androgenog efekta, intraprostatičnom dihidrotestosteronu (DHT).

Odgovor tumora na kastraciju veoma je brz, često unutar 24 sata, što se ogleda znatnim sniženjem intenziteta bolova u slučaju koštanih metastaza, smanjenjem dizuričnih tegoba zbog smanjenja veličine tumora i sl.

Najvažnije neželjene posledice ovog zahvata jesu impotencija, gubitak libida i napadi crvenila.

Antiandrogeni

Glavni mehanizam kojim antiandrogeni ostvaruju antitumorsko dejstvo predstavlja kompeticija sa testosteronom i dihidrotestosteronom za vezivanje za androgene receptore u ćelijama karcinoma prostate.

Razlikujemo dve grupe ovih lekova su steroidni i nesteroidni lekovi. Steroidni antiandrogeni, ciproteron - acetat, osim na blokiranju androgenih receptora, svoje dejstvo zasniva i na progesteronskom učinku time što preko negativne povratne reakcije izaziva sniženje nivoa testosterona i adrenalnih steroida. Neželjene posledice su: oštećenje jetre, povećanje incidence tromboembolije, smanjenje libida i potencije, ginekomastija (povećanje muških grudi), umor, mučnina, proliv i slabija tolerancija ugljenohidrata.

Nesteroidni antiandrogeni su flutamid i bikalutamid. Flutamid se kompetitivno veže za androgene receptore. Osim toga, on inhibira učinak androgena preko negativne povratne sprege na hipofizu, što rezultira porastom nivoa LH, a time i porastom nivoa testosterona. Zbog toga flutamid ne uzrokuje gubitak potencije i kardiovaskularne komplikacije. Neželjene posledice terapije flutamidom su: mučnina, dijareja, povraćanje, ginekomastija, ređe oštećenje jetre (5).

LHRH agonisti

Sintetička jedinjenja koji su biohemijskom strukturom veoma slični prirodnom LHRH. Njegovim delovanjem dolazi do prolaznog porasta nivoa gonadotropina u krvi, posebno LH, a time i do porasta nivoa testosterona (*flare fenomen*), nakon čega sledi gotovo potpuni prestanak lučenja LH, što uzrokuje sniženje nivoa testosterona na kastracijski nivo, obično unutar 2-3 nedelje. Za razliku od hirurške, navedena hemijska kastracija potencijalno je reverzibilna, što je posebno važno kada bolesnik ne odgovara na terapiju. Na početku lečenja, zbog prolaznog povišenog nivoa testosterona, mogu nastati pojačani bolovi u kostima i pogoršanje dizuričnih tegoba. Zbog toga se prve tri nedelje terapije uvode antiandrogeni. Nakon tog perioda neželjena dejstva terapije nastaju zbog sniženih nivoa testosteronai i to su napadi valunga, impotencija i gubitak libida.

Potpuna androgenska blokada

Za postizanje optimalnog terapijskog delovanja potrebno je od početka blokirati delovanje svih androgena (iz testisa i iz nadbubrežnih žlezda). Budući da je ovaj terapijski pristup pokazao prednost u odnosu na primenu samo jednog oblika hormonskog lečenja, danas je uobičajena istovremena primena dva oblika hormonskog lečenja koji imaju različit mehanizam delovanja, a u svrhu postizanja potpune androgenske blokade: obostrana orhidektomija + antiandrogen ili kombinacija terapije LHRH-agonista i antiandrogena (5).

Hormonska terapija karcinoma materice

Gestageni, kao hormonska terapija karcinoma maternice, primjenjuju se u lečenju bolesnica s uznapredovalim karcinomom materice. Obično se upotrebljava medroksiprogesteron i megastrol – acetat.

Bolesnice koje odgovore na hormonsku terapiju imaju znatno bolje preživljavanje. Odgovor na hor-

monsku terapiju povezan je sa progesteronskim i estrogenskim receptorima, kao i sa stepenom progresije karcinoma. Glavne prednosti hormonskog lečenja su: selektivnost tj. ciljano delovanje na određene tumore, dobra efikasnost, mala toksičnost i prihvatljiva cena, a nedostatak je ograničenost primene samo za hormonski zavisne tumore. Tumori koji primarno odgovore na jednu vrstu hormonske terapije, često na nju postaju otporni – refrakterni, tj. više ne odgovaraju na tu terapiju, ali mogu odgovoriti na drugi tip hormonske terapije. Stoga se endokrina terapija sprovodi sekvencijalno (ciklično), kao terapija prvog, drugog ili trećeg izbora. Terapijski odgovor na svaku sledeću terapiju je slabiji. Tako je npr. terapijski odgovor na kod hormonski zavisnog metastatskog raka dojke na terapiju prvog izbora 65%, drugog 43%, trećeg 30%, na terapiju četvrtog izbora 16%. Danas je hormonska terapija nezaobilazni segment onkološkog lečenja pojedinih vrsta tumora, prevashodno karcinoma dojke i prostate i ređe karcinoma materice. Mehanizmi delovanja hormonske terapije su prikazani u lečenju karcinoma dojke i prostate.

Hormonska terapija može izazvati neželjena dejstva. One se uglavnom svode na simptome slične onima u menopauzi: valunzi, suvoća vagine ili iscedak i neredovne menstruacije. Osim ovih, primećena je pojava mučnina, zatim povraćanje, zatvor, proliv, bol u trbuhu, glavobolje, bol u leđima, mišićima i zglobovima. Kod primene nekih lekova dolazi do znakova osteoporoze.

MEŠOVITI AGENSI

Targetna terapija

Bolje razumevanje ćelijske biologije karcinoma omogućilo je otkrivanje i razvoj novih targetnih lekova. Navedeno uključuje proizvode onkogena i gena supresora tumora, regulatora smrti ćelije, puteve, medijatore ćelijske besmrtnosti, kao što su telomeraze i molekuli odgovorni za promene mikrookoline, kao što su proteaze ili angiogeni faktori.

Suštinska razlika u razvoju navedenih lekova, koji bi bili usmereni na ove procese je prevashodno potreba za otkrivanje kandidata za navedene i značaj targeta u biologiji tumora.

All-trans-retinoična kiselina (ATRA) targetira PML receptor retinoične kiseline (RAR) - fuzioni protein, koji je rezultat hromozomske 15, 17 patološke translokacije.

Administrirana oralno uzrokuje diferencijaciju neoplastičnih promijelocita u zrele granulocite i smanjuje stepen hemoragija. Neželjeni efekti uključuju glavobolju sa ili bez pseudotumora mozga, gastrointestinale i kožne toksičnosti (15, 16).

Inhibitori proteozoma

Bortezomib je inhibitor proteozoma, a brojne podjedinice koje su u sastavu proteaznih aktivnosti su odgovorne za selektivnu degradaciju proteina značajnih u regulacionim aktivnostima transkripcionih faktora i proteine koji regulišu progresiju ćelijskog ciklusa. Poseduje aktivnost u multiplom mijelomu i kod pojedinih limfoma. Neželjeni efekti uključuju neuropatiju, ortostatsku hipotenziju sa ili bez hiponatremije i reverzibilnu trombocitopeniju.

Solidni Tumori

Mali molekuli, antagonisti epidermalnog faktora epidermalnog rasta (EGF) deluju na ATP vezujućem mestu EGF receptora na tirozin kinazu. U ranim kliničkim ispitivanjima, gefitinib je pokazao efikasnost kod pacijenata sa karcinomom pluća nemalih ćelija. Neželjeni efekti su generalno prihvatljivi, sastoje se uglavnom od osipa i dijareje. Za gefitinib je utvrđeno da ima antitumorsku aktivnost uglavnom u podgrupi pacijenata sa tumorima koji sadrže aktiviranu mutaciju u EGF receptoru. Često pacijenti koji razvijaju otpornost na gefitinib imaju stečenu dodatnu mutaciju u enzimu.

Erlotinib je još jedan EGF antagonista receptora tirozin-kinaze sa umereno superiornijom aktivnošću u odnosu na gefitinib zasnovano na kliničkim ispitivanjima u "nonsmall" ćelijskom karcinomu pluća (NSCLC). Čak i pacijenti sa "wild" tipom EGF receptora mogu imati koristi od lečenja erlotinibom.

Mutacije ALK (engl. *Anaplastic Lymphoma Kinase*) kinaza anaplastičnog limfoma (engl. *Anaplastic lymphoma Kinase*, ALK), poznata i kao ALK tirozin kinaza receptor (engl. *ALK tyrosine kinase receptor*) ili CD246, je enzim koji je u ljudi kodiran s ALK genom. U većini slučajeva ALK mutacije se ne poklapaju sa EGFR mutacijom. Nađeno je više različitih varijanti ALK-fuzija, od kojih su neke povezane sa stečenom rezistencijom na terapiju ALK kinaznim inhibitorima. Dok je krizotinib visoko aktivan u bolesnika s ALK - pozitivnim NSCLC (zbog čega je u Americi odobren kao monoterapija u prvoj i drugoj liniji lečenja, a u Europi za sada u drugoj liniji lečenja) gotovo svi bolesnici razviju rezistenciju na lek, obično unutar 9 do 11 meseci lečenja zbog čega dolazi do progresije bolesti. Za terapija bez pozitivnih EGFR i ALK mutacija, preporučuje se pemetreksed u prvoj liniji lečenja u kombinaciji sa platinom kod bolesnika s neskvamoznim uznapredovalim rakom pluća ne-malih celija (NSCLC), koji nisu pozitivni na EGFR ili ALK mutacije.

Lapatinib je kombinovani EGF receptor i erbB2 tirozin kinazni antagonist sa aktivnošću kod karcinoma dojke refrakternom na anti-erbB2 antitela.

Pored p210bcr-abl kinaze, imatinib takođe ima aktivnost protiv c-kit tirozin kinaze, koja se aktivira u gastrointestinalnom stromalnom sarkomu i iz trombocitnih receptor faktora rasta (PDGF-R), koji se aktiviraju translokacijom u određenim sarkomima. Imatinib je pronašao kliničku korist kod neoplazimi koje su ranije bile refraktarna na hemoterapeutske pristupe.

"Multitarget" kinazni antagonisti su mali molekuli ATP - direktno usmereni antagonisti koji inhibišu više od jedne protein kinaze. Lekovi ovog tipa sa istaknutom aktivnošću protiv receptora vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF-R) tirozin kinaza imaju aktivnost u karcinomima bubrežne ćelije (18).

Sorafenib je VEGF-R antagonist sa aktivnošću na serin-treonin protein kinazu rafa.

Sunitinib ima anti-VEGF-R, anti-PDGF-R i anti-c-kit aktivnost. To dovodi do adekvatnog odgovora kao i stabilizaciju bolesti kod karcinoma bubrežnih ćelija i kod gastrointestinalnih stromalnih tumora. Neželjeni efekti za oba agensa su uglavnom prihvatljivi, uz umor i dijareju, javlja se i "sindrom ručnog stopala" sa eritemom i dekvamacijom distalnih ekstremiteta (16, 17).

mTORinhibitori

Temsirolimus, mTOR Inhibitor, ima aktivnost kod karcinoma bubrega i kod raka dojke. Neželjeni efekti su hiperlipidemija (10%), mielosupresija (10%) i retka toksičnost pluća.

Everolimus je supstrat citoplatmatski P450 3A4 (CYP3A4), kao i supstrat i umereni inhibitor P - glikoprotein (PgP). Prema tome, resorpcija, a potom eliminacija everolimusa može biti pod uticajem lekova koji deluju na CYP3A4 i/ili PgP. In vitro, everolimus je kompetitivni inhibitor CYP3A4 i mešani inhibitor citoplatmatski P450 2D6 (CYP2D6). Everolimus predstavlja selektivni inhibitor (rapamicinsko mesto vezivanja kod sisara) mTOR. mTOR je ključna serin treonin kinaza, za čiju se aktivnost zna da je ushodno regulisana kod brojnih karcinoma kod ljudi. Everolimus se vezuje za intracelularni protein FKBP-12 i pravi kompleks koji inhibira aktivnost mTOR kompleks-1 (mTORC1). Inhibicija signalnog puta mTORC1 utiče na translaciju i sintezu proteina tako što smanjuje aktivnost S6 ribozomne protein kinaze (S6K1) i protein koji vezuje eukariotski faktor elongacije 4E (4EBP-1) koji reguliše proteine uključene u ćelijski ciklus, angiogenezu i glikolizu. Everolimus smanjuje nivo vaskularnog endotelijalnog faktora rasta (VEGF), koji pomaže proces angiogeneze kod tumora. Everolimus je snažan inhibitor rasta i proliferacije tumorskih ćelija, endotelnih ćelija, fibroblasta i glatkih mišićnih ćelija vezanih za krvne sudove i pokazano je da smanjuje glikolizu solidnih tumora *in vitro* i *in vivo* (18).

BIOLOŠKA TERAPIJA

Cilj biološke terapije je da manipuliše interakcijom tumora i domaćinima u korist domaćina. Teoretski, biološki pristupi treba da odražavaju terapeutski odnos gde se očekuje maksimalni biološki efekat, na nižim vrednostima od MTD-a. Međutim, empirijski klinički trajali su dovele do otkrića da brojni biološki pristupi mogu izazvati antitumorske efekte, ali gotovo svi su najaktivniji na njihovoj MTD dozi.

Biološke terapije se mogu razlikovati od molekularnih targetnih, gde u većini bioloških terapija se zahteva aktivan odgovor (npr. ponovna ekspresija utišanih gena ili ekspresija antigena) na delu tumorskih ćelija ili od strane domaćina (imunološki efekti) kako bi se dozvolio terapijski efekat.

Antitela

Klinička antitumorska efikasnost je dobijena korišćenjem antitela gde su regioni koji kombinuju antigeni ukršteni sa humanim imunoglobulinskim genskim produktim (himerizovani ili humanizovani) ili izvedeni de novo od miševa koji imaju lokuse humanih imunoglobulinskih gena. Tako humanizovana antitela protiv molekula CD20 eksprimiranim na B ćelijskim limfomima (rituksimab) i antitela na humani epidermalni faktora rasta 2 (*Human epidermal factor receptor 2* - HER-2) gde je navedeni receptor prekomerno eksprimiran na epitelijalnom karcinomu posebno kod raka dojke (trastuzumab).

Herceptin se primenjuje samo kod pacijenata sa metastatskim ili ranim karcinomom dojke čiji tumori imaju ili HER2 prekomernu ekspresiju ili HER2 amplifikaciju gena. Herceptin u kombinaciji sa hemioterapijom kapecitabin ili 5 - fluorouracil i cisplatin je indikovan za lečenje odraslih pacijenata sa HER2 pozitivnim metastatskim adenokarcinoma želuca ili gastroezofagijalnog prelaza (5). Treba koristiti precizne i validne metode ispitivanja. U 15% -25% slučajeva karcinoma dojke, tumorske ćelije na svojoj površini imaju prekomerno eksprimirane HER2 antigene / ili postoji amplifikacija HER2 gena u ćelijama. HER2 reguliše rast i deobu tumorskih ćelija, kao i njenu sposobnost migracije i naseljavanja udaljenih područja u telu (metastaziranje). HER2 - pozitivan karcinom dojke ima lošiju prognozu, agresivno napreduje, a metastaze se ranije pojavljuju. Za utvrđivanje statusa HER2 receptora na tumorskim ćelijama koriste se tri metode: imunohistohemijska metoda (IHC), fluorescentna *in situ* hibridizacija (FISH) i hromogena *in situ* hibridizacija (CISH).

Pertuzumab je humanizovano IgG1 monoklonsko antitelo koje se produkuje u ćelijama sisara (jajnik kineskog hrčka) tehnologijom rekombinantne DNK.

Pertuzumab je indikovan za upotrebu u kombinaciji sa trastuzumabom i docetakselom kod odraslih pacijenata sa HER2-pozitivnim metastatskim ili lokalno uznapredovalim neresektabilnim karcinomom dojke koji ranije nisu primali anti-HER2 terapiju, niti hemoterapiju za svoju metastatsku bolest (19).

Kadcyla (trastuzumab emtanzin) je konjugat antitela koji sadrži trastuzumab, humanizovano IgG1 monoklonsko antitelo proizvedeno od strane kultura suspenzije ćelija sisara (kineskog hrčka), koje je kovalentno povezano sa mertansinom (DM1), koji je inhibitor mikrotubula, koji su povezani preko stabilnog tioeterskog linka. Primena je indikovana za lečenje odraslih pacijenata sa HER2-pozitivnim, neresektabilnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke koji su ranije primali trastuzumab i taksan, posebno ili u kombinaciji.

Rituksimab i trastuzumab su efikasni i kao monoterapija, ali potenciraju efekte kombinovane hemioterapije (19). Antitela na CD52 su aktivni u hroničnoj limfoidnoj leukemiji i T-ćelijskim malignitetima. EGFR usmerena antitela (npr. kao cetuksimab i panitumumab) imaju aktivnost u kolorektalnom stanju refrakternom na hemioterapiju, naročito kada se koristi za povećanje aktivnosti dodatne naredne linije hemioterapije, a efikasan je i u primarnom tretmanu karcinoma glave i vrata, tretiranih radioterapijom. Mehanizam delovanja je nejasan. Direktni efekti na tumor su antiproliferativni efekat stimulisanjem imunoloških mehanizama organizma, uključujući i imunske ćelije ili imunološki odgovor posredovan komplementom. Alternativno, antitelo može promeniti oslobađanje parakrinih faktora, koji utiču na preživljavanje tumorskih ćelija.

Anti-VEGF antitelo (bevacizumab) pokazuje malo dokaza antitumorskog efekta kada se koristi sam, ali u kombinaciji sa hemoterapeutskim agensima dovodi do smanjenjenja tumora i produžava vreme do progresije bolesti u kolorektalnom, plućnom karcinomu i karcinomu dojke. Mehanizam delovanja se odnosi na sposobnost antitela da promeni koncentraciju hemioterapije, kao i količinu preuzetog aktivnog hemioterapeutskog sredstva. Neželjeni efekti uključuju preosetljivost vezanu za infuziju, reakcije su obično ograničene na prvu infuziju, koja može biti lako kupirana primenom glukokortikoidai / ili antihistaminskom profilaksom. Pored toga, postoje različiti sindromi koji se javljaju kao posledica različitih anti - EGFR antitelima, koji dovode do pojave akni i alergija koji slabo reaguje na steroidni tretman. Trastuzumab (anti-HER - 2) može oštetiti srčanu funkciju, naročito kod pacijenata koji su prethodno izloženi antraciklinima. Bevacizumab ima niz neželjenih efekata koja su od medicinskog značaja, uključujući hipertenziju, proteinuriju, hemoragiju i gastrointestinalne perforacije sa ili bez prethodne operacije (19).

Citokini

Postoji više od 70 različitih proteina i glikoproteina sa biološkim efektima kod ljudi: interferon (IFN), IL-1, faktor tumorske nekroze (TNF), porodica koja uključuje limfotoksin, apoptozu izazvane TNF ligandom (TRAIL), CD40 ligand i porodica hemokina. Samo mali deo njih je bio testiran protiv tumora. IFN i IL-2 su našli kliničku upotrebu.

GENSKA TERAPIJA

Nijedna genska terapija nije odobrena za rutinsku primenu. Nekoliko strategija se analizira, uključujući i upotrebu virusa koje se ne mogu replicirati kako bi eksprimirali gene koji mogu omogućiti delovanje lekova ili direktno smanjiti rast ćelija. Analiziraju se i virusi koji se zapravo mogu replicirati, ali samo u kontekstu tumorske ćelije ili virusi koji mogu eksprimirati antigene u kontekstu tumora i na taj način izazvati imuni odgovor posredstvom domaćina. Ključ odgovora u uspehu navedenih pristupa će biti u definisanju bezbednih virusnih vektorskih sistema, koji izbegavaju imunološki odgovor domaćina, funkcionišu i efikasno usmeravaju delovanje na tumorsku ćeliju (20).

PRINCIPI TRETMANA KARCINOMA

Terapija karcinoma je podeljena u četiri glavne vrste: hirurgija, radioterapija, hemioterapija (uključujući hormonsku terapiju i molekularno ciljanu terapiju) i biološka terapija (uključujući imunoterapiju i gensku terapiju). Navedeni modaliteti se često koriste u kombinaciji i agensi u jednoj kategoriji mogu delovati pomoću nekoliko mehanizama.

PRINCIPI HIRURGIJE KARCINOMA

Hirurgija se koristi u prevenciji karcinoma, dijagnozi, stadiranju, tretmanu (za lokalizovanu i metastatsku bolest), palijaciji i rehabilitaciji.

Hirurška onkologija

Hirurški zahvat je najstariji način lečenja maligne bolesti. Osim terapijske hirurgija ima preventivnu, dijagnostičku i suportivnu ulogu u onkologiji.

Preventivna hirurška onkologija primenjuje se kod nekih naslednih, kongenitalnih ili stečenih patoloških stanja koja predisponiraju nosioca za pojavu maligne bolesti tokom života. Primer za to je familijarna polipoza creva, autozomno dominantna bolest, obeležena multiplim adenomatoznim polipima debelog creva koji se počinju pojavljivati u adolescenciji.

Rizik pojavljivanja karcinoma debelog creva do 40. godine života je gotovo 100 %. Dužnost hirurga je u takvim slučajevima napravi skrining cele porodice s obzirom na način nasleđivanja (21). Drugi primer su porodični karcinomi dojke i jajnika. U nekim je porodicama zapažena pojava takvih karcinoma kod većeg broja članova. Genetička ispitivanja su pokazala da u takvim porodicama neki članovi mogu biti nosioci BRCA 1 i BRCA 2 genskih mutacija. Nosioci BRCA mutacija imaju životni rizik za razvoj karcinoma dojke ili jajnika oko 80 %. Njima se može predložiti profilaktička obostrana mastektomija (operacija uklanjanja dojki), odnosno ooforektomija (operativno uklanjanje jajnika) (22).

Povećan rizik za razvoj karcinoma je kriptorhizam (nepotpuno spuštanje testisa u mošnice) koji nosi povećan rizik za razvoj karcinoma testisa pa je preventivni hirurški zahvat u tim slučajevima orhipeksija (hirurška intervencija fiksacije testisa u skrotalnu vreću).

Hronični ulcerozni kolitis je bolest sa povećanim rizikom za razvoj karcinoma kolona. Rizik se povećava s proširenošću i dužinom trajanja bolesti. Zato je kod pacijenata sa dokazanom hronicitetom indikovana profilaktična kolektomija. Takođe je indikovana tiroidektomija kod pacijenata sa sindromima multiple endocrine neoplazije tipa 2 (MEN), a preporuka je bilateralna mastektomija ili ooforektomija za familijarne sindrome raka dojke ili jajnika. U nekim slučajevima, profilaktička operacija je radikalnija od hirurških procedura koje se koriste za lečenje karcinoma nakon što se karcinom razvije. Procena rizika uključuje mnoge faktore i treba da bude pažljivo razmatrana pre savetovanja pacijenta. Za prevenciju raka dojke, mnogi stručnjaci koriste 20% rizik od razvoja raka dojke u narednih 5 godina kao prag (23).

Dijagnostička hirurška onkologija

Cilj hirurškog zahvata u postavljanju onkološke dijagnoze je dobijanje dovoljne količine suspektnog tkiva za patohistološku verifikaciju. Pritom hirurški zahvat mora biti izveden tako da ne kompromituje dalje hirurško ili neko drugo specifično buduće onkološko lečenje. Hirurški zahvat može biti indikovan radi pravilnog određivanja stadijuma i stepena proširenosti bolesti kao preduslova za odluku o daljem lečenju (npr. laparotomija kod Hočkinovog limfoma, karcinoma jajnika koja obuhvata splenektomiju, biopsiju jetre, limfnih čvorova).

Osnovni princip dijagnostike karcinoma je dobijanje što više tkiva. Zahvaljujući tumorskoj heterogenosti, patolozi će zaključiti precizniju dijagnozu kada imaju više tkiva za ispitivanje. Uporedo sa svetlosno-mikroskopskom pregledom tumor, tumor se analizira u odnosu na stepen diferencijacije, stepen atipije ćelija, invazivnost. Posmatraju se morfološke osobine koje pomažu u diferencijalnoj dijagnozi, a ukoliko je uzeto dovoljno tkiva, analiziraju se potencijalne genetske abnormalnosti i obrasci ekspresije proteina, kao što je ekspresija hormonskih receptora kod karcinoma dojke (24). Histološki slični tumori mogu imati veoma različitu gensku ekspresiju kada se procenjuju takvim tehnikama kao što su analiza pomoću genskih čipova sa značajnim razlikama u odgovorima na lečenje.

Navedene ciljeve najbolje zadovoljava eksciziona biopsija, kod koje je celokupna tumorska masa uklonjena pomoću malih margina u odnosu na normalno tkivo koje ga okružuje. Ukoliko eksciziona biopsija nije moguća sprovodi se incisiona biospija, koja je procedura drugog izbora. "Core-needle" biopsija, uzima se znatno manje tkiva, ali ovaj postupak često pruža dovoljno informacija za planiranje definitivne hirurške procedure. Aspiracija sa finim iglama generalno dobija samo suspenziju ćelija iz mase. Ova procedura je minimalno invazivna, i ako je pozitivna za karcinom, to može omogućiti započinjanje sistemskog lečenja prilikom metastatskog oboljenja.

Oblici invazivnih dijagnostičkih procedura:

- Aspiracijska punkcija tankom iglom: dobijeni se materijal analizira citomorfološki, ne daje podatke o granici zloćudnog i zdravog tkiva, tj. o dubini invazije tumora.
- Biopsijom iglom šireg lumena se dobija tkivo oblika cilindra koji se analizira patomorfološki. Moguća je i citomorfološka analiza.
- Biopsija tokom endoskopskih pregleda: materijal se uzima posebnim kliještima tokom bronhoskopije, ezofagoskopije, kolonoskopije, cistoskopije itd; materijal je pogodan i za patomorfološku i citomorfološku analizu.
- Inciziona biopsija: hirurški zahvat kojim se uzima deo tkiva s periferije tumorske mase; posebno se primenjuje pri sumnji na sarkome kod kojih je, nakon postavljanja dijagnoze potrebno široko ekstirpirati tumor.
- Eksciziona biopsija: ekscizija celog tumora s graničnim zdravim tkivom ili bez njega je najčešće primenjivana metoda za većinu tumora.
- Eksplorativna laparatomija: danas retkost, ali je ipak indikovana kada su u pitanju nejasna stanja u stomaku gde se drugim dijagnostičkim metodama ne može isključiti malignitet.

Odabir invazivne dijagnostičke procedure zavisi od lokalizacije tumorske promene, očekivane vrste tumora i od načina daljeg lečenja.

Hirurško lečenje zloćudnih bolesti

Hiruško lečenje je važan terapijski modalitet u lečenju pacijenata bez proširene bolesti. Odabir bolesnika pogodnih za lečenje hirurškim putem podleže nekim opštim hirurškim pravilima. Potrebna je pažljiva procena opšteg zdravstvenog stanja s posebnim naglaskom na funkcije vitalnih organa i procenu kardiovaskularnog rizika, jer bolesnici oboleli od karcinoma najčešće pripadaju starijoj životnoj dobi. Veoma je važna procena proširenosti maligne bolesti jer je radikalni hirurški zahvat indikovan samo u slučaju lokalnih i regionalno proširenih tumora. Pokazana je neopravdanost velikog hirurškog zahvata kod bolesnika sa diseminovanim tumorima. Naravno, ni ovde ne postoje isključiva pravila, tako da se hirurška disekcija koristi u lečenju kolorektalnog tumora, tumora testisa ili skrotuma.

Iako hirurški zahvat predstavlja najjednostavniju i najsigurniju metodu lečenja bolesnika sa solidnim tumorom ograničenim na primarno mesto, ipak je pokazano da oko 70% obolelih u tom trenutku već ima mikrometastaze van primarnog mesta tumora. Neki od tih bolesnika će biti izlečeni proširenjem resekcije. Kod ostalih bolesnike se primenjuju drugi dodatni načini lečenja koji se stalno unapređuju.

Hirurško lečenje se može kombinovati sa drugim načinima lečenja. Hemioterapija i radioterapija mogu se sprovesti pre operacije, najčešće radi smanjena tumorske mase i olakšavanja hirurškog uklanjanja tumora. Još je češća primena ovih modaliteta lečenja nakon hirurškog zahvata radi povećanja radikalnosti zahvata (radioterapija nakon operacije karcinoma rektuma), odnosno eliminacije subkliničkih mikrometastaza u trenutku operacije (hemioterapija nakon hirurškog uklanjanja karcinoma pluća, dojke, rektuma).

Hirurgija je najefikasnije sredstvo za lečenje tumora. Danas se oko 40% pacijenata sa karcinomom izleče se operacijom. Nažalost, veliki broj pacijenata sa solidnim malignitetom (oko 60%) imaju metastatsku bolest koja nije dostupna za uklanjanje. Međutim, čak i kada se bolest karcinoma ne može lečiti isključivo operacijom, uklanjanje tumora može omogućiti značajne prednosti, uključujući i lokalnu kontrolu tumora, očuvanje funkcije organa, citoredukcija tumora koja omogućava bolje funkcionisanje dalje terapije, kao i stadiranje tumora (5, 25).

Hirurgija karcinoma najčešće ima za cilj uklanjanje tumora u potpunosti sa odgovarajućom linijom zdravog tkiva (linija zdravog tkiva zavisi od stepena zahvaćenosti tkiva). Proširenje procedure uz resekciju odvodnih limfnih čvorova obezbeđuje dodatne prognostičke informacije.

Laparoskopski pristupi se primenjuju na primarne abdominalne tumore i tumore karlice. Limfogeno širenje na regionalne limfne čvorove se može proceniti pomoću čuvarskog čvora ("sentinel" limfni čvor) kada se u tumor ubrizgava boja na mestu tumora prilikom operacije, a zatim se sprovodi resekcija. Regionalni limfni čvor se preboji plavo i analizira se patohistološki.

Napredak u adjuvantnoj hemoterapiji i zračnoj terapiji nakon operacije je obezbedilo značajno smanjenje neophodnog opsega primarne hirurgije bez negativnog uticaja na ishod bolesti. Tako je lumpektomija praćena zračenjem, terapija jednako efikasna kao i modifikovana radikalna mastektomija za karcinom dojke. Limb prezervirajuća hirurgija praćena adjuvantnom radioterapijom i hemioterapijom je zamenila radikalne primarne hirurške procedure koje uključuju amputaciju i disartikulaciju u tretmanu rabdomiosarkoma. Manje opsežne operacije se takođe primenjuju u cilju očuvanja organa, kao što je kod karcinoma grlića materice i kod karcinoma mokraćne bešike.

Ponekad, nakon početne dijagnostičke biopsije, sprovodi se hemioterapijia i/ili radioterapija čime se smanuje veličina tumora i klinički kontroliše u tom momentu nedetektabilna metastatska bolest. Navedena terapija je potom praćena hirurškim postupkom za uklanjanje rezidualnih masa. Navedena terapija pre operativnog lečenja je nazvana neoadjuvantna terapija.

Hirurgija može biti kurativna u podgrupi pacijenata sa metastatskom bolešću. Pacijenti sa metastazama pluća porekla osteosarkoma se mogu izlečiti resekcijom plućnih lezija. Kod pacijenata sa tumorom debelog creva koji imaju manje od pet metastaza jetre ograničenih na jedan režanj, bez ekstrahepatičnih metastaza, hepatična lobektomija se može sprovesti.

Hirurgija može biti povezana sa sistemskim antitumorskim efektima. U hormonski senzitivnim tumorima, ooforektomija i/ili adrenalektomija mogu kontrolisati proizvodnju estrogena, dok orhidektomija može smanjiti proizvodnju androgena, što ima efekte na metastatski rast tumora.

Hirurško lečenje primarnog tumora

Hirurško lečenje je metoda lokalnog lečenja tumora i njom je moguće izlečiti samo one bolesnike s karcinomom koji je ograničen na primarno mesto, odnosno nije se proširio van područja regionalne limfne drenaže. Radikalni hirurški zahvat podrazumeva eksciziju primarnog tumora sa dovoljno širokim ivicama zdravog tkiva i uklanjanje regionalnih limfnih čvorova. Širina ekscizije primarnog tumora u prvom redu zavisi od lokalizacije tumora, vrste tumora i od puteva širenja tumora. Tako se tumori debelog creva uklanjaju sa zdravim ivicom u dužini od 5 cm u longitudinalnom smeru, a za bazocelularne karcinome kože ivica resekcije je samo od 1 do 2

mm. Za sarkome, koji se šire duž mišića, potrebno je ukloniti celu mišićnu grupu. Uopšteno, široka ekscizija podrazumeva uklanjanje tumora i zdravog tkiva u širini od 1 cm od najbliže ivice tumora. Šira ekscizija se preporučuje kod tumora sa povećanim rizikom za nastanak recidiva, kao i onih kod kojih ne postoji zadovoljavajuća dodatna terapija. Na kraju važno je postići maksimalnu radikalnost hirurškog zahvata, imajući pri tome na umu nivo rizika za ponovnu pojavu tumora, funkciju organa i estetske efekte.

Opseg hirurškog zahvata određen je i poznavanjem puteva širenja pojedinih tumora. Tako se limfadenektomija ili odstranjenje regionalnih limfnih čvorova radi i pri najmanjoj sumnji da su zahvaćeni tumorom. Naime, regionalni limfni čvorovi prva su mesta širenja tumora iz primarnog mesta i prediktori udaljenog širenja. Uloga limfadenektomije nije samo u uklanjanju regionalnih metastaza, nego i u planiranju adjuvantnog lečenja. Korist limfadenektomije kod pozitivnih limfnih čvorova je nedvosmislena, ali kod negativnih limfnih čvorova, s obzirom na postoperativni morbiditet, nije tako jasna. Zato se razvijaju nove tehnike predviđanja zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova. Jedna od metoda zove se biopsija čvora stražara (sentinel node biopsy). Izvodi se tako što se u područje primarnog tumora ubrizga radioaktivno obeležena supstanca ili vitalna boja koja se specifično prenosi limfnim sudovima. Nakon određenog vremena, pristupa se eskcidiranju obeleženog limfnog čvora koji drenira područje tumora. Ako se u njemu nađe patohistološki tumorsko tkivo, načini se kompletna regionalna limfadenektomija. Tehnika je vrlo korisna za otkrivanje aberantnih puteva dreniranja tumora i planiranja odgovarajućega hirurškog zahvata.

Osim radikalnog hirurškog zahvata, katkad se primenjuju i reduktivne hirurške intervencije kojima se tumor ne uklanja u celosti, nego se samo smanjuje njegova masa ("*debulking*").To ima smisla samo kada postoje efikasni načini lečenja kojima se može kontrolisati bolest (5, 25).

Hirurško lečenje metastaza

Indikacija za hirurško lečenje metastaza pre svega zavisi od broja metastatskih žarišta i od vrste karcinoma koji metastazira. Operišu bolesnici sa izolovanom metastazom kod kojih ne postoji veliki hirurški rizik. Bolesnici koji boluju od metastatskog seminoma, bubrega ili sarkoma sa diseminacijom u pluća mogu imati koristi od resekcije plućnih metastaza. U ovim slučajevima čak 30% pacijenata može biti izlečeno takvim pristupom. Petogodišnje preživljavanje od 30 % može se očekivati i kod bolesnika obolelih od primarnog karcinoma kolona sa diseminacijom u jetru nakon resekcije jetrenih metastaza. Resekcija malog broja plućnih metastaza porekla adenokarcinoma creva takođe je opravdan terapijski pristup.

U poslednje vreme operišu se i solitarne metastaze na mozgu, s dobrim palijativnim ili čak kurativnim učinkom, pod uslovom da je mozak jedino mesto metastaza, i da je hirurški zahvat moguće izvršiti bez većih neuroloških ispada. Najčešće se operišu moždane metastaze primarnog karcinoma pluća ili dojke.

Palijativno hirurško lečenje

Hirurški zahvat može biti indikovan u onkoloških bolesnika i u nekurativne svrhe, odnosno radi ublažavanja simptoma nastalih zbog proširenosti osnovne bolesti.

Češće indikacije za takve zahvate jesu:

- Krvareći, ulcerirajući tumori različitih lokalizacija kada se primenjuje lasersko ili dijatermijsko zaustavljanje krvarenja, odnosno hirurški zahvat (npr. amputacija ekstremiteta kod bolnih sarkoma ili mastektomija kod nekrotičnih lezija);
- Stenozirajući, inoperabilni tumori gornjeg dela gastrointestinalnog trakta – postavljanje gastrostome ili jejunostome;
- Intestinalna opstrukcija;
- Opstrukcija žučnih puteva sa žuticom: perkutana drenaža, premošćujuće operacije
- Opstrukcija mokraćnih puteva: perkutana drenaža (nefrostoma), postavljanje „double jet" katetera
- Maligni ascites: postavljanje peritonealno-venskog šanta (iz peritonealne šupljine do unutrašnje jugularne vene)
- Maligna bol: neurohirurške tehnike prekidanja puteva prenosa bola

Hirurgija se koristi na više načina u suportivnoj terapiji: implementacija centralnih venskih katetera, kontrola pleuralne i perikardne efuzije i ascitesa, za stabilizaciju koštanih lezija.

Hirurškim premošćavanjem gastrointestinalnog, urinarnog trakta ili kod opstrukcije bilijarnog trakta mogu dovesti do ublažavanja simptoma i popravljanje kvaliteta života, ponekad uz produženje preživljavanja. Splenektomija može olakšati simptome i sprečititi hipersplenizam.

Hirurgija može ispraviti druge toksičnosti povezane sa tretmanom kao što su adhezije ili strikture

Rehabilitacija

Hirurške procedure su takođe korisne za popravljanje kvaliteta života. Rekonstrukcija dojke može imati ogroman uticaj na povećanje percepcije pacijenta o uspešnosti terapije.

Literatura

1. Kuribayashi K, El-Deiry WS. Regulation of programmed cell death by the p53 pathway. Adv Exp Med Biol. 2008; 615:201–21.
2. Lynch HT, Lynch JF, Lynch PM et al. Hereditary colorectal cancer syndromes: molecular genetics, genetic counseling, diagnosis and management. Fam Cancer 2008; 7: 27–39.
3. Blackwood A, Weber BL. BRCA1 and BRCA2: from molecular genetics to clinical medicine. J Clin Oncol 1998; 16:1969–77.
4. Bussink J, van der Kogel AJ, Kaanders JHAM. Activation of the PI3-K/Akt pathway and implications for radioresistance mechanisms in head and neck cancer. Lancet Oncol 2008;9: 288–96.
5. Croce CM. Oncogenes and cancer. New Engl J Med 2008; 358:502–11.
6. Letai AG. Diagnosing and exploiting cancer's addiction to blocks in apoptosis. Nat Rev Cancer 2008; 8: 121–32.
7. Rottenberg S, Nygren AO, Pajic M et al. Selective induction of chemotherapy resistance of mammary tumors in a conditional mouse model for hereditary breast cancer. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104: 12117–22.
8. Liu X, Rottenberg S, Pajic M et al. Somatic loss of BRCA1 and p53 in mice induces mammary tumors with features of human BRCA1-mutated basal-like breast cancer. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104: 12111–6.
9. Borst P, Rottenberg S, Jonkers J. How do real tumors become resistant to cisplatin. Cell Cycle 2008; 7: 1353–9.
10. Green MD, Koelbl H, Baselga J et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single administration pegfilgrastim versus daily filgrastim inpatients receiving myelosuppressive chemotherapy. Ann Oncol 2003; 14: 29–35.
11. Crawford J. Once-per-cycle pegfilgrastim (Neulasta) for the management of chemotherapy-induced neutropenia. Semin Oncol 2003; 30(4 Suppl 13): 24–30.
12. Gamelin L, Boisdron-Celle M, Morel A et al. Oxalipaltin related neuropathy: interest of calcium-magnesium infusion and no impact on its efficacy. J Clin Oncol 2008; 26: 1188–9.
13. Muggia FM. Sequential single agents as first-line chemotherapy for ovarian cancer: a strategy derived from the results of GOG-132. Int J Gynecol Cancer 2003; 13(Suppl 2): 156–62.
14. Yauger BJ, Gorden P, Park J et al. Effect of depot medroxyprogesterone acetate on glucose tolerance in generalized lipodystrophy. Obstet Gynecol 2008; 112: 445–7.
15. Motzer RJ, Hudson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356: 115–24.
16. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomized controlled trial. Lancet 2006; 368: 1329–38.
17. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer E et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 205–16.
18. Rosner G, Stadler W, Ratain M. Randomized discontinuation design: application to cytostatic antineoplastic agents. J Clin Oncol 2002; 20: 4478–84.
19. Piccart -Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005; 353: 1659–72.
20. Cardoso F, Van't Veer L, Rutgers E et al. Clinical application of the 70-gene profile: the MINDACT trial. J Clin Oncol 2008; 26: 729–35.
21. Regan MM, Gelber RD. Using clinical trial data to tailor adjuvant treatments for individual patients. Breast 2007; 16: S98–104.
22. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet 2003; 72: 1117–30.
23. Paez J, Janne P, Lee J et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science 2004; 304: 1497–500.
24. Lynch T, Bell D, Sordella R et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 2004; 350: 2129–39.
25. Cunninham D, Humblet Y, Sinet S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 351: 337–45..

70. POGLAVLJE

SPECIFIČNE SITUACIJE U TERAPIJI BOLA

Ivan Palibrk

Brojni simptomi karakterišu bolni sindrom. Oni su posledica osnovne bolesti, bola i terapiskih procedura. Posledice radiacione i hemioterapije mogu značajno da umanje kvalitet života bolesnika i otežaju njegovo lečenje. Kao simptom osnovne bolesti i terapije bola mogu se javiti kašalj, opstipacija, muka, depresija, gubitak apetita,... Sve ove simptome bolnog sindroma možemo umanjiti korišćenjem specifičnih lekova.
NAJVAŽNIJI SIMPTOMI I ZNACI - Najčešće tegobe, simptome, koje bolesnici osećaju zbog hroničnog bola i terapije su infekcije, bolovi, gubitak apetita, kaheksija, mučnina i povraćanje, kašalj, opstipacija, ...
RANA DIJAGNOZA - Uvek misliti na njih. Skoro su redovni pratioci hroničnog bola i njegove terapije. Takođe se javljaju i kao pratilac terapije malignih bolesti.
OSNOVE LEČENJA - Veoma često se ne može ukloniti uzrok ovih simptoma, ali se može delovati na njihovo smanjenje ili pak preventivno. Tako da je u osnovi terapija simptomatska.

Kod bolesnika sa malignom bolešću javlja se niz simptoma koji predstavljaju vezu između kognitivnih i psiho-socijalnih poremećaja, i određenih karakteristika bola sa specifičnim komplikacijama vezanim za osnovno oboljenje ili terapiju. To se zove **bolni sindrom**, odnosno hronični bolni sindrom ako traje kao i hronični bol.[1,2] On nastaje kao rezultat same terapije (radioterapija, hemoterapija, medikamentozna) ili osnovnog oboljenja. Mogu se razviti bol, mučnina, povraćanjem, problemi sa raspoloženjem,... Od lekara koji se bavi terapijom bola bolesnici, njihovi prijatelji, rodbina traže pomoć da se i pojedini simptomi bolnog sindroma terapiski reše, odnosno da se pomogne njihovom roditelju, supružniku, prijatelju. Neki put su to stanja koja se mogu shvatiti kao hitna (krvarenje, mučnina, iznenadni jak bol,...). Kao i u terapiji bola, tako je i ovde izražen multidisciplinarni pristup. Više lekara različitih specijalnosti može biti angažovano u lečenju jednog bolesnika. Na primer, u slučaju krvarenja treba angažovati hirurga ili nekog interventnog radiologa. Zbog depresije psihijatra, sveštenika, članove porodice,...

Neki od simptoma bolnog sindroma su prikazani u tabeli 70.1. Rešavanjem ovih simptoma, a i bola poboljšava se kvalitet života bolesnika, a i značajno umanjuje patnja porodice i prijatelja obolelog.

Radioterapija predstavlja deo multidisciplinarnog pristupa u terapiji bola maligne etiologije, kao i pratećih simptoma. Ona je izuzetno korisna u terapiji uznapredovalih malignih bolesti, bolnih metastaza u kostima, karcinoma pluća (bol, hemoptizije, obstruktivne lezije), uznapredovalih karcinoma glave, vrata, jednjaka, male karlice (bol, krvarenje, hidronefroza, opstipacija, hematoloških malignoteta, splenomegalija,... Takođe i u slučaju hitnih stanja, odnosno kada je potrebno brzo smanjiti intenzitet bola, zaustaviti krvarenje. U osnovi postoje samo 4 situacije za hitnu radioterapiju: kompresija kičmene moždine, obstrukcija vene kave superior, nekontrolisano krvarenje u maloj karlici i zračenje koštanih metastaza.[3,4] Primena drugih analgetika i koanalgetika nije kontraindikovana tokom radioterapije. Kao što je rečeno ona je deo terapije bola odnosno predstavlja adjuvantnu terapiju bola. Pri tome radioterapija može biti i uzrok nastanka drugog (neuropatskog) bola, (mijelopatija, radijacijom uzrokovane fibroza, radijacijom uzrokovan razvoj drugih tumora).Taj bol je kasna komplikacija ove terapije. [5,6]

Tabela 70.1. Neki od simptoma bolnog sindroma

◆ bol (prilikom gutanja) posledica zračne terapije	◆ dispepsija
◆ dispneje	◆ mučnina i povraćanje
◆ anksioznost	◆ kašalj
◆ nesanica	◆ opstipacija
◆ depresija	◆ osteoporoza
◆ gubitak apetita	◆ razmišljanje i sprovođenje eutanazije

Tabela 70.2. Najčešće komplikacije primene radioterapije u usnoj duplji

Akutne	Hronične
◆ Mukozitis	◆ Kserostomija
◆ Akutne i hronične gljivične infekcije	◆ Karijes
◆ Kserostomije	◆ Nekroza mekih tkiva
◆ Izmenjen ili nestao osećaj ukusa	◆ Osteoradionekroza
	◆ Trizmus
	◆ Izmenjen ili nestao osećaj ukusa
	◆ Bakterijske i gljivične infekcije

Radioterapija ima svoje neželjene efekte, koji se razvijaju tokom ili neposredno posle tretmana (akutni). Mogu se razviti i odloženo, nekoliko meseci ili godina posle tretmana. Njihova zastuplenost zavisi od doze i broja tretmana. Najčešće se javljaju umor i crvenilo, muka i povraćanje (nekoliko dana do nekoliko nedelje posle tretmana). Odloženi neželjeni efekti nastaju zbog kumulativnog dejstva zračenja, oštećenje konusa medularisa, paraliza i smrt. Inače kod ovih bolesnika su česte anemije i podložnost infekcijama.[6]

Primer ozbiljnih komplikacija, koji nastaju radioterapijom predstavlja i njena primena u terapiji maligniteta glave i vrata. Tom prilikom 90-100% bolesnika razvija neku od komplikacija primene ove terapije (tabela 70.2).[7]

Sve ove komplikacije smanjuju kvalitet života bolesnika, a pojedine mogu dovesti do ubrzanog umiranja (podhranjenost, infekcija,...). Znaci radiacionog mukozitisa su bol, crvenilo, eritem, problem sa gutanjem, ulceracije, nekroza, krvarenje. Nastanak mukozitisa, različitog stepena (od inflamacije do ulceracija). Karijes, bolovi, nekroza tkiva vode ka infekciji, nemogućnosti gutanja i jela. Zato je potrebno da se u konsultaciji sa stomatolozima pokrene prevencija ovih komplikacija a kasnije i u njihov tretman. Uspeh tretmana je nesiguran, a nešto što je uspešno kod hemoterapijom nastalog mukozitisa ne mora biti uspešno i u drugom slučaju (tabela 70.3).

Bol koji ometa gutanje se leči parenteralno datim analgeticima, a problem malnuticije se rešava parenteralnom ishranom ili enteralnom ishranom putem gastrostome. Terapija bola je veoma važna i zasnovana je na izbegavanju dalje iritacije i oštećenja preostalog epitela, kontroli plaka i oralnoj higijeni (ispiranje hlorheksidinom ili sterinim fiziološkim rastvorom), primeni sistemskih analgetika (uključujući i opioide), primeni sukralfata, vitamina E, antiinflamatornih substanci, citokina, folne kiseline, aloputinola, alprostadila, raznih sredstava za ispiranje.

U cilju smanjenja tegoba bolesnika, vezanih za bol u ustima, otežano gutanje preporučuje se i primena posebnog gela (polyvinilpyrolidone i natrijum hijaluronat (bioadherentni oralni gel)) koji oblaže oštećenu sluznicu i na taj način prekriva ogoljene nervne završetke. Veoma brzo dolazi do smanjenja intenziteta bola, a posle 5 do 7 sati bol se gubi. Nedostatak je potreba korišćenja gela više puta dnevno, što vodi povećanju troškova lečenja.[8]

Kao posledica radioterapije nastaju i suvoća usta, smanjenje lučenja pljuvačke. Preporučuje se korišćenje bonbona, žvaka, oralna higijena, hirurško presađivanje žlezda.

Zbog promene bakterijske flore potrebno je i prilagoditi antibiotsku terapiju. Dolazi do povećanja Gr negativne flore (enterobakterije) i pseudomonas.[7]

Hormonalna terapija malignih oboljenja je veoma značajna. Hormoni mogu da pospeše rast tumora ali mogu i da ubiju maligne ćelije. Iz tih ra-

Tabela 70.3. Prevencija i tretman radijacionog mulkozitisa

Prevencija	Terapija
◆ antiinflamatorni lekovi (koetikosteroidi)	◆ izbegavanje nepotrebnog zračenja
◆ antibiotici	◆ korišćenje sredstava koja prekrivaju
◆ modifikatori biološkog odgovora (indometacin)	◆ kožu (fizička zaštita)
◆ citoprotektivne substance	◆ sredstva za čišćenje i higijenu usne duplje
	◆ lubrikanti (štite tkivo, olakšavaju gutanje)
	◆ sredstva za razmekšavanje hrane
	◆ analgetici

zloga je važno da se izvrši tačna procena, kod bolesnika, da li im je potrebna hormonalna terapija, odnosno da li će od ove terapije bolesnik imati više štete ili koristi. Odnosno da ne budu izloženi neželjenim efektima bez potrebe.

Kod korišćenja hormonske terapije maligniteta dojke, imamo i različite neželjene efekte u zavisnosti od primenjene terapije. Ako koristimo terapiju koja uklanja hormonalne receptore (fulvestrant) tu se zapažaju umor, mučnina, naleti toplote kao neželjeni efekti. U slučaju da se koriste inhibitori aromataze koji preveniraju novi nastanak estrogena tu se može razviti osteoporoza uz patološke frakture kostiju. Tako i kod bolesnika koji koriste hormonalnu terapiju karcinoma prostate mogu da se očekuju naleti toplote impotencija, gubitak želje za seksom, porast dojki.

Snaga hormona se ne sme zanemariti. Svesni smo njihove moći kod zdravih osoba. Kod bolesnih upotreba hormona može maskirati neke simptome bolesti pa i bolnog sindroma. Bol i druge simptome mogu maskirati, odnosno sakriti neki od simptoma korišćenja hormonske terapije. Dugotrajno korišćenje hormona dovodi do depresije, nesanice, erektilne disfunkcije, bola, anksioznosti. U pojedinim slučajevima u terapiji bola treba uključiti i dodatne lekove koji će smanjiti tegobe vezane i za ovaj vid terapije. [9,10]

U terminalnom stadijumu maligne bolesti pored bola, kaheksije, depresije, izraženi su i mučnina i povraćanje. Zbog izraženog bola poslednja dva simptoma su zapostavljena. U zavisnosti od autora 16 do 60% bolesnika sa malignom bolešću ima izraženu mučninu i povračanje. Oni mogu biti posledica osnovne bolesti, terapije osnovne bolesti, terapije bola (tabela 70.4.). Oko 30% u svojoj terapiji ima ordinirane antiemetke. Nastanak mučnine i povraćanja najčešće nije vezan samo za jedan uzrok. Povezani su sa više uzroka nastanka. [11]

Mučnina i povraćanje su česti tokom i posle hemoterapije i radioterapije (od 10 do 90% u zavisnosti od emetogenog rizika primenjenog tretmana). Njihov nastanak je podeljen na akutnu (svaka mučnina i povraćanje koji se jave u prva 24 časa od početka radio i hemoterapije), odložena (svaka mučnina i povraćanje koji se jave posle 24 časa od početka radio i hemoterapije – od jednog do četiri dana po njihovom započinjanju). Sa preventivnom terapijom kortikosteroidima i antiemeticima treba započeti pre primene radio i hemo terapije. Mora se znati da nastanak mučnine i povraćanja zavisi od emetogenog potencijala primenjenih lekova, doze, rasporeda zračenja odnosno hemoterapije, polja zračenja, individualnih karakteristika pacijenta (pol, starost, prethodna iskustva, kinetoza,...).[12, 13]

Tabela 70.4. Uzroci mučnine i povraćanja kod bolesnika sa malignim oboljenjem

Razlog	Glavni klinički znaci	Uzroci	Antiemetici
Gastrična staza (direktan uzrok)	Mučnina, pogoršava se po uzimanju hrane, nesvarena hrana u povraćenom sadržaju	Ca želudca, peptički ulkus, dispepsija, hepatomegalija, ascites, lekovi, paraneoplastični sy, ...	Metoklopramid, domperidon, antiulkusna terapija
Opstrukcija creva (direktan uzrok)	Mučnina, pogoršava se po uzimanju hrane, nesvarena hrana u povraćenom sadržaju, mizerere	Tumori, recidivi, priraslice, lekovi	Metoklopramid, hirurška intervencija, nazogastrična sonda
Povišen intrakranijalni pritisak (direktan uzrok)	Muka i povraćanje, konstantni, neurološki znaci	Tumori mozga, meningealne bolesti	Kortikosteroidi
Biohemijski (direktni i indirektni)	Predominantno mučnina, pogoršanje na pogled i miris hrane, blago poboljšanje posle povraćanja	Hiperkacemija, renalna insuficeijencija, insuficijencija jetre, hemoterapija, ileus, lekovi, ketoacidoza,...	Prohlorperazin, haloperidol, levomepromazine
Hepatomegalija, ascit(direktan uzrok)	Muka i povraćanje, konstantni,	Insufiijencija jetre, pritisak na creva, povećan intraabdominalni pritisak	Antiemetici, smanjenje intraabdominalnog pritiska, diuretici,
Opstipacija (indirektan uzrok)	Mučnina, povraćanje, otežano pražnjenje	Hemoterapija, terapija bola	Prokinetici, laksativi, promena terapije bola
Strah	depresija		antiemetici, sedativi
Kašalj		lekovi, malignitet u disajnim putevima	antutusici, opioidi
Terapija malignog oboljenja		Hemioterapija, radioterapija, suportivna terapija (preparati Fe, opioidi, NSAIL, kardiotonici, antibiotici)	antiemetici, prokinetici, kortikosteroidi

Mučnina i povraćanje uzrokovani hemoterapijom nastaju tako što citostatici uzeti per os aktiviraju enterohromafine ćelije iz gastrointestinalnog trakta da luče serotonin. (slika 70.1) On se vezuje za serotoninske receptore u gastrointestinalnom traktu, vagusnim vlaknima, nukleus traktus solitariusu, arei postremi, moždanom stablu. Hemoreceptorska triger zona u arei postremi stimuliše centar za povraćanje u nukleus traktusu solitarijusu. On aktivira salivaciju, ubrzano disanje, glatke mišiće creva, torakalnu i abdominalnu poprečno prugastu muskulaturu. Svi ovi centri sadrže pored 5HT receptora, neurokininski receptore i dopaminske receptore. Tako da se ovi receptorei mogu aktivirati na različite načine.[14]

Anatagonisti receptora serotonina (dolasetron, granisetron, ondansetron,tropisetron, ramosetron, palonosetron) imaju antiemetičko delovanje. Vezuju se za serotoninske receptore, na jednom ili više mesta na putu od emetogenog stimulusa. Moduliraju procese koji dovode do aktiviranja impulsa koji stvaraju mučninu. Primena ovih lekova smanjuje rizik od nastanka mučnine i povraćanja za više od 30 % u odnosu na placebo grupu.[15,16]

Kod zdravih osoba, **kašalj** predstavlja način zaštite disajnih puteva od iritantnih hemijskih materija i stranih tela. C vlakna predstavljaju hemoreceptore, i oni su grane vagusa. Aδ vlakna su mehanoreceptori koji reaguju na tumor i nagomilavanje sekreta. Međutim kod bolesnika sa karcinomom pluća, pleure, odnosno sa metastazama u plućima kašalj je čest, uznemirujuć simptom. Pored toga što je simptom kašalj iscrpljuje bolesnika, nema sna, otežano diše. Javlja se kod 23 – 37% bolesnika sa malignom bolešću, odnosno kod 47 – 86% bolesnika sa karcinomom pluća. [17]

Uzroci kašlja kod bolesnika sa malignom bolešću mogu biti direktni nadražaj tumora (obstrukcija), perikardna i pleuralna efuzija, atelektaza, infekcija, ezofagogastrična fistula, uvećane limfne žlezde, sindrom vene kave superior, jatrogeni uzroci (hemoterapija, radoterapija), prateće bolesti od strane respiratornog sistema (hronična obstruktivna bolest (COPD), infekcija,...).[18]

Ovakav suv, neproduktivan kašalj predstavlja uzrok pada kvaliteta života kod ovih bolesnika a može dovesti i do brojnih komplikacija. Neke od njih su porast intratorakalnog pritiska, nesanica, nervoza, gubitak apetita, otežan govor, stalna buka, nemogućnost komunikacije telefonom, ... Pre ordiniranja terapije, ove bolesnike treba detaljno pregledati i utvrditi pravu prirodu bolesti. Rešenje primarnog uzroka može i ukloniti uzrok kašlja (plasiranje stenta, radioterapija i smanjenje uvećanih limfnih čvorova, drenaža pleuralnih izliva,..). Tretman kašlja moze biti farmakološki i nefarmakološki (tabela 70.5), zasnovan je na principu probaj --- greška, zato su bolesnici veoma često na suboptimalnom tretmanu.[19]

Međunarodni vodič za terapiju kašlja kod bolesnika sa malignitetom pluća preporučuju da se prvo započne sa terapijom komorbiditea, na primer ako postoji hronična obstruktivna bolest pluća. Zatim da se primeni specifična terapija malignog oboljenja hemioterapija i radioterapija. Potom sirupi protiv kašlja, steroidi, a sledeća stepenica u terapiji su opioidi (morfin, metadon sirup, dekstromethorphan, kodein, flokodin, hidrokodon). Ako ni to ne da rezultate primenjuju se inhalatorno lokalni anestetici,[17,18]

Neke preporučene doze lekova za terapiju kašlja su date u tabeli 70.6 (prilagođena premaMolasiotiju).[17,18]

San je jedna od osnovnih ljudskih potreba. Međutim oboleli od hroničnih bolesti. kao što je maligna bolest, veoma često imaju problem nedostatka sna koji je neprepoznat. Čak između 50 i 70%. obolelih pati od nesanice. Kao i mnogi drugi simptomi bolnog sindroma, nalazi se u senci bola. Prema tome nesanica nije samostalna dijagnoza, ona predstavlja simptom bolnog sindroma. [20,21]

Nesanica predstavlja subjektivnu žalbu na nedostatak sna. Pored bolesnika koji se žali na poremećaj spavanja, i osobe koje žive sa njima pate zbog poremećaja sna obolelog. Iz tog razloga se ovaj pro-

Tabela 70.5. Tretman kašlja

Nefarmakološki tretman (usmeren je ka kontroli kašlja i primenjuje se zajedno sa farmakološkim)	Farmakološki tretman
◆ pozicioniranje bolesnika u krevetu, smanjuje refluks i aspiraciju kao uzrok kašlja	◆ opioidi deluju tako što kontrolišu aktivacijuneuralnih elemenata u moždanom stablu (kreće se sa osnovnim dozama, koje se povećavaju za 20% na 12 sati do postizanja efekta ili da neželjeni efekti postanu neprihvatljivo izraženi
◆ inhalacija slanim rastvorima smanjuje suvoću i iritaciju disajnih puteva	
◆ vežbe grudnog koša olakšavaju iskašljavanje	◆ tretman kao kod hronične obstruktivne bolesti (deksametazon, nebulajzeri,..)

Tabela 70.6. Preporučene doze lekova za terapiju kašlja

Lek	Doza
Jednostavni sirupi	5 ml tri ili četiri puta dnevno
Dekstrometrofan	10 – 15mg tri do četiri puta dnevno
Kodein	30 – 60mg četiri puta dnevno
Folkodin	10ml tri puta dnevno
Morfin (Oramorf)	5 mg jedna probna doza, ako ima uspeha onda 5 do 10mg sporo oslobađajućeg dva puta dnevno.
Diamorfin	5 – 10mg subkutano
Metadon sirup	jedna doza od 2mg
Dihidrokodein	10mg tri puta dnevno
Hidrokodon	5 mg dva puta dnevno
Inhalatorno kromoglikat	10mg četiri puta dnevno
Lidokain nebulajzerom	5 ml 0,2% tri puta dnevno
Bupivakain nebulajzerom	5 ml, 0,25% tri puta dnevno
Prednizolon	30 mg dnevno, dve nedelje

blem širi dalje kao zaraza. Stoga je potrebno misliti o ovom problemu kada imamo bolesnika sa hroničnom bolešću i na uticaj nesanice na bolesnika i osobe koje ga neguju. Pored toga pažnju treba obratiti i na sledeće: a) šta bolesnik smatra pod lošim spavanjem, b) ispitati dvadeset četvorosatni ciklus budnosti i sna bolesnika, c) obratiti pažnju na reverzibilne uzroke koji vode ka poremećaju sna, d) ispitati koje lekove je bolesnik uzimao ili trenutno uzima, e) ispitati uzimanje alkohola i kafe, f) ispitati prethodni tretman nesanice, i da li je on imao uspeha ili ne. [20,21]

Nesanica često nije posledica jednog uzroka, ona je posledica više faktora. Stoga je i u terapiji potrebno kombinovati više načina lečenja i nefarmakoloških i farmakoloških (tabela 70.7). [20,21]

U nefarmakološka spadaju: održavanje rutina za spavanje, izbegavati dremanje, ne boraviti budan u krevetu duže od 5 do 10 minuta, ne piti nepotrebno kafu, ne gledati televizijski program i čitati u krevetu, izbegavati substance koje interferiraju sa snom, vežbati svakodnevno, imajte komfornu i mirnu spavaću sobu, skloniti sat koji se čuje noći, imajte prijatne rutinske radnje pre odlaska u krevet.[21]

Uklanjanjem drugih simptoma bolnog sindroma, može se izlečiti i nesanica. Na primer odgovarajućom terapijom bola može kod bolesnika nestati nesanica.

Depresija predstavlja jedan od čestih simptoma kod bolesnika sa malignom bolešću. Prevalenca je od 8 do 15%.[22] Njena prevalence je i veća, ali se teško dijagnostikuje, prepozna, jer je sakrivena između brojnih drugih simptoma koji su karakteristični za bolni sindrom. Pored toga, simptomi depresije mogu biti sakriveni i simptomima hemoterapije i drugih lekova koji se koriste u terapiji maligne bolesti (kortikosteroidi, benzodiazepini, antiemetici,..). Od velikog značaja je prepoznavanje ove bolesti, jer ako se ranije započne sa njenom terapijom onda je i rezultat bolji. Ipak postojanje depresije se može svakako očekivati kod pojedinih grupa bolesnika, odnosno kod obolelih od maligniteta. Kod njih značajno umanjuje kvalitet života. Pored toga depresija, odnosno njen intenzitet i trajanje, zajedno sa stepenom maligniteta utiču, odnosno koreliraju sa mortalitetom.[23]

Koji simptomi mogu da nam ukažu na prisustvo depresije. Pet najčešćih simptoma su: umor, bol, nedostatak energije, slabost i gubitak apetita. Ostali su:

Tabela 70.7. Farmakološka sredstava za lečenje nesanice

Direktno deluju na san	Indirektno, delujući na druge simptome
◆ benzodiazepini i benzodiazepinu slične supstance	◆ analgetici
◆ sedativni antidepresivi	◆ kortikosteroidi
◆ sedativni antihistaminici,	◆ antidepresivi
◆ melatonin	◆ bronhodilatatori
◆ biljni proizvodi	◆ diuretici

neraspoloženje, nezainteresovanost za svakodnevne aktivnosti, osećaj beznađa, osećaj krivice, samoubilačke namere, slaba pokretljivost, emocionalna neaktivnost,... [24,25]

Diferencijalno dijagnostički u odnosu na depresiju možemo razmišljati i o delirijumu, demenciji, Parkinsonovoj bolesti, hipotireoidizmu, socijalnim problemima obolelog,..

Tretman depresije kod bolesnika sa malignom bolešću je na prvom mestu psihijatrijski. U osnovi svaki lekar treba da je blizak sa 2 do 3 antidepresiva (triciklični antidepresivi, noradrenergički i specifični serotonergički antidepresivi, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina) i sa njima da započne tretman bolesnika pre započinjanja psihijatrijskog tretmana.[25]

Rana i intenzivna terapija depresije kod bolesnika sa malignom bolešću usporava njegovo propadanje, tj. može da produži život bolesnika sa uznapredovalom bolešću.

Opstipacija je veoma čest simptom kod osoba sa uznapredovalom malignom bolesti (30 -80%). Njen uticaj na kvalitet života bolesnika je uzuzetno značajan. Opstipacija može dovesti do anoreksije jer bolesnik slabije unosi hranu, pogoršanja stanja hemoroida, fisura, depresije, dodatnog bola,.... I pored toga joj se ne pridaje pažnja tokom davanja terapije bolesnicima koji zahtevaju palijativnu negu. Razlog tome je verovatno i vaspitanje, tj. tradicija. (Defakacija je jedan intiman čin o kome ne treba razgovati i koji sam bolesnik treba da reši na neki način ili da živi sa njim. Kratko rečeno postoji stid da se govori o tom problemu.) Prema tome svaki lekar koji pred sobom ima osobu sa hroničnim bolom, uznapredovalom malignom bolešću, koji koristi analgetike, posebno one koji mogu da dovedu do razvoja opstipacije, treba kroz razgovor da navede bolesnika da preveziđe stid i zajedno porazgovaraju i leče problem konstipacije koliko je moguće.

Opstipacija je simptom koji je različito opisan od strane bolesnika. Pojedini stavljaju akcenat na učestalost, drugi na oblik i konzistenciju (čvrsta, suva), treći na otežano pražnjenje (bol tokom pražnjenja, napinjanje) ili osećaj nekompletnog pražnjenja,... Kako bi se izbegla ova pometnja u definisanju same opstipacije uvedeni su kriterijumi za njeno definisanje.[26] Funkcionalna konstipacija predstavlja funkcionalno oboljenje creva koje se opisuje kao stalno otežana, retka, ili naizgled nekompletna defekacija, koja ne ispunjava kriterijume za sindrom iritabilnih creva. Subjektivna i objektivna definicija opstipacija, uključuje: 1. naprezanje, tvrdu stolicu, brabonjke (tvrde, zaglavljene fekalije), neproduktivne pozive ("želim a ne mogu"), retka pražnjenja, ili nepotpuna pražnje-

Tabela 70.7. Dijagnostički kriterijumi za funkcionalnu opstipaciju (Rome criteria). Poslednja tri meseca pacijent ima sledeće simptome, a započeli su šest meseci pre dijagnoze:

1) Ima dva ili više ovih kriterijuma
a) naprezanje tokom 25% pražnjenja
b) grudvasta ili čvrsta stolica u najmanje 25% pražnjenja
c) osećaj nekompletnog pražnjenja u najmanje 25% pražnjenja
d) osećaj anorektalne obstrukcije u najmanje 25% pražnjenja
e) manevri pražnjenja (prstima, pritisak na malu karlicu,...)
f) manje od 3 pražnjenja nedeljno
2) Retko pražnjenje bez korišćenje laksativa
3) Nema kriterijume za sindrom iritabilnih creva

nja; 2. manje od tri pražnjenja nedeljno, dnevna težina stolice manje od 35g/dan, naprezanje više od 25% vremena; i 3. produženo tranzitno vreme kroz tanko crevo i kolon. Obično nema fizioloških abnormalnosti. Prema Roma kriterijumima ove karakteristike treba da su prisutne poslednja tri meseca a najmanje čest meseci pre dijagnoze.[27]

Stoga je potrebno dati akcenat na profilaksu, ranu detekciju ovog problema, poznavanje faktora rizika, edukaciju bolesnika, napraviti plan nege i lečenja, primenu laksativa, praćenje njihovog efekta,... Bolesnici koji su pod palijativnom negom i terapijom imaju značajne faktore rizika za nastanak opstipacija. To su primarni faktori koji su vezani za godine, smanjenu pokretljivost, dijetu sa smnjenim unosom vlakana, smanjen unos tečnosti, povećane gubitke tečnosti, zbunjenost, depresiju, nedostatak pomoći, loše uslove za obavljanje defekacije (nema toaleta, slaba pokretljivost, neadekvatna visina šolje,...). Potom imamo sekundarne faktore rizika kao što su direktan uticaj tumora (obstrukcija creva tumorom, oštećenje nerava tumorom), metabolički poremećaji (hiperkalcemija, hipokaliemija, dehidratacija,..), komorbiditet (hipotireoidizam, hemoroidi, analna fisura,..). Na kraju tu su i jatrogeni uzroci: primena opioida, hemoterapija, antiholinergika, antiemetika, diuretika,...).[28]

Patofiziološko objašnjenje nastanka opioidima uzrokovane opstipacije su sledeći:[27,28]

- Opioidi deluju na GIT centralnim i perifernim mehanizmima

- Aktivacija opioidnih receptora na crevu ima brojne efekte koji vode do zatvora:
  a) usporenje propulsivnih pokreta kolona
  b) povećanje nepropulsivnih pokreta i tonusa creva
  c) povećan tonus pilorusa i ileocekalnog sfinktera
  d) smanjena sekrecija tečnosti u tankom crevu
  e) povećana absorpcija vode u kolonu

Tokom terapije bola opstipacija je često uzrokovana povećanjem korišćenja opioida zbog hiperalgezije. Jedno od objašnjenja je i bimodalni opioidni regulatorni sistem. Ekscitatorna i inhibitorna modulacija senzornih neurona opioidima se vrši preko aktivacije Gs receptora u ganglijama dorzalnih korenova. Aktivacija ovog ekscitatornog puta tokom vremena vodi ka opioidnoj toleranciji i povećanju bola (hiperalgeziji). Reakcija lekara je povećanje doze opioida što vodi ka povećanju neželjenih efekata, ali bez smanjenja intenziteta bola. Ovo se zove narkoticima izazvan crevni sindrom (hroničnе ili povremene bolne kolike u abdomenu koje se pogoršavaju nakon primene narkotika). Sada se u cilju smanjenja neželjenih efekata, uz opioide dodaju i male doze opijatnih antagonista (metilnatrekson i alvimopan). Koriste se peroralnim ili subkutanim putem u cilju sprečavanja neželjenih efekata terapije opioidima. [29,30]

Terapija opstipacija obuhvata:

1. Ohrabrivati oralni unos hrane i tečnosti, koliko bolesnik toleriše, ali je to nekada teško jer bolesnici sa malignom bolešću gube apetit.
2. Ukloniti razloge za bolesnikovu dijetu (na primer dati analgetike zbog bola u ustima,...)
3. Stvoriti uslove za defekaciju (dostupan toalet, provetrene prostorije,...)
4. Masaža, pozicioniranje, biljna terapija.
5. Smanjiti korišćenje opioida.
6. Korišćenje oralnih laksativa je osnovni tretman (prva linija), ne očekivati normalno uspostavljanje stolice već samo olakšavanje pražnjenja i uspostavljanje normalnog rada creva. Redovno korišćenje laksativa je veoma važno, pogotovo kada su bolesnici na terapiji bola opioidima. Međutim može se javiti opstipacija i tokom primene laksativa. Tada treba prekinuti njihovu primenu i naći razlog tome, sačekati 24 časa i ponovo ih uvesti u terapiju ali sa manjom dozom.
7. Rektalna terapija (supozitorije) su druga linija lečenja. Treba ih izbegavati kod neutropeničnih (rizik od stvaranja abscesa) i trombocitopeničnih (rizik od krvarenje) bolesnika.

Izbor laksativa nije lak. Postoje dve vrste. Prva, oni koji razmekšavaju stolicu i druga oni koji stimulišu pražnjenje. Ova podela nije oštra jer ako preovladava jedan način delovanja, nije isključen i drugi ali u manjoj meri. Laksative koji stimulišu pražnjenje treba izbegavati kod onih koji imaju obstrukciju.[28]

Laksative treba uzimati redovno. Potrebno je da su sastavni deo terapije uz korišćenje opioida.

Fekalna impakcija nastaje kada postoji opstipacije, a stolica se nakuplja u debelom crevu. Pri tome crevo vrši resorpciju tečnosti iz stolice i ona postaje suva i tvrda. Ne može se lako izbaciti. Tečna stolica se kreće oko te tvrde mase. Najčešće se ove tvrde mase nalaze u rektumu. Dijagnostikuje se rektalnim pregledom a radiološki snimak može da potvrdi dijagnozu. Terapija se zasniva na razmekšanju i podmazivanju stolice. Korišćenje klizmi od ulja kikirikija, kao i drugih klizmi može stvoriti uslove da se lakše izbaci impakcija. Alternativna metoda je korišćenje oralnih makrogelova. Manuelno vađenje se može primeniti samo kada su druge metode iskorišćene.[28]

Mučnina, depresija, nesanica, kašalj, opstipacija su pored bola najčešći simptomi bolnog sindroma. Značajno umanjuju kvalitet života bolesnika, a i porodice i prijatelja koji brinu o njemu. U pojedinim situacijama zahtevaju i brz tretman.

Bolni sindrom nije samo bol već nešto što prati razvoj maligniteta i može biti posledica terapije, kako terapije bola, tako i terapije samog malignog oboljenja. Kada ordiniramo terapiju bola bolesniku, ne treba da se ograničimo samo na analgetike. Iz gore nevedenih razloga terapija se proširuje i na druge simptome. Nije neobično da bolesnik iz naše ordinacije ode i sa po 7-8 ordiniranih lekova, kortikosteroida, laksativa, sedativa, vitamina, pomoćnih lekovitih sredstava, (tradicionalnih lekova),...

Profesionalni, nežan, saosećajan prilaz lekara, sestre i drugih terapeuta bolesniku sa hroničnim bolom pomoći će mu da prevaziđe strah, stid u iznošenju svojih problema i tegoba. Tada će se jasno ispoljiti da bol nije jedino što muči naše bolesnika i umanjuje im kvalitet života. Neki put nije moguće potpuno ukloniti sve simptome bolnog sindroma, ali njihovo umanjenje, kao i sama spoznaja bolesnika da je to nešto što se javlja tokom nege i lečenja zbog njihove bolesti, kao i da o tome brinete će mu olakšati tegobe i koliko toliko povećati kvalitet života.

LITERATURA

1. Susmita Kashikar-Zuck S, et al. Long-Term Outcomes of Adolescents With Juvenile-Onset Fibromyalgia in Early Adulthood Pediatrics. 2014 Mar; 133(3): e592–e600
2. Pons T, Shipton E. Physiotherapy and the management of complex regional pain syndrome Pain Management; Posted online on September 19, 2016. (doi:10.2217/pmt-2016-0037)
3. Sales L, Rockhill KJ. Cancer Pain Emergencies: Is There a Role for Radiation Therapy? Curr Pain Headache Rep (2010) 14:483–488.
4. Lutz S. The Role of Radiation Therapy in Controlling Painful Bone Metastases. Curr Pain Headache Rep (2012) 16:300–306.
5. Lussier D,Huskey AG, Portenoy RK. Adjuvant Analgesics in Cancer Pain Management. The Oncologist 2004;9:571-591.
6. Foro Arnalot P, et al. Randomized clinical trial with twopalliative radiotherapy regimens in painful bone metastases: 30 Gy in 10 fractions compared with 8 Gy in single fraction. Radiother Oncol 2008; 89(2): 150-155.
7. Dadžek S, i saradnici. Nuspojave radioterapije u usnoj šupljini: dijagnostika, prevencija i terapijske smjernice. Liječ Vjesn 2009;131:324-327.
8. InnocentiM. Efficacy of Gelclair in Reducing Pain in Palliative Care Patients with Oral Lesions: PreliminaryFindings from an Open Pilot Study. J Pain Symptom Manage 2002;24(5): 456-7.
9. Tryfonidis K, Zardavas D, Katzenellenbogen B, Piccart M. Endocrine treatment in breast cancer: Cure, resistance and beyond. Cancer Treatment Reviews 50 (2016) 68–81.
10. Gravis G, Audenet F,, Irani J. et al. Chemotherapy in hormone-sensitive metastatic prostate cancer: Evidences and uncertainties from the literature Cancer Treatment Reviews xxx (2016) xxx–xxx (Article in press)
11. Glare P, Dunwoodie D, Clark K, et al. Treatment of Nausea and Vomiting in Terminally Ill Cancer Patients. Drugs 2008;(68): 2575-2590.
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®).Antiemesis Version I.2015 NCCN.org
13. Grunberg SM, Deuson RR, Mavros P, et al. Incidence of Chemotherapy-Induced Nausea and Emesis after Modern Antiemetics Cancer 2004;100:2261–8.
14. Grunberg SM, Hesket PJ. Control of Chemotherapy-Induced Emesis. N Engl J Med 1993; 329:1790-1796
15. Gan JT. Selective Serotonin 5-HT3 Receptor Antagonists for Postoperative Nausea and Vomiting Are They All the Same? CNS Drugs 2005; 19 (3): 225-238
16. Singh PM, Borle A, Gouda D, et al. Efficacy of palonosetron in postoperative nausea and vomiting (PONV)—a meta-analysis. Journal of Clinical Anesthesia 2016;34: 459–482
17. Molassioti A, Smith JA, Bennett M, et al.Clinical expert guidelines for the management of cough in lung cancer: report of a UK task group on cough. Cough 2010;6-9
18. Bausewein C, Simon ST. Shortness of Breath and Cough in Patients in Palliative Care. Dtsch Arztebl Int. 2013 Aug; 110(33-34): 563–572.
19. Bonneau A. Cough in the palliative care setting. Can Fam Physician. 2009;55(6): 600–602.
20. Hugel H. et al.The Prevalence, Key Causes and Management of Insomnia in Palliative Care Patients. Journal of Pain and Symptom Management. 2004;27:316-321.
21. Khemlani MH. Insomnia in Palliative care. Palliative Medicine Grand Round. HKSPM Newsletter 2008; 2: 20-25.
22. Sharpe M, Strong V, Allen K, et al. Major depression in outpatients attending a regional cancer centre: screening and unmet treatment needs. British Journal of Cancer (2004) 90(2), 314 – 320
23. Hjerl K, Andersen EW, Keiding N, et al. Depression as a prognostic factor for breast cancer mortality. Psychosomatics. 2003;44(1):24-30.
24. Rosenstein DL. Depression and end-of-life care for patients with cancer. Dialogues in Clinical Neuroscience. 2011; 13(1):101-108.
25. Rayner L, et al. The development of evidence-based European guidelines on the management of depression in palliative cancer care. EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 2011;4 7: 7 0 2 –7 1 2
26. Emmanuel AV, Tack J, Quigley EM, Talley NJ. Pharmacological management of constipation. Neurogastroenterol Motil 2009;21(Suppl. 2): 41–54
27. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional Bowel Disorders. GASTROENTEROLOGY 2006;130:1480–1491
28. Perdue C. Managing constipation in advanced cancer care.(cited 2016 october 10) NT 24 May 2005 Vol 101 No 21 www.nursingtimes.net
29. Farmer AD, Ferdinand E, Qasim A. Opioids and the Gastrointestinal Tract – A Case of Narcotic Bowel Syndrome and Literature Review. J Neurogastroenterol Motil 2013: 19(1): 94-98
30. Thoma J, Karver S, Cooney GA,et al. Methylnaltrexone for Opioid-Induced Constipation in Advanced Illness. N Engl J Med 2008;358:2332-43.

71. POGLAVLJE

BOL U STARIJEM ŽIVOTNOM DOBU

Jelena Nešović Ostojić, Dejan Nešić

Broj starih osoba (po definiciji Svetske zdravstvene organizacije) povećava se u celom svetu. Predviđa se da će broj osoba starijih od 65 godina dostići 36% do 2050 godine. Ako tome dodamo i činjenicu da je produžen životni vek, očekivanja su da će se utrostručiti broj osoba starijih od 80 godina. Bol je veoma rasprostranjen među starim osobama: skoro 5 miliona ljudi starijih od 65 godina žali se na prisustvo bola različitog intenziteta ili neku vrstu nelagodnosti.

Široko je rasprostranjeno i prihvaćeno mišljenje da je bol kod starih osoba nešto što se može očekivati i smatrati "normalnim". Međutim, hroničan bol ne predstavlja deo normalnog procesa starenja, suprotno rasprostranjenom verovanju u narodu, ali i među nekim lekarima da je prisustvo upornog bola neizbežna posledica procesa starenja. Uprkos visokoj prevalenciji, bol kod starijih osoba je gotovo uvek rezultat patoloških procesa koji uključuju kako fizičke, tako i psihičke razloge. Stare osobe su više izložene riziku od pojave bola nego drugi delovi populacije, ali je manje verovatno da će oni imati adekvatan terapijski pristup u poređenju sa mlađim osobama koje pate od hroničnog bola. Promene u percepciji bola kod starih osoba odnose se na povećanje praga za bol uz istovremeno smanjenje tolerancije na bolne senzacije. S druge strane, promene na različitim organima koje nastaju kao posledica fiziološkog procesa starenja, dovode do nastanka posebnog farmakokinetičkog i farmakodinamičkog profila kod starih.

Da bi se efikasno suzbio hroničan bol kod starih osoba, mora se primeniti multimodalni pristup. To podrazumeva procenu doživljaja bola od strane same stare osobe, postavljanje ciljeva terapije, kao i samo farmakološko i nefarmakološko lečenje s posebnom pažnjom usmerenom na funkcionalni i kognitivni status pacijenta, kao i prisutne komorbiditete. S obzirom da postoji izražena heterogenost među starijim osobama vezano za njihove godine, terapijski pristupi u suzbijanju bola u ovoj populaciji moraju biti prilagođeni individualnim potrebama pacijenata, a odnose se na fiziologiju bola, njegovu procenu i lečenje.

Bol je relativno često iskustvo tokom života, koje smo verovatno svi iskusili ili ćemo iskusiti u različitim situacijama. Problem nastaje onda kada bol ne prestaje. Uporni bol kada se javi kod mladih i aktivnih osoba, nikad neće biti smatran "normalnim", i te osobe će učiniti sve da obezbede najbolju dostupnu pomoć i dobiju najefikasniji tretman za suzbijanje bola. Takvi stavovi i uverenja ne treba da se razlikuju ni u starijem životnom dobu. Ipak, široko je rasprostranjeno i prihvaćeno mišljenje da je bol kod starih osoba nešto što se može očekivati i smatrati "normalnim" (1). Tako, patnja udružena sa upornim bolom, kod starih osoba često nije praćena adekvatnim pristupom i terapijom. Uporni bol kod starih osoba ima veliki zdravstevni i socijalni značaj i zaslužuje posebnu pažnju. S druge strane, bez razumevanja osnovnih principa nastanka bola kod starih osoba, ne može se omogućiti adekvatan terapijski pristup u suzbijanju hroničnog bola kod starih. Hroničan bol značajno smanjuje kvalitet života i ozbiljno onemogućava svakodnevvvne životne aktivnosti (1, 2). Zato je neophodno usmeriti zdravstvenu pažnju ka stvaranju sistematskog pristupa, kao i iskorenjivanju diskriminišućih stavova prema starim osobama koje pate od hroničnog bola.

Bol je veoma rasprostranjen među starim osobama: skoro 5 miliona ljudi starijih od 65 godina žali se na prisustvo bola različitog intenziteta ili neku vrstu nelagodnosti (1, 3). Prisustvo hroničnog bola, ne samo što smanjuje kvalitet života starih, nego utiče i na kvalitet života njihovih porodica, staratelja, pa i društva u celini. Bol može varirati u trajanju, intenzitetu, kao i poreklu i uzrocima (1, 2). Vrlo često je pažnja zdravstvenog osoblja usmerena na sam uzrok bola, a zaboravlja se sam iskustveni doživljaj bola starih osoba. Stare osobe su više izložene riziku od pojave bola nego drugi delovi populacije, ali je manje verovatno da će oni imati adekvatan terapijski pristup u poređenju sa mlađim osobama koje pate od hroničnog bola (1, 3).

Mnogi zdravstveni problemi potiču zbog prisustva upornog bola, i postaju sve izraženiji sa godinama i sve ozbiljnijom telesnom slabošću (4). Pitanje bola postaje još komplikovanije, kada se uzmu u obzir različita psihofizička stanja koja mogu da se jave kod starih osoba, kao i činjenica da te osobe često uzimaju različite lekove (4). Procena bola je neophodna za primenu adekvatne terapije suzbijanja bola. Ova procena se vrši oruđima i pitanjima kojima se analizira sopstveno iskustvo prisutnog bola.

Međutim, to zavisi od spremnosti starih osoba da daju adekvatne podatke o postojanju bola i sopstvenom iskustvu vezanom za njegovo prisustvo (1, 4). Ovo može biti problematično, jer stare osobe često nisu voljne da pričaju o svojim bolnim iskustvima (1). Takođe, ne prijavljivanje upornog bola, često je među starima koji imaju probleme u komunikaciji, ili imaju neke pridružene bolesti, kao što su demencija ili Parkinsonova bolest (1). Bol je izrazito subjektivni osećaj, što uz nedostatak volje starih osoba da se požale na problem koji imaju, često znači da on neće biti ni prijavljen. Takođe, da bi se procenio bol kod starije osobe, zdravstveni radnici moraju biti osposobljeni da racionalno pristupe analizi iskustvenog doživljaja bola, posebno kod osoba kod kojih je zbog prisutne demencije značajno smanjena sposobnost da verbalno opišu svoje bolno iskustvo (1, 4).

Bol se teško može precizno opisati, jer se radi o subjektivnom osećaju i iskustvu, koje može znčajno da varira od osobe do osobe (1). Međutim, ono što je zajedničko i što važi za sve, je činjenica da je uporni bol iscrpljujući, da čini osobu umornom i nervoznom i da je često teško naći položaj u kome se može bar za malo ublažiti osećaj bola.

Broj starih osoba (po definiciji Svetske zdravstvene organizacije) povećava se u celom svetu. Predviđa se da će broj osoba starijih od 65 godina dostići 36% do 2050 godine (2). Ako tome dodamo i činjenicu da je produžen životni vek, očekivanja su da će se utrostručiti broj osoba starijih od 80 godina (2). Iako prevalencija akutnog bola kod odraslih ostaje slična u celom svetu, prevalencija hroničnog bola povećava se sa starenjem, počev od sedme decenije. Bolna stanja su najčešći razlog zašto se stare osobe javljaju lekaru, u ambulantnim uslovima. Artritis i bolesti slične artritisu su vodeći uzrok bolnih stanja kod starih osoba (tabela 71.1) (3). Takođe, bolna stanja se čeće javljaju kod žena u odnosu na muškarce (6). Međutim, hroničan bol ne predstavlja deo normalnog procesa starenja, suprotno rasprostranjenom verovanju u narodu, ali i među nekim lekarima da je prisustvo upornog bola neizbežna posledica procesa starenja. Uprkos visokoj prevalenciji, bol kod starijih osoba je gotovo uvek rezultat patoloških procesa koji uključuju kako fizičke, tako i psihičke razloge (7, 8).

Tabela 71.1. Najčešći uzroci hroničnog bola kod starih osoba (5)

Artritis i bolesti srodni artritisu
Osteoartritis
Reumatoidni artritis
Stenoza kičmenog kanala
Dijabetesna periferna neuropatija
Neuralgija trigeminusa
Postherpetična neuralgija
Kancerski bol
Periferna neuropatija izazvana hemoterapijom
Neuropatija izazvana zračenjem
Bolest perifernih krvnih sudova
Centralni bol posle moždanog udara
Miofacijalni bol
Fibromijalgija
Bol posle hirurške intervencije

Starosne razlike koje se odnose na bol

Starenje predstavlja sporu i postupnu degeneraciju organa i organskih sistema, tj, tela u celini. To je process koji podrazumeva čitav niz različitih biopsihosocijalnih promena, koje za posledicu imaju smanjenu funkciju praktično svih organa (tabela 71.2), (9). Fiziološka starost prvo se ogleda u smanjenju sposobnosti za fizičke aktivnosti. Zdravo i aktivno starenje podrazumeva stil života koji sadrži širok spektar fizičkih, psihološkuh i socijalnih aktivnosti koje pozitivno utiču na proces starenja (10). Tome treba dodati i razvijanje adekvatnih prehrambenih navika, kao i organizovanje pravovremene i adekvaatne dostupnosti zdravstvene službe. Fizička aktivnost je važna karika u modelu aktivnog i zdravog starenja. Zbog pozitivnih efekata na zdravo i aktivno starenje potrebno je promovisati podizanje svesti pojedinca i društva u celini o korisnosti fizičke aktivnosti na funkcionisanje osoba starijeg životnog doba (9). Smanjena fizička aktivnost, čini stil života pasivnijim, i pospešuje degenerativne procese koji su svojstveni za ovo životno doba. S duge strane, bavljenje fizičkom aktivnošću omogućava osobi da održava motorne sposobnosti, kao št su snaga i fleksibilnost mišića, ravnoteža i brzina pokreta (10, 11) Sve to smanjuje rizik od nastanka padova, koji mogu sa sobom nositi mnoge komplikacije, a karakteristične su za ovo životno doba. Takođe, osećaj dobre pokretljivosti i fizičke snage jača samopouzdanje što je jedan od važnih uslova zadovoljstva samim sobom. Jedna od fizioloških posledica vežbanja je i lučenje endorfina što takođe doprinosi osećaju sreće i zadovoljstva. Endorfini su uključeni i u endogenu kontrolu bola, a bol je čest pratilac u starosti (12, 13).

Promene u percepciji bola kod starih su rezultat procesa starenja koji je praćen funkcionalnim promenama na nivou ćelija, tkiva, organa i sistema organa. Iako su neki osnovni procesi tokom starenja slični kod svih starih osoba, starenje nije jedinstven process (14). Postoje značajne individualne razlike u toku starenja, i one se odnose i na subjektivni osećaj bola. Heterogenost koja postoji među fizio-

Tabela 71.2. Biološke funkcionalne promene između 30 i 70. godine (9)

Biološka funkcija	Promena
Radni kapacitet (%)	↓ 25-30
Minutni volume (%)	↓ 30
Maksimalna frekvencija srca (pils/min)	↓ 24
Krvni pritisak (mm Hg)	
sistolni	↑ 10-40
dijastolni	↑ 5-10
Respiracija (%)	
vitalni kapacitet	↓ 40-50
rezidualni volumen	↑ 30-50
Bazalni metabolizam (%)	↓ 8-12
Muskulatura (%)	
mišićna masa	↓ 25-30
snaga stiska šake	↓ 25-30
Brzina provođenja nervnog impulse (%)	↓ 10-15
Fleksibilnost (%)	↓ 20-30
Kost (%)	
žene	↓ 25-30
muškarci	↓ 15-20
Bubrežna funkcija (%)	↓ 30-50

loško-psihološkim i funkcionalnim sposobnostima starih sugeriše na ono što se može i klinički jasno primetiti, kada se porede tzv. "zdravi" osamdesetogodišnjaci i "ranjivi" sedamdesetogodišnjaci, jer starenje predstavlja fiziološki proces, a ne bolest (15).

Promene u prenosu bolnih impulsa koje su udružene sa starenjem, odnose se na smanjenje molekulskih i ćelijskih elemenata koji omogućavaju normalan prenos bolnih impulsa od nociceptora do moždane kore. U perifernom nervnom sistemu, poremećaji u normalnom prenosu bolnih impulsa nociceptivnim nervnim vlaknima nastaju kao posledica gubitka integriteta ili smanjenja količine nekih ćelijskih elemenata koji su važni za prenos osećaja bola, kao što su supstanca P ili kalcitoninu sličan peptid povezan sa kalcitoninskim genom (engl. *Calcitonin-gene related peptide*, CGRP) (16). U centralnom nervnom sistemu, smanjenje nekih neurotransmitera koji su ključni za normalnu neurotransmisiju (endorfini, γ-aminobuterna kiselina, serotonin, noradrenalin, opioidi, acetilholin) može dovesti do promena u normalnom prenosu bolnih impulsa usled izostanka njihovih olakšavajućih i neuromodulišućih efekata na nociceptivnu transmisiju (17). Dokazi takođe ukazuju da starenje dovodi do disfunkcije descedentnih modulišućih puteva spinalne dorzalne kolumne, koji normalno imaju ulogu endogenog inhibišućeg sistema (15).

Promene u percepciji bola kod starih osoba odnose se na povećanje praga za bol uz istovremeno smanjenje tolerancije na bolne senzacije (17). Prag za bol može varirati u odnosu na tip stimulusa (povećava se za toplotnu stimulaciju; bez promene je za električnu stimulaciju; smanjuje se na mehanički pritisak i ishemiju), trajanje (raste pri kraćem trajanju) i lokaciju (povećava se za visceralni bol ili ako bolne senzacije dolaze sa periferije) (17, 18, 19). Iako zbog povećanja praga za bol, on ne može služiti kao pouzdan znak oštećenja tkiva u nekim atipičnim kliničkim ispoljavanjima (srčani anginozni bol, abdominalni bol), ovaj nalaz ne bi trebalo da dovede do zaključka da većina starih osoba ne oseća bol (20, 21). Povećanje praga za bol kod starih osoba, pre treba da ukaže da su patološki procesi kod starih, koji su odgovorni za nastanak bola mnogo izraženiji nego što bi se to očekivalo na osnovu intenziteta bola koji se kod njih javlja (5).

Promene na različitim organima koje nastaju kao posledica fiziološkog procesa starenja, dovode do nastanka posebnog farmakokinetičkog i farmakodinamičkog profila kod starih (tabela 71.3) (5). U starosti se takođe smanjuje fiziološka sposobnost organizma da odgovori na stres udružen sa bolom (homeostaza bola) (17). Takođe, efekti starenja na signalizaciju, obradu i druge funkcije koje su važne za analgeziju, su izraženije i očiglednije kod starih osoba sa smanje-

Tabela 71.3. Fiziološke promene koje se odnose na farmakokinetiku i farmakodinamiku kod starih osoba (5). VD - volumen distribucije

Svojstvo	Promene povezane sa godinama	Uticaj
Farmakokinetika		
Absorpcija	↑ Želudačni pH ↓ Sekretorni kapacitet ↓ Krvni protok kroz gastrointestinalni trakt	Klinički efekati minimalno zavise od brzine absorpcije leka ili njegove količine koja se absorbuje (izuzetak predstvalja rektalna absorpcija)
Distribucija	↑ Masno tkivo ↓ Ukupna količina vode u telu ↓ Albumini u plazmi ↓ Afinitet proteina	↑ V_D za lipofilne lekove, što zahteva često nepoželjno povećanje doze leka ↓ V_D za hidrofilne lekove, što zahteva smanjenje doze leka ↓ V_D za lekove koji imaju veliki afinitet za vezivanje za protein što zahteva smanjenje doze leka
Metabolizam	↓ Protok krvi kroz jetru, masa i zapremina ↓/↔ Metabolizam prilikom prvog prolaza kroz jetru ↓ Metabolizam, faza I (oksidacija) ↔ Metabolizam, faza II (konjugacija)	- ↑ Bioraspoloživost lekova posle prvog prolaza kroz jetru i posle I faze metabolizma Metabolizam većine opioida (konjugacijom) je očuvan
Eliminacija	↓ Jačina glomerulske filtracije ↓ Bubrežni krvni protok	↓ Klirens i ↑ vreme poluživota lekova koji se eliminišu bubrezima
Farmakodinamika		
Centralni nervni sistem	↓ Moždani krvni protok, masa i volumen	-
Periferni nervni sistem	↓ Gustina mijelinizovanih i nemijelinizovanih nervnih vlakana ↑ Broj oštećenih nervnih vlakana	Nepoznat uticaj nap rag bola i toleranciju na bol
Receptori	↓ Gustina receptora ↑ Afinitet za receptore	Smanjuje se potrebna doza leka i raste rizik od pojave neželjenih dejstava

nom funkcionalnom rezervom. Stres kod starih osoba najčešće je uslovljen pratećim bolestima koje su obično prisutne među starom populacijom, ali i emocionalnim, društvenim i socijalnim promenama koje su svojstvene za to životno doba. Na primer, gubitak supružnika ili člana uže porodice, odlazak u penziju ili gubitak samostalnog funkcionisanja, može narušiti sposobnost starije osobe da se nosi sa već prisutnim bolom ili smanjiti sposobnost da izdrži novonastali bol (5). U populaciji starih postoje pogrešna verovanja koja se moraju iskoreniti da bi se uporan bol mogao efikasno lečiti. Pored pogrešnog stava da je bol neizbežna posledica starenja, dodatne zablude uključuju pretpostavku da je malo verovatno da će lečenje hroničnog bola pružiti bilo kakvu korist. Stare osobe mogu imati i poteškoće da prijave bol i da ga adekvatno opišu, mogu pogrešno protumačiti simptome koji su posledica bola kao rezultat drugog procesa (npr. kao što je depresija) ili jednostavno ne žele otkriti njihov bol drugima. Sve napred navedeno, ukazuje na to da procena hroničnog bola kod starih predstavlja pravi medicinski izazov i da je mnogo kompleksnija od procene hroničnog bola kod mlađih osoba (22).

U starosti se smanjuje ukupna količina vode u organizmu i mišićna masa, a povećava se količina masnog tkiva, što sve zajedno može imati posledice na raspodelu datog leka za suzbijanje bola, njegovu koncentraciju u plazmi i eliminaciju iz organizma (23). Smanjuju se i koštana masa i viscelarna tkiva, kao i intenzitet bazalnog metabolizma. Sve ove promene je teško kvantifikovati i one variraju od osobe do osobe (23). Bubrežna funkcija takođe opada u starosti, zbog gubitka nefrona, smanjenja bubrežnog protoka plazme, smanjenja tubulske sekrecije i reabsorpcije, smanjenja sekrecije vodonikovih jona i smanjene ekskrecije i absorpcije vode (23, 24). Smanjen klirens unetih lekova protiv bolova može povećati stvaranje njihovih metabolita. Povećana osetljivost na gubitak tečnosti i smanjen osećaj žeđi, mogu povećati rizik za nastanak nefrotoksičnosti. Najčešće korišćeni lekovi za suzbijanje bola, češće će izazvati oštećenje bubrega kod starih nego mladih osoba (posebno nesteroidni antiinflamatorni lekovi, NSAL) (25). Gastrointestinalni trakt tokom starenja takođe trpi promene, vezane prevashodno za procese absorpcije i metabolizam lekova. Pasaža kroz jednjak i kolon može biti usporena. Na želucu se uočavaju znaci atrofije, praćeni smanjenjem sekrecije hlorovodonične kiseline. Funkcije jetre i pankreasa su očuvane, ali se smanjuje funkcija oksidišućeg citohrom P450 mikrozomskog sistema. Posebno se smanjuje proces demetilacije, koji je važan u metabolisanju benzodiazepina, pa je potrebno

Tabela 71.4. Skale za procenu upornog bola kod starih osoba (5)

Metod	Opis	Stavke	Potrebno apstraktno mišljenje	Napomena
Numerička skala za aprocenu (engl. *Numeric rating scale*, NRS)	Numerička skala sa 11 tačaka, rangiranih tako da je 0 stanje kada nema bola i 10 stanje najjačeg bola)	0 – nema bola 10 – najjači bol	Umereno	Odgovarajuća procena doživljaja bola kod starih osoba bez kognitivnih poremećaja
Vizuelna skala za procenu bola (engl. *Visual analog scale*, VAS)	Procena doživljaja bola na osnovu označavanja mesta duž date linije	Skala označena duž linije između dve krajnje tačke (bez bola i najjači bol)	Značajno	Upotreba olovke i papira može biti nepodesna za neke starije pacijente
Verbalna skala (engl. *Verbal rating scale*, VRS) ili Verbalna opisna skala (engl. *Verbal descriptor scale*, VDS)	Verbalna procena bola korišćenjem skale sa 4 kategorije Dostupni su instrument ii sa 7 kategorija	Opisi su: "nema bola", "blag bol", "umeren bol", "jak bol"	Umereno	Ograničen broj odgovora Lako za upotrebu u kliničkom okruženju
Facijalna slikovna skala bola (engl *Facial pain scale*, FPS)	Skala za procenu bola sa 6 slikovnih prikaza (nekada i 7, 9 ili 11)	Crteži: niz lica uređen po stepenu povećanja bola	Umereno	Validirano kod starih osoba
Termometar bola	Skala za procenu bola sa 6 kategorija raspoređenih u vertikalnom nizu da podseća na termometar	Opisi: poređani od "nema bola"/bela boja (na bazi) do "najjači bol"/crvena boja (na vrhu)	Minimalno	Validirano kod starih osoba sa kognitivnim oštećenjima

korigovati dozu ovih lekova kod starih. Percepcija bola je često izmenjena kod starih osoba (25). To ne znači da je bol smanjen u starosti, već da dolazi do promena u ekspresiji i doživljaju bola, posebno kod osoba sa kognitivnim poremećajima (26, 27, 28).

Procena bola kod starih osoba

Efikasno lečenje hroničnog bola nije moguće bez kompleksne procene nastanka bola kod starih. Sveobuhvatna anamneza i fizikalni pregled uz upotrebu adekvatnih dijagnostičkih metoda, neophodni su za postavljanje dijagnoze koja stoji u pozadini hroničnog bola, a to je preduslov za efikasno suzbijanje bola (29). Stari obično imaju više od jedne dijagnoze koje se mogu povezati sa hroničnim bolom (30). Pored toga, smanjenje funkcionalne rezerve organa i gubitak bola kao upozoravajućeg znaka kod nekih starih, može doprineti atipičnim prezentacijama hroničnog bola (31). Najbolji indikator u proceni hroničnog bola je sam doživljaj bola od strane starih osoba, za čiju procenu intenziteta se koristi nekoliko validiranih metoda (tabela 71.4) (5, 32). Blagi ili umereni kognitivni poremećaji koji prate neke poremećaje, kao što je demencija ne ograničava primenu ovih metoda (33). Ove osobe mogu ispoljavati karakteristično ponašanje na osnovu koga se može proceniti da trpe bol (promenjen izraz lica, pokreti tela, izmenjen odnos prema okruženju), (tabela 71.5) (31, 34). Neophodna je i procena funkcionalnog statusa, koja podrazumeva sposobnost za obavljanje svakodnevnih aktivnosti, pokretljivost, poremećaje u spavanju, promene vezane za apetit i telesnu težinu, promene raspoloženja (uključujući skrining testove za anksioznost, depresiju i rizik od samoubistva) (32). Očekivano je da će adekvatno lečenje bola rezultirati poboljšanjem u jednoj ili više spomenutih funkcija (jer bol koji nije lečen može pogoršati svaku od pomenutih funkcija) (35). Depresija može uticati na percepciju bola i otežati pokušaj organizma da ga savlada (36). Takođe,

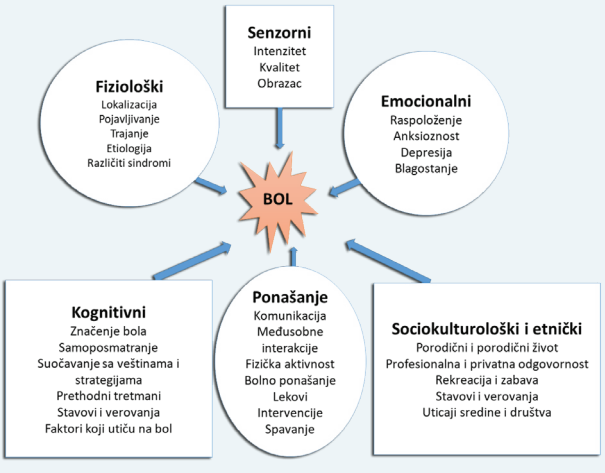
Tabela 71.5. Najčešći oblici ponašanja kod starih osoba sa kognitivnim poremećajima (34)

Izrazi lica Tužno, uplašeno lice, grimace, naborano čelo, zatvorene oči
Verbalizacija, vokalizacija Uzdah, stenjanje, gunđanje, pozivanje, traženje pomoći, bučno disanje, verbalno uvredljivo ponašanje
Pokreti tela Kruto, napeto držanje tela, uzdržanost, ljuljanje, ograničeno kretanje, hod ili pokretljivost
Promene u interpersonalnim interakcijama Agresivnost, smanjene društvene interakcije, neprikladno društveno ponašanje, introvertnost
Promene u svakodnevnim aktivnostima i životnim navikama Odbijanje hrane, promena apetita, poremećaji ritma spavanja i odmora, nagli prestanak uobičajnih aktivnosti
Mentalne promene Plakanje, povećana konfuzija, razdražljivost ili uznemirenost

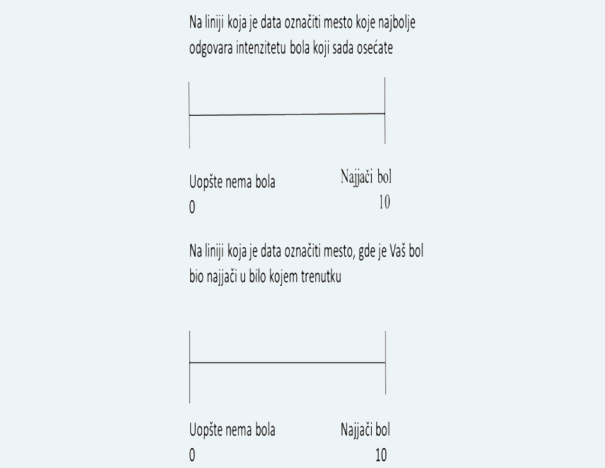
bol i gubitak funkcije mogu dovesti do depresije. Jednostavno rečeno, depresija pogoršava bol i obratno. Stoga, propust u postavljanju dijagnoze ili lečenja jednog od ova dva stanja, može otežati rešavanje oba stanja. Postoji nekoliko validiranih oruđa za funkcionalnu procenu kod starih, uključujući Skalu raspona pokreta, Procenu performansi aktivnosti svakodnevnog života, Merenje funkcionalne nezavisnosti. Skala za procenu depresije kod gerijatrijskih pacijenta lako se primenjuje jer je napravljena u formatu DA/NE odgovora. Kratak upitnik za ispitivanje bola se takođe koristi kao validirano oruđe za procenu uticaja bola na kvalitet života kod starih oosba (36).

Postoje i druge prepreke koje se mogu naći na putu efikasne procene i suzbijanja hroničnog bola. Mnoge stare osobe, ali i neki zdravstveni radnici izražavaju posebnu zabrinutost prema mogućnosti razvoja zavisnosti od lekova protiv bolova (37). Uzimanjem adekvatne anamneze koja uključuje i postavljanje pitanja koja se odnose na pojavu zavisnosti od lekova u prošlosti mogu se identifikovati pacijenti koji su u povećanom riziku za razvoj fizičke zavisnosti. S druge strane, adekvatnom edukacijom pacijenata sa niskim rizikom za razvoj fizičke zavisnosti o podnošljivosti opioida, ublažiće njihove strahove vezano za opioidnu zavisnost (38, 39). Pacijenti mogu biti zabrinuti da suzbijanje bola može maskirati njihovu bolest, da je bol "normalan" deo procesa starenja, ili jednostavno ne razumeju dijagnoze koje imaju (40).

Bol je subjektivno iskustvo koje može biti opisano pomoću nekoliko različitih osobina (intenzitet, kvalitet, emocionalni uticaji...), (slika 71.1), (41). Uprkos ovim atributima, doživljaj intenziteta bola je prepoznat i priznat kao najznačajnija klinička karakteristika doživljavanja bola (42). Kako je bol subjektivno iskustvo, nema validnih objektivnih metoda za merenje njegovog intenziteta. Lekarima je potrebnao da imaju odgovarajuće vodiče, oruđa za procenu intenziteta bola. Ta oruđa treba da daju po-



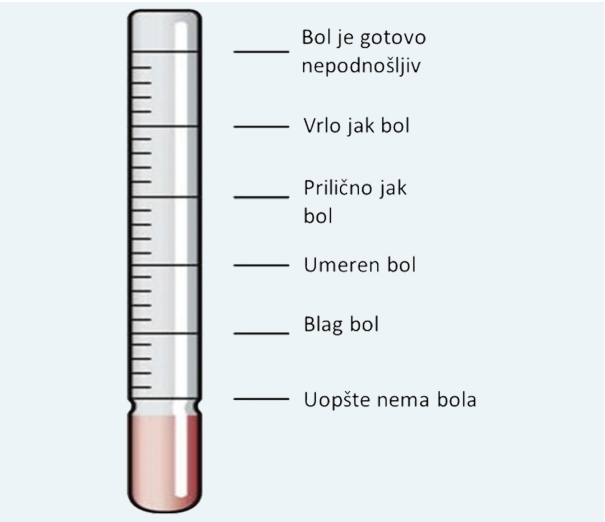
Slika 71.1. Različiti aspekti bola (41).



Slika 71.2. Vizuelna skala bola. Za ispitivanje, dužina linije treba da je 10 cm (43).

datke o intenzitetu bola, ponuđenim analgeticima i dodatnim lekovima i postupcima za terapiju bola u odnosu na intenzitet istog (42).

Vizuelne skale i pomoćni slušni aparati mogu se koristiti kod pacijenata sa oštećenjem sluha, dok se verbalne skale koriste kod starih osoba sa oštećenjem vida (38). Čak ni kognitivna oštećenja ne isključuju direktnu procenu intenziteta bola od strane pacijenta, jer većina pacijenta sa blagom do umerenom demencijom može koristiti neki od navedenih validiranih oruđa (15), (tabela 71.4), (5). Za osobe sa teškim kognitivnim oštećenjem, za direktnu procenu intenziteta bola može se koristiti Lista za procenu bola kod starih osoba sa ograničenim sposobnostima u komunikaciji, Skala za procenu bola kod uznapredovale demencije i Doloplus-2 skala



Slika 71.3. Skala bola u vidu termometra (44). Na slici je termometar sa podeocima koji predstavljaju graduisanu skalu bola različitog intenziteta počev od najnižeg nivoa (uopšte nema bola) do najvišeg nivoa (bol je gotovo nepodnošljiv). Od pacijenta se traži da na obeleženim linijama stavi X ispred reči koje najbolje opisuju intenzitet njihovog bola.

(17). Takođe, kliničari mogu zamoliti članove porodice i staratelje da daju svoje utiske koji se dodaju informacijama prikupljenim od pacijenata i fizičkim pregledom, ali to ne bi trebalo da služi kao zamena direktne procene bola od strane ovih pacijenta (4).

Upotreba validiranih instrumentata može poboljšati dijagnostiku i lečenje bola kod starijih osoba. Vizuelna skala na koju pacijenti stavljaju oznaku na horizontalnoj ili vertikalnoj liniji koja predstavlja spektar intenziteta bola od "Nema bola" do "Najjači bol" može se primeniti kod pacijenta sa poteškoćama u govoru (16), (tabela 71.4, slika 71.2), (5, 43).

Skala boli lica, Numerička skala, Verbalna opisna skala (engl. *Verbal Descriptor Scale*, VDS) i Termometar skala (tabela 71.4, slika 71.3), (5, 44), (se koriste kod starih osoba. Numerička skala traži da pacijent proceni stepen bola na skali od 1 do 10. Verbalna opisana skala zahteva da pacijent opiše bol kao blag, umeren ili težak. Obe skale se smatraju validnim kod pacijenata sa blagim ili umerenim kognitivnim poremećajima, ali se VDS skala smatra pouzdanijom i poželjnijom kod ovih pacijenta (15). Mek Gilovim upitnikom, se pored kvantitativnog aspekta bola, procenjuje i njegova kvalitativna komponenta i preveden je na 26 različitih jezika. Koristi se uglavnom za procenu muskuloskeletnog i reumatskog bola (slika 71.4), (45, 46).

Terapija bola kod starih osoba

Lečenje hroničnog bola kod starih osoba najbolje je ostvariti multimodalnim pristupom koji se temelji na postupnim intervencijama koje uključu-

SKRAĆENA FORMA MEK GILOVOG UPITNIKA ZA PROCENU BOLA
Ronald Melzak

IME I PREZIME PACIJENTA: _____ DATUM: _____

	NEMA	BLAG	UMEREN	TEŽAK
1. BOL U VIDU LUPANJA	0)_____	1)_____	2)_____	3)_____
2. BOL U VIDU ŽIGANJA	0)_____	1)_____	2)_____	3)_____
3. PROBADAJUĆI BOL	0)_____	1)_____	2)_____	3)_____
4. OŠTAR BOL	0)_____	1)_____	2) _____	3)_____
5. BOL U VIDU STEZANJA	0)_____	1)_____	2)_____	3)_____
6. GRIZUĆI BOL	0)_____	1)_____	2)_____	3)_____
7. BOL U VIDU PEČENJA	0)_____	1)_____	2)_____	3)_____
8. NEUTEŠAN BOL 9. TEŽAK BOL	0)_____	1)_____	2)_____	3)_____
10. MUNJEVITI BOL	0)_____	1)_____	2)_____	3)_____
11. CEPAJUĆI BOL	0)_____	1)_____	2)_____	3)_____
12. NAPORAN-ISCRPLJUJUĆI BOL	0)_____	1)_____	2)_____	3)_____
13. BOL PRAĆEN MUČNINOM	0)_____	1)_____	2) _____	3)_____
14. BOL PRAĆEN OSEĆAJEM STRAHA	0)_____	1)_____	2)_____	3)_____
15. "NELJUDSKI" BOL	0)_____	1)_____	2)_____	3)_____

|_____|
0 10
BEZ BOLA NAJJAČI MOGUĆI BOL

INTENZITET PRISUTNOG BOLA

0 BEZ BOLA
1 BLAG BOL
2 NEUGODNOST
3 UZNEMIRUJUĆE STANJE
4 MUČNO STANJE
5 AGONIJA

Slika 71.4. Skraćena forma Mek Gilovog upitnika za procenu bola (prevedeno na srpski jezik), [46]. Deskriptori od 1 do 11 opisuju senzornu komponentu doživljaja bola, a deskriptori od 12 do 15 opisuju njegovu afektivnu komponentu. Svaki deskriptor je po intenzitetu, rangiran na skali od 0 do 3 (0 – nema bola; 1 – blag bol; 2 – umeren bol; 3 – težak). Intenzitet postojećeg bola i Vizuelna analogna skala (VAS), takođe su deo Mek Gilovog upitnika, i doprinose dobijanju potpunije slike o prisutnom bolu kod ispitanika. Na Vizuelnoj analognoj skali bola, linija treba da je dugačka 10 cm.

Tabela 71.6. Osnovni principi u lečenju upornog bola kod starih osoba (48)

1. Utvrditi komorbiditete pacijenta, proceniti njegov funkcionalni i kognitivni status, ciljeve lečenja i očekivanja, kao i socijalnu i porodičnu podršku pre započinjanja lečenja.
2. U suzbijanju bola koristiti multimodalni pristup, koji uključuje farmakološki i nefarmakološki pristup, pored fizičkih modaliteta rehabilitacije.
3. Omogućiti i razviti adekvatnu komunikaciju između pacijenta i lekara (omogućiti brze i pouzdane odgovore na sva pacijentova pitanja, detaljno razmotriti sve pacijentove stavove, ohrabriti ga bez preteranog naglašavanja terapijskog uspeha).
4. Pokazati spremnost da se ponovo pregledaju korišćeni farmakološki i nefarmakološki modaliteti, i po potrebi razmotre njihove modifikacije.
5. Po potrebi angažovati i staratelje radi pomoći u pridržavanju terapije i održavanju dobrobiti terapije.
6. Naglasiti pozitivne rezultate prilikom svake posete

ju farmakološke i nefarmakološke postupke, fizičku rehabilitaciju i razvijanje i negovanje odnosa punog poverenja i razumevanja između pacijenta i lekara (47), (tabela 71.6), (48).

Princip "analgetskih stepenica (merdevina)" je veoma koristan i često korišćen pristup u terapiji suzbijanja bola kod starih osoba, koji je prvi put uvela Svetska zdravstvena organizacija (48). Po ovom principu, prva stepenica, tj. prvi korak koji se primenjuje kod pacijenata sa blagim bolom, podrazumeva upotrebu neopioidnih lekova, kao što je acetaminofen ili NSAIL, sa ili bez adjuvantne terapije. Adjuvantni analgetici (koanalgetici) predstavljaju raznoliku grupu lekova čija osnovna primena nije usmerena na bol, ali imaju klinički značajan analgetski efekat u specifičnim bolnim stanjima. Druga stepenica uključuje suzbijanje umerenog bola i podrazumeva korišćenje slabog opioida samog ili u kombinaciji sa neopioidima i sa ili bez adjuvantne terapije. Treća stepenica se odnosi na pacijente sa jakim bolom gde se predlaže upotreba jakog opioida sa ili bez adjuvantne terapije (4).

Lekovi se mogu primenjivati kao stalna terapija, ili po potrebi. Bolovi koji se javljaju epizodično, mogu biti lečeni po potrebi, dok je kod prisustva upornog bola ili bola za koji se pretpostavlja da će trajati nekoliko dana potrebno planirano višednevno doziranje uz mogućnost korišćenja dodatnih lekova ukoliko je to potrebno, da bi se sprečio ponovni nastanak bola (49, 50). Često se desi da primenjenom terapijom ne dođe do suzbijanja bola zbog izostanka davanja lekova po potrebi ili se suzbijanje bola pokušava davanjem

Tabela 71.7. Osnovni principi farmakološkog i nefarmakološkog pristupa u lečenju upornog bola kod starih osoba (48)

1. Povezati potencijalnu dobrobit terapije sa važnim cijevima pacijenta (npr. povećana sposobnost za obavljanje dnevnih aktivnosti).
2. Primeniti kombinaciju lekova (pri čemu svaki analgetik treba da deluje drugim mehanizmom) da bi se povećala efikasnost korišćenih analgetika.
3. Acetaminofen ostaje lek prvog reda u farmakološkom pristupu suzbijanja blagog ili umerenog bola kod starih.
4. Izbegavati dugotrajnu upotrebu NSAIL-a zbog mogućih značajnih kardiovaskularnih, gastrointestinalnih i renalnih rizika.
5. Korišćenje opioida se smatra opravdanim za pacijente koji ne reaguju na lekove prvog reda i kod kojih perzistira funkcionalno oštećenje nastalo usled prisutnog bola.
6. Razmotriti korišćenje inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina ili selektivne inhibitore ponovnog preuzimanja serotonina kod pacijentata koji pored bola pate od depresije.
7. Provesti plan nadzora (tj. pratiti efikasnost, toleranciju, pridržavanje terapije) za svaki primenjeni tretman.
8. Fizička aktivnost (uključujući fizikalnu terapiju, vežbanje ili neke druge programe zasnovane na kretanju) predstavlja jednu od ključnih komponenti u suzbijanju bola kod starih osoba).
9. Obrazovati starije pacijente o sigurnosti i efikasnosti kognitivno-bihejvioralne terapije i fizičke aktivnosti i uputiti pacijente na mesta gde bi takvu terapiju mogli da dobiju.
10. Utvrditi da li se ispunjavaju predviđeni ciljevi terapije. Ako se oni ne postižu primenjenim lekovima, zameniti ili modifikovati primenjenu terapiju.

lekova po potrebi, tamo gde bi bilo adekvatnije primeniti planirano, višednevno doziranje lekova protiv bolova. Analgetici koji se koriste po potrebi, treba da se uzimaju u interavalima koji odgovaraju njihovim efektivnim koncentracijama u krvi i uz posebnu pažnju o njihovim mogućim interakcijama sa drugim lekovima (npr. oksikodon i acetaminofen), (4).

Kao što je već spomenuto, farmakološki pristup predstavlja jedan način lečenja koji bi trebalo da se dopunjuje nefarmakološkim pristupom, a svi oni zajedno imaju za cilj da se starim pacijentima sa upornim bolom poboljša kvalitet života i poboljšaju funkcionalne sposobnosti organizma (35), (tabela 71.7), (48). Takođe, izbegavanje korišćenja "neprimerenih" lekova i lekova visokog rizika kod starih osoba koji

Tabela 71.8. Potencijalno neprikladni lekovi za terapiju bola kod starih osoba (51)

Lekovi	Neželjena dejstva
NSAIL	
Indometacin (Indocin, Inkodin SR)	Od svih lekova iz grupe NSAIL, daje najizrazitije neželjene efekte na CNS.
Ketorolak (Toradol), čak i kad se daje parenteralno	GI krvarenje i peptička ulkusna bolest
Oralni COX-neselektivni NSAIL Aspirin > 325 mg/d Diklofenak (Voltaren, Flektor) Etodolak (Lodin) Ibuprofen (Advil, Motrin) Meloksikam Nabumeton (Relafen) Naproksen (Naprosin, Aleve)	Dugotrajna upotreba COX-neselektivnih NSAIL-a povećava rizik od GI krvarenja i peptičke ulkusne bolesti. Poseban oprez kod starih iznad 75 godina ili kod istovremene primene kortikosteroida, antikoagulanata ili antitrombocitnih agenasa. Rizik od bubrežne insuficijencije, hipertenzije i zastojne srčane insuficijencije.
Opioidi	
Meperidin (Demerol)	Izostanak analgetičkog efekta pri uobičajno korišćenim dozama. Metabolit (koji se odstranjuje putem bubrega) može izazvati konvulzije i smrt.
Pentazocin (Talvin)	Opioidni analgetik koji izaziva neželjene efekte na CNS-u, uključujući konfuziju i halucinacije (mnogo češće nego drugi opioidi).
Triciklični antidepresivi	
Amitriptilin (Elavil) Doksepin > 6 mg/d (Silenor, Zonalon, Prudoksin) Hlordiazepoksid-amitriptilin (Limbitrol) Perfenazin-amitriptilin (Triavil)	Izražen antiholinergički efekat, sedirajući efekat, ortostatska hipotenzija. Izbegavati ga kod starijih osoba koji imaju poveća rizik od delirijuma, pada i opstipacije
Miorelaksansi	
Karisoprodol (Soma) Hlorzoksazon (Lorzon) Ciklobenzaprin (Flekseril) Metaksalon (Skelaksin) Metokarbamol (Robaksin) Orfenadrin (Norfleks)	Izražen antiholinergički efekat, sedirajući efekat i povećan rizik za nastanak fraktura.

NSAIL – nesteroidni antiinflamatorni lekovi; CNS – centralni nrvni sistem; GI – gastrointestinalni; COX – ciklooksigenaza.

pate od hroničnog bola, smanjuje se verovatnoća neželjenih dejstava primenjenih lekova i drugih problema povezanih sa lekovima (27), (tabela 71.8), (51).

Neopioidni lekovi

Acetaminofen se najčešće koristi kao analgetik za suzbijanje umerenog bola kod starih. Međutim, intoksikacija acetaminofenom je vodeći uzrok akutne insuficijencije jetre u SAD-u, uglavnom zbog nenamernog predoziranja (52). Stare osobe ne bi trabalo da uzimaju više od 3 grama acetaminofena dnevno (4). Praćenje ukupne dnevne doze može biti teško i često komplikovano kombinovanjem lekova i polifarmaka. Od 2011. godine, Američka agenicija za hranu i lekove (engl. *The Food and Drug Administration*, FDA) je ograničila količinu acetaminofena u kombinovanim lekovima do 325 mg po tableti (52). Acetaminofen ostaje prvi izbor za suzbijanja blagog bola kod starih. S druge strane, NSAIL su mnogo efikasniji lekovi u suzbijanju bola od acetaminofena, ali njihova upotreba sa sobom nosi kardiovaskularne, renalne i gastrointestinalne rizike (52). I neselektivni NSAIL i NSAIL selektivni za izoenzim ciklooksigenazu-2 udruženi su sa povećanim rizikom od hospitalizacije zbog renalne toksičnosti, infarkta miokarda, moždanog udara i smrtnog ishoda (52). U vodiču za kliničku praksu Američkog gerijatrijskog društva preporučuje se oralno korišćenje NSAIL, ali uz posebnu pažnju i u strogo ograničenim periodima (3).

Opioidni lekovi

Kod bolesnika koji su pravilno pregledani i praćeni, opioidi pružaju podnošljivo i efikasno sredstvo analgezije, za različite uporne bolne sindrome, iako

ih većina kliničara prepisuje uglavnom za suzbijaje kancerskog bola (3). Ovi lekovi oponašaju dejstvo prirodnih opioidnih peptida vezivanjem za receptore u mozgu i kičmenoj moždini (38). Za razliku od acetaminofena i NSAIL, opioidi ne pokazuju "efekat platoa" i mogu proizvesti duboku analgeziju, postepenim povećanjem doze (4). Opioidi se mogu primenjivati u vidu različitih oralnih i parenteralnih preparata. Morfijum, na primer, je dostupan u obliku pilula, tečnosti i supozitorija i može se progutati ili apsorbovati kroz bukalnu ili rektalnu mukozu. Većina jakih opioida može imati i brzo i kratkotrajno (trenutno oslobađanje) i dugotrajno (postepeno oslobađanje) delovanje. Opioidi se mogu aplikoavti intravenski, subkutano, intramuskularno ili transdermalno. Brzina pojave analgetskih efekata, zavisi i od načina primene leka. Opioidi dati intravenski, ispoljavaju svoj efekat u roku od par minuta, dok je za oralno primenjene opioide potrebno i do sat vremena za postizanje efekta. Subkutanom ili intramuskularnom aplikacijom efekti se postižu, u proseku za 30-tak minuta, dok je transdermalno datim opioidima nekad potrebno i 12 do 24 sata za postizanje maksimalnog efekta (4).

U početku primanja terapije, pacijente treba posebno pratiti, kako bi se procenilo da li dolazi do suzbijanja bola, kako podnose opioide, ali i da bi se primetilo ako se pojave neka neželjena dejstva primenjene terapije (4). Iako nema podataka o uspostavljanju odgovarajućih analgetskih doza kod starih osoba, smatra se da početna doza može biti 30% do 50% od preporučene doze koja se koristi za mlađu populaciju. Doziranje (titracija) opioida treba izvršiti povećanjem ukupne dnevne doze za 25% do 50% svaka 24 sata, dok se ne dostigne efektivna doza. Ukoliko je u pitanju izuzetno jak bol, onda se doziranje može vršiti i u kraćim vremenskim intervalima, ali uz mnogo intenzivnije posmatranje pacijenta (4).

Prilikom odabira opioida, važno je proceniti funkciju jetre i bubrega pacijenta, druge lekove koje uzima, kao i samu sposobnost pacijenta da konzumira predloženi preparat. Hidromorfon, oksikodon i metadon se metabolišu u jetri, dok se morfin metaboliše putem bubrega, zbog toga su hidromorfon, metadon i fentanil prihvatljiviji izbor kod pacijenata sa oštećenjem bubrega. Metadon je često veoma teško dozirati, jer ima izuzetno dug poluživot, i njegova treba da koriste samo lekari koji dobro upoznati sa njegovim promenljivim metabolizmom (38). Opioidi izazivaju štetne efekte, koji ako se predvide, obično ne izazivaju neke veće probleme, jer se mogu adekvatnim tretmanima ukloniti. Opstipacija (zatvor) je najčešći neželjeni efekat opioida, ali se ona može pojaviti kod starih osoba i iz nekih drugih razloga. Pacijente treba savetovati da ne zapostavljaju fizičku aktivnost, da unose dovoljno vode i preferiraju hranu koja ima vlaknastu strukturu, ali svi pacijenti koji uzimaju opioide treba profilaktički da uzimaju stimulanse crevne pasaže, kao što je sena, bez omekšivača stolice (53, 54). Postoji malo podataka o tome šta je najbolja profilaksa za sprečavanje opstipacije, ali su studije uglavnom pokazale da nema dodatnih benefita ako se omekšivači stolice koriste uz senu, u odnosu na slučajeve kada se koristi samo sena (54). Opstipacija je takođe najčešći razlog za mučninu koja se povezuje sa fekalnom impakcijom. Mučnina se može smatrati štetnim dejstvom opioida i objašnjava se usporenim motilitetom želuca, povećanom osetljivošu hemoreceptorne zone ili povećanjem vestibularne osetljivosti (55). Lečenje mučnine treba prilagoditi osnovnom razlogu njenog nastanka. Ostali česti neželjeni efekti uključuju znojenje, suva usta, pojavu svraba i urinarnu retenciju. Postoji i opasnost od respiratorne depresije, ali se ona retko javlja kada se pacijentima prepisuju niske doze opioida koje se postepeno doziraju tokom vremena. Drugi zabrinjavajući neželjeni efekat opioida je mioklonus, ali on se retko javlja i može se kontrolisati promenom doze, promenom u načinu aplikacije ili promenom oblika u kome se lek primenjuje (4).

Bolna stanja i njihovo lečenje

Srčana insuficijencija

Srčana insuficijencija se najčešće sreće kod starih osoba. Njena prevalencija raste sa godinama, tako da je 80% pacijenta sa srčanom insuficijencijom starije od 65 godina (56). Ne iznenađuje ni činjenica da sve veći broj pacijenata sa srčanom insuficijencijom ima višestruke komorbiditete (56, 57). Iako su dispneja i umor glavna obeležja srčane insuficijencije, podaci iz studije izvedene na 9000 ozbiljno bolesnih odraslih osoba, među kojima je 15 % osoba imalo srčanu insuficijenciju, pokazala su da 41 % pacijenata sa ovim poremećajem većinu vremena imalo jak bol (4, 57). Doživljaj bola kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom je kompleksan i nedovoljno istražen. Jačina bola kod ovih pacijenta je verovatno uslovljena prisustvom i razvojem simptoma i znakova koji prate ovo oboljenje, kao i psihosocijalnim stresom i promenjenim funkcionalnim statusom. Studija koja se bavila procenom bola, njegovom incidencijom i prirodom kod pacijenta sa srčanom insuficijencijom i koja je uključivala i ambulantne i hospitalizovane pacijente sa ovom bolešću, pokazala je da preko 80% ovih pacijenta ima bol, 40% bol u grudima i 76% bol na drugim mestima (4, 57). Bol je bio povezan sa degenerativnim bolestima zglobova, artritisom, gubitkom daha i anginom. Značajan broj pacijenata je prijavio

da je koristio NSAIL (uprkos toe što su oni kontraindikovani kod pacijenta sa srčanom insuficijencijom), ali da oni nisu doveli do suzbijanja bola. Samo opioidni analgetici su omogućavali olakšanje bola (57).

Kliničke smernice Američkog udruženja za bol, Američke akademije medicine bola i Američkog gerijatrijskog društva podržavaju upotrebu opioida u lečenju upornog bola nemalignog porekla. Opioidi su izgleda najpodnošljiviji i efikasniji izbor analgetika kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, iako su potrebna dalja istraživanja u ovoj oblasti (3, 40).

Terminalni stadijum bubrežnih bolesti

Sve veći broj podataka iz literature ukazuje na to da terminalna faza bubrežnih bolesti (engl. *End-stage renal disease*, ESRD), predstavlja stanje sa najvećim brojem ispoljenih simptoma i znakova, pogotovo u poređenju sa drugim hroničnim bolestima. Među pacijentima na hemodijalizi, 37% do 50% ima iskustvo hroničnog bola, a 82% njih opisuje taj bol kao umeren ili jak (58). Poreklo bola kod pacijenata sa ESRD je složeno i multifaktorsko. Pacijenti sa dijabetesom i vaskularnim bolestima mogu imati bolne neuropatije ili ishemijske promene na ekstremitetima praćene bolom. Bol izazvan artritisom i muskuloskeletni bol takođe su česti, ali su obično teži nego kod pacijenata bez ESRD. Specifičan bol u ESRD uključuje kalcifikaciju, nefrogenu sklerozirajuću fibrozu, amiloidozu povezanu sa dijalizom i renalnom osteodistrofijom. Sama dijaliza uzrokuje bol kod 13% pacijenata i odnosi se na glavobolje, grčeve ili infekcije koje potiču zbog aplikacije centralnih venskih katetera (4).

Uprkos sve većoj prevalenciji bola kod pacijenta sa ESRD, upotreba analgetika u ovoj populaciji se smanjuje. Ovo je uglavnom posledica nerazumevanja farmakokinetičkih i farmakodinamskih svojstava analgetika kod pacijenta sa ESRD, što predstavlja veliki izazov za lekare. Principi postepenog pristupa u prepisivanju analgetika, korišćenjem najmanje efektivne dozu opioida, takođe se primenjuje i kod pacijenata sa ESRD. Za blagi bol, acetaminofen je lek izbora, a NSAIL treba izbegavati u ESRD-u (4). Kad god je moguće, treba koristiti adjuvantne lekove. Značajan broj pacijenta sa ESRD-om ima neuropatski bol kao posledicu dijabetesa ili vaskularne bolesti. Pregabalin ili gabapentin su lekovi prvog izbora za neuropatiju kod pacijenata sa ESRD-om. Triciklični antidepresivi se mogu koristiti ali su oni drugi izbor lekova zbog svojih antiholinergičkih, histaminergičkih i adrenergičkih svojstava, na koje su stare osobe sa ESRD-om manje tolerantne (4). Opioide treba koristiti kod pacijenata sa umerenim ili jakim bolom ili upornim bolom koji se ne može suzbiti na drugi način, ali posebnu pažnju treba usmeriti na poluživot i toksične efekte opioida. Poznato je da morfin izaziva mioklonus, napade i produženu respiratornu depresiju kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom bolešću, zbog akumulacije njegovih aktivnih metabolita morfin-6 glukuronida i morfin-3-glukuronida. Alternativni opioidi koji se bolje tolerišu u ESRD su hidromorfon, fentanil i metadon. Preparate sa produženim delovanjem treba izbegavati kod pacijenata sa ESRD-om da bi se smanjio rizik od nakupljanja toksičnih metabolita. Preparati sa brzim i kratkim dejstvom se bolje podnose (58).

Literatura

1. Kumar A, Allock N. A life with pain. U: Kumar A, Allock N., ured. *Pain in Older People*: Reflections and Experiences from an older person's perspective. The University of Nottingham, London, 2008; str. 4-6.
2. Desbiens NA, Mueller-Rizner N, Connors AF, i ost. Pain in the oldest-old during hospitalization and up to one year later. HELP Investigators. Hospitalized Elderly Longitudinal Project. *Journal of the American Geriatric Society* 1997; 45: 1167-1172.
3. St Stauver JL, Warner DO, Yawn BP, i ost. Why patients visit their doctors: assessing the most prevalent conditions in a defined American population. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 56-67.
4. Tracy B, Morrison RS. Pain Management in Older Adults. *Clinical Therapeutics* 2013; 35(11): 1659-1668.
5. Bicket MC, Mao J. Chronic Pain in Older Adults. *Anesthesiology Clin* 2015; 33(3): 577-590.
6. Patel KV, Guralnik JM, Dansie EJ, i ost. Prevalence and impact of pain among older adults in the United States: findings from the 2011 National Health and Aging Trends Study. *Pain* 2013; 154: 2649-2657.
7. Institute of Medicne. Relieving pain in America: a blueprint for transforming prevention, care, education, and research. Institute of Medicine (US) Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education. Washington, DC: *National Academies Press* 2011 [Key Papers].
8. Notcutt W, Gibbs G. Inadequate pain management: myth, stigma and professional fear. *Postgrad Med J* 2010; 86: 453-458.
9. Maček Z, Balagović I, Mandić M, i ost. Fizička aktivnost u zdravom i aktivnom starenju. Physiotherapia Croatica 2016č 14(1): 146-148.
10. Lepan Ž, Leutar Z. Važnost tjelesne aktivnosti u starijoj životnoj dobi. *Socijalna ekologija* 2012; 21(2): 203-222.
11. Crane JD, MacNeil LG, Tarnopolsky MA. Long-term aerobic exercise is associated with greater muscle strength throughout the life span. *Journal of Gerontology* 2013; 68(6): 631-638.
12. Tomek-Roksandić S, Perko G, Lamer V, i ost. Značenje utvrđivanja stupnja pokretljivosti starijih ljudi u promociji aktivnog starenja pučanstva Hrvatske. 1. hrvatsko savjetovanje o tjelesnom vježbanju osoba starije dobi. *Sport za sve: glasnik hrvatskog saveza sportske rekreacije* 2003; 21: 77-80.
13. Mišigoj-Duraković M. Kinantropologija. *Kineziološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu* 2005; 243-265.
14. Lowsky DJ, Olshansky SJ, Bhattacharya J, i ost. Heterogeneity in healthy aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69: 640-649.
15. Katz B. Pain in older adults: special considerations. U: Raja SN, Sommer CL, ured. Pain 2014: refresher courses, 15th World Congress on Pain. Seattle (WA): *IASP Press* 2014; 365-372.
16. Gibson Sj, Farrell M. A review of age differences in the neurophysiology of nociception and the perceptual experience of pain. *Clin J Pain* 2004; 20: 227-239.

17. Karp JF, Shega JW, Morone NE, i ost. Advances in understanding the mechanisms and management of persistent pain in older adults. *Br J Anaesth* 2008; 101: 111-120.
18. Riley JL, Cruz-Almeida Y, Glover TL, i ost. Age and race effects on pain sensitivity and modulation among middle-aged and other adults. *J Pain* 2014; 15: 272-82.
19. Cole LJ, Farrell MJ, Gibson SJ, i ost. Age-related differences in pain sensitivity and regional brain activity evoked by noxious pressure. *Neurobiol Aging* 2010; 31: 494-503.
20. Hilton D, Iman N, Burke GJ, i ost. Absence of abdominal pain in older persons with endoscopic ulcers: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2011; 96: 380-384.
21. Mehta RH, Rathore SS, Radford MJ, i ost. Acute myocardial infarction in the eldery: differences by age. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 736-741.
22. Cornally N, McCarthy G. Chronic pain: the help-seeking behavior, attitudes, and beliefs of older adults living in the community. *Pain Manag Nurs* 2011; 12: 206-217.
23. Miller RA. The biology of aging and longevity. In: Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, Studentski S, High KP, Asthana S, ured. *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*. 6th ed NewYork NY:McGraw Hill; 2009.
24. Rowe JW, Andres R, Tobin JD, i ost. The effect of age on creatinine clearance in men: across-sectional and longitudinal study. *J Gerontol* 1976; 31: 155-163.
25. Avorn J, Gurwitz JH, Rochon P. Principles of pharmacology. U: Cassel CK, Leipzig RM, Cohen HJ, Larson EB, Meier DE, Capello CF, ured. Geriatric Medicine: *An Evidence-Based Approach.* 4th ed New York, NY: Springer-Verlag, 2003; 65-77.
26. Ferrell BA, Ferrell BR, Rivera L. Pain in cognitivity impaired nursing home patients. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 591-598.
27. Herr K. Pain assessment strategies in older patients. *J Pain* 2011; 12(3Suppl): S3-S13.
28. Herr K, Coyne PJ, McCaffery M, et al. Pain assessment in the patient unable to self-report: position statement with clinical practice recommendations. *Pain Manag Nurs* 2011; 12: 230-250.
29. Ferrell BA. Pain. U: Osterwell D, Bummel-Smith K, Beck JK, ured. *Comprehensive geriatric assessment.* New York: McGraw Hill, 2000; p. 381-397.
30. Weiner DK, Karp JF, Bernstein CD, i ost. Pain medicine in older adults: how should it differ? In: Deer TR, Seong MS, ured. *Treatment of chronic pain by integrative approaches*: the American Academy og pain medicine textbook on patient management. New York: Springer, 2015; p. 233-258.
31. Herr K. Pain in older adults: approach to assessment. U: Raja SN, Sommer CL, ured. Pain 2014: refresher courses, 15th World Congress on Pain. Seattle (WA): *IASP Press* 2014; 341-352.
32. Hajdistavropoulos T, Herr K, Turk DC, i ost. An interdisciplinary expert consensus statement on assessment of pain in older persons. *Clin J Pain* 2007; 23(1Suppl): S1-S43 [Key Papers].
33. Buffum MD, Hutt E, Chang VT, i ost. Cognitive impairment ans pain management: review of issues and challenges. *J Rehabil Res Dev* 2007; 44: 315-330.
34. AGS Panel on Persistent Pain in Older Persons. Management of persistent pain in older persons. *J Am Geratr Soc* 2002; 50: S211.
35. American Geriatrics Society panel on Pharmacological Management of Pesistant Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. J Am Geriatr Soc 2009; 57: 1331-1346 [Key Papers].
36. Ruoff GE. Depression in the patient with chronic pain. *J Fam Pract* 1996; 43(6Suppl): S25-S34.
37. American Geriatric Society Panel on the Pharmacological Management to Persistent Pain in Older Patients. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatric Soc* 2009; 57: 1331-1346.
38. Goldstein NE, Morrison RS. Treatment of pain in older patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 54: 157-164.
39. Ives TJ, Chelminski PR, Hammett-Stabler CA, i ost. Predictors of opioid misuse in patients with chronic pain: a prospective cohort study. *BMC Health Serv Res* 2006; 6: 46-56.
40. Rastogi R, Meek BD. Management of chronic pain in eldery, frail patients: finding asuitable, personalized method of control. *Clin Interv Aging* 2013; 8: 37-46.
41. Petty NJ, Moore AP. *Neuromusculoskeletal examination and assessment*: a handbook for therapists, London, 1998; Churchill-Livingstone, p. 8.
42. Dijagnoza i procena bola. U: Čovičković Šternić N., ured. *Nacionalni vodič dobre kliničke prakse* – Hronični bol maligne etiologije. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2013; str. 11-13.
43. https://clinicalgate.com/principles-and-concepts/, pristupljeno, avgust, 2019. godine
44. Brodie DJ, Burnett JV, Walker JM, i ost. Evaluation of low back pain by patient questionnaires and therapist assessment. *J Orthop Sports Phys Ther* 1990; 11: 528.
45. Melzack R. The McGrill Pain Questionnaire. *American Society of Aneshesiologists* 2005; 103: 199-202.
46. Melzack R. The short-form McGill pain questionnaire. *Pain* 1987; 30: 193.
47. Makris UE, Abrams RC, Gurland B, i ost. Management of peristaent pain in the older patient: a clinical review. *JAMA* 2014; 312: 825-836 [Key papers].
48. Stjernsward J. WHO cancer pain relief programme. *Cancer Surv* 1988; 7: 195-208.
49. Bernabei R, Gambassi G, Lapane K, i ost. SAGE Study Group. Management of pain in elderly patients with cancer. *JAMA* 1998; 279: 1877-1882.
50. Teno JM, Weitzen S, Wetle T, i ost. Persistent pain in nursing home residents. *JAMA* 2001; 285: 2081.
51. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. AGS updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatric Soc* 2012; 60: 619-622.
52. Reid MC, Shengelia R, Parker SI. Pharamacologic management of osteoarthritis-related pain in older adults: a review shows that many drug therapies provide small-to- modest pain relief. *HSS J* 2012; 8: 159-164.
53. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Palliative Care. *http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/palliative.pdf. Pristupljeno, August,* 2013.
54. Hawley PH, Byeon JJ. A comparison of sennoside-based bowel protocols with and without docusate in hospitalized patients with cancer. *J Palliat Med* 2008; 11: 575-581.
55. Glare P, Pereira G, Kristjanson LJ, i ost. Systematic review of the efficacy of antiemetics in the treatment of nausea in patients with far-advanced cancer. *Support Care Cancer* 2004; 12: 432-440.
56. Shah AB, Udeoji DU, Bharadwaj P, i ost. An evaluation of the prevalence and severity of pain and other symptoms in acute decompensated heart failure. *J Palliat Med* 2013; 16: 87-90.
57. Goodlin SJ, Wingate S, Albert NM, i ost. Investigating pain in heart failure patients: the pain assessment, incidence, and nature in heart failure (PAIN-HF) study. *J Card Fail* 2012; 18: 776-783.
58. Davison SN. The prevalence and management of chronic pain in end-stage renal disease. *J Palliat Med* 2007; 10: 1277-1287.

72. POGLAVLJE

BOL I PSIHIJATRIJSKI KOMORBIDITET

Milan Latas

Bol uključuje i emocionalnu komponentu – patnju.
Kod pacijenata sa problemima bola oblast psihijatrijskog komorbidteta je prilično zanemarena.
Najčešći i najznačajniji psihijatrijski poremećaji, simptomi i sindromi koji su u komorbiditetu kod pacijenata sa hroničnim bolom uključuju depresiju, anksiozne poremećaje, suicidalnost, hipohondriju, insomniju itd.
Komorbidni psihijatrijski poremećaji otežavaju kliničku sliku i komplikuju tretman.
U okviru procene stanja kod pacijenata potrebno je proceniti i psihički status kod pacijenta.
Često primenjivane psihološke intervencije: "Ne brinite ništa, sa Vama je sve u redu" i sl. pacijenti doživljaju kao odbacivanje.
Lekari medicine bola mogu da prepoznaju osnovnu psihopatologiju, da upute pacijente psihijatrima na konsultativni pregled i da podrže pacijente u uzimanju psihijatrijske terapije.

Uvod

Prema svim definicijama, sagledavanjima i procenama bol predstavlja kompleksno iskustvo koje uključuje, ne samo promenu u patofizilologiji osobe, već i emocionalnu komonentu. Ona se javlja kao rezultantna više mentalnih procesa i manifestuju se kao jedno specifično psihičko, najčešće neprijantno, stanje. Tako, doživljaj bola uključuje ne samo patofiziološku dimenziju, već i psihičku dimenziju kao neizostavni element doživljaja bola.

Sa ovakvim sagledavanjem fenomenologije bola slaže se i sveobuhvatna definicija bola koju je predložila Internacionalna asocijacija za proučavanje bola (Gureje i sar, 1998). Ona ukazuje da je bol "neprijatna senzacija i emocionalno iskustvo povezano sa stvarnim ili potencijanlim oštećenjem tkiva". Ova definicija pokušava da prevaziđe postojanje potencijalnog dualizma u posmatranju čoveka i bola kroz isključivo organsku ili isključivo psihičku dimenziju. Zbog toga definicija bola uključuje, ne samo objektivna, "stvarna" oštećenja tkiva kao faktor koji je povezan sa pojavom bola, već i psihička stanja stanja koja mogu da budu povezana sa pojavom bola.

Uprkos tome što su bolna stanja vrlo učestala u opštoj populaciji i uprkos tome što dovode do različitih oblika patnje (Magni i sar, 1993), koji sigurno uključuju i emocionalnu patnju, pacijenti se retko ili gotovo nikada ne javljaju psihijatrima zbog pojave ili perzistencije bola, kao stručnjacima koji bi mogli da im pomognu u tome. Slično je i sa lekarima koji se bave medicinom bola. Zbog toga je potrebno da postoje znanja o tome koliko je važna psihijatrija u oblasti medicine bola, na samo kroz posmatranje etiologije bolnih stanja već i kroz moguću pomoć koju psihijatri mogu da pruže pacijentima koji imaju bol.

Psihijatrijski komorbiditet

Odnos između psihijatrijskih poremećaja i bolnih stanja je veoma komleksan a značaj ispitivanja komorbiditeta leži, između ostalog, i u: 1. Utvrđivanju učestalosti komorbidnih poremećaja; 2. Ispitivanju etiologije poremećaja; 3. Dijagnostici poremećaja i stanja; 4. Adekvatnijoj konceptualizaciji poremećaja; 5. Planiranju pravilnog lečenja poremećaja (Latas i Starčević, 1998).

U ispitivanju komorbidnih stanja kod pacijenata prvi korak predstavlja određivanje primarnog, u odnosu na sekundarni poremećaj. Neki od kriterijuma za ovu distinkciju podrazumevaju (Klerman, 1990.):

1. Hronološki redosled nastanka poremećaja – primarni poremećaj se pojavljuje pre sekundarnog;
2. Uzročno-posledični odnos – sekundarni poremećaj se pojavljuje kao posledica primarnog;
3. Dominacija simptoma – primarni poremećaj ima izraženije simptome;
4. Dominantan uticaj na funkcionisanje – primarni poremećaj uslovljava najveću trpnju.

Poslednji kriterijum je najznačajniji za kliničku praksu jer stavlja u fokus ono što pacijentu najviše smeta i čega bi prvo hteo da se reši. O okviru naših razmatranja to je, sigurno, bolno stanje a sve ostalo se nalazi na sekundarnom nivou.

Još jedan od važnih aspekata razmatranja komorbiditeta bolnih stanja i psihijatrijskih poremećaja predstavlja međusobni odnos između njih. Postoji nekoliko teoriskih modela odnosa komorbidnih

psihijatrijskih poremećaja i stanja (Latas i Starčević, 1998):

1. *Model predispozicije* – on ukazuje da određenja pshička stanja, kao što su anksioznost i depresija, mogu da dovedu do pojave bola ukoliko dugo traju i neadekvatno se leče;
2. *Model komplikacije* – on ukazuje da su neka psihičaka stanja, na primer depresija i anksiznost, posledica dugog trajanja bola i komplikacija bolnog stanja;
3. *Model zajedničkog porekla* – on ukazuje da su i bol i neka psihička stanja uzrovani istim faktorima;
4. *Interakcioni model* – on ukazuje da se bol i neki psihički poremećaj, kao što je hipohondrija, međusobno potenciraju i usložnjavaju kliničku sliku;
5. *Model koincidencije* – on ukazuje da su bolna stanja i psihički (najčešće teški duševni) poremećaji slučajno prisutni kod iste osobe i da nisu u međusobno zavisnom odnosu.

Ipak, najvežniji aspekt razmatranja komorbiditeta bolnih stanja i psihijatrijskih poremećaja je sagledavanje terapijskih mogućnosti, odnosno, kako da što lakše i brže pomognemo pacijentu da se uklone simptomi svih poremećaja i omogući bolje funkcionisanje. Teorija ukazuje na neke mogućnosti lečenja komorbidnih poremećaja (Clarkin i sar,1992):

- Ako poremećaj A prethodi poremećaju B i prouzrokuje ga, lečenje treba da se zasniva na terapiji poremećaja A, jer bi to ublažilo i klinička ispoljavanja poremećaja B.
- Ako se poremećaj A pojavljuje u isto vreme kada i poremećaj B i nezavisno od njega, tada treba istovremeno da se leče oba poremećaja.

Ipak, između ova dva pola postoji čitav spektar mogućih odnosa između dva poremećaja i njihovih terapijskih implikacija a osnovna preporuka je da se pacijentima uklini ili ublaži ono stanje zbog kojeg najviše trpe a to je, obično, stanje bola.

Problem psihijatrijskog komorbiditeta

Uprkos tome što postoji veliki značaj ispitivanja i rešavanja problema psihijatrijskog komorbiditeta kod pacijenata sa problemima bola ova oblast je prilično zanemarena. Postoji nekoliko razloga zbog čega je to tako a među njima su:

1. Zanemarivanje psihičkog statusa sve dok ne počne značajno da utiče na lečenje osnovne bolesti – hroničnog bola;
2. Pacijenti retko spontano iznose psihičke tegobe svojim lekarima jer su najviše usmereni na rešavanje problema bola;
3. Nedovoljno poznavanje psihopatologije kod lekara koji se bave somatskom medicinom;
4. Velika zauzetost rešavanjem osnovne bolesti, tj. hroničnog bola.

Bez obzira na sve ove faktore, potrebno je obratiti pažnju na psihijatrijski komorbiditet zbog njevog značaja koji se ogleda, pre svega, u visokoj učestalosti, u negativnom uticaju na funkcionisanje i kvalitet života, u etiološkoj povezanosti sa bolom i, najvažnije, zbog terapijskih implikacija.

Učestalosti značaj specifičnog komrbiditeta

Najčešći i najznačajniji psihijatrijski poremećaji, simptomi i sindromi koji su u komorbiditetu kod pacijenata sa hroničnim bolom uključuju depresiju, anksiozne poremećaje, suicidalnost, hipohondriju, insomniju itd.

Depresija i bolna stanja. Istraživanja na opštoj i na kliničkoj populaciji ukazuju da postoji bidirekciona povezanost depresije i bola. S jedne strane hronična depresija se pojavljuje kao prekusor ili kao faktor koji direktno uslovljava pojavu bola. Na to ukazuju istraživanja na populaciji pacijenata sa depresijom. Ona ukazuju da 50-60% hronično depresivnih osoba ima i simptom bola u svojoj kliničkoj slici. (Thase 2016). S druge strane, pokazalo se i da hronični bol uslovljava pojavu depresije. Na ovaj podatak ukazuju rezultati studija koje navode da se depresija javlja kod velikog broja osoba sa hroničnim bolom i da je hronični bol je jedan od najsnažnijih prediktora depresije. Ovo nije za čuđenje jer je poznato da postoji pozitivna korelacija jačine bola i intenziteta depresije (Bair i sar., 2003).

Pored toga, depresija sa svoje strane i bol sa svoje strane predstavljaju negativne prediktore odgovara na terapiju. Kako terapije bola, tako i terapije depresije. Naime, pokazalo se da veći intenzitet bola, veći broj lokalizacija bola i duže trajanje bola ulovaljavaju lošiji ishod lečenja depresije (Doan, 2015). Odnosno, matematički izraženo – depresija + bol > depresija ili bol.

Anksioznost i bolna stanja. Klinička istraživanja i istraživanja na opštoj populaciji ukazuju da su anksiozni poremećaji najučestaliji psihijatrijski poremećaji a da je učestalost anksioznih poremećaja 3 puta veća u uzorcima pacijenata sa hroničnim bolom u odnosu na opštu populaciju (Bandelow 2015). Slični rezultati su i *vice versa*. Oni ukazuju da je pojava bola značajno učestalija na uzorcima anksioznih pacijenata nego na uzorcima opšte populacije.

Da bi se bolje razumela povezanost između bola i anksioznosti formirani su hipotetički modeli odnosa između ovih sindroma. Oni ukazuju da postoji biderekciona povezanost bola i anksioznosti, odno-

sno, da se anksioznost se javlja pre bola i uzokuje ga ali i *vice versa* – da se bol javlja kao prekusor anksioznsoti (Jordan i sar, 2011). U prvom slučaju, hronična anksiznost, svojim simptomima, uslovljava pojavu muskulo-skeletnog bola koji, ukoliko anksiznost perzistira, može da dobije formu hroničnog. Klinički problem u ovom slučaju je taj što se pacijenti, onda, najčešće javljaju somatskim lekarima fokusirani na simptom bola. Ukoliko se kod takvih pacijenata klinička slika i etiološka povezanost ne sagledaju do kraja lako može da dođe do postavljanja pogrešne/nedovoljno adekvatne dijagnoze a time i do ordniranja pogrešne/nedovoljno adekvatne terapije. Kao primer, istraživanja ukazuju da većina pacijenata sa generalizovanim anksioznim poremećajem, kao prototipom anksioznoznog poremaćaja, ne dolazi kod lekara sa anksioznošću kao primarnom tegobom već sa drugim simptomima, među kojima je bol kao primarna tegoba u jednoj trećini slučajeva (Wittchen i sar, 2001).

U drugom slučaju razmatranja bidirekcionog odnosa anksioznosti i bola, pojava i perzistiranje bola uslovljava pojavu anksiznosti. Ova pojava i nije teška za razumevanje jer pacijenti sa hroničnom trpnjom – bolom počinju da brinu oko svog stanja i svoje budućnosti i stvaraju plodno tle za pojavu nekog anksioznog poremećaja a najčešće generalizovanog anksioznog poremećaja.

Insomnija i bolna stanja. Potpuno je razumljiva i očekivana činjenica da ljudi ne spavaju (dobro) kada ih boli! Na ovaj podatak, lako primetan u praksi, ukazuju i rezultati studija da kod osoba sa bolom postoje problemi usnivanja, učestala i duga noćna buđenja, rano jutarnje buđenje i nemogućnost nastavka spavanja, loš i nezadovoljvajući kvalitet spavanja a sve razultujući dodatnim problemima u funkcionisanju (Okifuji i sar, 2011). Odnos insomije i bola se može posmatrati sa dva aspekta. S jedne strane, bol kao intanzivna patnja uslovljava pojavu diskomfora koji, opet, uslovljava probleme sa spavanjem – usnivanje, prosnivanje i rano buđenje. S druge strane, eksperimenti su pokazali da deprivacija spavanja umanjuje analgetičke efekte lekova ukazujući da insomnija, *per se*, može da bude prekursor pojave bola.

I, na kraju razmatranja učestalosti i značaja psihijatrijskih poremećaja, simptoma i sindroma koji su u komorbiditetu kod pacijenata sa hroničnim bolom ne bi trebalo da se zanemari činjenica da psihički simptomi, sindomi i poremećaji uzrokuju značajne smetnje u ličnom, porodičnom, socijalnom, profesionalnom ili drugom važnom području života te da ih i zbog toga, a ne samo zbog pojave komorbiditeta, ne bi trebalo zanemarivati.

Problem "psihogenog" bola

U okviru savremenih klasifikacija mentalnih bolesti (MKB i DSM) izdvajaju se posebne dijagnostičke kategorije koje su povezane sa pojavom bola i važno ih je razmotriti u okviru analize komorbiditeta bola i psihijatrijskih poremećaja. Među tim dijagnostičkim kategorijama prominentna je kategorija somatoformnih poremećaja. Glavno obeležje ovih poremećaja je pacijentova usmerenost i isticanje somatskih tegoba i stalno traženje medicinskog ispitivanja i lečenja uprkos tome što nalazi ne ukazuju na značajno odstupanje od fizioloških normi i uprkos uverevanja lekara da simptomi koje pacijent doživljava ne potiču od bolesnih organa u telu. Ako i postoje neka telesna oboljenja, one ne objašnjavaju prirodu, učestalost i intenzitet simptoma, patnju i preokupiranost koju pacijent oseća.

Dakle, smatoformni poremećaji se odlikuju nekim od sledećih karakteristika: česte žalbe pacijenata na različite telesne tegobe za koje ne postoji organsko objašnjenje, izražena zabrinutost pacijenta za svoje zdravlje i samim tim narušen kvalitet svakodnevnog funkcionisanja. Uobičajeni simptomi na koje se pacijenti žale su: glavobolja; konstantan umor; bolovi u stomaku, leđima i grudima; stomačni, genitalni, urninarni simptomi; lupanje srca; trnjenje nogu i ruku itd.

U ovoj grupi poremećaja (među kojima su još i somatizacijski poremećaj, hipohondrija i drugi poremećaji) izdavaja se "stalni somatoformni bol", kao zasebna, specifična dijagnostička kategorija – F45.4, prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti. Ovaj poremećaj karakterišu žalbe pacijenta na trajan, jak i iscrpljujući bol koji se ne može objasniti (pato)fiziološkim procesima ili nekim telesnim oboljenjem. Bol se obično javlja povezan sa nekim emocionalnim konfliktom ili sa psihološim ili socijalnim problemima. Oni su najčešće glavni pokretački faktor za pojavu problematike bola. Ovo, potom, rezultira u povećanoj potrebi za podrškom i pažnjom, bilo da je reč o porodici i socijalnom okruženju, bilo da je reč o profesionalnoj medicinskoj službi.

Dodatni faktori koji se povezuju sa pojavom smatoformnih poremećaja, pa i somatofrmnog bola, i koji ih komplikuju su:

- stigma koja je povezana sa psihijatrijskim poremećajima – "lakše" je imati somatski problem, na primer bol, nego neki psihički poremećaj;
- pojava seksualnog, emocionalnog ili fizičkog nasilja u mladosti – bol se javlja kao psihički simptom "zaboravljene" traume i
- principi savremene medicine gde se naglasak stavlja na somatsko stanje i biohemijke procese uz

zanemarivanje emocionalnog stanja kod pacijenata.

Jedan od problema koji se javlja kod ovih pacijenata je i taj što oni imaju doživljaj da im je bol posledica nekog ozbiljnog telesnog oštećenja koje je, prema dotadašnjim nalazima, neotkriveno i predstavlja "misteriju" koju treba razrešiti. Pored toga, ovi pacijenti imaju doživljaj da im lekari, kojima se obraćaju za pomoć, ne veruju, da nedovoljno obraćaju pažnju na njihove tegobe i da se ne zalažu dovoljno u rešavanju uzroka i posledica tog bola.

Najčečšće primenjivanu psihološku intervenciju koja ima za cilj da umiri pacijenta: "Ne brinite ništa, sa Vama je sve u redu" doživljaju kao odbacivanje. Pacijenti se nakon nje osećaju još lošije jer im je tegoba još uvek prisutna – bol nije prestao a lekar mu nije pružio očekivanu pomoć. Pored toga, slične "psihološke intervencije" koje lekari često govore svojim pacijentima sa ciljem da ih umire imaju, zapravo, suprotan efekat: "Ne mislite o tome!", "Prestanite da brinete!", "Morate da se opustite!", "Nije to ništa strašno!", "I drugi to imaju." itd. Sve njih bi trebalo izbegavati, bar kod pacijenata sa somatofmnim, pa i ostalim bolnim, poremećajima jer se nakon njih pacijenti odećaju odbačeno i lošije.

Dalji problem koji se javlja kod ovih pacijenata je jatrogenizacija problema. Nakon brojnih ispitivanja koja ne ukazuju na moguću etiologiju bola i njegovo razrešenje pacijenti idu na stalno nove i nove analize i ispitivanja a terapijski protokoli se usložnjvaju ali bez vidljivih rezultata. Sve ovo uslovljajava pojavu hronifikacije bola, demotivisanost i očajanje kod pacijenta, što može da rezultira depresijom, kao krajnjim ishodom.

Procena psihičkog statusa

U okviru procene stanja kod pacijenata koji se žale na akutan ili na hroničan bol, bez obizira na etiologiju, pored procene bolnog sindroma, somatskog stanja i drugih fizioloških i patofizioloških procesa potrebno je proceniti i psihički status kod pacijenta. Ovo je važno zbog toga što određena psihička stanja i poremećaji mogu da budu važan etiološki faktor u pojavi bola i njihovom procenom i eleminacijom može da dođe do umanjenja ili do uklanjanja simptoma bola. S druge strane, pojava bola i njegova perzistencija, vrlo učestalo, dovode do emocionalnih poteškoća i moguće pojave psihičkih poremećaja – najčešće deprsije i anksiznosti, koje mogu da komplikuju kliničku sliku kod pacijenata i da otežaju lečenje somatskih problema. Važno je da se ta psihička stanja otkriju i po potrebi leče jer se time umanjuje težina kliničke slike i olakšava lečenje osnovnog problema – bola.

Adekvatnu diferencijalno dijagnostičku procenu psihičkog stanja kod pacijenata sa bolnim sindromom može da uradi lekar konsultant, specijalista psihijatrije ali osnovnu procenu psihičkog stanja može da uradi bilo koji somatski doktor u kontaktu i u komunikaciji sa pacijentom. Na osnovu te, osnovne procene, može da se dođe do podataka koji mogu da ukažu da je potrebno pacijenata uputiti psihijatru na konsultaciju radi dalje analize i lečenja eventualnog psihičkog poremećaja. Time se dolazi do efikasnijeg tretmana i olakšanja patnji kod pacijenta. Pored toga, i u slučaju da ne postoji diferentni psihijatrijski poremećaj kod pacijenta i ne postoji potreba za psihijatrijskom konsultacijom, pacijenti će biti ohrabreni brigom lekara što, najčešće, dovodi do povećanja poverenja i umanjenja osnovnih tegoba kod pacijenta.

Problemi sa procenom psihijatrijskih poremećaja koji su u komorbiditu sa somatskim bolestima, pa i pojavom hroničnog bola, ogledaju se u tome da se većina pacijenata sa psihijatrijskim poremećajima se ne dijagnostikuje adekvatno. Samim tim većina tih pacijenata se ni ne leči ili se leči neadekvatno. Zato je važno da se pre početka adekvatne terapije adekvatno dijagnostikuje psihijatrijski poremećaj. Zato se često postavlja pitanje: Kako da prepoznamo komorbidne psihijatrijske poremećaje? Odgovor je: Važno je da mislimo o mogućem postojanju psihičke problematika ali i da znamo kako i šta da pitamo svoje pacijente (Reme i sar, 2014).

Najčešći komorbidni poremećaji kod stanja bola su depresija i anksiozni poremećaji. U slučaju sumnje na moguće postojanje depresije važno je da se postave dva pitanja:

1. Da li se svakodnevno osećate tužno, nesrećno, utučeno, bezvoljno? i
2. Da li ste izgubili zadovoljstvo ili interesovanje u stvarima i aktivnostima gde ste ih ranije imali – čitanje, sport, porodica, posao...?

Pozitivan odgovor na bilo koje pitanje upućuje na postojanje depresije. U slučaju sumnje kako de se prepoznama anksiozni poremećaj, dovoljno je da se postave pitanja:

1. Da li svakodnevno brinete više nego što želite? i
2. Da li ste svakodnevno jako uznemireni i to ne možete da prekinete?

Pozitivan odgovor na neka od ova dva pitanja upućuje na moguće postojanje nekog anksioznog poremećaja.

Pored dijagnostike psihijatrijskog komorbiditeta, procena bolnih stanja je, nekada, kompleksan proces a jedan od važnih elemanata je i distikcija između organske i psihičke geneze bolnog sindroma. Zbog toga, u okviru procene psihičkog stanja kod pacijenata sa bolnim sindomom, u diferencijaciji

orgnaske i psihičke etiologije može da posluži niz od pet kriterijuma koju ukazuju na predominantnu psihičku genezu: 1) bol je površinski fokusiran ili ne prati anatomsku distribuciju; 2) bol je uzrokovan pokretima koji ne bi trebali da budu bolni ali su slični onima koji mogu da uzrokuju bol; 3) bol se značajno umanjuje pri distrakciji (pomeranju pažnje); 4) fokalna distribucija bola ne odgovara anatamskoj distribuciji i 5) pacijent pokazuje hiper-rekativnost tokom ispitivanja. Ukoliko postoji ispunjen neki od ovih kriterijima onda je velika verovatnoća da u etilogiji bola postoji i psihogena komponenata.

Nakon osnovne procene psihičkog stanja, ukoliko postoji potreba za daljom dijagnostikom i eventualnom terapijom pacijenta je potrebno uputiti na psihijatrijsku konsultaciju. To nije uvek jednostavno. Nekada je potrebno da pripremimo pacijenta da ide kod psihijatra. To se najlaše učini ukoliko mu se objasne prednosti adekvatne psihijatrijske terapije, među kojima su brži oporavak, manje trpljenje, vraćanje u normalan život itd. Pored toga, mogu mu se predočiti negativni aspekti neodlaska kod psihijatra. Na primer, prolongiranje tegoba i trpljenja. A sve uz sugestiju da ne znači da je lud ako ide kod psihijatra.

Lečenje

Jasno je da se lekari koji se bave somatskom medicinom, odnosno, medicinom bola neće baviti lečenjem psihijatrijskih poremećaja ali je vrlo važno da budu upoznati sa osnovnim principima lečenja najčešćih komorbidnih stanja. Time će olakšati kliničku sliku i sam tretman osnovne bolesti a ukupna uspešnost lečenja će biti bolja.

Osnovni ciljevi psihijatrijske terapije su uklonjanje svih simptoma poremećaja, sprečavanje komplikacija – progrediranje poremećaja, umanjenje daljih nepotrebnih medicinskih intervencija i ostvarenje bolje funkcionalnosti i kvaliteta života kod pacijenta.

Specifičnost psihijatrijske terapije kod somatskih lekara je u tome što pacijenti nerado prihvataju psihijatrijsku konsultaciju a kasnije i terapiju (najčešće zbog straha od psihijatrije i postojanja stigme). Posle toga, često se postavlja pitanje kontrole psihijatrijske terapije nakon prve psihijatrijske konsultacije i određivanja terapije.

Najčešće korišćene terapijske opcije kod najčešćih komorbidnih psihijatrijskih poremećaja su:

1. primena farmakoterapije, odnosno, lekova – među kojima su antidepresivi iz SSRI/SNRI grupe, pregabalin, benzodiazepini ili
2. primena psihoterapije, među kojima je kognitivno-bihejvioralna terapija, suportivna terapija i druge psihoterapije.

Naravno, za komplikovanije slučajeve na raspologanju stoji kombinovano lečenje, odnosno, istovremena primena farmakoterapije i psihoterapije.

Primarna opcija za terapiju depresije su antidepresivi iz SSRI grupe – citalopram, escitalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin i SNRI grupe – venlafaksin i duloksetin. Svi antidepresivi, generalno, imaju gotovo jednaku efikasnost u lečenju depresije a osnovne razlike su u efikasnosti u odnosu na komorbidna stanja i u spektru sporednih efekata. Terapija anksioznosti, najčešće, podrazumeva primenu pregabalina i SNRI/SSRI antidepresiva. Važno je napomenuti da je potrebno da se lekovi uzimaju redovno, u terapijskoj dozi i dovoljno dugo. U terapiji anksioznosti i depresije potrebno je izbegavati benzodiazepine zbog eventualnog nastanka problema zavisnosti i problema prekida uzimanja tih lekova.

Odabiranje pravog leka podrazumeva istovremeno ciljanje na simptome psihičkih poremećaja (anksioznost, depresija, suicidalnost) ali i hroničnog bola i ostalih fenomena koji su prisutni kod pacijenta. U tom smislu, prednost imaju pregabalin, koji je indikovan za generalizovani anksiozni poremećaj i neuropatski bol, i SNRI antidepresivi – venlafaksin i duloksetin jer su, pored toga što su efikasni u terapiji depresije i anksioznosti, indikovani za i za bolna stanja.

Zaključak

Na kraju, umesto zaključka, postavlja se pitanje: Šta mogu da urade lekari somatske medicine, stručnjaci za medicinu bola, u slučaju postojanja psihijatrijskog komorbiditeta kod njihovih pacijenata? Odgovor bi mogao da bude: Puno od navedenog! Između ostalog, da prepoznaju osnovnu psihopatologiju kod svojih pacijenata – depresiju, anksioznost, insomniju, somatizacione fenomene..., da upute pacijente psihijatrima na konsultativni pregled, da podrže pacijente u uzimanju psihijatrijske terapije i da razmotre propisivanje benzodiazepina. Sa svim ovim znanjima i aktivnostima možemo najbolje da pomognemo ljudima koji imaju hronični bol i psihijatrijski komorbiditet.

Literatura

1. Bandelow B Generalized Anxiety Disorder and Pain. Mod Trends Pharmacopsychiatri. 2015; 30:153-65.
2. Clarkin, J.F., Kendall, P.C.: Comorbidity and treatment planning: Summary and future directions, J Consult Clin Psychol, 1992; 60(6):904-908.
3. Doan. Neuroplasticity underlying the comorbidity of pain and depression. Neural Plast. 2015:504691
4. Gureje O, Von Korff M, Simon GE, Gater R. Persistent pain and well-being: a World Health Organization Study in Primary Care. JAMA. 1998; 280(2):147-51.

5. Jordan KD, Okifuji A. Anxiety disorders: differential diagnosis and their relationship to chronic pain. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2011; 25(3):231-45.
6. Klerman, G.: Approaches to the phenomena of comorbidity, u Maser, J.D. & Cloninger (ur.): Comorbidity of mood and andžiety disorders, (13-37). Njashington, DC: American Psychiatric Press, 1990.
7. Latas M, Starčević V. Komorbiditet izmedju psihijatrijskih poremećaja - teorijska razmatranja. Psihijatrija Danas. 1998; 30(1): 127-136.
8. Magni G, Marchetti M, Moreschi C, Merskey H, Luchini SR. Chronic musculoskeletal pain and depressive symptoms in the National Health and Nutrition Examination. I. Epidemiologic follow-up study. Pain. 1993; 53(2):163-8.
9. Okifuji A, Hare BD. Do sleep disorders contribute to pain sensitivity? Curr Rheumatol Rep. 2011; 13(6):528-34.
10. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. Arch Intern Med. 2003; 163:2433–2445.
11. Reme SE, Lie SA, Eriksen HR. Are 2 questions enough to screen for depression and anxiety in patients with chronic low back pain? Spine (Phila Pa 1976). 2014; 39(7):E455-62.
12. Thase ME Managing medical comorbidities in patients with depression to improve prognosis. J Clin Psychiatry. 2016; 77 Suppl 1:22-7.
13. Wittchen HU, Kessler RC, Beesdo K, Krause P, Höfler M, Hoyer J. Generalized anxiety and depression in primary care: prevalence, recognition, and management. J Clin Psychiatry. 2002; 63(Suppl 8):24-34.

73. POGLAVLJE

PSIHOLOŠKO-PSIHIJATRIJSKI ASPEKTI BOLA

PSIHOGENI BOL - METAFORA ILI STVARNOST

Olivera Vuković, Milutin Kostić

U najširem smislu bol može podeliti na telesni i psihogeni. I pored nastojanja da se prevaziđe kartezijanski način tumačenja odnosa između tela i duše i da se psihogeni bol sagleda kao fenomen koji proizlazi iz složene dinamike senzorno-diskriminativne, afektivno-motivacione i kognitivno-evaluativne komponente i dalje ne postoji konsenzus u vezi sa njegovim nozološkim statusom. U okviru MKB10 klasifikacija moguće je postaviti dijagnozu Perzistentni bolni somatoformni poremećaj, dok je psihogeni bol kao nezavisni entitet eliminisan je iz DSM-5 klasifikacije i ukinuta je i fraza "medicinski neobjašnjeni simptom".
Psihogeni bol ne predstavlja samo nozološku, već i dijagnostičku zagonetku. U svakodnevnoj kliničkoj praksi najčešće srećemo pacijente čiji je bol posledica složene međuigre organskih i psiholoških faktora, a problem dijagnostike dodatno komplikuju slučajevi simulacije i umišljenog (bolnog) poremećaja. IASP daje smernice po kojima je neophodan holistički, interdisciplinarni, timski pristup lečenja psihogenog bola, uz naglasak da u timu treba da budu najmanje četiri zdravstvena radnika. Verujemo da će se i kod nas, zahvaljujući uvođenju subspecijalizacije iz Medicine bola, unaprediti pristup ovom složenom problemu.

Uvod

Bol je višedimenzionalan fenomen, neizbežan pratilac ljudske egzistencije, od rođenja do smrti. To je neprijatan, privatni doživljaj, znak života ali istovremeno i njegove ugroženosti, fenomen koji je teško objasniti i definisati. Jedna od najčešće citiranih, jeste definicija Međunarodnog udruženja za proučavanje bola (IASP) koja glasi „neprijatno senzorno i emocionalno iskustvo udruženo sa aktuelnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva ili opisom takvog oštećenja." (1)

U savremenoj kliničkoj praksi, ali i u svakodnevnom govoru, pojam bola nema jedinstveno značenje. Ponekad se ovaj termin koristi da bi opisao neprijatno subjektivno osećanje mentalnog bola, dok se sa druge strane odnosi na akutni i/ili hronični patološki proces. U ovom drugom slučaju, bol se može podeliti na: a) *specifičan* - izazvan patološkim procesom ili lezijom tkiva i b) *nespecifičan* - bez poznatog patofiziološkog uzroka. Navedena dihotomija predstavlja konvencionalnu etiološku klasifikaciju prema kojoj se u najširem smislu bol može podeliti na telesni i psihogeni. Međutim, i dalje je otvoreno pitanje da li psihogeni bol predstavlja nezavisnu dijagnostičku kategoriju. Razlozi za to su višestruki i o nekima od njih ćemo se pozabaviti u tekstu koji sledi.

Definicija i klasifikacija

Psihogeni bol je stanje u kojem osoba doživljava realno subjektivno bolno iskustvo, u odsustvu poznatog specifičnog patofiziološkog uzroka ili ukoliko je trajanje bola duže od očekivanog vremena potrebnog za izlečenje obolelog tkiva. Treba imati u vidu da je moguća diskrepanca između intenziteta bola i stepena oštećenja tkiva.

Imajući u vidu etimološko značenje, termin psihogeni bol (gr. *psyche* - duša, duh; lat. *poena* - kazna), apostrofira psihogenezu (poreklo je unutar psihe, uma), dakle bol je posledica psihičkog konflikta, a ne organskog oštećenja. Ovakav prisup savremena psihijatrija u značajnoj meri zanemaruje, smatrajući da u osnovi psihogenog bola (najčešće) leži kombinacija psihogenih i telesnih uzroka. Pored toga, *psiha* se definiše kao bestelesan entitet koji se ne može svesti na poznate fizičke procese, što čini pojam psihogenog bola nenaučnim i na svojevrsan način misterioznim.

Subjektivni kvalitet bola doveo je do nedoumica, posmatrano iz perspektive monističkog nasuprot dualističkom tumačenju odnosa uma i tela. Još iz antičkog doba poznato je da bol nije jednostavna senzacija, pri čemu je Aristotel među prvima ukazao na emocionalnu dimenziju bola, naglašavajući da je "bol strast duše". Ova psihološka dimenzija bola je u velikoj meri zapostavljena nakon Dekartovih zapažanja u *Meditacijama* da je bol signal fizičke patologije. Smatrao je da postoji direktna veza između perifernog bolnog nadražaja i moždanog centra gde

se doživljava bol, analogno principu rada crkvenog zvona. Njegova promišljanja su determinisala daleko širi dualistički (kartezijanski) odnos između tela i duha (engl. *mind–body problem*) iz kojeg je proizašlo prirodonaučno i fizikalističko tumačenje mnogih fenomena, pa i bola.

Problem odnosa tela i duha prožima gotovo svaki aspekt savremene zapadne kulture, a njegovo prisustvo u svetu nauke i tehnologije je više nego očigledno. Zbog sve veće tendencije u medicini da se na ljudsku egzistenciju primenjuju tehnički principi, fizičko telo i sâm život se sve više posmatraju iz "robitizovane" perspektive. Napredak neuronauka pruža dokaze koji nas navode da verujemo da je mozak kompjuter, a da je telo mašina. Zbog toga smo mi u medicini (a ne filozofi!) odgovorni za promenu paradigme o ljudskoj egzistenciji, i to u pravcu zabrinjavajućeg "hrabrog novog pogleda na svet" tj. ka bezdušnom, mehanicističkom ekstremizmu. Ovo je pogotovo važno iz perspektive proučavanja bola, koji je izašao iz okvira filozofije i postao dominantno medicinski problem – bol je ekspresija telesnog poremećaja, oblik disfunkcionalnosti i najčešći razlog traženja medicinske pomoći. Bol se "postvaruje, postaje objekt, predmet obrade." (2)

Pojedini autoriteti iz oblasti psihijatrije (3), smatraju da termin *mentalno (psihogeno)* treba isključiti iz svakodnevne kliničke prakse jer naglašava dihotomiju uma i tela tj. promoviše kartezijanski dualizam koji nije u skladu sa savremenim filozofskim i neuronaučnim pogledima. Prema Kendelu (2001) (4) bolest ne proizlazi ni iz uma, ni iz tela, već se javlja isključivo na nivou individue, kada su um i telo (*psiha i soma*) u interakcji. Primera radi bol, kao jedna od najčešćih karakteristika telesne bolesti. je čisto psihološki fenomen. Prema mišljenju ovog autora, to je samo jedan od primera koji ilustruje nemogućnost razlikovanja fizičkih od mentalnih bolesti. Sa druge strane, ima i onih, koji smatraju opravdanim zadržavanje *Bolnog poremećaja* kao nezavisnog dijagnostičkg entiteta, uzimajući u obzir opasnosti od pogrešnih interpretacija monističkog pristupa (5,6). Konkretno, iako se možemo složiti sa tim da fenomenologija bola ne može biti podeljena na telesne i psihološke komponente, ipak moramo utvrditi (kada god je to moguće), koliko žalbe pacijenta proizlaze iz prepoznatljivih ili verovatnih fizičkih uzroka, a koliko su uzrokovane psihosocijalnim faktorima ili su pod njihovim uticajem.

MKB i DSM klasifikacije karakteriše fenomenološki pristup, po kojem se postavljanje dijagnoze zasniva na prisustvu ili odsustvu određenih kliničkih simptoma ili znakova uz *monističku* implikaciju da su um i telo jedno. Treba, međutim, imati u vidu da aktuelni klasifikacioni sistemi u dijagnostički okvir bola inkorporiraju samo deo subjektivnih i objektivnih fenomena, odnosno onoga što se može uočiti. Drugi deo - lično iskustvo - ne može se kategorizovati. Iako je poznavanje aktuelnih klasifikacija od suštinske važnosti, vredi imati na umu ova praktična ograničenja psihijatrijske nozologije.

Klasifikacija

U psihijatriji se, naime, ravnopravno koriste dva klasifikaciona sistema: Međunarodna klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja, 10. verzija (7) i Dijagnostičko-statistički priručnik Američkog psihijatrijskog udruženja, peta verzija (8). Oba sistema prepoznaju bol psihogenog porekla, ali je njegov nozološki status različit u pomenutim klasifikacijama. Dok u MKB-10 klasifikaciji postoji dijagnoza *Perzistentni bolni somatoformni poremećaj*, psihogeni bol kao nezavisni entitet eliminisan je iz DSM-5 klasifikacije i ukinuta je i fraza "medicinski neobjašnjeni simptom".

MKB-10 i DSM5 ukazuju na moguću ulogu psiholoških faktora u pojavi hroničnog bolnog poremećaja, pri čemu MKB-10 jasnije naglašava razlike između sindroma somatoformnog bola i psihosomatskih (bolnih) poremećaja, dok DSM5 ističe da psihogeni bol nije posledica umišljenog poremećaja ili simulacije.

Važno je naglasiti da se dijagnostički status *psihogenog bola* radikalno menjao tokom vremena, kao i da smo svedoci značajnih revizija ne samo u okviru DSM5, već i predstojeće 11 verzije MKB klasifikacije u čijem je nacrtu predloženo da se Perzistentni bolni somatoformni poremećaj skine sa liste poremećaja (tabela 73.1).

Tabela 73.1. Evolucija koncepta psihogenog bola prema MKB i DSM klasifikaciji

MKB klasifikacija	Nazivi
MKB10	Perzistentni bolni somatoformni poremećaj
MKB11, u pripremi	Telesni distres poremećaj
DSM klasifikacija	**Nazivi**
DSM-III (APA, 1952)	Psihogeni bolni poremećaj
DSM-III(R)	Somatoformni bolni poremećaj
DSM-IV (APA, 1994)	Bolni poremećaj
DSM-5	Simptomatski telesni poremećaj *

*Napomena: Bolni poremećaj je eliminisan iz DSM-5 klasifikacije i uveden je specifikator "sa predominantno bolnim simptomima".

MKB-10 klasifikacija. MKB-10 se bazira na biološko-medicinskom modelu. Pa ipak, postoji mogućnost da se naglasi uloga psiholoških faktora u nastanku bolnih sindroma. Pre svega misli se na gorepomenuti *Perzistentni somatoformni bolni poremećaj* koji definišu bolovi nastali isključivo delovanjem psiholoških faktora. U MKB-10, psihogeni bol se javlja i kao simptom u okviru drugih dijagnostičkih kategorija - hipohondrije, depresije ili psihotičnog poremećaja, dok je kod psihosomatskog bola naglašena uloga stresa u njegovom nastanku, težini, održavanju i hronifikaciji.

DSM-5 klasifikacija. U DSM-5 klasifikaciji (8) uvedena je nova dijagnostička kategorija *Simptomatski telesni poremećaji* (engl. *Somatic symptom disorder*) sa mogućnošću daljeg specifikovanja prema posebnim karakteristikama (npr. "sa predominantno bolnim simptomima") ili prema težini kliničke slike. Osnovni kriterijum za postavljanje ove dijagnoze jeste da osoba manifestuje maladaptivni obrazac reagovanja na postojeće telesne simptome (npr. bol). Na taj način je iz DSM5 klasifikacije eliminisan Bolni poremećaj čime je zauzet jasan stav da bolni sindrom ne predstavlja zasebnu dijagnostičku kategoriju. Kategorija Simptomatski telesni poremećaji u DSM-5 predstavlja veliki korak napred, jer se dijagnoza postavlja na osnovu pozitivnog kriterijuma (*maladaptivna reakcija na telesni simptom*), umesto ranijeg kriterijuma isključivanja somatskog (telesnog) uzroka psihogenog bola.

IASP klasifikacija. IASP klasifikacija obuhvata sve oblike hroničnog bola na osnovu njegove lokalizacije (I osovina), zahvaćeog organskog sistema (II osovina), temporalnih karakterisitika (III osovina), intenziteta (IV osovina) i etiologije (V osovina). Iz perspektive psihogenog bola, od posebnog značaja je V osovina IASP. Postoje dve kategorije koje se odnose na psihološke aspekte bola. Prvi, *disfunkcionalni* obuhvata bolove koji imaju jasnu psihofiziološku osnovu. Ovde spadaju tenziona glavobolja, koja može ali ne mora da bude simptom anksioznog poremećaja. Drugi, bol *psihološkog porekla* uključuje konverzivnu histeriju i depresivne halucinacije. Tako, *disfunkcionalni* uključuje bol u čijem nastanku značajnu ulogu ima dijagnoza anksioznog poremećaja, dok se *psihološko poreklo* odnosi na bol u okviru konverzivne histerije (stanje koje nastaje u stresogenim situacijama praćeno anskioznošću). Na taj način, bol koji je identian na fenomenološkom planu, može da se klasifikuje u različite etiološke kategorije. Psihološko poreklo može da sej avi i kao posledica depresivnih halucinacija.

Za razliku od prethodnih, IASP klasifikacija ne samo da sveobuhvatno klasifikuje hronični bol, već ujedno teži biopsihosocijalnom modelu o kojem će biti više reči u daljem tekstu.

Epidemiologija

Bol je jedan od glavnih javno-zdravstvenih i socioekonomskih problema u razvijenim zemljama. Smatra se da je ovaj "peti vitalni znak" deo iskustva svake osobe, a ujedno je jedan od najčešćih razloga traženja stručne medicinske pomoći (odmah posle respiratornih infekcija). Procenjuje se da je bolni sindrom u više od 80% slučajeva razlog posete lekarima.

Analizu epidemioloških podataka otežavaju dileme u vezi sa definisanjem relevantnih dijagnostičkih kriterijuma i uzročnih faktora psihogenog bola. Pa ipak, raspoloživa Literatura ukazuje na to da 38% hositalno lečenih pacijenata sa mentalnim poremećajem i 18% osoba sa mentalnim poremećajem koje se leče ambulantno, pati od hroničnog bolnog sindroma. Sa druge strane, potvrđeno je da pacjenti sa dijagnozom hroničnog bola, u trećini slučajeva imaju komorbidnu depresiju, dok svaki četvrti zadovoljava kriterijume za neki od anksioznih poremećaja. Drugi mentalni poremećaji, poput poremećaja ličnosti i psihotičnih poremećaja su ređe zastupljeni. Psihogeni bol se dijagnostikuje dva puta češće kod žena nego kod muškaraca, dok rasne razlike nisu opisane.

Najčešći oblici su bol u stomaku, glavobolja, bol u vratnom i lumbalnom delu kičme. Kod 80-90% slučajeva, kojima je tokom jednogodišnjeg praćena postavljena dijagnoza bola u lumbalnom delu kičme, nije se mogao potvrditi jasan patofiziološki uzrok.

Etiologija, patogeneza, patofiziologija

Bol je kompleksan doživljaj koji uključuje senzorno-diskriminativnu, afektivno-motivacionu, kognitivno-evaluativnu i bihejvioralnu komponentu, a nastaje delovanjem stimulusa i/ili oštećenjem tkiva. Zbog toga, u proučavanju etiologije bola treba poći od složenih međuodnosa između bioloških, psiholoških i sociokulturalnih faktora, tj. od bio-psiho-socijalnog koncepta (9). Biopsihosocijalni model je jedan od vodećih koncepata u psihijatriji i veoma je primenljiv u medicini bola.

Teorija kontrole prolaza i LAPS. *Teorija kontrole prolaza* (10) je predstavljena 1965. godine i izazvala je pravu buru. Trebalo je deset godina da ova teorija uđe u udžbenike. Ono što je bilo posebno u vezi sa ovom teorijom je što je prva uspostavila vezu između psihološkog i fizičkog bola, odnosno uticaja psiholoških faktora na doživljaj bola, sa jasno definisanim biološkim, anatomskim osnovama.

Prema ovoj teoriji u dorzalnim rogovima kičmene moždine se nalazi "prolaz" koji kontroliše jačinu

nervnog impulsa pre nego što dospe do mozga. Naše misli i raspoloženja iz mozga se prenose do "prolaza" i direktno utiču na otvorenost ili zatvorenost prolaza, odnosno jačinu bola. Ova teorija je omogućila razvoj biopsihosocijalnih teorija.

Rome i Rome (2000) (11) su pre izvesnog vremena predložili strukturalni oblik biopsihosocijalnog modela bola koji su nazvali *Limbički posredovano pojačanje bolnog sindroma* (engl. *Limbically augmented pain syndrome - LAPS*). Prema ovom modelu, rano traumatsko životno iskustvo dovodi do alteracije plasticiteta CNS-a koji predisponira kasniji razvoj depresije. Opisan fenomen, takođe, predisponira razvoj hroničnog bola, pri čemu su uključeni sledeći mehanizmi: *kindling*, senzitizacija kortiko-limbičkih strukutra i konvergencija afektivnog i senzornog domena. Ovaj model, može bar delom da objasni visoku stopu komorbiditeta hroničnog bola i mentalnih poremećaja (npr. depresije) o čemu se diskustuje na drugom mestu.

U prilog LAPS-a je i podatak da pacijente, kod kojih ne dolazi do redukcije bola u lumbalnom delu kičme nakon hirurške intervencije, karakteriše viša prevalenca razvojnih trauma, uključujući fizičko ili seksualno zlostavljanje, rano odvajanje od roditelja, kao i emocionalno zlostavljanje i zanemarivanje. Pored toga, kod osoba sa istorijom seksualnog zlostavljanja i kasnijim razvojem hroničnog bola postoji redukcija volumena hipokampusa i više bazalne vrednosti kortizola u odonosu na zdrave.

Sindrom distrakcionog bola. Bol ponekad ima ulogu da spreči "prodiranje potisnutih emocija u svesni deo uma. Drugim rečima, bol predstavlja defanzivni manevar, tako što se pažnja usmerava na telo umesto na intenzivne i neprijatne emocije koje su van domašaja svesti. Schechter i Smith (2005) (12) su za ovaj mehanizam nastanka psihogenog bola predložili naziv *Sindrom distrakcionog bola* (engl. *Distraction pain syndrome*). Oni veruju da je psihogeni bol način da se odvrati pažnja od neprihvatljivih osećanja poput straha, besa i ljutnje. Očigledna je sličnost sa Frojdovim psihoanalitičkim konceptom razvoja psihogenog bola.

Interpersonalni i psihosocijalni faktori. Do sada navedeni mehanizmi su se odnosili na individualno specifične procese, ali treba uzeti u obzir i one koji se dešavaju u *interpersonalnoj ravni*. Razvoj psihogenog bola udružen je sa specifičnim oblicima porodične dinamike. Ovaj oblik bola je češći kod osoba sa istorijom bolova kod drugih članova porodice. Postoji direktna veza između bola i istorije depresije u porodici. Prisustvo osobe sa mentalnim poremećajem povećava incidencu bola kod drugih članova porodice. Takođe izostanak bliskih relacija može da dovede do ispoljavanja bola sa ciljem da se osobi posveti veća pažnja unitar porodične dinamike.

U psihosocijalne faktore koji doprinose razvoju hroničnog bola spadaju: nestabilno i neadekvatno porodično okruženje, hronične bolesti članova porodice i gubitak bliske osobe, loša adaptacija na radno okruženje, partnerski, profesionalni ili materijalni problemi.

Biološki faktori. Nema sumnje da psihogeni bol ima neurobiološku osnovu. Anticipacija i očekivanje bola aktivira primarni somatosenzorni korteks, anteriorni cingularni korteks (ACC), periakveduktalnu sivu masu, insularni korteks (IC), prefrontalni korteks (PFC) i cerebelum. Negative emocije intenziviraju percepciju bola posredstvom ACC i IC. Pored tgoa, utvrđena je alteracija serotonergičke i noradrenergičke neurotransmisije, pogovoto kod osoba sa psihogenim bolom i komorbidnim anskioznim i depresivnim poremećajima, dok je deficit endorfina u korelaciji sa povećanjem ulaza bolnih stimulusa.

Klinička slika

Znaci i simptomi

Psihogeni bolni poremećaji, ukoliko je hroničnog toka, dovodi do pojave brojnih manifestacija. Bolovi mogu biti blagi ili intenzivni i nepodnošljivi. Psihogeni bol ima sledeće karakteristike:

1. Stalna nelagodnost uprkos uzimanju propisanih lekova i primeni drugih terapijskih procedura;
2. Teškoće pri opisivanju lokalizacije, kvaliteta i intenziteta bola - težina bola može biti ista tokom celog dana ili je bol promenljivog intenziteta;
3. Ne-lokalizovani i "neanatomični" bolovi koji zahvataju veće regije tela - najčešće se "šetaju" po telu, mada su opisani slučajevi konstantnog i lokalizovanog psihogenog bola;
4. Pogoršavanje bola je nezavisno od medicinskog stanja koji leži u njegovoj osnovi.

Osobe koje pate od hroničnog psihogenog bola često su ubeđene u postojanje telesne bolesti, pri čemu je prisutna značajna disfunkcionalnost u različitim životnim domenima koja direktno proizilazi iz bolnih žalbi. Postoje brojni faktori koji ublažavaju ili pogoršavaju bol. Na primer, u nekim slučajevima bol se povećava tokom hodanja, dok se u drugim smanjuje. Neki pacijenti ne osećaju bol tokom spavanja, dok ima onih kod kojih bol dovodi do poremećaja spavanja. Obično se bol ne povlači primenom analgetika, a senzacija bola može da varira i u zavisnosti od aktuelnog raspoloženja. Čest je komorbiditet depresije i anksioznih poremećaja. Depresija je češće posledica nego uzrok psihogenog bola, mada je taj odnos daleko složeniji od opisanog.

Dijagnostički kriterijumi

U **MKB-10 klasifikaciji** (SZO, 1992) *Perzistirajući somatoformni bolni poremećaj* (F45.4), pripada grupi Somatoformnih poremećaja. Ovaj poremećaj definiše prisustvo trajnog, intenzivnog, iscrpljujućeg bola, koji se ne može objasniti patofiziološkim procesima, niti telesnim oboljenjem. Bol je udružen sa emocionalnim konfliktom ili psihološkim problemima koji su dovoljni da bi se doneo zaključak da su ovo glavni uzročni faktori. U praksi je, međutim, postoje brojne poteškoće da se u potpunosti razjasne emocionalni konflikti ili psihološki problemi. Pacijenti često nemaju dovoljan uvid u sopstvene psihološke probleme, a ponekad negiraju mogućnost postojanja psiholoških faktora.

Ovde bi trebalo uključiti entitete koji su u ranijim klasifikacijama bili označeni kao histerični bol i ličnost sklonu bolu. Pored toga ova dijagnoza uključuje: *psychalgia, lumbago psychogenes, cephalalgia, disordo doloris somatoformis*, a isključuje: *lumbago NOS (M54.9), dolor NOS (R52.9) - acutus (R52.0), chronicus (R52.2) i obstinatus (R52.1)*, kao i *cephalalgia tensionalis (G44.2)*. Dijagnoza se postavlja na osnovu kriterijuma isključivanja, ne samo telesnih oboljenja, već i mentalnih poremećaja u okviru kojih je moguća pojava bolnog sindroma a za koji se pretpostavlja da je psihogenog porekla, poput depresivnog poremećaja ili shizofrenije.

DSM klasifikacija. S obzirom na to da postoje brojne kontroverze i da je stručna javnost podeljena u pogledu kliničke primene DSM-5, nakratko ćemo se osvrnuti na način na koji je *Bolni poremećaj* definisan u DSM-IV klasifikaciji:

1. Bol u jednom ili više anatomskih mesta je preovlađujući fokus kliničke slike i dovoljne je težine da privuče kliničku pažnju,
2. Bol izaziva klinički značajan distres ili poremećaje u socijalnim, okupacionim ili drugim važnim oblastima funkcionisanja,
3. Procenjuje se da psihološki faktori imaju važnu ulogu u pojavi, težini, pogoršanju ili održavanju bola,
4. Simptom ili deficit nije namerno proizveden ili falsifikovan (kao u umišljenom poremećaju ili kod simulacije),
5. Bol se ne može objasniti poremećajem raspoloženja, anksioznim ili psihotičnim poremećajima i ne ispunjava kriterijume za dispareuniju.

Kritike DSM-IV nozologije i DSM5 klasifikacija. U DSM-IV se kao i u MKB10 klasifikaciji dijagnoza postavlja na osnovu kriterijuma isključivanja drugih, pre svega somatskih, uzroka bola. Od uvođenja *Bolnog poremećaja* u DSM-IV brojni autori su kritikovali dijagnstikovanje bola na osnovu doprinosa psiholoških faktora. Mnogi su smatrali da takav pristup ne pruža dovoljan nivo dokaza da bi se postavila dijagnoza. Neki od njih su čak doveli u pitanje da li u DSM-klasifikaciji treba da postoji entitet koja bi se odnosio isključivo na psihogenu komponentu bola. Kao posledica navedenih kritika, iz DSM5 je u potpunosti isključen entitet *Bolni poremećaj*.

U DSM5, kao što je pomenuto, uvedena je nova dijagnoza: *Simptomatski telesni poremećaj* koja podrazumeva prisustvo telesnih simptoma (npr. bola) u trajanju ne kraćem od 6 meseci, a koji su praćeni mininimum jednim od sledećih karakteristika: neadektvatne, perzistentne misli o ozbiljnosti telsnih simptoma, visok nivo anksioznosti uzrokovan telesnim tegobama, preteran vremenski period tokom kojeg osoba posvećuje svu svoju pažnju telesnim simptomima ili tegobama.

Dijagnostičke preporuke

Tokom prvog pregleda, važno je da se utvrdi prisustvo ili odsustvo organske osnove bolnog sindroma. Ovo je naročito teško u slučajevima kada postoji organska osnova sa psihogenom nadogradnjom, tj. kada postoji preklapanje telesnih i psihogenih faktora u genezi bolnog sindroma. U tom slučaju neophodno je da obratimo pažnju na obe komponente bolnog sindroma. Tokom dijagnostičke eksploracije lekar treba da održi ravnotežu između preteranog skepticizma i naivnog poverenja. Svako izjašnjavanje pacijenta ne treba da se prihvata bezuslovno, ali i obrnuto, ne treba smatrati da svaki pacijent čije su tegobe atipične ima bol koji je isključivo psihogenog porekla. Najvažnije zamke su: a) ponašanje i držanje pacijenta; b) nejasna istorija bolesti; i c) potencijalna pristrasnost ispitivača.

Dijagnoza psihogenog bola se potvrđuje otkrivanjem nedoslednosti tokom uzimanja anamnestičkih podataka i fizikalnog pregleda. Moguće su situacije u kojima je pacijenta sa hroničnim bolom "bezuspešno" pregledalo više lekara, zbog čega počinje da sumnja kako u sebe, tako i u lekare. U takvim okolnostima nije retkost da pacijent prenaglašava svoje tegobe uz permanentno traženje pažnje, a sa ciljem da ubedi lekara u to da su njegovi bolovi realni. Za definitvno postavljanje dijagnoze, međutim, nije nam toliko važno ponašanje pacijenta koje može da ima i dramatičnu komponentu, koliko su vredni pažnje različiti oblici nedoslednosti. Pa ipak, uvek treba imati na umu da *nepoznato nije isto što i nedosledno*. Ukoliko su bolne senzacije "anatomične", žalbe konzistentne, a fizikalni nalaz isti pri svakom sledećem pregledu, vrlo je hverovatno postojanje organske osnove bola. Iako ispitivač možda neće biti u mogućnosti da postavi di-

jagnozu, očigledno je da je ovde reč o organskom, još uvek nepoznatom oboljenju.

Neodslednosti koje se javljaju tokom uzimanja anamnestičkih podataka, kao i tokom pregleda:

Pozitivne nedoslednosti tokom uzimanja anamnestičkih podataka:

- Izgled pacijenta ne odgovara stepenu patnje koju pacijent ispoljava
- Bolovi zahvataju atipične delove tela: bol u celoj nozi, širenje sa temena, preko skapule i kičme do donjih ekstremiteta, ili polovinu tela
- Pacijent ne može da opiše lokalizaciju i iradijaciju bolova, ili se lokalizacija bola menja

Pozitivne nedoslednosti tokom funkcionalnog pregleda:

- Bolni pokreti na neeloginim lokalizacijama
- Ponovljeno ispitivanje daje drugačiji obrazac odgovora
- Neusklađenost između ograničenja pokreta u jednom pravcu i normalniog pokreta u drugom
- Neusklađenost rezultata istog pokreta izvedenog na različite načine
- Neusklađenost između onoga što pacijent može da uradi i fizičkih znakova bolnog sindroma
- Slabost o kojoj pacijent referiše, se ne potvrđuje kliničkim pregledom

Diferencijalna dijagnoza

Tokom kliničke procene potrebno je odgovoriti na dva pitanja:

1. Da li postoji ili ne postoji telesna osnova bolnog sindroma?
2. Ako ne postoji telesna osnova bola, postavlja se pitanje da li je reč o nesvesnom (psihogenom) ili svesnom procesu?

Somatski vs. psihogeni bol. Razlikovanje somatskog od čistog psihogenog bola je izuzetno teško i za to postoje valjani razlozi. Prvo, ova dva oblika bola se međusobno ne isključuju *a priori*. U kliničkoj praksi česta je pojava organskog bola na koji se superponira psihogena komponenta. U cilju distinkcije uzeti u obzir smernice koje su opisane u okviru *Dijagnostičkih preporuka*.

Ostali somatoformni poremećaji. *Perzistirajući somatoformni bolni poremećaj* treba razlikovati od drugih oblika somatoformnih poremećaja: hipohondrije, konverzivnog poremećaja i somatizacionog poremećaja. U cilju distinkcije, koristiti dijagnostičke kriterijume ovih oblik somatoformnih poremećaja prema MKB10 klasifikaciji.

Simuliranje bola. Diferencijalna dijagnoza je teška, a podrazumeva pokušaj da se odgovori na drugo pitanje: da li je u osnovi bola nesvesni (psihogen) ili svesni proces? Ukoliko se proceni da je pacijent iskren i da postoji nesvesno uverenje u stanje, dijagnostikuje se psihogen bol. Ukoliko se, međutim, proceni da pacijent namerno oponaša telesne simptome, u cilju manipulacije i postizanja neke dobiti ili radi izbegavanja odgovornosti, postavlja se dijagnoza *simulacije*. Ne postoji objektivan metod diferencijacije opsanih stanja. Neretko je u ovakvim slučajevima potrebno da se pacijentu posveti dosta vremena tokom više ponavljanih ispitivanja, ali je od još većeg značaja bogato kliničko iskustvo, kako bi se postavila tačna dijagnoza.

Pacijent koji pokušava da simulira, može to da učini na više načina – najčešći su preterivanje i perzistiranje (tabela 73.2). Pretvaranje podrazumeva da pacijent sam "proizvodi" simptome i znake, dok se perzistiranje konstatuje kada znaci i simptomi, jednom prisutni, prestaju da postoje, ali pacijent samoinicijativno nastavlja da ih "prezentuje".

Tabela 73.2. Diferencijalna-dijagnoza psihogenog bola

Organska lezija
Organska lezija sa psihogenom komponentom
Organski bol kod pacijenata sa neurotskim poremećajem
Prenaglašavanje
- Svesno (dobit od bolesti) - Nesvesno
Odustvo organske lezije
Čist psihogeni bol
- Anksiozni i sastresom udruženi poremćaji - Konverzivni poremećaj - Depresijvni poremećaj
Simulacija
- Preterivanje - Perzistiranje žalbi, nakon povlačenja bolnog sindroma

Tok i prognoza

Iako su opisani slučajevi naglog početka, daleko je češće postepeno intenziviranje psihogenog bola. Trajanje bola varira od nekoliko dana do više meseci. Prema dužini trajanja simptoma Psihogeni ili nespecifični bol se može podeliti na:

a) Akutni - traje manje od 6 nedelja;

b) Subakutni - traje od 6 nedelja do 3 meseca; i

c) Hronični - traje duže od 3 meseca.

MKB-10 klasifikacija (1992) definiše isključivo perzistentni, uznemirujući i onesposobljavajući bol

koji traje najmanje 6 meseci neprekidno tokom većeg dela dana dok akutna forma nije predviđena. Sa druge strane u okviru **DSM-IV** (4. izd. 2000) bolni sindrom se deli na *akutni* ukoliko traje manje od 6 meseci i *hronični* ako traje tokom poslednjih 6 meseci ili duže.

Prognoza. Prognoza psihogenog bola zavisi od brojnih faktora. Ukoliko u njegovom nastanku značaju ulogu imaju psihosocijalni stresogeni faktori, moguće je da se bol smanji ili da potpuno iščezne nakon otklanjanja ovih faktora. Pacijenti sa premorbidnim poremećajem ličnosti, kao i oni koji imaju dobit od bolesti (sudski proces, materijalna dobit, i sl.), kao i osobe koje zloupotrebljavaju psihoaktivne supstane imaju daleko lošiju prognozu. Posledice psihogenog bola su brojne, a ogledaju se u značajnom narušavanju kvaliteta života, opštoj onespokojenošću i povećanju prevalence mentalnih poremećaja, pri čemu je važno istaći da ova populacija pacijenata ima značajno visok nivo stope samoubistava.

Osnove lečenja

Ciljevi lečenja. Glavni cilje tretmana psihogenog bola je, kao i kod bilo kod drugog oblika hroničnog bolnog poremećaja, redukcija do potpunog povlačenja bola, ali se istovremeno obraća pažnja na sekundarne posledice bolnog sindroma (npr. razvoj depresije, anksioznosti, poremećaj sna), kao i na poboljšanje kvaliteta života i funkcionalnosti pacijenta.

Osnovni principi lečenja. Treba imati u vidu individualno-specifične obrasce reagovanja na hronični bol. Osobama koje pate od psihogenog bolnog poremećaja, neretko, teško je da prihvate da su bolovi psihogenog porekla i pokušavaju da ubede lekara da sprovede nepotrebne, dodatne dijagnostičke procedure. Nakon što je lekar potvrdio psihogeno poreklo bola, neophodno je da se "naoruža" strpljenjem, da pojasni pacijentu da iako je njegov bol psihogenog porekla to ne znači da bol nije stvaran i da uspostavi empatski odnos sa pacijentom (da se postavi na način da pacijent uvidi da lekar zaista razume njegovu patnju).

Farmakoterapija. Prva linija izbora su nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)NSAIL, koji su lako dostupni i efikasni za blaže oblike psihogenog bola. Antidepresivi se uvode ukoliko NSAIL nisu dovoljni za postizanje terapijskog cilja, koji su se pokazali relativno efikasnim. Antidepresivi se koriste četiri do šest meseci ili duže. Stariji pacijenti povoljno reaguju na niže doze antidepresiva.

Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja noradrenalina i serotonina (SNRI):

1. Duloksetin: redukuje bol, ali ga retko potpuno otklanja. Simptomi se mogu ponovo javiti nakon obuastave leka. Prosečna doza leka je 60 do 120 mg dro die.
2. Milnacipran: Odložen početak dejstva (2 do 4 nedelje). Prosečna doza je 25 do 200 mg pro die..
3. Venlafaksin: deluje na slično duloksetinu.

Triciklični antidepresivi:

1. Amitriptilin: sedacija, jaki antiholinergički neželjeni efekti; prosečni opseg doza je 10- 100 mg / d.
2. Klomipramin: manje deluje sedativno, niska učstalost antiholinergičkih neželjenih efekata; prosečni opseg doza je 25-100 mg / d.

α2δ ligandi:

1. Gabapentin: Ovo je strukturni analog GABA. Prosečan opseg doze je 300 do 1800 mg na dan.
2. Pregabalin: Ovaj molekul je strukturno različit od gabapentina. To je hiralno jedinjenje čiji je S-enantiomer fiziološki aktivan. U poređenju sa gabapentinom, pregabalin ima veći afinitet za α2δ subjedinicu. Prednost pregabalina je njegov brzi početak delovanja, linearna farmakokinetika koja dovodi do predvidljivih nivoa leka u plazmi i brže prilagođavanje doze. Doza je 75 mg dvaput dnevno, koja se može titrirati do 300 mg dvaput dnevno.

Opioidni analgetici:

U SAD je upotreba ***opioida***, lekova koji se najčešće koriste za terapiju bola, vrlo rasprostranjena i čak je 2015. godine Američka agencija za kontrolu narkotika objavila da je upotreba/zloupotreba dostigla granice epidemije *(2015 National Drug Threat Assessment Summary, DEA)*. Ovi lekovi su prisutni i u Srbiji (fentanil, morfijum), ali je njihova upotreba u tretmanu psihogenog bola retka, tako da su ne postoje problemi preteranog prepisivanja ove grupe lekova.

Psihološki oblici tretmana. Postoji niz psiholoških i psihoterapijskih metoda, od kojih se najčešće primenjuju psihoedukacija, tehnike relaksacije, kognitivno-bihejvioralna psihoterapija (KBT) i logoterapija. *Psihoedukacija* omogućuje da se pacijent upozna sa uzrocima i posledicama bola, kako bi se prevenirao razvoj katastrofičnih očekivanja koja zatvaraju začarani krug intenziviranjem anksioznosti i posledičnim pojačanjem doživjaja bola. *Tehnike relaksacije* redukuju anksioznost i sledstveno doživljaj bola. *Kognitivno-bihejvioralna psihoterapija (KBT)* je jedan od najrasprostranjenijih psihoterapijskih metoda u psihijatriji uopšte. Kao i prethodne dve metode, KBT redukuje anksioznost, katastrofiziranje a samim tim bol. Treba imati u vidu da je KBT moguća samo ukoliko pacijent ima kapacitet da shvati i da definiše psihološki problem koji leži

Tabela 73.3. Lekovi u tretmanu psihogenog bola

Lek	Redosled davanja	Mehanizam dejstva
Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)		
acetilsalicilna kiselina	1a	Inhibicija cikooksigenaze (COX) i posledična inhibicija proizvodnje prostaglandina i tromobksana.
paracetamol	1b	Inhibicija cikooksigenaze-2 (COX-2) i posledična inhibicija proizvodnje prostaglandina.
Antidepresivi		
SNRI (duloksetin, venlafaksin, milnacipran)	2a	Descedentna inhibicija NA i 5HT spinalnih neurona što dovodi do supresije nociceptivnog inputa.
TCA (amitriptilin i klomipramin)	2b	Podstiču aktivnost NA i 5HT u descedentnim modulatornim putevima za bol kičmene moždine. Blokada Na^+ kanala, slično lokalnim anesteticima i antiaritmicima.
α2δ ligandi		
Gabapentin* i pregabalin	3	Vezivanje za α2δ podjedinicu senzitivnih Ca^{2+} kanala → promena konfirmacije Ca^{2+} kanala →smanjen priliv Ca^{2+} i posledična redukcija prekomerne stimulacije postsinaptičnih receptora.
Opioidni analgetici		
morfijum	4	Agonista opioidnog receptora

Legenda: * strukturni analog GABA-e

u osnovi njegove patnje. *Logoterapiju* je u kliničku praksu uveo neurolog i psihijatar, Viktor Frankl. Glavni cilj ove terapijske metode je pronalaženje smisla života, pri čemu svaka osoba treba da pokuša sâma da pronađe smisao života bez obzira na životne okolnosti. Frankl veruje da je duhovna dimenzija podjednako važna kao i sve druge dimenzije ljudske egzistencije, a da su napetosti, anksioznost i patnja sastavni delovi života.

U preostale psihoterapijske metode spadaju *psihodinamski orijentisana psihoterapija* i *geštalt psihoterapija*. Ove metode se ređe koriste, i to obično u slučaju izostanka terapijskog odgovora na gorenavedene modalitete tretmana.

Zaključak

Specijalizacija iz Medicine bola je tokom poslednjih 25 godina značajno napredovala, a uticaj psiholoških faktora na simptome bolnog sindroma i *vice versa* se daleko češće prepoznaju i tretiraju u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Bez obzira na navedeno, podaci ukazuju da se ovom disticplinom (npr. u UK) bave pre svega anesteziolozi, dok su u tretman bola daleko ređe uključeni stručnjaci drugih specijalnosti poput kliničkih farmakologa, neurologa, psihijatara. IASP daje smernice po kojima je neophodan holistički, interdisciplinarni, timski pristup tretmanu bola, uz naglasak da u timu treba da bude najmanje četiri zdravstvena radnika. Verujemo da će se i kod nas, zahvaljujući uvođenju subspecijalizacije iz *Medicine bola*, situacija značajno promeniti na bolje.

Literatura

1. Stevanović P. Klinički pristup terapiji bola. Medicinski podmladak 2015; 66(2):1-6.
2. Koprek I. Bol — izazov i poticaj: Filozofijsko–teologijski esej o boli. Obnov život 2014; 69(1):71.81.
3. Frances AJ. Foreword. In Frances AJ, First MB, Widiger TA, et al, eds. Philosophical Perspectives on Psychiatric Diagnostic Classification. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1994:VII–IX.
4. Kendell R. The distinction between mental and physical illness. Br J Psychiatry 2001;178:490 –3.
5. Mai F. Somatization disorder: a practical review. Can J Psychiatry 2004;49:652– 62.
6. Kirmayer LJ, Groleau D, Looper KJ, Domince Dao M. Explaining medically unexplained symptoms. Can J Psychiatry 2004;49:663–72.
7. ICD-10 Classifications of Mental and Behavioural Disorder: Clinical Descriptions and Disgnostic Guidelines. Geneva: World Health Organisation; 1992.
8. APA: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
9. Asmundson GJG, Wright K. Biopsychosocial approaches to pain. In T. Hadjistavropoulos & K. D. Craig (Eds.), Pain: Psychological perspectives. Mahwah, NJ: Erlbaum; 2004. pp. 35-7.
10. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. Science 1965;19;150(3699):971-9.
11. Rome HP Jr, Rome JD. Limbically augmented pain syndrome (LAPS): kindling, corticolimbic sensitization, and the convergence of affective and sensory symptoms in chronic pain disorders. Pain Med 2000;1(1):7-23.
12. Schechter D, Smith, A. Back pain as a distraction pain syndrome: a window to a whole new dynamic in integrative medicine. Evidence Based Integrative Medicine 2005; 2:3-8.

74. POGLAVLJE

KLINIČKE IMPLIKACIJE PSIHOLOŠKIH VARIJABLI KOD BOLESNIKA SA HRONIČNIM BOLOM

Zvezdana Stojanović

Univerzalna pretpostavka svih teorija bola, jeste da svaki pojedinac subjektivno oseća, doživljava i tumači značenje svog bola. Poznavanje ovih mehanizama, korisno je u kliničkoj praksi za objašnjavanje bola pacijentima, ali i kao pomoć kliničaru u lečenju bola putem kognitivne terapije.
Neadekvatna interpracija bola podrazumeva doživljaj bola na negativan način, gde se bolu daje preterani značaj (preuveličavanje), osoba ne može da se skrene misli sa bola (ruminacija), uz naglašen osećaj bespomoćnosti. Ovakva interpretacija bola se naziva katastrofizacija bola i značajno otežava oporavak. Katastrofizacija bola je povezana sa depresijom, anksioznošću i većim prijavljivanjem bola i invaliditetom.
Neefikasne strategije suočavanja sa bolom podrazumevaju pasivne strategije suočavnja (maštanje, izbegavanje problema, samokritičnost, socijalna izolacija). Osobine ličnosti mogu predvideti strategije suočuvanja sa stresom. Adaptivne osobine ličnosti (npr. ekstraverzija, savesnost) pozitivno su povezane sa aktivnim strategijama suočavanja (rešavanje problema, traženje socijalne podrške…), dok su maladaptivne osobine (neuroticizam), povezane sa pasivnim startegijama suočavanja.
Klinička praksa i istraživanje ukazuju da se hronični bol i posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) često javljaju zajedno i negativno utiču na tok i ishod lečenja oba ova poremećaja
Hronični bol ima značajne sekvele/konsekvence na sve apsekte života pacijenta: Socijalne konsekvence (narušeni bračni/porodični odnosi, socijalna izolacija…); Finansijske konsekvence (invalidnost, bolovanje); Psihološki problemi (depresija, anksioznost, ljutnja…); Funkcionalne (posao, poremećaj spavanja, obavjanje svakodnevnih aktivnosti).

Ključne reči: bol, katastrofizacija bola, kinezofobija, depresija

Psihološke varijable i bol

Univerzalna pretpostavka svih teorija bola, jeste da je bol subjektivno iskustvo, svaki pojedinac subjektivno oseća, doživljava i tumači značenje svog bola. Na subjektivni doživljaj bola, može se uticati promenom načina na koji pojedinac kognitivno obrađuje iskustvo bola. Poznavanje ovih mehanizama, korisno je u kliničkoj praksi za objašnjavanje bola pacijentima, ali i kao pomoć kliničaru u lečenju bola putem kognitivne terapije.

Engel je prvi predložio da se dotadašnji biomedicinski model bolesti i zdravlja zameni biopsihosocijalnim modelom (1). Osnova ovog modela je shvatanje da bolest i zdravlje treba posmatrati u kontekstu sistema koji uključuje dinamičku interakciju bioloških, psiholoških i socijalnih varijabli. Kada je u pitanju bol, prvi koji su koristili biopsihosijalni model bola, bili su američki naučnici *Fordyce* i *Loeser*. Oni su naglašavali da se bez psihološke i socijalne komponente ne može na odgovorajući način lečiti bol, s obzirom da neuronauke mogu da objasne nocicepciju, ali ne i bol (2).

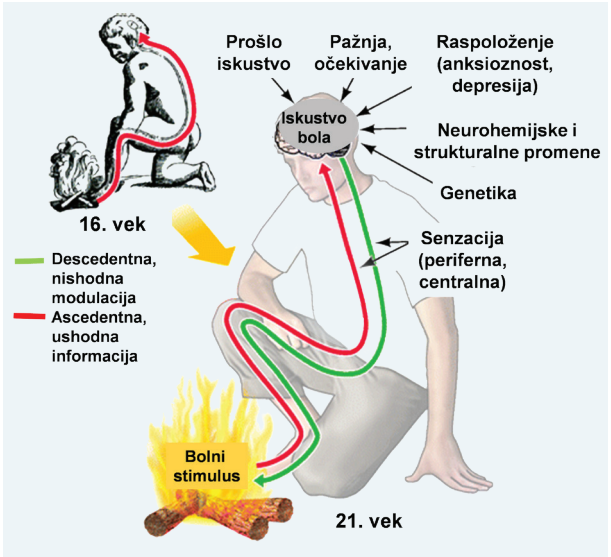
Hans Selie (1907–1982), koji se bavio se stresom u biološkom smislu fizičke povrede, infekcije i patologije, takođe je prepoznavao i važnost psiholoških stresova. Iskustvo bola, dovodi do toga da se aktivira limbički sistem, koji igra važnu ulogu u doživljavanju i regulisanju emocija, motivaciji akcija i doprinosi misaonim obrascima. Subjektivno tumačenje bolnog iskustva, kao i strah i anksioznost koja ga prate, dovodi do narušavanja homeostaze zbog čega telo aktivira mehanizme (neuralne, hormonske i bihejvioralne), neophodne za povratak tela u homeostazu. Svako buduće/dodatno iskustvo bola, fiziološki i psihološki će se tumačiti kao pretnja za telo. Tako se razvija ciklus koji doprinosi i održava bolni stres (3).

Kartezijanski pogled na bol, po filozofu *René Descartes* (1596 –1650), imao je veliki uticaj na shavatanje bola i podrazumeva da je generator bola, oštećeno tkivo i okolni periferni nervi. Npr. kada povredimo prst - periferni nervi na prstu i ruci, šalju informaciju u obliku signala bola u mozak preko kičmene moždine, a centralni nervni sistem (CNS) služi da registruju bol kao svesno iskustvo i postajemo svesni bola u prstu (4). Videti sliku 74.1.

Slika 74.1. Kartazijanski model bola (16. vek), preuzeto iz Balachandran A. A Revolution in the Understanding of Pain and Treatment of Chronic Pain. 2011. (4)

Ronald Melzack (rođen 1929.), prvi je primetio da kartezijanski model bola ne odgovara mnogim slučajevima u kojima osećamo bol. Kartezijanski model ne objašnjava npr. prirodu fantomskog bola (bol u amputiranom ekstremitetu). Generator bola, po *Melzack-u*, je u intaktnom CNS i na taj način, pojam neuromatriksa mozga (mreža neurona koja se sastoji od petlji između talamusa i korteksa, kao i između korteksa i limbičkog sistema) identifikuje centralnost bola. *Melzac* je postavio ideju proizvodnje bola u mozgu, a ne u oštećenju tkiva ili okolnom perifernom nervnom sistemu, čime se objašnjava bol svih vrsta (bol koji ima i nema oštećenje tkiva). Pri tome, on u velikoj meri pravi prostor za razumevanje kako je bol nezavistan od oštećenja tkiva (5). Videti sliku 74.2.

Hipoteza neuromatriksa, sugeriše da su jedinstveni genetski sastav pojedinca i subjektivno iskustvo bola, glavne komponente koje određuju prirodu bola koji će organizam iskusiti i osnova je za individualne razlike u iskustvu bola (6). Neuromatriks teorija bola podrazumeva ulaz (*input*) i izlaz (*output*).



Slika 74.2. Stari kartezijanski model boli i novi model bola (bol multisenzorsko iskustvo). Preuzeto i adaptirano iz Balachandran A. A Revolution in the Understanding of Pain and Treatment of Chronic Pain. 2011. (4)

Ulaz čine sledeće komponente:

1. Senzorijum - senzorni signalni sistem
2. Kognicija - prošla iskustva, pažnja, značenje
3. Emocije - limbički sistem i povezani homeostatski/stres mehanizmi

Izlaz čine:

1. Bolni doživljaj: senzorna, afektivna i kognitivna dimenzija bola
2. Akcioni program: nevoljni i voljni obrasci akcije, bihejvioralna dimenzija
3. Stres – regulacioni mehanizmi: kortizol, noradrenalin i endorfini, aktivacija imunog sistema

Kognitivna dimenzija bola

Neadekvatna interpracija bola podrazumeva doživljaj bola na negativan način, gde se bolu daje preterani značaj (preuveličavanje), osoba ne može da se skrene misli sa bola (ruminacija), uz naglašen osećaj bespomoćnosti. Ovakva interpretacija bola se naziva katastrofizacija bola i značajno otežava oporavak. Katastrofizacija bola se odlikuje nedostatkom poverenja, kontrole i očekivanjem negativnog ishoda. Zbog toga osoba povećava broj pregleda kod lekara i povećava zimanje lekova protiv bolova. Prihvatljiviji stav u odnosu na bol, sa druge strane može imati pozitivan efekat.

Oko 66% osoba sa hroničnim bolom nije upoznato sa konstrukcijom katastrofizacija bola. Kliničari su počeli da naglašavaju važnu ulogu određenih specifičnih skupova negativnih verovanja (kao što su katastrofizacija i izbegavanje straha) u održavanju i pogoršanju hroničnog bola. Smanjenje stepena katastrofizacije trebalo bi da bude cilj lečenja hroničnog bola (7).

Albert Ellis je prvobitno razvio ono što je postalo poznato kao Racionalna – Emotivna – Bihejvioralna - Terapija (*REBT*), koja je zasnovana na pretpostavci da su psihosocijalni poremećaji, kao što je anksioznost, izazvani iracionalnim/neispravnim obrascima razmišljanja. Odnosno postoji jaka veza između toga kako osoba misli i kako se oseća. Po *Ellis*-u, fokus lečenje treba da bude usmeren na promenu unutrašnjih negativnih misli/rečenica koje proizvode negativne emocionalne reakcije.

Katastrofizacija bola prepoznata je krajem sedamdesetih i osamdesetih godina prošlog veka, upravo proučavanjem efikasnosti kognitivno bihejvioralne terapije (KBT) u terapiji bola. Komponente katastrofizacije bola su: prekomerna briga, ruminacija i nemogućnost da se skrene pažnja sa misli

Tabela 74.1. Komponente katastrofizacije bola

	Misli – kognitivna interpretacija bola Katasrofizacija bola
Preuveličavanje	''Počinjem da se plašim da će bol biti gori'' ''Počinjem da razmišljam o drugim bolnim događajima'' ''Pitam se da li se nešto ozbiljno dogodilo''
Ruminacija	''Nestrpljivo želim da bol nestane'' ''Ne mogu da ga zadržim van svog mozga'' ''Stalno razmišljam o tome koliko to boli'' ''Stalno razmišljam o tome koliko želim da bol prestane''
Bespomoćnost	''Brinem sve vreme da li će bol proći'' ''Osećam da ne mogu dalje'' ''Ovo je užasno i mislim da nikada neće biti bolje'' ''Ovo je grozno i osećam da me preplavljuje'' ''Osećam da ne mogu da stojim više'' ''Ne mogu ništa da uradim da smanjim intenzitet bola''

povezanih sa bolom, osećanje bespomoćnosti, ali i negativna očekivanja zasnovana na prethodnim bolnim iskustvima, i nemogućnost da se efikasno suoči sa bolom (7). Videti tabelu 74.1.

Neefikasne strategije suočavanja sa bolom podrazumevaju pasivne strategije suočavnja (maštanje, izbegavanje problema, samokritičnost, socijalna izolacija). Ove strategije podrazumevaju izbegavanje suočavanje sa stresom, tj. bolom, što je samo kratkoročno gledano dobro, međutim dugoročno bol postaje novi izvor stresa, jer se osoba nije na pravi način suočila sa njim. Osoba je kod pasivnih strategija suočavanja, motivisana strahom i izbegavanjem iskustva bola (kognitivna komponenta) i bolnih aktivnosti (komponenta ponašanja), a sve ovo prate negativne emocije kao što su ljutnja, neprijateljstvo, depresivno raspoloženje (8, 9).

Osobine ličnosti mogu predvideti strategije suočuvanja sa stresom. Adaptivne osobine ličnosti (npr. ekstraverzija, savesnost) pozitivno su povezane sa aktivnim strategijama suočavanja (rešavanje problema, traženje socijalne podrške…), dok su maladaptivne osobine (neuroticizam), povezane sa pasivnim startegijama suočavanja. Visoki neuroticizam, dovodi od povećnog prijavljavanja bola, osobe su podložne osećaju bespomoćnosti i iracionalnim mislima, zbog čega su manje sposobni da kontrolišu svoje impulse (10).

Katastrofizacija bola i depresija

Meta analize ukazuju da je katastrofizacija bola povezana sa depresijom, većim prijavljivanjem bola i invaliditetom. Za uspešno lečenje hroničnog bola neophodno je razumeti da pacijenti sa bolom, obično imaju visok nivo samoprijavljenog bola, invalidnosti i izbegavanja straha.

Katastrofizacija bola i izbegavanje straha

Katastrofizacija boli je glavna komponenta teorija izbegavanja straha od bola.

Ako se bol tumači kao pretnja, pojavljuje se strah od bola, izbegavaju se dnevne aktivnosti, pažnja je usmerena na bol. Negativna uverenja o bolu (aktuelni bol i/ili očekivano bolno iskustavo), su povod za ponašanja izbegavanje straha, što dovodi do redukovanja fizičke aktivnosti, depresije, nemogućnosti da se radi i da se učestvuje u socijalnim, porodičnim aktivnostima.

Skala za katastrofizaciju bola

Skala za katastrofizaciju bola uvedena je 1995. godine (11). To je skala samoprocene, koja se sastoji od 13 ajtema (min. vrednost 0, max. 4), ukupni rezultat je 52. Što je veći rezultat, prisutnije su katastrofalne misli. Dosadašnja istraživanja ukazuju da je više od 30 bodova klinčki značajno, odnosno da korelira sa intenzitetom bola, izbegavanjem straha i psihosocijalnim problemima.

Afektivna dimenzija bola

Afektivna dimenzija bola koja otežava oporavak su negativne emocije kao što su strah, anksioznost, depresija, bes, krivica...

Ova afektivno dimenzija može se odrediti u dve faze obrade (12):

I. Prva faza: neposredan afektivni odgovor na štetni stimulus (akutni bol)
II. Druga faza: kada je bol dužeg trajanja, povezana je sa složenijim emocionalnim reakcijama kao što su frustracija, depresija i ljutnja (hronični bol)

Bol i depresija

Depresija je jedan od najčešćih psihičkih problema kod ljudi sa hroničnim bolom, ali često prolazi nedijagnostikovan i često se ne leči, s obzirom da su bolni simptomi u centru pažnje. Rezultat bola je depresivno raspoloženje, smanjeno interesovanje, nedostatak energije, socijalna izolacija, nisko samopoštovanje, gubitak apetita i telesne težine, poremećaji spavanja…

Ljudi sa depresijom imaju mnogo veću učestalost bola, jer se bol zasniva na uverenjima, strahovima, očekivanjama. Oko 65% depresivnih ljudi se žali na bol, dok 45-60% ljudi sa hroničnim bolom ispunjava dijagnostičke kriterijume za depresiju (13). Ljudi čija bol ograničava njihovu nezavisnost imaju veću verovatnoću da postanu depresivni, jer problemi sa fizičkom aktivnošću, radom, čini da je bol još lošiji. Gubitak sposobnosti za obavljanje omiljenih aktivnosti, poremećeni porodični odnosi, finansijski stres ili gubitak posla, mogu dalje doprinositi osećanju beznadežnosti. Sa druge strane depresija povećava bol, otežava lečenje bola i svakodnevni život.

Mnogi pacijenti ne razgovaraju sa svojim lekarima o depresiji, jer veruju da će, kada se reši problem bola, depresija kao i anksioznost nestati. Istovremeno lečenje bola i depresija, povećava šanse za potpuni oporavak.

Bol i anksioznost

U odnosu na depresiju, anksiozni poremećaji su dobili znatno manje pažnje kada je u pitanju hronični bol.

Normalan osećaj kada je neko povređen i ima bol, je da bude anksiozan i uznemiren. Kako bol slabi, tako slabi i anksioznost. Kada je u pitanju hronični bol, anksioznost i stres perzistiraju. Osobe koje pate od hroničnog bola i imaju anksiozni poremećaj, imaju nižu toleranciju na bol i osetljiviji su na neželjene efekte lekova.

Pacijenti sa hroničnim bolom mogu razviti anksiozne poremećaje zbog zabrinutosti za bol. Sa druge strane bol može biti čest simptom, a ponekad i indikator - anksioznog poremećaja, posebno generalizovanog anksioznog poremećaja (GAP).

Osobe bez istorije anksioznog poremećaja mogu razviti anksiozni poremećaj tokom hroničnog bola. Stres zbog gubitka posla, materijalnih problema, ograničenje dnevnih aktivnosti izaziva dodatnu zabrinutost. Studije ukazuju da se anksiozni poremećaj može nastaviti i nakon eliminacije bola, uz pozitivan odnos između bola, stresa i anksioznosti. Odnosno anksiozni poremećaj pogoršava simptome hroničnog bola

Kod pacijenata koji pate od hroničnog bola i anksioznosti, često se nalazi preosetljivost, odnosno povećani intenzitet bola tzv. hiperalgezija. Anksiozni poremećaj izazivaju disbalans neurotransmitera ali i promenu biološkog ponašanja receptora za bol (modulacija bola). Ovi receptori za bol počinju da reaguju na neurotransmitere povezane sa anksioznošću i izazivaju jak bol. Intenzitet bola povezan sa anksioznim poremećajem je podnošljiviji i manje je intenzivan kada se pacijent leči anksiolitičima. Dosadašnja istraživanja ukazuje na to da je postoperativni bol bio manje intenzivan kod anksioznih pacijenta lečenih anksiolitičima (14).

Postoji mala konzistentnost u literaturi o hroničnom bolu i specifičnim dijagnozama anksioznog poremećaja, ali se čini da je najčešće dijagnostikovan panični poremećaj i generalizirani anksiozni poremećaj (GAP), čak 35 %. Svakodnevni simptomi anksioznosti kao što su iracionalne brige, glavobolja, mučnina, obamrlost, bol u mišićima, poteškoće sa disanjem i gutanjem postaju dominantni zajedno sa bolom u kasnijim fazama. Ovi simptomi postaju primarni simptomi i dovode do nepotrebnih dijagnostičkih testova (14, 15).

Bol i posttraumatski stresni poremećaj (PTSP)

Većina prethodnih istraživanja o bolu procenjivala je efekte anksioznih poremećaja, uključujući i PTSP, i obratno.

Uobičajene posledice koje prate traumatski događaj uključuju i hronični bol i PTSP.

Oko 30% do 50% pacijenata čije je bol nastao od nesreće na motornom vozilu prijavljuju i simptome PTSP. Studije takođe ukazuju i da hospitalizovani pacijenti sa opekotinama imaju visoke stope PTSP-a (45%) 12 meseci nakon povrede (16, 17).

Studije koje su ispitivale prevalenciju hroničnog bola kod osoba sa primarnom dijagnozom PTSP su prijavile čak i veće stope koprevalence. Bol je najčešća fizička pritužba kod pacijenata koji pate od PTSP. Istraživanja su pokazala da od 60% do 80% veterana sa PTSP navode da imaju stanje hroničnog bola. Ovako visok komorbiditet se najčešće objašnjava zajedničkim patofiziološkim procesima, kao i sličnim kliničkim karakteristikama (ponašanja izbegavanja, povišeno fiziološkog uzbuđenja i određeni kognitivni obrasci).

Istraživanja pokazuju da pacijenti sa traumom, koja je praćena hroničnim bolom i PTSP, imaju intenzivniji bol i afektivni distres, kao i viši nivo životnih smetnji, invalidnosti nego pacijenti bez bez traume ili PTSP.

Bihejvioralna dimenzija bola

Katastrofizacija bola uz negativne emocije dovodi do tzv. bolnog ponašanja. Model izbegavanja straha

doprinosi invalidnosti, depresiji i otežava lečenje hroničnog bola. Osoba počinje da izbegava i da se plaši pokreta za koje misli da pojačava bol (kinezofobija), zauzima prinudan, neprirodan položaj, počinje da uzima veća količina lekova nego što je propisano (18).

Ovakvo bolno ponašanje, dodatno pogoršava i otežava lečenja/oporavak, ali i kognitivno, emotivno funkcionisanje osoba, odosno pravi se začarani krug iz koga osoba ne vidi izlaz.

Osoba sa horničnim bolom koja ima negativne misli kao što su npr. ''Ova bol će me ubiti'', ''Bezvredan sam za svoju porodicu'', ''Ne mogu ništa da uradim za sebe'', takođe ima odgovorajuće bolno ponašanje, koje prati ove negativne misli. To je redukovati pokrete i aktivnosti koje mogu da povećaju bol, spavati ceo dan, socijalno se izolovati, uzimati više lekova nego što je propisano.

Pored određenog bolnog ponašanja, kod osoba sa hroničnim bolom, su evidentirana i načela bolnog ponašanja:

I načelo - kratkoročne prednosti (npr. analgetici, izbegavnje pokreta, mirovanje) koje u početku smanjuju bol, dugoročno su vrlo štetne!!!

II načelo – podrazumeva promene u životnim rutinama, partnerskim odnosima (npr. ''Više ne mogu obavljati kućne obaveze'', ''Partner će to raditi umesto mene''), uz spoljašnje pozitivno potkrepljivanje (povećana pažnja partnera, članova porodice, prijatelja…) i negativno potkrepljivanje (smanjen nivo odgovornosti u obavljanju kućnih poslova)

Teret hroničnog bola

Hronični bol ima značajne sekvele/konsekvence na sve apsekte života pacijenta:

1. Socijalne konsekvence: narušeni bračni/porodični odnosi, socijalna izolacija, izbegavanje intimnosti, seksualnih aktivnosti
2. Finansijske konsekvence zbog: troškova zdravstvene zaštite, invalidnosti i bolovanje
3. Psihološki problem kao što su: depresija, anksioznost, ljutnja, gubitak samopoštovanja
4. Funkcionalne aktivnosti koje podrazumevaju: posao, rekreacija, poremećaj spavanja, obavjanje svakodnevnih aktivnosti

Kliničke implikacije psiholoških varijabli kod bolesnika sa hroničnim bolom

U kliničkoj praksi najčešće viđamo dve grupe bolesnika:

1. Prva je grupa bolesnika sa hroničnim bolom, koji godinama unazad ''opseduju'', odnosno redovno traže pomoć u ambulantama hirurških grana, ambulantama za fizikalnu medicine i rehabilitaciju, kao i ambulantama za hronični bol. Ova grupa bolesnika dolazi kod psihijatra tek nakon iscrpljivanja rehabilitacije i medikamentozne terapije propisane od strane lekara za hronični bol. Neadekvatni kogntivni obrasci, su za to vreme već dobro utemeljeni i zahtevaju mnogo duži, naporniji psihoterapijski rad. Od psihofarmakoterapije ovim bolesnicima se najčešće propisuju novi stabilizatori raspoloženja, na prvom mestu pregabalin i antidepresivi iz klase TCA (triciklnični antidepresivi) i to amitriptilin, SNRI (inhibitori preuzimanja norepinefrina, serotonina) i to duloxetin, venlafaksin, kao i SSRI (selektivni inhibitori preuzimanja serotnoina).
2. Druga grupa su bolesnici koji su bili izloženi traumi (najčešće saobraćajni traumatizam, amputacije), kod kojih su psihijatri relativno rano uključeni u lečenje, upravo da bi se sprečila psihička traumatizacija bolesnika. Sa ovim bolesnicima se odmah započinju psihoterapijske intervencije u cilju što adekvatnijeg prevazilaženja traumtskog iskustva, a samim tim i fizičkog defekta i bola. Cilj ovih intervencija je stalno očekivanje što bržeg povratka u normalan život, uz konstantno smanjivanje i isključivanje lekova protiv bolova (morfijum i lekovi na bazi morfijuma, opijatni anagletici). Vrlo često je ovim bolesnicima pored već napomenutih psihofarmakoterapijskih lekova, potrebno uključivanje i manjih doza atipčnih antipsihotika u cilju redukcije anksioznosti dodatno potencirane fizičkim defektom, koja parališe bolesnika i otežava nastavak normalnog funkcionisanja.

Prikazaćemo 3 (tri) tipična primera iz psihijatrijske kliničke prakse, sa osvrtom na psihološke varijable bola:

I primer

Žena stara 45. godina, sa hroničnim bolom u leđima, upućena je od strane neurohirurga, Operisna je pre 2.g., a operacija i rehabilitacija, nisu dali očekivane rezultate... ''Ne mogu da radim stvari koje sama radila zbog bola, da se igram sa decom... Strašno sam depresivna zbog toga jer ne mogu da učestvujem u aktivnostima koje donose smisao i radost. Da nema bola u leđima moj život bi bio normalan, ovako zbog bola ne mogu da obavljam kućne poslove, da radim, nemam volje za druženjem, seksom, vreme provodim uglavnom u krevetu, pošto mi se bol pojačava kada stojim. Suprug me je u početku podržavao i razumeo, ali sada kako vreme prolazi sve manje razumevanja ima za mene, možda je samo umoran jer je on uglavnom preuzeo sve obaveze u kući i oko dece''.

Negativna interpretacije i katastrofizacija bola, praćena je ponašanjem izbegavanja koje zauzima centralno mesto u modelu izbegavanja straha. Ponašanje izbegavanja uključuje izbegavanje kretanja, društvenih interakcija i aktivnosti u slobodnom vremenu. Pasivne strategije suočavanja sa stresom (socijalna izolacija, izbegavanje aktivnosti…) smatraju se maladaptivnim odgovorom na bol. Pacijent izbegava fizičke i društvene aktivnosti jer očekuje da će one izazvati i/ili pojačati bol. Ovakvo ponašanje sprečava pacijenta da ispravlja negativna očekivanja od posledica aktivnosti i ojačava pasivno kognitivno suočavanje (zabrinutost/katastrofa). Iako se zabrinutost može smatrati adaptivnom za kratkoročni period, ona postaje neadaptivna kada je u pitanju hronični bol, u kome je konstrukt brige sličan katastrofalnom (19).

Na osnovu teorije naučene bespomoćnosti, negativni događaji kao što su hronični bol i njegove posledice se doživljavaju kao nekontrolisane, nepredvidljive, nepromenljive i generalizuju posledice bola na svakodnevno funkcionisanje (odnosno oba načela bolnog ponašanja). Značajan broj studija je pokazao da je naučena bespomoćnost faktor rizika za bol, invalidnost, i depresiju kod pacijenata sa hroničnim bolom (19).

Loše seksualno funkcionisanje je inače medijator odnosa depresivnih simptoma i intenziteta bola. Istraživanja ukazuju da oko 72% osoba sa hroničnim bolom, navodi da ređe ima seksualne odnose, a 61% je izjavilo da je bol negativno uticao na njihov partnerski odnos. Čak oko 67% ispitanika nikada nije razgovaralo o ovoj temi sa doktorom, bilo im je neprijatno, a doktor ih nije o tome pitao (20).

II primer

Ratni veteran, star 52. godine, upućen od strane fizijatra. ''Kada pomislim na dan kada sam povređen, mogu da osetim bol u leđima koji se širi upravo tamo gde sam povređen. Čini se da ceo dan provodim čekajući vreme da uzmem sledeću tabletu protiv bolova. Znam da ne pomažu toliko, ali to je sve što imam."

Klinička praksa i istraživanje ukazuju da se ova dva poremećaja često javljaju i mogu međusobno da deluju na takav način da negativno utiču na tok i ishod lečenja oba ova poremećaja (21).

Veterani sa hroničnim bolom ali i osobe izložene drugom traumatizmu, često navode da bol ometa njihovu sposobnost da se uključe u profesionalne, društvene i rekreativne aktivnosti. Ovo dovodi do povećane izolacije, negativnog raspoloženja i smanjivanja fizičke aktivnosti, što pogoršava iskustvo bola. PTSP takođe dovodi do izolacije, bolesnik se odvaja i od sebe i od drugih.

Za veterane, bol je podsetnik na povredu uzrokovanu borbom, i zbog toga izaziva simptome PTSP (uspomene). Nedostatak kontrole je zajednička i za hronični bol i za PTSP. Kada je osoba izložena traumatskom događaju, jedan od glavnih faktora rizika za razvoj PTSP, jeste stepen nepredvidljivosti i nekontrolisanosti događaja i reakcija na njih. Pacijenti sa hroničnim bolom se takođe osećaju bespomoćno u suočavanju sa fizičkim ograničenjima.

Osetljivost na anksioznost kod pacijenata sa PTSP i hroničnim bolom se odnosi na strah kao odgovor na fizičke senzacije kao što je bol. Za njih bol signalizira da je nešto strašno pogrešno. Pri tome treba imati u vidu da se strah od same traume pojačava neadekvatnim odgovorom na normalnu reakciju na trauma, odnosno anksioznost. Većina obolelih je u strahu od sopstvenog odgovora, iakao je anksioznost u takvim situacijama normalna.

Pacijenti sa PTSP izbegavaju određene aktivnosti koje izazivaju neprijatne uspomene i imaju kognitivne distorzije, kao i pacijenti sa hroničnim bolom. U želji da izbegnu neprijatne uspomene, pacijenti sa PTSP i hroničnim bolom, vrlo često zloupotrebljavaju supstance, u prvom redu alkohol, narkotike, a potom analgetike i benzodiazepine.

Simptomi prenadraženosti kod osoba sa PTSP često izazivaju napetost i bol u mišićima koja može vremenom postati hronična.

Postoji sedam specifičnih faktora kojima se može objasniti uzajamno održavanje hroničnog bola i PTSP. Oni su prikazani u Modelu uzajamnog održavanja (22):

- Kod hroničnog bola i PTSP mogu biti prisutni poremećaji pažnje, koja je fokusirana na preteće ili bolne stimulanse.
- Osetljivost na anksioznost može doprineti ranjivosti na katastrofu
- Bol može biti podsetnik na traumatski događaj, izazivajući uzbuđenje, izbegavanje uzroka bola i sva sećanja na traumu
- U oba poremećaja, izbegavanje se može koristiti kao sredstvo za minimiziranje bola i uznemirujućih misli
- Umor i letargija povezani sa depresijom mogu doprinositi i hroničnom bolu i PTSP
- Opšta anksioznost može doprineti razvoju oba poremećaja.
- Kognitivni zahtevi kod hroničnog bola i PTSP ograničavaju upotrebu adaptivnih strategija suočavanja

III primer

Mladić star 20 godina, kome je urađena hitna, prethodno neplanirana, dezartikulaciju leve noge u

kuku, u sklopu komplikacije, infekcije, ranije urađene ortopedske intervencije. Uznemiren je, razdražljiv, ne može da spava, pita za nogu, traži je rukom, uplakan je…

Ovde je u pitanju akutni bol, dodatno komplikovan fizičkim defektom, uz značajnu anksioznost i strah u suočavanju sa novonastalom situacijom.

Amputacija ekstremiteta je jedan od najtežih bolova u ljudskom iskustvu. To se može pripisati veličini povrede tkiva i različitim lokusima centara odgovornih za stvaranje bola koji obuhvataju periferne, spinalne i kortikalne regione. Reakcije na moguću amputacije variraju i zavise od toga da li je ona bila planirana ili je bila potrebna iznenadna amputacija (zbog infekcije/traume).

PTSP je češći kod iznenadne amputacije, teških operacija i nepokretnih pacijenta, kao i kod mlađih pacijenata. Dok je PTSP relativno redak (<5%) među osobama, gde je amputacija urađena zbog hronične bolesti (23).

U ovoj akutnoj fazi psihijatri rešavaju simptome kao što su nesanica, anksioznost, uznemirenost, uz smanjivanje opijata, kako se dugi period oporavka i rehabilitacije, dodatno ne bi komplikovao sindromom zavisnosti. Iskustvo iz kliničke prakse pokazalo je da je u ovoj fazi najbolje ordinirati niske doze atipičnih antipsihotiča (kvetiapin, olanzapin, klozapin) u večerenjim satima u cilju regulacije sna i parališućeg straha, anksioznosti. Takođe se pokazalo korisno uključivanje pregabalin, koji smanjuje bol a samim tim i potrebu za opijatnim analgeticima. Vrlo često nakon smirivanje ove akutne faze uznemirenosti, kasnije se evidentira depresija kao reakcija na iznenadnu invalidnosti; zbog čega je neophodan support i upotreba antidepresiva. Pored psihofarmakoterapije, konstantno treba raditi na jačanju aktivnih, pozitivnih stilova suočavanja sa novonastalom situacijom.

Neuspeh u optimizaciji akutne kontrole bola ne samo da dovodi do štetnog patofiziološkog odgovora na stres, već utiče na psihologiju pacijenta, oporavak i predisponira za razvoj fantomskog bola.

Teret bola nakon amputacije je značajan, jer se ne završava u kratkom roku, već traje i godinama i decenijama nakon operacije (23, 24).

Literatura

1. Engel GL. The need for a new medical model: A challenge for biomedicine. Science. 1977;196 (4286):129–136.
2. Fordyce WE, Fowler RS Jr, Lehmann JF, Delateur BJ, Sand PL, Trieschmann RB. Operant conditioning in the treatment of chronic clinical pain. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 1973;54(9):399-408.
3. Selye H. The General Adaptation Syndrome and the Diseases of Adaptation. Journal of Clinical Endocrinology. 1946;6(no. 2):119–131.
4. Balachandran A. A Revolution in the Understanding of Pain and Treatment of Chronic Pain. Exercise biology - The Science of Exercise and Nutrition. 2011; bretcontreras.com/a-revolution-in-the...
5. Melzack R. Phantom limbs and the concept of a neuromatrix. Trends in Neurosciences. 1990; 13(3):88-92.
6. Melzack R. Pain and the Neuromatrix in the Brain. Journal of Dental Education December. 2001; 65 (12):1378-1382.
7. Quartana PJ, Campbell CM, Edwards RR. Pain catastrophizing: a critical review. Expert Rev Neurother. 2009; 9(5):745–758.
8. Gruszczyńska E, Knoll N. Meaning-focused coping, pain, and affect: a diary study of hospitalized women with rheumatoid arthritis. Qual Life Res. 2015; 24(12): 2873–2883.
9. Doménech J, Sanchis-alfonso V, Espejo B. Changes in catastrophizing and kinesiophobia are predictive of changes in disability and pain after treatment in patients with anterior knee pain. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2014;22(10):2295-300.
10. Spada MM, Gay H, Nikcevic AV, Fernie BA, Caselli G. Meta-cognitive beliefs about worry and pain catastrophising as mediators between neuroticism and pain behavior. Clinical Psychologist. 2016; 20(3):138-146.
11. Sullivan MJL, Bishop SR and Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: development and validation. Psychological assessment. 1995;7(4):524-532.
12. Horn C, Blischke Y, Kunz M, Lautenbacher S. Does pain necessarily have an affective component? Negative evidence from blink reflex experiments. Pain Res Manag. 2012 Jan-Feb; 17(1): 15–24.
13. Namgwa KJ, Terkura A, William Y, Daniel MD, Cornilius EI. Depression in patients with chronic low back pain: A hospital-based study. Niger J Surg Res 2016;17(1):1-4.
14. Grachev ID, Fredickson BE, Apkarian AV. Dissociating anxiety from pain: mapping the neuronal marker N-acetyl aspartate to percep- tion distinguishes closely interrelated characteristics of chronic pain. Mol Psychiatry. 2001; 6:256–260.
15. Sarafis P, Arvaniti M, Xenou E, Mitsiou K, Roka V, Gaitanou K, Dallas D. Chronic Low(er) Back Pain (LBP): Preliminary results for Anxiety and Depression in patients suffering with Chronic LBP. Hellenic Journal of Nursing Science 2013;23:1-10.
16. Morasco BJ, Lovejoy TI, Mary Lu MPH, Turk DC, Lynsey Lewis MA, Dobscha SK,The Relationship between PTSD and Chronic Pain: Mediating Role of Coping Strategies and Depression. Pain. 2013; 154(4):609–616.
17. Braš M, Đorđević V, Gregurek R, Bulajić M. Neurobiological and clinical relationship between psychiatric disorders and chronic pain. Psychiatria Danubina. 2010;22(2):221–226.
18. Picavet HS, Vlaeyen JW, Schouten JS. Pain catastrophizing and kinesiophobia: predictors of chronic low back pain. Am J Epidemiol. 2002;156:1028-1034.
19. Samwel H, Evers A, Crul B, Kraaimaat F. The Role of Helplessness, Fear of Pain, and Passive Pain-Coping in Chronic Pain Patients. Clinical Journal of Pain. 2006; 22(3):245-51.
20. Mosack V, Hill TJ, Steinke EE. Sexual concerns of cardiac patients: Predictors and the influence of specific sexual activities. European Journal of Cardiovascular Nursing. 2015; 14(1):45–52
21. Otis JD, Keane TM, Kerns R. An examination of the relationship between chronic pain and post-traumatic stress disorder. The Journal of Rehabilitation Research and Development. 2003; 40(5):397-405.
22. Sharp TJ, Harvey AG. Chronic pain and posttraumatic stress disorder: Mutual maintenance? Clin Psychol Rev 2001;21:857-77.
23. Bhuvaneswar CG, Epstein LA, Stern TA. Reactions to Amputation: Recognition and Treatment. The Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry. 2007; 9(4):303-8
24. Neil MJE. Pain after amputation. BJA Education. 2016; 16(3):107–112.

75. POGLAVLJE

EGZISTENCIJALNI SMISAO PATNJE

Olivera Vuković, Dušica Lečić-Toševski

Tokom celokupne istorije ljudskog roda ne bi postojala nikakva viša aktivnost duha – ne bi bilo kulture, ni muzike, niti književnosti, bar ne u formi u kojoj ih poznajemo, da ne postoji dodir patnje u ljudskom životu. U psihijatriji tema patnje obrađuje se u okvirima egzistencijalističko-fenomenološke i psihoanalitičke literature.
U radu je prikazan "janusovski" odnos postčoveka 21. veka prema patnji, uz analizu ovog fenomena iz perspektive egzistencijalističke filofozije i psihoterapije. Patnja je, prema egzistencijalistima, najdublji, najintimniji i najogoljeniji način ljudske egzistencije. Ona je jedan od najvernijih životnih pratilaca, nepobitna činjenica, pretpostavka i dokaz života. Osuđen na slobodu čovek mora da izabere svoj život, odnosno mora da ga živi umesto da on živi njega.

Uvod

Patnja je univerzalan, *pra-fenomen*, jedan od najvernijih životnih pratioca, nepobitna činjenica, pretpostavka i dokaz života *Homo patiensa*. Svako od nas ima krajnje ličan, intiman odnos sa patnjom; otud možemo da govorimo o intimnosti patnje.

Tokom celokupne istorije ljudskog roda ne bi postojala nikakva viša aktivnost duha – ne bi bilo kulutre, ni muzike, niti književnosti, bar ne u ovoj formi u kojoj ih poznajemo, da ne postoji dodir patnje u ljudskom životu. Nepregledna je lista umetnika koje je patnja insipirisala da stvore svoja najbolja dela.

Janusovska logika patnje

Posmatrano iz današnje perspektive postmodernističkog relativizma, pristup patnji funkcioniše po principu "janusovske logike". Dok jedna strana oslikava patologizovanje gotovo svakog iskustva patnje, druga strana lica prikazuje potpuno negiranje patnje; kao i smrti sâme.

Jedan od najeksplicitnijih primera patologizacije ljudske egzistencije odnosi se na aktuelnu poziciju fenomena tugovanja u kliničkoj psihijatriji. Osobama koje doživljavaju intenzivnu tugu i emocionalni bol, se godinu dana nakon gubitka postavlja dijagnoza Depresije ili Poremećaja prilagođavanja. Tugovanje jeste veoma bolan doživljaj, ali on je istovremeno duboko smisaon, jer se njime održava emocionalni odnos sa izgubljenom osobom. "Tuga je ljubav koja je postala beskućnik," ona je cena nečega bez čega bi život bio lišen smisla *viz.*, ljubavi.

Ovaj primer otvara pitanje normativne prikladnosti specifičnih jezika patnje u različitim kontekstima. U cilju ilustracije hermeneutičkih "čitanja" patnje, nalazimo se pred dilemom kada je ispravno da se doživljaj tuge i praznine okarakteriše kao *klinička depresija* (jezik kliničke psihijatrije), *egzistencijalni vakuum* (egzistencijalistički jezik), individualno specifični *odgovor na smrtnost i grešnost* (jezik religije), *griža savesti* (moralni jezik) ili *stresna reakcija* koja je posledica kompleksnosti života čoveka 21. veka (politički jezik). Prema teoriji korespodencije koja se bavi istinom, u aristotelovskom smislu te reči, jedno od ključnih pitanja glasi: koji je od navedenih jezika ispravan. Možda još značajnije je pitanje procene adekvatnosti jezika kojim se aktuelno bolno stanje patnje nadilazi i/ili prevazilazi na najbolji mogući način.

Nije mi namera da razloge aktuelne pozicije fenomena patnje u okvirima kliničke psihijatrije ograničim na radikalnu kritiku koju nude pristalice postpsihijatrije. Niti njihovih "preteča", antipsihijatara, pre svega Lenga (1977) koji je smatrao da je odnos psihijatrije prema ljudskoj patnji hladan, racionalan i dehumanizovan (1). Teško je, poverovati da će ikada kritička svest psihijatra podleći "primatu neuronauka" kao načinu da se "kompenzuje" moralno, socijalno, duhovno ili kulturološko razumevanje mentalnih poremećaja. Naprotiv. Svedoci smo da se ovakav redukcionizam (tj. subhumanizam) sreće daleko van ordinacija; u široj javnosti pod uticajem mas-medija, u kojoj postoji tencencija vulgarizacije neuronauka pod okriljem tzv. popularne nauke. U doba postmodernizma i postmodernističke psihijatrije, pojavio se još jedan "post-" fenomen koji je kompatibilan sa gorenavedenim – tzv. *postisitna*. Danas, kada je izbrisana granica između istine i neistine, ne čudi što je Oksfordski rečnik 2016. godine, termin post-istina (eng. post-truth), izabrao za reč godine. Kako je navedeno u rečniku, *post-truth* se odnosi na okolnosti u kojima objektivne činjenice imaju manji uticaj na

oblikovanje javnog mnjenja nego emocije i reakcije u društvu ili lični i pojedinačni stavovi. Suptilan način da se, u skladu sa duhom vremena, maskira laž.

Sa druge strane, zahvaljujući intelektualnim i tehničkim dostignućima, savremeno društvo olako zamagljuje činjenicu da patnja postoji (2). U skladu sa duhom vremena u kojem živimo, dodali bi smo da, u svakodnevnom životu lična patnja kao da više ni ne sme da postoji, a ukoliko postoji onda je više nego poželjno da se sakrije. "Hroničar kolektivnih sećanja", književnik Zigfrid Lenc (3), u eseju Über den Schmertz navodi:

"Lični doživljaji bola javnosti se ništa ne tiču; ako bi se slučajno obelodanili, mogli bismo - budući da većina nas ima tržišnu vrednost - izgubiti svoju cenu ('...') Neizgovorena ali valjana parola zahteva bezbolnog čoveka, i toj iluzornoj paroli mi pokušavamo udovoljiti."

U takvoj atmosferi, osobi koja pati dato je jako malo mogućnosti (ako ih uopšte ima), da sopstvenu patnju doživi kao oplemenjujuće, a ne kao ponižavajuće i degradirajuće iskustvo.

Otkud tolika potreba da se patnja negira? Viktor Frankl (1961) ukazuje na centralnu poruku filozofije mentalne higijene zapada po kojoj ljudi treba da budu srećni (tzv. *budi srećan* koncept) (4). Iz ove perspektive, patnja se opisuje kao ljuti protivnik traganju za srećom. Bilo koji oblik trpljenja, frustracije, ili bola, antiteza su takve životne filozofije, pa i samog života.

Uronjen u materijalističko-potrošački i hedonistički mentalitet, čovek današnjice, više ne teži za duhovnom već za telesnom (*anti-aging*) besmrtnošću. Razdvajanjem duha od tela, i slobode od nužnosti, otvara se prostor za različite oblike manipulacije. Profitabilna i pogubna industrija zabave i zaborava, čiji je osnovni sadržaj nasilje i pornografija, dodatno nameće sreću i blagostanje kao ideale individualističke filozofije.

Izbegavanju patnje, kao potencijalno dragocenog razvojnog iskustva, doprinosi proliferacija literature pozitivne i popularne psihologije - tzv. knjiga "samopomoći", dok nas sa televizijskih i internet monitora bombarduju motivacioni govornici i "gurui", koji nude instant rešenja i "magične mantre" u cilju održanja mentalne i emotivne smirenosti. Ništa manje perniciozni nisu ni oni koji objavljuju rezultate naučnih istraživanja koja idu u prilog tiraniji sreće. Ilustracije radi, primenom naučne metodologije "dokazano" je da pojedini nesteroidni antiinflamatorni lekovi (paracetamol) mogu da ublaže simptome egzistencijalne strepnje, kao i da botulinum toksin A, ima antidepresivni efekat, kad se injicira u regiju glabele, čak i nakon povlačenja njegovih estetskih efekata.

Rutinski smo izloženi medijskim slikama katastrofe i bede koje ne doživljavamo kao deo realnog isukstva, već kao udaljene medijatizovane reprezentacije. Takva atmosfera vodi ka fragmentaciji i atomizaciji, čini nas neosetljivim na patnju drugih i desenzitizuje kapacitet za uspostavnjalje bliskih odnosa. Iz ovoga proizlazi pitanje moralne odgovornosti svih nas, sa ciljem da se ispravi nepravda počinjena ignorantskim stavom prema milionima ljudi čiji su životi uništeni ratom, glađu, siromaštvom, zverstvima i bolestima.

Prilog filozofiji i psihologiji patnje

Iz ugla egzistencijalista, autentična sreća proizlazi iz prihvatanja patnje kao suštine ljudskog stanja. Ljudska egzistencija, nije bila i nikada neće biti iskustvo definisano jednim stanjem bivstvovanja, a još manje specifičnim afektivnim stanjem, bilo da je ono pozitivno ili negativno. Život predstavlja dinamičnu interakciju dualiteta, oscilujući između nade i očaja, slobode i nužnosti, između "smrti i ponovnog rođenja". Dubokosmisaoni paradoks naše egzistencije, prema Eugenu Finku (1984) ogleda se u tome da "sreća ima boju patnje, a da u patnji svetli kao zvezda u noći konačna, buduća sreća" (5). Navedena ambivalencija naglašava međupovezanost i uzajamno pretpostavljanje sreće i patnje.

Zarobljeno u oklopu konačnosti, ljudsko biće teži da izađe van granica vremena, kako bi uspostavilo most između konačnog i beskonačnog. Razrešenje ovog apsurdnog paradoksa života i postizanje sinteze nepodnošljive kontradikcije, nemoguće je bez očajanja i anksioznosti. Brojni pripadnici egzistencijalizma, u naširem smislu te reči, nalaze snagu, ohrabrenje, pa čak i optimizam, u pomenutim kontradikcijama.

Sartrova "leonardovska ličnost ('...') koju je uokvirila i monumentalnost njegovog egzistencijalističkog pogleda na svet" (6), značajno je doprinela odbrani ovog filozofskog pravca od prigovora da je pesimističan, buržoaski, da degradira humanost. Egzistencijalizam odbija da ulepšava stvarnost i ima za cilj da razbija iluzije, tvrdi Sartr, dodajući da je ovaj "pogled na svet" u suštini optimističan, jer podtiče na akciju uprkos surovosti ljudske realnosti i kompleksnosti angažovanja pod takvim okolnostima. Ovu pretpostavku podržava Rolo Mej (1981) kada kaže da je "vrhovni paradoks to što negacija postaje afirmacija" (7).

Patnja je najdublji, najintimniji i najogoljeniji način ljudske egzistencije. Brojni književnici i filozofi inspirisali su ovu poziciju, poput Ničea (1992) koji je tvrdio da "živeti kao čovek znači trpeti, patiti i preživeti". Antitetika dionizijskog i apolonskog, koju ovde

naziremo kod Ničea, bila je u saglasju sa njegovim životom obeleženim neprestanom borbom zadovoljstva i patnje, radosti i bola (8). Raskošnu filozofsku građevinu krasi njegov opštepoznat koncept "večnog vraćanja istog", koji predstavlja jedan od motiva Jalomovog romana *Lečenje Šopenhauerom* (9). Ovaj roman, autor započinje Zaratustrinim misaonim eksperimentom koji glasi: "da li bismo bili spremni da upravo onakav život kakav živimo beskrajno ponavljamo u večnosti?" Svaki čovek mora da izabere svoj život, odnosno mora da ga živi umesto, da život živi njega. U vezi sa tim, Jalom apostrofira da čovek treba da voli svoju sudbinu, ma kakva ona bila.

Dok Kjerkegor, veruje da je patnja inherentna ljudskoj prirodi i kao takva izazov i podsticaj svakog postignuća i razvoja, Kami i Sartr naglašavaju apsurdnost života i neizbežnost patnje za koje je čovek egzistencijalno odgovoran. Inspirisan likom Kirilova iz romana Dostojevskog *Zli dusi*, Kamijev *Mit o Sizifu* (10) predstavlja intimnu dramu patnje i očajanja koji okreću čoveka ka sopstvenom biću, ka samospoznaji slobode i subjektivne istine. Rešenje apsurda Kami vidi u samoubistvu kao svojevrsnom begu od problema besmislenog života. Kamijev čovek - Sizif je srećnik jer je, naoružan sopstvenom spretnošću bio jači od stene, dok mu je znanje da njegova muka deluje davalo osećaj pobede na apsurdom.

Da li je patnja večna misterija ili nam kao i zlo, omogućava da na neposredan način iskusimo i spoznamo apsurdnost, "da joj se zagledamo u lice"? Ivan Karamazov iz ljubavi prema čovečanstvu, sa najvećim poštovanjem vraća Bogu natrag svoju ulaznicu za raj i bira da "ostane pri neosvećenoj patnji svojoj". Ovim nam je Dostojevski ostavio u zavešatnje pitanje na koje nemamo odgovor - zašto u svetu u kojem živimo pate nevini, a pogotovo zbog čega stradaju nevina deca? (11))

Kako je moguće da trpnju, koja proizlazi iz patnje, dovedemo u vezu sa ljudskim dostojanstvom? Da li to znači da patnju treba junački trpeti?

U logoterapiji Viktora Frankla, ***patodiza*** zauzela je mesto koje je još od Lajbnica imala teodiza (teodikeja). Brojni primeri argumentuju takvu poziciju, na primer nedužni i pravedni Jov, ili Sokrat koji kaže da *ništa ne zna*. Iz ove perspektive, smisao je moguće naći čak i u beznadežnoj situaciji. I što je još važnije, ovi primeri ilustruju da patnja ima svoje opravdanje samo onda kada se podnosi radi većeg dobra. U suprotnom, ukoliko patnja proizlazi iz patološkog osećanja krivice ili kada je svrha sebi samoj, ona dobija morbidni kvalitet, postaje motiv logike Jovove žene kada ga podstiče da proklinje Boga i da umre.

Inspirisan Ničeovom rečenicom "Onaj ko zna *zašto* živeti može podneti skoro svako *kako*", Viktor Frankl gradi patodizu – pitanje smisla patnje, kojom objašnjava način na koji Zašto prelazi u Kako. Frankl nas uči da patnju ne možemo izbeći, ali daje optimističku notu time što se u svakoj patnji koja se dogodi može pronaći smisao. Patnja je na taj način dokaz, a ne antiteza životu. "Jer, trpeti znači živeti, a naći smisao trpljenja znači preživeti."

Svaki smisao upućuje na istinu i obrnuto - istina u sebi sadrži smisao. Zato i besmisao (bez-misao) ima svoj razlog postojanja – nesumnjivu istinu. U apsolutnoj jedinstvenosti perspektive, svaki čovek sam za sebe otkriva istinu.

Mnoge osobe se prepoznaju u *homo patiensu*. Međutim, nismo mi oblikovani prema njemu, nego je on prema nama. Čovek je slobodno i odgovorno biće, ali je njegova sloboda uslovnjena i ograničena okolnostima. Čovek je biće koje stalno odlučuje a sloboda koju ima je za nešto, a ne sloboda od nečega. Traganje za smislom je moguće pod bilo kojim okolnostima. Čak i bespomoćna žrtva beznadežne situacije, suočena sa sudbinom koju ne može promeniti, može da se izdigne iznad takve situacije, da je nadmaši i da preraste samu sebe, i tako menjajući se, pretvara ličnu tragediju u trijumf. Tajna nalaženja dubljeg smisla sopstvenog života leži u načinu na koji čovek uzima i nosi svoj krst i svu patnju koju život nosi sa sobom. Osoba može ostati hrabra, dostojanstvena i nesebična, ali isto tako može postati ogorčena, jetka, ljutita, i boriti se za "goli život". Drugim rečima, da li će doći do pozitivne transformacije, zavisi od iskorišćenog ili propuštenog povezivanja krize sa smislom.

Odluka da budemo hrabri, veseli, da transcediramo - da se fokusiramo na ono što je izvan nas samih, zarad viših ciljeva, donosi nam osećaj jedinstva sa prirodom, sa čovečanstvom, sa Bogom. Slobodu izbora našeg puta nam niko i nikada ne može oduzeti, čak ni u ekstremnim situacijama, u kojima nestaju sve ostale slobode.

Umesto zaključka

Nesreća i patnja u svojoj senci nose lekciju koja afirmiše život. U prvom delu Eshilove trilogije, u *Agamemnonu*, jasno se pokazuje da se predstava sudbine transformiše u mudrost koju čovek spoznaje kroz patnju (12).

Ovakvim preuzimanjem egzistencijalne odgovornosti za sopstveni život nalazimo se na putu promene – putu koji je uzak i strm, putu koji nosi brojna iskušenja da ga se odreknemo i da ne promenimo ništa.

Patnja nije samo univerzalno već i usamljeničko iskustvo. Ljudska patnja, nalik Bartonovoj *Anatomiji melanholije* silazi u palatu Psihe. Katabaziju, puto-

vanje u donji svet ali i povratak iz njega, kao transformativni potencijal patnje opisuje Bela Hamvaš u Hiperionskim esejima (13):

"Upravo zato i palata Psihe kod Bartona ima dvostruko lice: ovaj donji svet je svet užasa, sablasti, bolesti, loših snova, mora, kletvi, patnji, muka, to je donji svet, to je pakao, ali istovremeno ovaj isti svet je područje zanosno tople čarobnosti, divne lepote, opojnih čuda, opsena, svet blistava i neizrecive sreće. Duša je svet najdublje patnje i najuzvišenije radosti. I tako se u palati Psihe stapaju divota s patnjom, divna čuda s mračnim kletvama, uživanje s morama, spasenje s potresnim porazima, tako se ovde zajedno sliva nada, i radost i tuga, i patnja, i večito blistava lepota sa bolnom propašću, smrtnim drhatom, sa čarbonom srećom i beznadnom patnjom..."

Literatura

1. Leng R. Podeljeno Ja - Politika doživljaja. Beograd: Nolit, 1977.
2. Weber M. Politics as a Vocation' and 'Religious Rejections of the World and Their Directions, In C. W. Mills and H. H. Gerth (eds.) From Max Weber: Essays in Sociology. London: Routledge, 1970
3. Lenz S. Über den Schmerz, Essay, Hamburg: HoCa – Belletristik, 1998.
4. Frankl V. Man's search for meaning: An introduction to logotherapy, New York: Pocket Books, 1963.
5. Fink E. Osnovni fenomeni ljudskog postojanja, Beograd: Nolit, 1984.
6. Damjanović A, Ivković M. Žan-Pol Sartr: egzistencijalizam kao modus vivendi, Engrami; 2000, 24, 3-4, str. 97.
7. May R. Freedom and destiny, New York: Norton, 1981.
8. Niče F. Ljudsko, suviše ljudsko, Beograd: Fedon, 2012.
9. Jalom I. Lečenje Šopenhauerom, Beograd: Plato, 2007.
10. Kami A. Mit o Sizifu, Beograd: Nova Knjiga PG, 2013.
11. Dostojevski FM. Braća Kamamazovi, Zemun: Feniks Libris, 2008.
12. Eshil, Orestija, u: Grčke tragedije, Beograd: Srpska književna zadruga, 1994.
13. Hamvaš B. Hiperionski eseji, Novi Sad: Matica srpska, 1991

76. POGLAVLJE

OPIOFOBIJA

Katarina Savić Vujović, Milica Prostran, Sonja Vučković, Branislava Medić

Opiofobija se definiše kao preterani strah od terapijske upotrebe opioidnih analgetika. U užem smislu, to je strah od upotrebe morfina u lečenju kancerskog bola, na prvom mestu strah od razvoja jatrogene zavisnosti, tolerancije i neželjenih dejstava morfina (na prvom mestu depresije disanja).
Bolesnici izbegavaju primenu lekova opioida iz straha da će ih oni pretvoriti u zavisnike, da će se vremenom navići na njih, tj. da će prestati da deluju, ali i zbog straha od neželjenih dejstava.
Lekari se plaše da će propisivanjem opioidnih analgetika za lečenje kancerskog bola, jatrogeno izazvati zavisnost od opioida.
Fizička zavisnost i tolerancija su očekivane posledice dejstva leka i same po sebi nisu dovoljne za dijagnozu zavisnosti. Potrebno je prisustvo i drugih fenomena, koji čine sindrom zavisnosti.
Ako se koriste pravilno i u terapijske svrhe opioidi su bezbedni lekovi.
Kliničari i regulatorna tela moraju sarađivati, da bi bilo omogućeno adekvatno lečenje pacijenata opioidima, a da istovremeno ne dođe do njihove zloupotrebe i pogrešne upotrebe.

Prema podacima iz literature, kod 25-30% obolelih od malignih bolesti javljaju se bolovi izuzetno jakog intenziteta. Preporuke za lečenje kancerskog bola (SZO i Nacionalni vodiči za palijativno zbrinjavanje) ukazuju da je ovakve bolove moguće otkloniti kod većine bolesnika (70-90%) pre svega pravovremenom i adekvatnom farmakoterapijom. Ipak, svakodnevna praksa i istraživanja SZO pokazuju da je lečenje kancerskog bola uspešno samo u oko 50% slučajeva. Razlozi za ovakvu statistiku su brojni, a jedan od najvažnijih je opiofobija (1, 2). Neadekvatno lečen akutni bol, povećava neuroendokrini i imuni odgovor organizma na stres i može imati rane i kasne štetne sistemske efekte i komplikacije sa usporavanjem procesa ozdravljenja, porastom morbiditeta, mortaliteta, produženom hospitalizacijom i tranzicijom akutnog u hronični bol. Problem opiofobije prisutan je kako u terapiji hroničnog, tako i akutnog bola (3,4).

Prisutne su zablude da je bol neizbežan pratilac maligne bolesti i kao takav značajan za postavljanje tačne dijagnoze, kao i da primena opioida prouzrokuje zavisnost. Nedovoljno poznavanje farmakologije i farmakoterapijskih mogućnosti opioidnih analgetika, potpomognuto prisutnom opiofobijom, često dovodi do neadekvatnog sprovođenja terapije bola i upotrebe nedovoljno efikasnih lekova (5). To stvara preduslove za loše lečenje pacijenata i nedovoljno efikasno korišćenje svih raspoloživih terapijskih mogućnosti. Koliko je problem hroničnog kancerskog bola izražen u svakodnevnom radu zdravstvenih radnika, može se videti na primeru aktivnosti lekara hitne pomoći. Ukupno 4% svih intervencija na terenu čine pozivi pacijenata obolelih od karcinoma, što je iskazano u prosečnom broju mesečnih poziva za 2009. godinu od 255 intervencija, ili na godišnjem nivou, 3060 poseta. S obzirom da su intervencije lekara hitne pomoći vezane za urgentna stanja, pretpostavlja se da je najveći broj tih intervencija i vezan za zbrinjavanje egzacerbacija onkološke bolesti, gde je jedan od dominantnijih simptoma bol (6).

Opiofobija se definiše kao preterani strah od terapijske upotrebe opioidnih analgetika. U užem smislu, to je strah od upotrebe morfina u lečenju kancerskog bola, na prvom mestu strah od razvoja jatrogene zavisnosti, tolerancije i neželjenih dejstava morfina (na prvom mestu depresije disanja) (7). Opiofobija je veoma raširena i prisutna na svim nivoima, od lekara do šire javnosti. Ankete sprovedene među lekarima pokazuju da postoji strah od razvoja zavisnosti, tolerancije i neželjenih dejstava opioida. Takođe postoji strah od restriktivnih propisa kojima se kontroliše propisivanje opioida kao narkotika. Zbog toga lekari ne propisuju opioide onda kada je to indikovano jačinom bola, propisuju ih u manjim dozama od potrebnih ili ih ukidaju čim se bol otkloni, bez obzira što je uzrok bola i dalje prisutan. Na taj način se bolesnicima uskraćuju opioidi kao najefikasniji i najbezbedniji lekovi za dugotrajno lečenje kancerskog bola. Strah lekara od upotrebe opioida za lečenje kancerskog bola je iracionalan i nedokumentovan. U doba medicinskog napretka i tehnološkog razvoja, nedopustivo je da prepreka adekvatnoj medikaciji kancerskog bola postoji. Farmakoterapija u više od 75% slučajeva obezbeđuje otklanjanje kancerskog bola kada se adekvatno primenjuje (7, 8). Postoji velika dis-

krepanca u potrošnji opioida u medicinske svrhe u visoko razvijenim zemljama, u odnosu na zemlje sa niskim i srednjim prihodima (9). Tako je na primer uz pomoć adekvatne pravne regulalative korišćenja opioida od strane Ministarstva zdravlja, došlo do porasta upotrebe morfina u Vijetnamu u periodu 2003-2010, kao i broj bolnica koje su napravljene za palijativnu negu pacijenata (10).

Iako su napravljeni izvesni pomaci, analiza zakona i propisa u Srbiji koji kontrolišu propisivanje opioida, pokazuje da su oni jako restriktivni. Politika kontrole opioida nije uravnotežena, što znači da je stavljen naglasak na sprečavanje zloupotrebe, čime je otežana dostupnost ovih lekova u terapiji (2). U toku je ATOME projekt (Access to Opioid Medication in Europe), koji ima za cilj popravljanje dostupnosti i raspoloživosti opioidnih analgetika u medicinske svrhe u 12 evropskih zemalja, uključujući Srbiju (2).

Bolesnici izbegavaju primenu lekova opioida iz straha da će ih oni pretvoriti u zavisnike, da će se vremenom navići na njih, tj. da će prestati da deluju, ali i zbog straha od neželjenih dejstava (7). Činjenica je, međutim, da su ti strahovi često neopravdani i da se bolesnicima bez razloga uskraćuju ovi izuzetno efikasni lekovi, što otežava lečenje bola i izaziva nepotrebnu patnju, kako bolesnika tako i njihovih porodica. Lekari se plaše da će propisivanjem opioidnih analgetika za lečenje kancerskog bola, jatrogeno izazvati zavisnost od opioida. Istraživači sa Medicinskog fakulteta u Bostonu ispitali su 11882 bolničkih pacijenata (1980. godine) koji su lečeni sa najmanje jednom dozom opioida i našli zavisnost kod samo 4 pacijenta koji su već imali istoriju zavisnosti (11). Studija se odnosila na pacijente sa akutnim bolom i upravo njen nedostatak je što nije ispitivala pacijente sa hroničnim bolom koji su mnogo skloniji razvoju zavisnosti od opioida. U jednoj od studija, ispitano je 38 pacijenata sa hroničnim nemalignim bolom gde je zavisnost nastala kod dva pacijenta (12). Prema različitim podacima iz literature, učestalost razvoja zavisnosti tokom terapije hroničnog bola kreće se od manje od 1% do 50% (13).

Poslednjih godina rasprostranjenije propisivanje opioida u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), posebno u lečenju hroničnog bola, doveli su do povećane zloupotrebe i pogrešne upotrebe ovih lekova, sa posledičnim porastom morbiditeta i mortaliteta. U SAD propisivanje i prodaja opioida su učetvorostručeni od 1999. god., a smrtnost koja se dovodi u vezu sa propisanim opioidima je samo u periodu od 1999. do 2004. godine porasla za 68% (14-15). Godine 2013. nađena je zloupotreba ili zavisnost od propisanih opioida kod 1.9 miliona osoba u SAD. Marta 2016. god. Centar za kontrolu bolesti i prevenciju SAD izdao je vodič za propisivanje opioida u tretmanu hroničnog bola (ne odnosi se na kancerski bol, palijativnu negu i negu na kraju života) koji ima za cilj da unapredi komunikaciju između lekara i pacijenata u pogledu koristi i rizika od primene opioida u terapiji hroničnog bola, doprinese većoj bezbednosti i efikasnosti i smanji rizike od dugotrajne primene opioida, uključujući bolest zavisnosti, predoziranje i smrtni ishod (14). Ovaj vodič daje instrukcije: 1) kada započeti ili nastaviti terapiju hroničnog bola opioidima; 2) koje opioide dati, doze, dužinu terapije, praćenje i prekid terapije; kao i 3) procenu rizika i štete od primene opioida. Dakle, kliničari i regulatorna tela moraju sarađivati, da bi bilo omogućeno adekvatno lečenje pacijenata opioidima, a da istovremeno ne dođe do njihove zloupotrebe i pogrešne upotrebe.

Komitet eksperata SZO utvrdio je da opioidi, kada se koriste za lečenje bola, izazivaju fizičku zavisnost i toleranciju (16). Međutim, ovaj Komitet je 2006. godine dodatno razjasnio da pojava fizičke zavisnosti i/ili tolerancije kod bolesnika koji dugotrajno uzimaju opioide radi lečenja bola ne označava istovremeno i patološku zavisnost od opioida. Naime, fizička zavisnost i tolerancija su očekivane posledice dejstva leka i same po sebi nisu dovoljne za dijagnozu zavisnosti. Potrebno je prisustvo i drugih fenomena, koji čine tzv. sindrom zavisnosti.

Sindrom zavisnosti

Sindrom zavisnosti je skup fizioloških, bihevioralnih i kognitivnih fenomena promenljivog intenziteta u kojem je najprioritetnije korišćenje psihoaktivnog leka ili psihoaktivnih lekova. Neophodne deskriptivne karakteristike ovog sindroma su zaokupljenost željom da se nabavi i uzima, odnosno, uživa lek i uporno zahtevanje leka (drug-seeking behaviour) (definicija SZO 1993. god) (17). Međutim, esencijalna komponenta sindroma zavisnosti je kompulzivna komponenta, a samo tolerancija i apstinencijalni sindrom su nedovoljni za postavljanje dijagnoze (18).

Neophodno je da neka osoba zadovoljava bar tri od šest kriterijuma za postavljanje dijagnoze sindroma zavisnosti:

1. neodoljiva, stalna želja da se uživa (koristi) lek;
2. gubitak kontrole korišćenja leka;
3. poremećaj funkcionisanja, uključujući zanemarivanje drugih zadovoljstava i interesovanja
4. stalno korišćenje leka, bez obzira na štetne posledice po obolelog
5. tolerancija, i
6. apstinencijalni sindrom.

S obzirom na to da je kod bolesnika sa kancerskim bolom teško i nemoguće dokazati postojanje kompulzivnog ponašanja, a prisutni su tolerancija i apstinencijalni sindrom, kod njih nema ni sindroma zavisnosti od opioida. Kod bolesnika sa kancerskim bolom, morfin ili opioidi ublažavaju ili otklanjaju bol, menjaju afektivnu reakciju na bol, emocije i motivacije su kontrolisane, a ne postoji neodoljiva žudnja (3). Zajednički sistem akutnog i hroničnog dejstva svih lekova koji izazivaju zavisnost je mezolimbički dopaminski sistem. Osećaj zadovoljstva i euforije koje izaziva morfin pripisuju se moždanim neurotransmiterskim sistemima među kojima su najbitniji dopamin, opioidni peptidi i GABA (19, 20). Dopaminergički neuroni nalaze se u *ventralnoj tegmentalnoj areji* (VTA) i projektuju se u limbičke moždane strukture, kao što su *nukleus akumbens-u* (NAc) i prefrontalni korteks. Opioidi pojačavaju dopaminergičke signale u NAc-u aktivacijom dopamenergičkih neurona u VTA. Interesantno je da se danas sve teže prihvata gledište da dopamin ima ključnu ulogu u motivaciji i nagradi i da direktno ne izaziva osećaj zadovoljstva i euforije. Kako bi se izbeglo izjednačavanje fizičke zavisnosti sa zavisnošću od lekova, SZO je termin fizička zavisnost zamenio terminom apstinencijalni sindrom (16). Pojam psihička zavisnost je izbačen. Savremena terminologija SZO koristi samo termine apstinencijalni sindrom i sindrom zavisnosti (u staroj terminologiji zavisnost od lekova, odnosno adikcija).

Apstinencijalni sindrom

Pojam fizička zavisnost koristi se da se opiše stanje adaptacije organizma na prisustvo leka opioida, koje se manifestuje apstinencijalnim sindromom kada se naglo prestane sa uzimanjem leka, kada se naglo smanji doza ili koncentracija leka u krvi, i/ili kada se upotrebi antagonist opioidnih receptora (2, 7). Fizička zavisnost se razvija ako se opioidi redovno koriste tokom 3-4 nedelje. Međutim, fizička zavisnost nije prepreka da se opioidni analgetik ukine onda kada više nije potreban, ako se antineoplastičnom terapijom otkloni uzrok bola ili se jačina bola smanji (na primer: hemioterapija ili sprovedeno zračenje bolnih koštanih metastaza). Dozu opioidnog analgetika treba postepeno smanjivati (npr. za 50% svaka 3 dana) i potom lek treba ukinuti. Ne preporučuje se da se interval između doza povećava.

Apstinencijalni sindrom karakterističan je za određenu grupu lekova i suprotan je efektima leka pre pojave ovog sindroma. Na primer, morfin i većina opioida izazivaju miozu, opstipaciju i bradikardiju, a za vreme apstinencijalnog sindroma midrijazu, dijareju i tahikardiju. Trebalo bi još napomenuti da se za vreme apstinencijalnog sindroma gubi tolerancija. U mehanizmu nastanka apstinencijalnog sindroma centralno mesto zauzima noradrenergički sistem u lokusu ceruleusu. Ovaj sistem aktivira regije mozga i kičmene moždine koje učestvuju u kontroli autonomnih funkcija i stanja pažnje. Smatra se da, na molekulskom nivou, hronično, ali ne i akutno, davanje opioida povećava ekspresiju i količinu adenilciklaze, specifičnih G-proteinskih subjedinica, protein kinaza zavisnih od cAMP-a i fosfoproteina (uključujući i tirozin hidroksilazu) u ovoj moždanoj strukturi. U hroničnim stanjima, kombinacija ushodno regulisanih cAMP puteva i inhibitorno dejstvo opioida normalizuju električna pražnjenja neurona. Oduzimanjem opioida narušava se ravnoteža, te preovlađuje ushodno regulacija cAMP-a, aktiviraju se neuroni u *lokusu ceruelusu* i javlja se apstinencijalni sindrom. Aktivacija *locus ceruleus-a* za vreme apstinencijalnog sindroma zavisi još i od glutaminske neurotransmisije odnosno NMDA receptora.

Opisana su dva klinička oblika ovog sindroma: blagi i umereno jaki sindrom. Blagi oblik sindroma ispoljava se kao sindrom sličan gripu. Rinoreja, suzenje, zevanje, piloerekcija, hiperventilacija, hipertenzija, povraćanje, dijareja, bolovi u mišićima, strah, neraspoloženje i odbojnost simptomi su i znaci umereno jakog oblika. Opiofobija je izražena među pacijentima zbog još uvek visoko stigmatizovane upotrebe morfina u terapijske svrhe pre svega zbog rasprostranjene zloupotrebe ovih lekova (21). Pacijenti ne žele da postanu "narkomani", ne žele da budu "zavisnici" i misle da neće moći da prestanu da koriste lekove.

Tolerancija

Tolerancija je smanjenje efekta leka posle ponavljanih davanja određene doze toga leka. Tolerancija predstavlja stanje fizičke adaptacije organizma na lek. **Tolerancija u klinici ograničava upotrebu leka.** Smatra se da tolerancija nastaje već posle prve doze, a klinički je manifestna 2-3 nedelje posle čestih ponavljanja terapijskih doza. Tolerancija na morfin i opioide razvija se različitim brzinama. Tolerancija na sedativno dejstvo i depresiju disanja nestaje nekoliko dana posle prestanka uzimanja leka, dok tolerancija na emetičko dejstvo može da traje i nekoliko meseci posle prestanka davanja opioida. Prema hipotezi receptorskog razdvajanja, tolerancija je posledica disfunkcije strukturnih interakcija između μ opioidnih receptora i G-proteina sa odgovarajućim jonskim kanalima (22). Anketom sprovedenom među obolelima od maligne bolesti, pacijenti navode da strahuju od nastanka tolerancije, zbog mogućnosti da lek ne deluje "kada im bude

gore", pa bi im bile potrebne veće doze lekova (21). Tolerancija na opioide prevazilazi se povećanjem doze opioida ili rotacijom opioida. Primena adjuvantnih analgetika smanjuje potrebu za opioidima i može da uspori razvoj tolerancije.

Rotacija opioida

Ukrštena tolerancija je pojava da jedan opioid istovremeno izaziva toleranciju i na ostale opioide. Ukrštena tolerancija između agonista μ receptora često nije potpuna. Rotacijom opioida (opioid switching) može se postići kliničko poboljšanje, tj. postoji mogućnost zamene jednog opioida drugim u slučaju nedovoljne analgezije ili nastanka neželjenih dejstava (1, 7, 21, 22).

Doziranje opioida

Dozu opioida, odnosno morfina, trebalo bi pažljivo odrediti. Terapija bola ne sme da bude subdozirana (bolesnik pati) ili predozirana (intoksikacija), već da bude optimalna - da otkloni bol sa minimalnim (prihvatljivim) neželjenim dejstvima (23, 24, 25). Strah od tolerancije ne sme da spreči primenu opioida onda kada je ona indikovana jačinom bola. Ovi lekovi ne pokazuju tzv. gornju granicu efikasnosti i doza leka se, u skladu sa jačinom bola, može povećavati onoliko koliko je to potrebno sve do pojave neželjenih dejstava koji se ne mogu tolerisati (26).

Hiperalgezija izazvana opioidima (senzitizacija na bol)

Hronično davanje opioida može da izazove abnormalnu senzitizaciju, što se manifestuje pojačanim bolom. Za razliku od tolerancije, senzitizacija se češće javlja posle intermitentnog, nego posle kontinuiranog davanja (27, 28). Senzitizacija i tolerancija na morfin prisutni su kod bolesnika sa hroničnim bolom već jedan mesec posle početka terapije. Smatra se da nastaje zbog povećane aktivnosti NMDA receptora u zadnjim rogovima kičmene moždine. Za razliku od tolerancije na opioide koja se prevazilazi povećanjem doze opioida, hiperalgezija se može pogoršati na ovaj način. Treba smanjiti dozu primenjenog leka, ako je moguće, ili ga eliminisati i izvršiti rotaciju opioida i intenzivirati terapiju sa drugim analgeticima.

Hiperalgezija i tolerancija na morfin

Izvesna istraživanja na celularnom nivou ukazuju da hiperalgezija i tolerancija na morfin, na izgled dva različita fenomena, mogu da imaju neke zajedničke mehanizme kao što je aktivacija NMDA/protein kinaze C/NO kaskade, najverovatnije u zadnjim rogovima kičmene moždine. Oba fenomena mogu se smanjiti antagonistima NMDA receptora (5). Pogoršanje bola, prema tome, može biti posledica farmakološke tolerancije, senzitizacije ili napredovanja malignog procesa.

Neželjena dejstva opioida

Posle ponavljanog davanja morfina ili opioida brzo se razvija tolerancija, pa se depresija disanja retko viđa. Osim toga, bol je najjači stimulus za disanje i suprotstavlja se depresivnom efektu opioida. **Zbog toga je depresija disanja izuzetno retka kada se doza opioida pažljivo titrira prema jačini bola (29).** Nalokson otklanja depresiju disanja, ali izaziva apstinencijalni sindrom, pa je moguće da se kancerski bol ponovo vrati. Sasvim je druga situacija kada opioide uzimaju osobe koje nemaju bol. Do depresije disanja može doći ako se jačina bola naglo smanji (npr. antineoplastičnom terapijom ili blokadom nerva). Depresija disanja se ne razvija naglo i obično joj prethode mučnina, povraćanje i pospanost. Edukacija lekara i drugog zdravstvenog osoblja o neželjenim dejstvima opioida pomaže u borbi protiv opiofobije.

Kod bolesnika sa hroničnim kancerskim i nekancerskim bolom, koji dobijaju stabilne doze opioida, sačuvane su kognitivne funkcije i pacijenti mogu upravljati motornim vozilima i rukovati preciznim mašinama. Najnoviji stav SZO je da, iako opioidni analgetici izazivaju apstinencijalni sindrom i toleranciju, to nije dovoljan razlog da se bolesnik proglasi patološki zavisnim od leka. Naprotiv, postoji samo zavisnost od njegovog terapijskog učinka. Sam bol nepoznatim mehanizmima kontroliše i reguliše homeostatske mehanizme, koji su neophodni za apstinencijalni sindrom i toleranciju. Zato nije nerazumno pretpostaviti da je bol najbolji antidot za morfinsku ili opioidnu zavisnost.

Zaključak

Nijedan bolesnik sa hroničnim bolom ne sme da živi ili da umre sa nelečenim bolom. Zbog toga je nedopustivo da neosnovana opiofobija i dalje bude prepreka uspešnom otklanjanju bola i uzrok bezrazložne patnje velikog broja bolesnika. Edukacija zdravstvenog osoblja, kao i pacijenta i njihovih porodica je glavno sredstvo u borbi protiv opiofobije. Adekvatna zakonska regulativa pomaže u borbi protiv opiofobije, omogućuje adekvatno lečenje pacijenta, a samim tim i poboljšava kvalitet života pacijenata sa akutnim ili hroničnim bolom.

Literatura

1. Bošnjak S, Bakić N, Dragićević M, Dimitrijević J. Opiofobija, šta plaši zdravstvene radnike. Beograd: Colorgafx; 2009.
2. World Health Organization Guidelines. Cancer Pain Relief. 2 th ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1996.
3. Kirsh K, Vice AK, Passik S. History of Opioids and Opiophobia. Smith H, Passik S. Pain and chemical dependency. New York: Oxford University Press, 2008:3-8.
4. Vucković S, Prostran M, Ivanović M, Todorović Z, Stojanović R, Nesić Z, Matić I, Milovanović S. Opioid analgesics. Vojnosanit Pregl. 2004;61(4):413-21. Review. Serbian.
5. Bošnjak S, Beleslin DB, Vučković-Dekić Lj. Farmakologija kancerskog bola. Monografije naučnih skupova AMN SLD; serija B, vol. 1, broj 1; 2007.
6. Mitrović M, Jedoksić B, Petrović S. Opioidi u terapiji hroničnog kancerskog bola. NČ urgent medic HALO 94, 2010;16(2):78-86.
7. Bošnjak S, Šušnjar S, Dimitrijević J. Opiofobija, šta plaši bolesnika i njegovu porodicu?
8. Beograd: 2009.
9. Morgan JP. American opiophobia: customary underutilization of opioid analgesics. Adv Alcohol Subst Abuse 1985;5:163-73.
10. Bošnjak S, Maurer MA, Ryan KM, Leon MX, Madiye G. Improving the availability and accessibility of opioids for the treatment of pain: the International Pain Policy Fellowship. Support Care Cancer. 2011;19(8):1239-47.
11. Krakauer EL, Nguyen TP, Husain SA, Nguyen TH, Joranson DE, Luong NK, Maurer MA. Toward safe accessibility of opioid pain medicines in Vietnam and other developing countries: a balanced policy method. J Pain Symptom Manage. 2015;49(5): 916-22.
12. Porter J, Jick H. Addiction rare in patients treated with narcotics. N Engl J Med. 1980;302(2):123.
13. Portenoy RK, Foley KM. Chronic use of opioid analgesics in non-malignant pain: Report of 38 cases. Pain. 1986;25:171–186.
14. Ballantyne JC, LaForge KS. Opioid dependence and addiction in opioid treated pain patients. Pain 2007;129:235–55.
15. Centers for Disease Controle and Prevention. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain — United States, 2016. Recommendations and Reports / March 18, 2016 / 65(1);1–49. http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/rr6501e1.htm
16. Kuehn BM. Efforts aim to curb opioid deaths, injuries. JAMA 2009;301:1213–5.
17. World Health Organization. WHO Expert Committee on Drug Dependence: Thirty-Fourth Report. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2006.
18. World Health Organization. WHO Expert Committee on Drug Dependence: Twenty-Eighth Report. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1993.
19. Savage SR, Joranson DE, Covington EC, Schnoll SH, Heit HA, Gilson AM. Definitions related to the medical use of opioids: Evolution towards universal agreement. Journal of Pain & Symptom Management. 2003;26(1):655-667.
20. Gupta S, Kulhara P. Cellular and molecular mechanisms of drug dependence: An overview and update. Indian J Psychiatry. 2007;49(2):85-90.
21. Al-Hasani R, Bruchas MR. Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior. Anesthesiology. 2011;115(6):1363-81.
22. Vujović A. Opiofobija kod pacijenata obolelih od maligne bolesti. Beograd, 2013.
23. Dale O, Moksnes K, Kaasa S. European Palliative Care Research Collaborative pain guidelines: opioid switching to improve analgesia or reduce side effects. A systematic review. Palliat Med. 2011;25(5):494-503.
24. Beleslin DB. Kancerski bol i sindrom zavisnosti: zablude i izazovi. U : Bošnjak S, Beleslin D, Vučković Denić Lj, urednici. Farmakoterapija kancerskog bola. Monografije naučnih skupova AMN SLD, serija B, vol. 1, broj 1; 2007. P 1-24.
25. Vučković S. Farmakoterapija bola. U: Prostran M.urednik. Klinička farmakologija. Beograd: Medicinski fakultet, Univerziteta u Beogradu,2012;103-124.
26. BNF 58. Prescribiing in palliative care. September 2009:15-16.
27. Vučković S, Prostran M, Vesanović S, Nešić Z, Vučetić Č, Petrović S. Neželjeni efekti opioidnih analgetika. U: Janković SM (ur). Nova iskustva sa neželjenim dejstvima lekova. Kragujevac: Inter Print-Kragujevac, 2002:25-56.
28. Milićević N, Bošnjak S, Gutović J, Nalić D, editors. Palijativno zbrinjavanje onkoloških bolesnika: nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. 1. izd. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2004.
29. Nijs J, Malfliet A, Ickmans K, Baert I, Meeus M. Treatment of central sensitization in patients with 'unexplained' chronic pain: an update. Expert Opin Pharmacother. 2014;15(12):1671-83.
30. Jovanović L, Prostran M, Divac N, Žikić Lj. Prevencija I lečenje nežečkenih dejstava opioidnih analgetika. U: Bošnjak S, Beleslin D, Vučković Denić Lj, urednici. Framakoterapija kancerskog bola. Monografije naučnih skupova AMNSLD, serija B, vol. 1, broj 1; 2007. P 157-73.

77. POGLAVLJE

BOL SA ASPEKTA MEDICINE RADA

Martin Popević, Dejan Nešić

Bol igra značajnu ulogu u procesu obavljanja radnih aktivnosti. U optimalnim uslovima rada, bol se javlja jedino u slučaju postojanja prethodnih patoloških poremećaja kod radnika. U patološkim okolnostima, akutni i hronični bolovi su često osnovni simptomi koji radnika nateraju da prekine/modifikuje radne aktivnosti i da se obrati za zdravstvenu pomoć, dok kvalitetna terapija bola, čak i bez izlečenja osnovnog oboljenja predstavlja osnovu za povratak zaposlenog na posao. S obzirom na učestalost povezanosti rada i bola, anamneza bola obavezno sadrži i elemente radne anamneze (vrsta i karakteristike posla, uslovi rada).
Akutni bol u toku rada kod prethodno zdravih osoba najčešće ukazuje na oštećenje tkiva uzrokovano obavljanjem radnih aktivnosti. Praktično svaka povreda na radu je praćena pojavom akutnih bolova manjeg ili većeg intenziteta i trajanja. Uticaj akutnog bola na radnu sposobnost povređenog radnika zavisi od vrste i karakteristika posla, intenziteta i trajanja bola, kao i brzine oporavka od inicijalnog telesnog oštećenja. Značajnu ulogu igraju i stavovi o zdravlju i radu, mentalni sklop i očekivanja povređenog/obolelog radnika. Dodatni izazov postoji u slučaju kada je dokazana direktna uzročno posledično veza sa radom (povreda na radu), kada rentna motivacija može nadvladati želju za povratkom na posao.
Hronični bolovi nocioceptivnog, neuropatskog ili visceralnog tipa mogu biti nespecifični ili specifični elementi kliničke slike mnogih profesionalnih oboljenja i bolesti u vezi sa radom.
Ocena radne sposobnosti pacijenata sa bolnim poremećajima daje odgovor na pitanje funkcionalnih kapaciteta pojedinca u odnosu na zahteve radnog mesta, prisutne opasnosti i štetnosti. Ideja nije procena bola i pasivizacija pacijenta, nego pronalaženje okvira aktivnosti i uslova rada koji ne povećavaju tegobe a mogu pomoći u radnoj rehabilitaciji i održanju životnih i društvenih aktivnosti pojedinca.

Bol i rad

Bol igra značajnu ulogu u procesu obavljanja radnih aktivnosti. Ljudski rad se najčešće definiše kao svrsishodna i svesno organizovana delatnost ljudi, radi postizanja nekog korisnog efekta, kojim se može zadovoljiti određena vrsta ličnih ili kolektivnih potreba.

Postoji više klasifikacija rada, a najčešće podele su na osnovu svrhe (profesionalni, slobodni, nužni), dominantnog oblika aktivnosti (fizički, umni, mešoviti) ili na osnovu složenosti (jednostavni-nekvalifikovani, složeni-kvalifikovani).

U najširem smislu te reči, rad podrazumeva interakciju tri osnovna faktora: samog rada, čoveka koji obavlja rad i radne sredine u kojoj se proces odvija. Obavljanje svakog rada predstavlja opterećenje za organizam, koje se može razlikovati u vrsti, intenzitetu i vremenu trajanja. Što su opterećenja veća i brojnija, rad postaje teži. U optimalnim uslovima, opterećenja radom (fizička, psihička, senzorna) moraju biti takva da organizam na njih odgovara angažovanjem fizioloških funkcija, tj. bez narušavanja homeostaze. Ukoliko je opterećenje veće ili traje duže, mogu se uključiti i rezervni fiziološki mehanizmi (nivo naprezanja), koji se restituišu u potpunosti nakon prestanka rada. Pri mišićnom radu, respiratorni sistem može povećati svoje kapacitete 20 puta, minutni volumen srca raste i do 6 puta, mišići povećavaju oksidativne procese i do 50 puta u odnosu na mirovanje. Međutim, ukoliko se opterećenje nastavlja, ili raste intenzitet, dolazi do iscrpljenja svih rezervi i pojave zamora kao (i dalje) fiziološkog mehanizma odbrane organizma sa posledičnim prekidom rada. Opterećenja organizma radom velikog intenziteta ili trajanja, kao i nedovoljan oporavak organizma vode u preopterećenje i patološke reakcije organizma (1-3).

U optimalnim uslovima rada, bol se javlja jedino u slučaju postojanja prethodnih patoloških poremećaja kod radnika. U graničnim fiziološkim okolnostima, pojava bola u toku rada (najčešće osteomuskularnog) ukazuje na zamor određene mišićne grupe usled produžene ili aktivnosti visokog intenziteta tj. graničnog angažovanja zglobova, tetiva i ligamenata (krajnje amplitude pokretljivosti, držanje i nošenje tereta na granici izdržljivosti). Bol je čest pratilac tzv. prinudnih položaja pri radu, kada na pr. mišići primarno namenjeni za dinamički rad-izotoničke kontrakcije bivaju uključeni u dominantno statički rad, koji brzo iscprljuje energetske rezerve i usled nemogućnosti aktiviranja aerobnog metabolizma vodi u nagomilavanje laktata, pada lokalnog pH i nadražaja senzitivnih nervnih vlakana (2).

Svrha bola u zamoru je odbrambena i upozoravajuća i ne predstavlja patološki nalaz sam po sebi, već signal organizmu da je neophodan prekid radnih aktivnosti i odmor radi restitucije.

U patološkim okolnostima, akutni i hronični bolovi su često osnovni simptomi koji radnika nateraju da prekine/modifikuje radne aktivnosti i da se obrati za zdravstvenu pomoć, dok kvalitetna terapija bola. čak i bez izlečenja osnovnog oboljenja predstavlja osnovu za povratak zaposlenog na posao. S obzirom na učestalost povezanosti rada i bola, anamneza bola obavezno sadrži i elemente radne anamneze (vrsta i karakteristike posla, uslovi rada) (4,5).

Akutni bol u toku rada kod prethodno zdravih osoba najčešće ukazuje na oštećenje tkiva uzrokovano obavljanjem radnih aktivnosti. Praktično svaka povreda na radu je praćena pojavom akutnih bolova manjeg ili većeg intenziteta i trajanja. Uzrok pojave bola može biti preopterećenje određenih funkcija ili struktura tela (podizanje velikih tereta, dugotrajan rad sa rukama iznad glave), kao i nagle izmene položaja tela (okliznuća, padovi, saplitanja) ili promene uslova rada (kvar mašine, pad predmeta, itd). Najčešće povrede na radu su mehaničke povrede koštanozglobnog sistema, kože i dubljih struktura, pre svega gornjih i donjih ekstremiteta.

Rad medicinskih sestara-tehničara se može svrstati u težak fizički rad. Procenjuje se da prosečno opterećena sestra na bolničkom odeljenju podiže ili prenosi 1,8 tona tereta u toku jedne smene (6,7). Maras i saradnici (8) su na biomehaničkim modelima pokazali da se pri ručnom podizanju pacijenata lumbosakralni deo kičmenog stuba izlaže kompresionoj sili u rasponu od 4000 do 12000 N, što je znatno iznad preporučenih vrednosti NIOSH-a, Američkog nacionalnog instituta za bezbednost i zdravlje na radu (engl. *National Institute for Occupational Safety and Health* - NIOSH) od 3400 N, a u nekim slučajevima i iznad gornje granične vrednosti od 6400 N. Pri opterećenjima od 3400 - 6400 N, rizik od nastanka koštanomišićnih oboljenja je 77 – 91%. Prve mikrofrakture koštanog i zglobnog tkiva kičmenih pršljenova mogu se zapaziti već pri kompresionoj sili od 3400 N, a u rasponu od 3400 do 6400 N takve promene se očekuju kod 50 % zaposlenih. Kada jedna sestra radi okretanje pacijenta primenom metode "kuke" (podizanje i okretanje pacijenta hvatom ispod oba pazuha, telo pacijenta se oslanja na podlaktice sestre) razvija se sila od približno 9000 N (9). Hronični bolni sindrom leđa, kod zaposlenih u zdravstvu, je gotovo uvek bolest u vezi sa radom, ali pod određenim okolnostima može predstavljati i povredu na radu.

Brze izmene uslova radne okoline (temperature, atmosferskog pritiska, zračenja) mogu dovesti do oštećenja pojedinih tkiva i organa, praćenih akutnim bolom. Karakteristike bola i prateći simptomi mogu ukazivati na vrstu štetnosti koja je uzrok, ali i na lokaciju i intenzitet oštećenja. Akutna akustična trauma nastala kratkotrajnim izlaganjem buci visokog intenziteta (eksplozija, prasak) uzrokuje jake bolove u uhu (jednom ili oba, u zavisnosti od lokacije izvora zvuka), praćenih osećajem pritiska, nagluvošću i zujanjem u ušima, usled mehaničkog konduktivnog oštećenja (ruptura bubne opne i slušnih koščica) i senzornog oštećenja ćelija Kortijevog organa unutrašnjeg uha. Trajanje bolova i pratećih tegoba ukazuje na brzinu oporavka ali i na eventualno trajno oštećenje navedenih struktura.

Kratkotrajna izlaganja jakim nejonizujućim zračenjima na radnom mestu (ultravioletno – radnici na otvorenom, infracrveno- rad u toplim pogonima, radiofrekventno, mikrotalasno zračenje i sl) može dovesti do oštećenja kože, vidljivih sluzokoža, kao i struktura oka praćenih bolovima u vidu pečenja.

Radnici koji su doživeli akutna trovanja na radnom mestu takođe kao jedan od dominantnih simptoma navode bol, koji se javljao na mestu inicijalnog kontakta sa hemijskom materijom (koža, vidljive sluzokože, početni delovi respiratornog i digestivnog trakta, oči) ili je bio posledica oštećenja organa i sistema prilikom distribucije otrova u organizmu. U profesionalnim uslovima, dominira respiratorni put ulaska toksičnih materija, preko kože i vidljivih sluzokoža, gastrointestinalni kao i jatrogeni put (ubodi, ubrizgavanje pod pritiskom, posekotine, hirurške intervencije). Samim tim, pacijenti često navode bolove i pečenje u nosu, grlu, retrosternalne bolove uzrokovane korozivnim dejstvom agenasa (metali, gasovi nadražljivci) koji se pojačavaju pri disanju, gutanju, govoru. U određenim slučajevima, karakteristična je pojava tegoba u dva vremenska intervala, sa latentnim periodom između, što može zavarati lekara u dijagnostičkom i terapijskom pogledu (na pr. trovanje nitroznim gasovima). Sa druge strane, akutna intoksikacija organskim rastvaračima (alifatični, aromatični ugljovodonici, alkoholi, estri...) je pored nadražaja disajnih puteva, kože i mukoza, često praćena anestetskim i narkotičkim efektima, uz pojave glavobolja, vrtoglavica i nesvestica i izmenjenom percepcijom bola.

Ekspozicija biološkim agensima na radnom mestu je pored zdravstvenog osoblja, karakteristična za radnike koji rade sa životinjama ili na proizvodnji i preradi produkata animalnog porekla (antropozoonoze-antraks, bruceloza, psitakoza), ili za osobe koje su profesionalno bile angažovane u tropskim krajevima (importovane tropske bolesti- denga, žuta groznica, kuga, kolera, malarija...). U većini navedenih

oboljenja, bol se javlja u vidu nespecifičnih generalizovanih mijalgija i artralgija u sklopu febrilnosti, a ukoliko postoji afekcija CNS-a prisutne su i karakteristične glavobolje i spastični bolovi u vratu (listerioza, krpeljski encefalitisi, besnilo) ili generalizovani spastički bolovi (tetanus).

Uticaj akutnog bola na radnu sposobnost povređenog radnika zavisi od vrste i karakteristika posla posla, intenziteta i trajanja bola, kao i brzine oporavka od inicijalnog telesnog oštećenja. Značajnu ulogu igraju i stavovi o zdravlju i radu, mentalni sklop i očekivanja povređenog/obolelog radnika. Dodatni izazov postoji u slučaju kada je dokazana direktna uzročno posledično veza sa radom (povreda na radu), kada rentna motivacija može nadvladati želju za povratkom na posao.

Posmatrajući radno aktivnu populaciju, veći problem predstavlja hronični bol, kao i bol koji se javlja u prirodnom toku ili egazcerbaciji hroničnih poremećaja zdravlja.

Hronični bolovi nocioceptivnog, neuropatskog ili visceralnog tipa mogu biti nespecifični ili specifični elementi kliničke slike mnogih profesionalnih oboljenja. Ove bolesti karakteriše postojanje direktne uzročno-posledične veze između dugotrajne ili ponavljajuće ekspozicije specifičnoj noksi u toku rada i karakterističnih oštećenja organizma izloženih osoba. Kod radnika koji rade sa ručnim vibrirajućim alatima (motorne testere, pneumatski čekići) može doći do nastanka tzv. vibratorne bolesti (*Hand arm vibration syndrome*, HAVS). Inicijalne promene su na malim krvnim sudovima šaka, praćene bledilom ili cijanozom prstiju, uz snažne spastičke bolove pri izlaganju hladnoći ili stresu. Ukoliko su zahvaćena periferna nervna vlakna, javljaju se i neuropatski bolovi u vidu pečenja, žarenja, mravinjanja pod kožom. U sklopu bolesti se često viđa i sindrom karpalnog tunela, sa bolno ograničenim pokretima fleksije i ekstenzije u zglobu šake. Uznapredovala bolest dovodi do ireverzibilnih oštećenja tkiva do nivoa gangrene distalnih falangi uz paradoksalni gubitak osetljivosti na bolne draži. Periferna neuropatija i prateći bolovi su sastavni deo kliničke slike trovanja organskim rastvaračima i metalima. Snažni spastički bolovi u stomaku usled ishemije glatke muskulature creva su specifični znak egzacerbacije hroničnog trovanja olovom (tzv olovne kolike) i prva diferencijalna dijagnoza akutnog abdomena. U slučaju profesionalnog trovanja arsenom patognomonična je pojava arsenske polineuropatije (tzv "*anaesthesia dolorosa*"), sa poremećajem senzibiliteta za temperaturu, vibracije i jakim bolovima, dok intoksikacija fosforom vodi u nekrozu vilice sa jakim bolovima u kostima lica i zubima.

Kadmijum u svom metaboličkom putu ima veliki afinitet ka tkivu bubrega, gde se pri dužoj ekspoziciji deponuje i dovodi do oštećenja tubula, uz prateću proteinuriju i kalciuriju. Posledično se narušava metabolizma kalcijuma, hipersekrecije parathormona, sa razvojem osteomalacije i osteoporoze i pojavom patoloških preloma kod obolelih. U literaturi se navodi "Itai-Itai" bolest (prim. prev. "Jao-Jao" bolest), koja je uočena kod stanovnika Tojama prefekture u Japanu početkom 20. veka. Ime je dobila po kliničkoj slici sa dominantnim bolovima u kičmenom stubu kostima i zglobovima. Smatra se da je uzrok ovog poremećaja hronično trovanje kadmijumom nastalo zbog kontaminacije vode i žitarica od strane rudarskih kompanija u regionu.

I pored značaja u dijagnozi i diferencijalnog dijagnozi profesionalnih oboljenja, problem hroničnog bola je mnogo više izražen u slučaju bolesti u vezi sa radom. Ova grupa oboljenja su multikauzalna oboljenja gde je jedan od etioloških faktora, a mnogo češće jedan od faktora rizika iz radne sredine obolelog. U suštini, posao nije osnovni uzrok, ali rad i uslovi rada dovode do agravacije osnovnog poremećaja sa posledičnim produbljenjem oštećenja zdravlja i umanjenjem radne sposobnosti osobe (10).
U okviru bolesti u vezi sa radom u literaturi se najviše pažnje posvećuje psihičkim poremećajima u vezi sa stresom na radu i poremećajima mišićno skeletnog sistema, pre svega zbog njihovog dominantnog uticaja (kako po intenzitetu, tako i učestalosti) na radnu sposobnost populacije (11-14).

Muskuloskeletni regionalni bol

Bol u ramenu prijavljuje oko 35-40% odraslih osoba, više žene i starije osobe. Bolovi su često perzistirajući, sa lošim odgovorom na terapiju. *Bolovi u podlakticama i šakama* se javljaju kod oko 9% ispitanika. Iako je etiologija multifaktorijalna, postoji značajna veza sa stepenom fizičkog opterećenja, uvrtanjem i pregibanjem trupa, radom sa rukama iznad visine ramena, prinudnim položajem vrata i sa produženim radom u sedećem položaju. U manjem stepenu potvrđena je veza sa upotrebom ručnih vibrirajućih alata, i radom na računaru. Harkness i saradnici su 2003. godine objavili rezultate prospektivne studije u kojoj je preko 800 novozaposlenih radnika bez prethodnih bolova iz 12 zanimanja praćeno tokom dve godine. U toku godinu dana 15% radnika je prijavilo bolove u ramenu, gde su najčešći faktori rizika iz radne sredine bili podizanje tereta sa jednom ili dve ruke, nošenje tereta na ramenu, podizanje u ili iznad visine ramena, rad sa rukama iznad nivoa ramena, guranje tereta. U studiji sprovedenoj u Norveškoj 2006. godine na skoro 5000 radnika

prevalenca bola u vratu je bila oko 30% (u teškoj formi oko 3%), a incidenca u toku 2 godine praćenja oko 22%. U istoj ali i drugim studijama je potvrđena veza bola u vratu i ramenu sa povećanim mentalnim opterećenjem, manjim zadovoljstvom poslom, repetitivnim i monotonim poslovima, pri čemu su ovi psihosocijalni faktori pokazali čak veći značaj u odnosu na fizičko naprezanje. Slični rezultati su uočeni u istraživanjima bola u podlaktici i šaci, gde je pored repetitivnih pokreta jedan od glavnih prediktora pojave bola bilo nezadovoljstvo podrškom kolega i nadređenih. Najčešća zanimanja povezana sa bolom u vratu su profesionalni vojnici, sportisti, naučnici, zdravstveni radnici, službe tehničkog održavanja objekata.

Bol u donjem delu leđa je najčešći regionalni muskuloskeletni bolni poremećaj. Procenjuje se da će 58-84% ljudi u nekom trenutku životu prijaviti bolove u donjem delu leđa, a prevalenca na godišnjem nivou se kreće od 18-50%, sa dominacijom kod osoba ženskog pola i porastom sa godinama života do 60. godine, kada učestalost prijavljivanja polako opada. Incidenca bola u leđima se procenjuje na 18-30% u zavisnosti od istraživanja, a zanimljivo je da se u sličnom procentu ova vrsta bola prijavljuje i u dečijem uzrastu, čak i u hroničnoj formi (sa retkom potrebom za zdravstvenom negom). Prema nekim rezultatima 10-39% pacijenata sa prvim bolom u lumbalnom delu nastavlja da ima bolove i nakon 3 meseca.

Podaci o doprinosu teškog fizičkog rada u pojavi ove vrste bolova su neujednačeni, posebno u slučaju istraživanja u opštoj populaciji. Dok Harness i saradnici naglašavaju da dizanje i guranje teških tereta, klečanje i čučanje i rad sa rukama iznad nivoa ramena predstavljaju prediktore pojave prvog bola u lumbalnom delu, druge studije ne nalaze vezu sa naporom, ili je ta veza prisutna kod osoba samo muškog ili samo ženskog pola. Sa druge strane, istraživanja sprovedena u radnoj sredini jasno potvrđuju uticaj dizanja i prenošenje tereta, posebno u profesijama kao što su fizički radnici, vatrogasci i medicinske sestre-tehničari. Stajanje duže od dva sata tokom smene, rad u pognutom položaju, izloženost opštim vibracijama su takođe prepoznati faktori rizika, za razliku od dugotrajnog sedenja tokom posla koje u velikom broji studija nije povezano sa pojavom bola u leđima.

Psihološki faktori, poput stresa, anksioznosti, depresije i katastrofizacije su izuzetno značajni prediktori pojave prvog bola u leđima. U radnoj sredini, nezadovoljstvo poslom je dupliralo rizik od inicijalnog lumbalnog bola, a kao bitni faktori se izdvajaju i loša podrška, veliki zahtevi i mala mogućnost kontrole radnih aktivnosti.

Bol u kuku je uglavnom povezan sa postojanjem osteoartritisa zgloba kuka. Prevalenca bola u kuku u opštoj populaciji je od 9-14% u zavisnosti od definicije korišćene u istraživanjima. Osnovni faktori rizika su razvojna oboljenja kuka u mlađem dobu, primarna inflamatorna oboljenja kuka, sistemske bolesti veziva, gojaznost i prethodna povreda kuka. Slična je situacija sa *bolom u kolenu*, gde trauma, degenerativni procesi i reumatoidni artritis čine osnovne razloge nastanka bola. Prevalenca ovog bola u populaciji se kreće u rasponu od 10% (u 20.-tim godinama) do 37% (radno aktivna populacija) i 25% kod starijih od 55. godina. U radnom procesu, fizički naporan rad, dugo klečanje, rad u stojećem pognutom položaju su faktori koji povećavaju verovatnoću pojave i perzistiranja bola u kolenu.

Potrebno je naglasiti da prisustvo i intenzitet osteomuskularnih bolova nisu uvek u korelaciji sa postojanjem objektivnih oštećenja tkiva. Istraživanja su pokazala da je oko 20% pacijenata sa hernijacijom diskusa u cervikalnom ili lumbalnom regionu ili oštećenim meniskusom kolena asimptomatsko, dok u populaciji preko 60 godina skoro 50% ispitanika ima potvrđena oštećenja kičmenog stuba bez prisutnih bolova (15).

Stres na radu se definiše kao štetni fizički ili emocionalni odgovor koji nastaje kada zahtevi radnog mesta nisu u skladu sa mogućnostima, sredstvima ili potrebama radnika. Dva osnovna tipa patološkog stresa na radu su sindrom izgaranja na radu (Job Burnout Syndrome) i tehnostres (Technostress). Po shvatanju Maslahove (16), sindrom izgaranja se manifestuje kao emocionalna iscrpljenost, depersonalizacija i nizak nivo lične ostvarenosti, koji se primarno javlja kod ljudi koji često komuniciraju sa drugim ljudima u toku svog radnog vremena (zdravstveni radnici, službenici, komercijalisti, uslužne delatnosti). Tehnostres nastaje kao posledica disbalansa pritiska izrazitog razvoja nauke i tehnologije, sa jedne, i nemogućnosti radnika da se usavrše i prilagode toj tehnologiji kako bi obavili posao korektno i u zadatom vremenskom periodu, sa druge strane. (17). Povećana izloženost profesionalnom stresu je karakteristična za određena zanimanja, kao što su: medicinske sestre/tehničari (18), policajci (19), vatrogasci (20), terenska medicinska hitna služba (21), kontrolori avio saobraćaja (22), socijalni radnici (23), operateri telefonskih centrala (24), stomatolozi (25). Osnovna karakteristika stresne reakcije je pojava zamora. Sindrom hroničnog zamora (*Chronic Fatigue Syndrome, CFS*) se karakteriše teškim, onesposobljavajućim umorom, bolovima u kostima i mišićima, poremećajima spavanja, koncentracije i glavoboljama (26). Procenjuje se da je u Evropi 11-

30% radnika izloženo hroničnom zamoru vezanom za rad (27).

U velikom broju istraživanja je dokazano da stres na radu redukuje mentalne sposobnosti za rad, dok fizički bolovi samostalno ili uz sadejstvo psihičkih tegoba vode padu fizičkih i umnih radnih sposobnosti, i čestim odsustvovanjima sa posla (28-30).

Bol i uticaj na radnu sposobnost

Tradicionalna dijagnostika zdravlja je predstavljala negativnu dijagnostiku bolesti, tj. zdravlje se izjednačavalo sa odsustvom bolesti. Međutim, savremeni pristup dijagnostici je pozitivan i podrazumeva otkrivanje, utvrđivanje i procenjivanje zdravih potencijala, mogućnosti i potreba individue u cilju da osoba sačuva dobro subjektivno osećanje i ravnotežu sa socijalnim okruženjem. Radna sposobnost je jedan od izraza takvog poimanja zdravlja čoveka. Ona nije određena samo i jedino zdravstvenim stanjem pojedinca, već i brojnim socijalnim i psihološkim činiocima. Samim tim, u procesu ocene radne sposobnosti je neophodan multidisciplinarni pristup, koji uključuje ne samo lekare različitih specijalnosti, već i psihologa, socijalnih radnika, lica za bezbednost i zdravlje na radu, ergonoma, organizatora rada (31).

Osnovna uloga ocene radne sposobnosti bi trebalo da bude prevencija nastanka i progresije oštećenja zdravlja na radnom mestu. Ova vrsta procene je sastavni deo profesionalne orijentacije i selekcije, prethodnih i periodičnih pregleda radnoaktivne populacije.

Kada govorimo o prisustvu bolnih poremećaja, upravo ocena radne sposobnosti daje odgovor na pitanje funkcionalnih kapaciteta pojedinca u odnosu na zahteve radnog mesta, prisutne opasnosti i štetnosti. Ideja nije procena bola i pasivizacija pacijenta, nego pronalaženje okvira aktivnosti i uslova rada koji ne povećavaju tegobe a mogu pomoći u radnoj rehabilitaciji i održanju životnih i društvenih aktivnosti pojedinca.

U praksi se, na žalost, ovaj posao najčešće svodi na analizu prisustva/odsustva i karakteristika bolesti pacijenta od strane nadležnog izabranog lekara u cilju procene potrebe za bolovanjem. Privremena sprečenost za rad uzrokovana bolešću ili povredom je najčešći uzrok radnog apsentizma, koji ima veliki uticaj na radni proces, produktivnost i organizaciju rada. Procenjena godišnja prevalenca bolovanja usled bola u leđima se kreće u rasponu od 9% (ukupnog broja zaposlenih, Novi Zeland) do 32% svih zdravstvenih radnika u Irskoj. Produženo bolovanje ukazuje na veću mogućnost invaliditeta, i trajne radne nesposobnosti. Dok je kod akutnog bola u leđima, stopa povratka na posao oko 80-90%, osobe sa hroničnim bolnim sindromom leđa se tek u 20-60% slučajeva uspešno vraćaju na posao nakon 2 godine (12,13,32).

Neadekvatan i nepotpun pristup oceni radne sposobnosti može voditi precenjivanju tegoba pacijenta (posledice su dugačka bolovanja bez prave terapije) ili još gore, potcenjivanju i pripisivanju tegoba rentnoj motivaciji pacijenta. Tada nastaje prezentizam (prividna prisutnost), poseban varijetet apsentizma koji se definiše kao dolazak radnika na posao i pored objektivnih razloga za odsustvo (zdravstveni poremećaj) praćen padom radne efikasnosti usled nemogućnosti obavljanja radnih zadataka (33). Prezentizam dovodi do pogoršanja osnovne bolesti i dužeg odsustvovanja sa posla, ili se radi o kratkotrajnom prevremeno prekinutom bolovanju na koji se nadovezuje nekvalitetan i neefikasan rad. Prezentizam je ranije bio zasnovan na izuzetno jakoj motivaciji zaposlenih i željom da se održi visok nivo produktivnosti preduzeća, a u savremenom svetu rada je prezentizam uglavnom uzrokovan strahom od gubitka posla ili umanjenja zarade, neefikasnim sistemom zdravstvene zaštite, ali i ličnim i društvenim kulturološkim stavovima.

Površni pristup oceni radne sposobnosti često uključuje i ignorisanje samoprocene radne sposobnosti pacijenta, kao i šireg koncepta utvrđivanja zdravih potencijala individue. Odličan primer jeste upravo prisustvo hroničnih bolnih poremećaja. Reakcija na bol je krajnje individualno obeležje, koje zavisi od praga osetljivosti na bolnu draž, ali i od afektivnog odnosa prema bolu i socijalne komponente, tj. od društvenog poimanja bola i rada.

Istraživanja su ukazala da je prisustvo simptoma depresije povezano sa jačim doživljajem bola, većim stepenom invalidnosti, lošijom prognozom i većom šansom za progresiju akutnog u hronični bolni poremećaj. Samim tim, redukcija psihosocijalnih faktora bola, pravilna očekivanja i adaptacija radnih aktivnosti imaju veći uticaj na radnu sposobnost od dugotrajnog odsustva radi lečenja bolnih poremećaja. Ne treba zaboraviti da je radna sposobnost i aktivnost deo ličnog ali i društvenog identiteta osobe, od koga zavisi kvalitet ukupnog života.

Literatura

1. Paranosić M. Predmet proučavanja fiziologije rada. U. Vidaković A, gl. urednik. Medicina rada 1. KCS-Institut za medicinu rada i radiološku zaštitu "Dr Dragomir Karajović". Udruženje za medicinu rada Jugoslavije. 1996. 10-11.
2. Paranosić M, Borjanović S. Fizički faktori radnog opterećenja. U. Vidaković A, gl. urednik. Medicina rada 1. KCS-Institut za medicinu rada i radiološku zaštitu "Dr Dragomir Karajović". Udruženje za medicinu rada Jugoslavije. 1996. 13-14.

3. Paranosić M, Borjanović S. Napor. Bioneregetika pri radu. U. Vidaković A, gl. urednik. Medicina rada 1. KCS-Institut za medicinu rada i radiološku zaštitu "Dr Dragomir Karajović". Udruženje za medicinu rada Jugoslavije. 1996. 26-34.
4. Coffa D, Mehling W. Management of Chronic Pain. In : LaDou J, Harrison RJ, eds. Current occupational and environmental medicine, 5th edition. USA: Mc Grow Hill, 2014.
5. Melzack R, Katz J. Chapter 21.Pain Measurement in Adult Patients. In: McMahon SB, Koltzenburg M, Tracey I, Turks DC, editors. Wall and Melzack's textbook of pain. 6th ed., Philadelphia: Elsevier Saunders; 15 2013: 301-314.
6. Engkvist IL, Wigaeus HE, Hagberg M, Menckel W, Ekenwall L. Risk indicators for reported ever-exertion injuries among female nursing personnel. Epidemiology. 2001; 11: 519-22.
7. Tuohy-Main K. Why manual handling should be eliminated. Geriaction. 1997; 15:10–14.
8. Marras W. A comprehensive analysis of low back disorder risk and spinal loading during the transferring and repositioning of patients. Ergonomics.1999; 42(7):904–926.
9. Charney W. Lift Teams: A Proven Method to Reduce Back Injury in Health Care Workers. In: William Charney, editor (2010). Handbook of modern hospital safety. CRC Press Taylor & Francis Group. Ch 3, p 2-13.
10. Vidaković A, gl. urednik. Medicina rada 2. KCS-Institut za medicinu rada i radiološku zaštitu "Dr Dragomir Karajović". Udruženje za medicinu rada Jugoslavije. 1996.
11. Sowah D, Boyko R, Antle D, Miller L, Zakhary M, Straube S. Occupational interventions for the prevention of back pain: Overview of systematic reviews. Journal of Safety Research. 2018; 66: 39-59.
12. Vargas-Prada S, Coggon D. Psychological and psychosocial determinants of musculoskeletal pain and associated disability. Best practice & research Clinical rheumatology.2015; 29(3): 374-390.
13. Cochrane A, Higgins NM, Rothwell C, Ashton J, Breen R, Corcoran O, et al. Work Outcomes in Patients Who Stay at Work Despite Musculoskeletal Pain. Journal of occupational rehabilitation.2017: 1-9.
14. Lee H, Hübscher M, Moseley GL, Kamper SJ, Traeger AC, Mansell G, McAuley JH. How does pain lead to disability? A systematic review and meta-analysis of mediation studies in people with back and neck pain. Pain. 2015; 156(6): 988-997.
15. Macfarlane GJ, McBeth J, Jones GT. Chapter 15.Epidemiology of Pain. In: McMahon SB, Koltzenburg M, Tracey I, Turks DC, editors. Wall and Melzack's textbook of pain. 6th ed., Philadelphia: Elsevier Saunders; 15 2013: 232-247
16. Maslach C. Burnout in health professionals. Hillsdale: Erlbaum; 1982
17. Vešović D. Stres. U: Vidaković A, urednik. Osnovi medicine rada. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu: Centar za izdavačku, bibliotečku, informacionu i fotofilmsku delatnost (CIBIF) 1997: 22-25
18. McVicar A. Workplace stress in nursing: a literature review. Journal of Advanced Nursing, 2003; 44: 633-642.
19. Deschamps F, Paganon-Badinier I, Marchand AC, Merle C. Sources and assessment of occupational stress in the police. Journal of Occupational Health, 2003; 45: 358-364.
20. Hytten K, Hasle A. Fire fighters: a study of stress and coping. Acta Psychiatrica Scandinavia Supplement, 1989; 355: 50-55.
21. Bennett P, Williams Y, Page N, Hood K, Woollard M Levels of mental health problems among UK emergency ambulance workers. Emergency Medical Journal, 2004; 21: 235-236.
22. Luna TD, French J, Mitcha JL. A study of USAF air traffic controller shiftwork: sleep, fatigue, activity, and mood analyses. Aviation and Space Environmental Medicine, 1997; 68: 18-23.
23. Somer E, Buchbinder E, Peled-Avram M, Ben-Yizhack Y. The stress and coping of Israeli emergency room social workers following terrorist attacks. Qualitative Health Research, 2004; 14: 1077-1093.
24. De Reuter K, Wetzels M, Fineberg R. Role stress in call centres: Its effects on employee performance and satisfaction. Journal of Interactive Marketing, 2001; 15: 23-35.
25. Winwood P, Winefield AH. Comparing two measures of burnout among dentists in Australia. International Journal of Stress Management, 2003; 11: 294-301
26. NHS Plus evidence based guideline project/Department of Health. Occupational Aspects of the Management of Chronic Fatigue Syndrome: a national guideline. NHS Plus 2006
27. Akerstedt T, Fredlund P, Gillberg M, Jansson B. Work load and work hours in relation to disturbed sleep and fatigue in a large representative sample. Journal of Psychosomatic Research, 2002; 53: 585-588.
28. Haukka E, Ojajärvi A, Kaila-Kangas L, Leino-Arjas P. Protective determinants of sickness absence among employees with multisite pain—a 7-year follow-up. Pain.2017; 158(2): 220-229.
29. Lindegård A, Larsman P, Hadzibajramovic E, Ahlborg G. The influence of perceived stress and musculoskeletal pain on work performance and work ability in Swedish health care workers. International archives of occupational and environmental health. 2014; 87(4): 373-379.
30. Shiri R, Kaila-Kangas L, Ahola K, Kivekäs T, Viikari-Juntura E, Heliövaara M et al. The relation of co-occurring musculoskeletal pain and depressive symptoms with work ability. Journal of occupational and environmental medicine. 2013; 55(11): 1281-1285.
31. Kaličanin P. Paranosić V. Kriterijumi za ocenu radne sposobnosti u neurologiji i psihijatriji. RSIZ PIO radnika Beograd, RSIZ zdravstvene zaštite. NIRO "Zaštita rada". Beograd. 1987. 7-24.
32. Wynne-Jones G, Cowen J, Jordan JL, Uthman O, Main CJ, Glozier N, van der Windt D. Absence from work and return to work in people with back pain: a systematic review and meta-analysis. Occup Environ Med. 2014; 71(6): 448-456.
33. Lohaus D, Habermann W. Presenteeism: A review and research directions. Human Resource Management Review. 2018.https://doi.org/10.1016/j.hrmr.2018.02.010

78. POGLAVLJE

JAVNOZDRAVSTVENI ASPEKTI MEDICINE BOLA

Vesna Bjegović – Mikanović, Dejana Vuković

U poslednjih 20 godina oblast javnog zdravlja usmerava pažnju na problem bola, a sa svoje strane Medicina bola sve više prepoznaje javnozdravstvene aspekte delovanja: prevenciju bola, evaluaciju primenjenih intervencija za suzbijanje bola, unapređenje kvaliteta i efikasnosti zdravstvenih usluga orijentisanih na suzbijanje bola kao i organizovanje rehabilitacije osoba koje žive sa bolom.
Za sagledavanje javnozdravstvenih aspekata medicine bola korisno je pratiti javnozdravstvene oblasti delovanja. Deset javnozdravstvenih oblasti delovanja (EPHOS) reflektuju ključne javnozdravstvene usluge povezane sa prevencijom, promocijom zdravlja i ostalim merama, pružaju podršku zdravstvenom sistemu u pružanju usluga i fokusiraju se na jednakost u zdravlju, uključivanje zajednice i intersektorsku saradnju.
Prve dve javnozdravstvene oblasti delovanja odnose se na nadzor, praćenje, zdravstvenu procenu i pripremu planova zasnovanih na dokazima iz istraživanja i one pokrivaju instrumente i sredstva za praćenje zdravlja populacije kao i osnovne standarde izveštavanja.

Ključne oblasti koje se odnose na pružanje usluga bave se promocijom zdravlja, prevencijom bolesti i ostalim merama (kao što su pozitivno zdravstveno zakonodavstvo, kodeksi profesionalnih udruženja). Prevencija bola, uključujući ranu detekciju odnosi se na sve zarazne i nezarazne bolesti kao i simptome, znake i nedovoljno definisana stanja koja uključuju bol. Specifične akcije predstavljaju pružanje individualne zdravstvene zaštite ili populaciono zasnovane prevencije sa ciljem smanjivanja faktora rizika koji dovode do bola. U svim oblicima prevencije važno je učestvovanje korisnika zdravstvene zaštite – pacijenta, kao i učestvovanje zajednice (udruženja pacijenata). Javnozdravstveni aspekti ovde uključuju i neophodne tehnološke resurse za rano otkrivanje i rešavanje problema bola, posebno u hroničnim slučajevima. U svetlu pružanja što boljih usluga prevencije potrebno je unapređenje intervencija koje uključuju zajednicu, primarnu zdravstvenu zaštitu i ustanove koje pružaju specijalizovane usluge za prevenciju bola. Aktivnosti promocije zdravlja pozitivno utiču na zdravstveno ponašanje i razvijaju okolinu koja podržava zdravlje što prevenira bolest, odnosno bol. Ostale mere uključujući bezbednost životne i radne sredine, ispravnost hrane i druge odnose se na tehnički kapacitet da se izvedu aktivnosti procene rizika, identifikacije situacija, bolesti i stanja koje dovode do bola, menadžmenta i komunikacije. Cilj je da se prepoznaju problemi i izazovi medicine bola i odgovarajuća rešenja ugrade u nacionalne propise i planove aktivnosti profesionalnih udruženja..

Omogućujuće oblasti delovanja javnog zdravlja predstavljaju kamene temeljce za odgovorno upravljanje javnozdravstvenim sistemom, generisanje ljudskih, finansijskih i materijalnih resursa, kao i intersektorske komunikacije i istraživanja zdravstvenih problema.

Javnozdravstveni aspekti medicine bola posebno se bave nejednakostima, niskim ekonomskim statusom i nepravičnim razlikama u zdravlju i pristupu zdravstvenim sulugama. Uočena je i dobro opisana marginalizacija i stigmatizacija osoba sa bolom u zavisnosti od rase, etničke grupe i socijalnoekonomskog statusa kojem pripadaju, a to se proširuje na nejednakost u pristupu proceni bola i terapiji. Prihvatanjem populacionog pristupa, javnozdravstvena priroda prevencije i kontrole bola suočava medicinu bola sa velikim izazovom koji se odnosi na primenu solidnih standarda i dokaza koji već postoje u pojedinim disciplinama (prevencija dijabetesa, hipertenzije, maligne bolesti).

U poslednjih 20 godina oblast javnog zdravlja usmerava pažnju na problem bola (1). Brojni su razlozi zbog kojih problem bola mora biti sagledan iz perspektive javnog zdravlja kao organizovane aktivnosti društva na unapređenju, zaštiti i poboljšanju zdravlja i, kada je neophodno, ponovnom uspostavljanju zdravlja pojedinaca, specifičnih grupa i cele populacije (2). Takođe, specijalizovana disciplina Medicina bola je oblast koja sve više prepoznaje javnozdravstvene aspekte delovanja kao što su prevencija bola, evaluacija primenjenih intervencija za suztbijanje bola, unapređenja kvaliteta i efikasnosti zdravstvenih usluga orijentisanih na suzbijanje bola kao i organizovanje rehabilitacije osoba koje žive sa bolom. Ovakav pristup naglašavaju i međunarodni dokumenti: globalna zdravstvena politika "Agenda održivog razvoja – ne ostaviti nikog iza", Evropska

zdravstvena politika "Zdravlje 2020", Zdravstveni program Evropske Komisije. i Javnozdravstvene oblasti delovanja – operacije (EPHOS) (3).

Deset javnozdravstvenih oblasti delovanja (EPHOS) usvojile su sve zemlje Evrope na Regionalnom komitetu 2012. godine na Malti, tako da reflektuju ključne javnozdravstvene usluge povezane sa prevencijom, promocijom zdravlja i ostalim merama, pružaju podršku zdravstvenom sistemu u pružanju usluga i fokusiraju se na jednakost u zdravlju, uključivanje zajednice i intersektorsku saradnju (4).

Ključne oblasti delovanja u javnom zdravlju Evrope *"EPHOs"*:

1. Nadzor nad zdravljem i blagostanjem populacije
2. Praćenje i odgovor na zdravstvene katastrofe i hitne situacije
3. Zaštita zdravlja – druge mere, uključujući bezbednost okoline, radnog okruženja, hrane i drugo
4. Promocija zdravlja, uključujući akcije u vezi sa determinantama zdravlja i jednakosti u zdravlju
5. Prevencija bolesti, uključujući rano otkrivanje
6. Obezbeđivanje dobre uprave za zdravlje i blagostanje
7. Obezbeđivanje dovoljnog broja kompetentnih javnozdravstvenih kadrova
8. Obezbeđivanje održive organizacione strukture i finansiranja
9. Zastupanje, komunikacije i društvena mobilizacija za zdravlje
10. Unapređenje javnozdravstvenih istraživanja za politiku i praksu zasnovanu na informacijama.

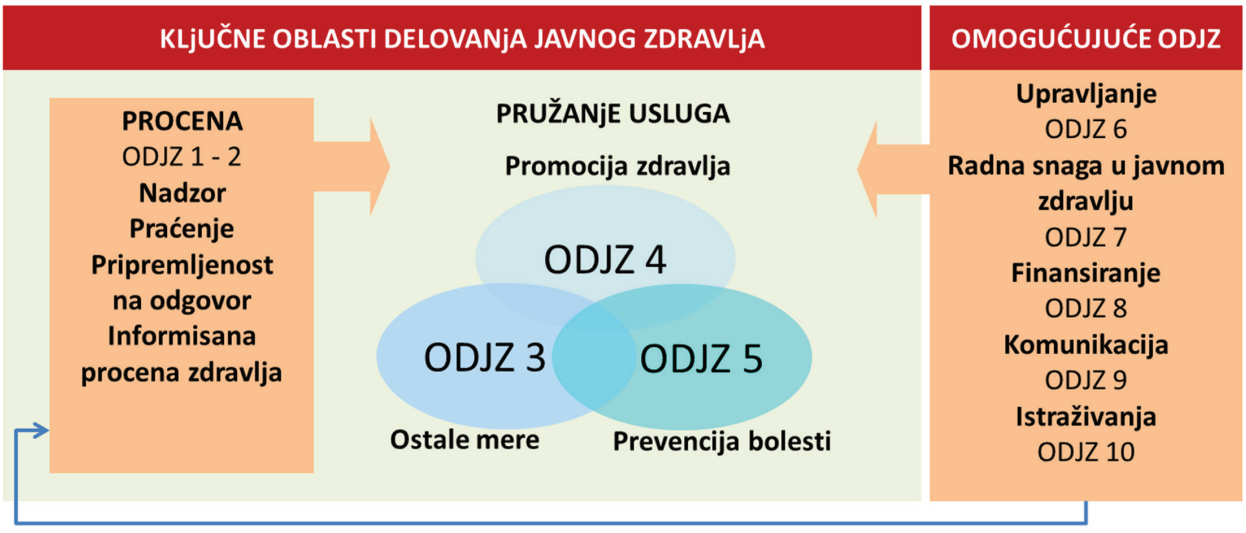
Svi ovi elementi predstavljaju kompleksan i multidimenzionalni pristup koji se primenjuje u različitim oblastima medicine i javnog zdravlja. Praktičan pristup u operacionalizaciji deset javnozdravstvneih oblasti delovanja (EPHOS) prikazan je u šemi 78.1.

Ključne oblasti koje se odnose na pružanje usluga bave se promocijom zdravlja, prevencijom bolesti i ostalim merama (kao što su pozitivno zdravstveno zakonodavstvo, kodeksi profesionalnih udruženja). Prve dve javnozdravstvene oblasti delovanja odnose se na nadzor, praćenje, zdravstvenu procenu i pripremu planova zasnovanih na dokazima iz istraživanja. Omogućujuće oblasti predstavljaju kamene temeljce za odgovorno upravljanje javnozdravstvenim sistemom, generisanje ljudskih, finansijskih i materijalnih resursa, kao i intersektorske komunikacije i istraživanja zdravstvenih problema.

Za sagledavanje javnozdravstvenih aspekata medicine bola korisno je pratiti javnozdravstvene oblasti delovanja.

Značaj nadzora u populaciji, praćenja i odgovora na zdravstvene potrebe (ODJZ 1-2) za medicinu bola

Prve dve grupe ODJZ pokrivaju instrumente i sredstva za praćenje zdravlja populacije kao i osnovne standarde izveštavanja. Procena zdravstvenog stanja i opterećenja bolestima kako cele populacije tako i posebnih populacionih grupa u različitim okruženjima su izuzetno važni javnozdravstveni postupci. Procena zdravstvenih potreba proširuje se i na faktore koji određuju zdravstveno stanje i na zdravstveno ponašanje uključujući delovanje društvene, radne i fizičke okoline. Dodatno procena, koja s eodnosi na ranjive i isključene društvene grupe uključuje procenu jednakosti u zdravlju i identifikovanje jaza između potrebe za zdravstvenim uslugama i dostupnosti ovih



Šema 78.1. Grupisanje Ključnih oblasti delovanja javnog zdravlja (ODJZ) u cilju pružanja javnozdravstvenih usluga

Izvor WHO. Strengthening public health services and capacity an action plan for Europe. 2012. www.euro.who.int

usluga (5, 6, 7). Rezultati ove procene vode ključne javnozdravstvene aktivnosti (ODJZ 3-5), kao i razvoj nacionalnih zdravstvenih strategija, programa i planova. Praćenje zdravstvenih usluga, na nacionalnom i lokalnom nivou, treba da obezbedi dugoročnu podršku za unapređenje zdravstvenog stanja stanovništva, identifikovanje prioritetnih zdravstvenih problema, unapređenje zdravstvenih usluga, praćenje promena tokom vremena, uočavanje razlika između različitih teritorija ili populacionih grupa i preispitivanje javnozdravstvene politike, strategije, programa, plana i tehnologije. Osnova za izbor minimalnog skupa indikatora za praćenje predstavljena je u odgovarajućim međunarodnim i nacionalnim strategijama i programima (8). Danas je posebno značajna primena zdravstvenih indikatora Evropske komisije i indikatora za praćenje uspeha u dostizanju Ciljeva održivog razvoja (3). Razlog za ovakav pristup je izbor indikatora koji će omogućiti, pored međusobnog poređenja zdravstvenih problema i usuga između teritorija i populacionih grupa unutar jedne zemlje i upoređivanje sa situacijom u širem evropskom kontekstu. Takođe treba voditi računa da se putem izabranih indikatora mogu da prate izvodljive intervencije za unapređenje zdravstvenih usluga i usluga promocije zdravlja. Osnovni kriterijumi za izbor odgovarajućih indikatora za praćenje izazova medicine bola (dimenzije problema, dostupnost, pristupačnosti i pravičnosti) su sledeći (9):

- Postojanje sistema za prikupljanje podataka kroz postojeće institucije;
- Dostupnost podataka o prisustvu bola u populaciji kao i o specifičnim uslugama koje se pružaju osobama koje sus uočene sa bolom;
- Pouzdansot izvora podataka o domenima medicine bola, imajući u vidu da je rutinska statistika često nedovoljna, što nameće potrebu dodatnih istraživanja;
- Značaj relevantnih indikatora sa stanovišta postojećih planova za unapređenje zdravlja stanovništva i ostalih zdravstvenih usluga;
- Mogućnost da se indikatori primene za procenu uticaja na unapređenje zdravlja i smanjivanje problema kroz pružanje usluga medicine bola na datom nivou razvoju zdravstvenog sistema.

Izvori podataka za izračunavanje zdravstvenih indikatora u oblasti medicine bola uobičajeno su: registri vitalnih događaja u populaciji (matične knjige), popisi stanovništva i stanova, rutinska zdravstvena statistika (medicinska dokumentacija i evidencija domova zdravlja, bolnica, zavoda i instituta za javno zdravlje), epidemiološki nadzora, istraživanja prisustva, učestalosti i karakteristika bola u populaciji putem specifičnih zdravstvenih istraživanja (specific health survey), registri bolesti i drugi izvori podataka (društvena statistika). Za obezbeđivanje uspešnog izvođenja javnozdravstvenih usluga praćenja pojava značajnih za medicinu bola neophodno je unapređenje postojećih sistema koji pružaju izveštaje o proceni u sledećim institucijama: Republički zavod za statistiku, Institut za javno zdravlje -Srbije Batut, Republički fond za zdravstveno osiguranje, okružni zavodi za javno zdravlje, domovi zdravlja, opšte i specijalne bolnice i klinički i kliničko-bolnički centri (8). Izuzetak su indikatori koji se prevashodno odnose na prisustvo, učestalost i karakteristike bola u populaciji i na njegove determinante za koje je potrebno organizovati specifično istraživanje. Dodatno, imajući u vidu da značajna broj građana koristi usluge privatnog sektora, potrebna je integracija sistema za izveštavanje iz privatnog i iz državnog sektora. Ipak za potrebe unapređenja medicine bola svi indikatori mogu se podeliti u četiri osnovne grupe (10):

Indikatori dostupnosti zdravstvenih usluga medicine bola, indikatori kvaliteta usluga medicine bola, indikatori efikasnosti medicine bola, indikatori prisustva, učestalosti i karakteristika bola u populaciji i njihovih determinanti. Dostupnost zdravstvene zaštite procenjuje se iz odnosa broja stanovnika administrativnih jedinica i zdravstvenih radnika po profilima ili zdravstvenih ustanova kojima ti stanovnici gravitiraju. Kvalitet zdravstvene zaštite se rpocenjuje na osnovu ishoda rada zdravstvene službe u suzbijanju bola kao i na osnovu zadovoljstva korisnika radom zdravstvene službe (11). Efikasnost se uobičajeno određuje odnosom ulaganja ili troškova i rezultata (ili efekata) potrebne kompleksnije analize budući da je teško odrediti sam ishod pružanja zdravstvenih usluga u prevenciji bola. Iz navedenog je jasno da je praćenje u području medicine bola veoma kompleksan zadatak.

Svi podaci dobijeni procenom trebalo bi da se klasifikuju prema socijalno ekonomskom stanju i ostalim ključnim varijablama.

Pružanje usluga medicine bola – prevencija, promocija zdravlja i ostale mere

Prevencija bolesti (bola) uključujući ranu detekciju (bola) odnosi se na sve zarazne i nezarazne bolesti kao i simptome, znake i nedovoljno definisana stanja koja uključuju bol. Specifične akcije predstavljaju pružanje individualne zdravstvene zaštite ili populaciono zasnovane prevencije sa ciljem smanjivanja faktora rizika koji dovode do bola. Primarna prevencija odnosi se na akcije koje imaju za cilj da se izbegne manifestacija bola, dok se sekundarna prevencija bavi ranom

detekcijom bola njegovim smanjivanjem i eleiminisanjem. Takođe, merama sekundarne prevencije sprečava se prelazak akutnog bola u hronični bol. Tercijarna prevencija ima za cilj da smanji posledice bola kod pojedinca i populacije, njegovo ponovno pojavljivanje, kao i da obezbedi optimalno funkcionisanje pojedinca u slučaju hroničnog bola (različite forme rehabilitacije, fizikalna terapija, profesionalna rehabilitacija, palijativno zbrinjavanje). Konačno kvaternarna prevencija odnosi se na grupu aktivnosti u okviru zdravstvene zaštite koja ima za cilj da smanji posledice nepotrebne ili preobimne intervencije u zdravstvenoj zaštiti (terapijske, radiološke, operativne) (12). Primarna zdravstvena zaštita potencijalno može da igra mnogo važniju ulogu u prevenciji bola kroz sve nivoe prevencije (primarnu, sekundarnu, tercijarnu i kvarternarnu). Posmatrajući primarnu prevenciju osnovne aktivnosti uključuju unapređenje socijalnih i ekonomskih determinanti zdravlja i smanjivanje zdravstvenih nejdnakosti 5)(. U kontekstu medicine bola ove aktivnosti predstavljaju pružanje informacija o zdravstvenom ponašanju i zdravstvnim rizicima bola. Sekundarna prevencija uključuje aktivnosti zasnovane na dokazima za ranu detekciju bolesti i stanja koja dovode do bola uključujući i metode skrininga.

U svim oblicima prevencije važno je učestvovanje korisnika zdravstvene zaštite – pacijenta koji donose odluke na osnovu informisanja, kao i učestvovanje zajednice (udruženja pacijenata) (12).

Javnozdravstveni aspekti ovde uključuju i neophodne tehnološke resurse za rano otkrivanje i rešavanje problema bola, posebno u hroničnim slučajevima.

U svetlu pružanja što boljih usluga prevencije potrebno je unapređenje intervencija koje uključuju zajednicu, primarnu zdravstvenu zaštitu i ustanove koje pružaju specijalizovane usluge za prevenciju bola. Za uspešni odgovor sistema na probleme sa kojima se suočava medicina bola polazna osnova je dostupnost protokola (vodiča dobre kliničke prakse) zasnovanih na dokazima (11).

Promocija zdravlja, uključujući akcije koje se bave socijalnim determinantama i zdravstvenom nejednakošću u medicini bola predstavljaju važan javnozdravstveni aspekt. Osnovni razlog je što na pojavu, učestalost i karakteristike bola mogu da utiču socijalne, ekonomske i sredinske determinante koje se međusobno povezuju sa genetikom i ponašanjem tokom celog života (12). Promocija zdravlja uključuje široko razmatranje determinanti i počiva na definicijama zdravlja i blagostanja. Povelja iz Otave postavlja pet prioritetnih oblasti u promociji zdravlja (4):

- stvaranje javne politike koja podržava zdravlje (obraća pažnju na značaj bola za pojedinca i zajednicu);
- stvaranje okoline koja pruža podršku (posebno tolerancija prema osobama koje su prinuđene da žive sa bolom, dostupnost socijalne i psihološke podrške, dostupnost usluga i lekova);
- osnaživanje akcije u zajednice (unapređenje znanja zajednice u vezi sa medicinom bola, prepoznavanje problema bola u zajednici, implementaicja aktivnosit i njihova evaluacija);
- razvoj ličnih veština u medicini bola usmeren je na individualne pacijente i njihovu edukaciju u vezi sa upravljanjem sopstvenom bolešću (obezbeđuje smanjivanje zloupotrebe i pogrešne upotrebe lekova i drugih terapija);
- reorijentacija zdravstvenih usluga tako da preoznaju i deluju preventivno u medicini bola.

Konceptualne granice između promocije zdravlja i prevencije bolesti su stoga ponekad nejasne. U suštini, aktivnosti promocije zdravlja pozitivno utiču na zdravstveno ponašanje i razvijaju okolinu koja podržava zdravlje što prevenira bolest, odnosno bol.

Primera radi, dobro je poznato da fizička aktivnost i optimalna ishrana mogu prevenirati muskulo-skeletni bol.

Promocija zdravlja obavezno uključuje i razvoj zajednice kroz kvalitetne društvene mreže i osnaživanje učestvovanja građana u donošenju odluka o intervencijama za prevenciju bola. Promocija zdravlja smanjuje zdravstvene nejednakosti kroz odgovarajuće intervencije koje su kulturalno senzitivne i obavezno vode računa o uključivanju marginalizovanih grupa koje imaju najveće potrebe. Savremene javnozdravstvene politike preporučuju vodiče za promociju zdravlja u različitim okruženjima za prevenciju bola ("zdravi stilovi života na radnom mestu") (13).

Ostale mere uključujući bezbednost životne i radne sredine, ispravnost hrane i druge odnose se na tehnički kapacitet da se izvedu aktivnosti procene rizika, identifikacije situacija, bolesti i stanja koje dovode do bola, menadžmenta i komunikacije (14). Takođe, ostale mere uključujun institutcionalne kapacitete za razvoj zakonodavstva i propisa koji štite zdravlje, osnažuju nadzor, praćenje i pridržavanje prihvaćenim normama i standardima, kao i kapacitet da se generišu novi zakoni i propisi (15). Cilj je da se prepoznaju problemi i izazovi medicine bola i odgovarajuća rešenja ugrade u nacionalne propise i planove aktivnosti profesionalnih udruženja. Tako, na primer, propisi koji podržavaju bezbednu radnu sredinu imaju veliki značaj za prevenciju profesionalnih obolenja i stanja povezanih sa bolom. Ostale mere odnose se i na promociju procene uticaja zdravstvenih politika u prevenciji bola.

Oblasti delovanja javnog zdravlja koje omogućavaju razvoj medicine bola

- Obezbeđivanje dobre uprave za zdravlje i blagostanje

  Javnozdravstvena oblaast delovsnja koja se odnosi na upravljanje u vezi sa medicinom bola bavi se multidisciplinarnim pitanjima poputliderstva, menadžmenta, odgovornosti, planiranja, implementacije, praćenja i evaluacije osnovnih resursa za dostizanje uspeha u zdravstvenim ustanovama i vertikalnim programima koji se bave problemima bola. Podfunkcije, sa aspekta liderstva su: posvećenost nacionalnik politikama prevencije i terapije bola i kapacitetima ministarstva zdravlja da vode javnozdravstvene napore unutar i izvan zdravstvenog sistema. Jedan od fokusa je i efikasnost ciklusa zdravstvene politike, koja pokriva učestvovanje važnih partnera, situacionu analizu, planiranje, implementaciju, praćenje i evaluaciju procesa formulisanja zdravstvene politike u vezi sa prevencijom i terapijom bola. Funkcija upravljanja odnosi se i na regulative i kontrolu (8). Ovo podrazumeva kapacitet da se razvija javnozdravstveno zakonodavstvo, izvode procene uticaja zdravstvenih programa na smanjivanje problema bola i procenu zdravstvenih tehnologija. Ove funkcije su uvek u saglasnosti sa preporukama EU u vezi sa sistemom zdravstvene zaštite (15).
- Obezbeđivanje dovoljnog broja kompetentnih javnozdravstvenih kadrova

  Javnozdravstvena oblast delovanja koja se bavi kadrovima odnosi se na planiranje, kadrovsku politiku, vođenje, obrazovanje i superviziju kadrova uključenih u aktivnosti medicine bola (16). Ova funkcija je povezana sa prethodnom i ukazuje na stepen u kojem jedna zemlja razume process stvaranja svojih nacionalnih zdravstvenih kadrova i koliko dobro predviđa buduće potrebe, impelmentira planove ljudskih resursa za dzravlje, prati i evaluira prijem novih kadrova i njihovo usavršavanje. Menadžment ljudskij resursima uključuje procedure za prijem i zadržavanje ljudskih resursa, njihov razvoj i fnansiranje. Posebno važna oblast su motivacije i komunikacije. Tri su važna polja za obrazovanje javnozdravstvenih kadrova u prevenciji bola (17):
- institucionalno osnaživanje, kontinuirano usavršavanje i inovacije.
- Stepen do kojeg obrazovni system uspeva da pripremi odgovarajuće kadrove u prevenciji bola,
- Odgovarajući nastavni programmi, na svim nivoima obrazovanja (dodiplomska, poslediplomska i kontinuirano obrazovanje) uz multidisciplinarne nastavne planove.

  Kao i u prethodnoj oblasti delovanja i ovde su značajni aspekti liderstva i partnerstva.
- Obezbeđivanje održive organizacione strukture i finansiranja

  Ova oblast delovanja bavi se oodgovarajućim organizacionim strukturama neophodnim za izvođenje svh drugih oblasti delovanja kao i sa mehanizmima koordinacije koji ih povezuju. Ovo uključuje i sistematizaciju radnih mesta i odgovarajuće finansijske structure za podršku implementaciju svih drugih oblasti delovanja (18). Različite organizacione structure i mehanizmi vazani za medicine bola neophodni su za efektivni zdravstveni sistem. Ovo uključuje kriterijume ministarstva zdravlja za evlauaciju organizacije, kvaliteta mehanizama za podršku različitim oblicima organizacije u medicine bola, laboratorijskom sistemu, nacionalnom institute za javno zdravlje, agencijama odgovornim za kvalitet zdravstvene zaštite i farmakoterapiju, koordinacione mehanizme za usluge koje se pružaju izvan zdravstvenog sektora (patronažne usluge, kućna nega i lečenje, usluge privatnog sektora, usluge nevladinog sektora). U vezi sa finandsiranjem zdravstvenih usluga posvećenih prevenciji i terapiji bola focus je na budžetskom finansiranju u svim oblastima koje pružaju javnozdravstvene usluge uključujući i one izvan državnog sektora. U process se uključuju timovi za procenu kriterijuma u donošenju odluka o rasporedli finansijskih sredstava.
- Zastupanje, komunikacije i društvena mobilizacija za zdravlje

  U vezi sa načinom na koji se komuniciraju javnozdravstvene poruke ističe se značaj integracije invoativnih komunikacionih tehnologija zasnovanih na dokazima. Kao i prethodne oblasti delovanja, ova oblast uključuje planiranje, implementaciju i evaluaciju programa zdravstvenog komuniciranja. Aktivnosti koje su bitne odnose se na jačanje komunikacija unutar ministarstva zdravlja, zsravstvenih ustanova i programa u zajednici o načinima organizacije planiranja, implementacije i evaluacije. Upotreba informacionih tehnologija u zdravstvenom sistemu koja se odnosi na prevenciju i medicine bola se sve više razvija, a takođe i dokazi za intervencije (11). Uvek se koriste solidni kriterijumi zasnovani na dokazima: elektronska zdravstvena dokumentacija korisnika usluga koji imaju problem sa bolom i integrisani informacioni system koji obezbeđuje izveštavanje.

- Unapređenje javnozdravstvenih istraživanja za politiku i praksu zasnovanu na informacijama

  Razvoj javnozdravstvenih istraživanja kao sredstva za unapređenje zdravstvene politike i prakse u prevenciji i terapiji bola je izuzetno važan. Fokusira se na uspostavljanje prioriteta i proveru da li zemlje koriste solidne kriterijume i participatorni pristup u odlučivanju o nacionalnim istraživačkim prioritetima u medicini bola (6). Budući da je prepoznato da se bol ređe nalazi kao osnovna tema istraživanja, preporuluje se izgradnja nacionalnih kapaciteta za istraživanja bola. Ovo podrazumeva pristup podacima za istraživače, integraciju istraživanja o bolu u obrazovne ativnosti i praksu, kapacitet za jačanje inovacija i održavanje naučnih i etičkih standarda. Dana je jednistvena oblast ona koja se odnosi na koordinaciju istraživačkih aktivnosti: koliko je zemlja sposobna da prepozna različita istraživanja bola koja se organizuju u različitim ustanovama i koliko ministarstvo zdravlja ima udela u oblikovanju istraživačkih tema kroz saradnju, partnerstvo i jasno vođenje na osnovu nacionalnih prioriteta. Najzad, diseminacija dokaza i brokering znanja danas su od posebnog interesa u prevenciji i terapiji bola, imajući u vidu zainteresovane strane (farmaceutske komapnije, zdravstvene ranike i korisnike zdravstvenih usluga). Delom aktivnosti u ovoj oblasti delovanja podrazumevaju i osnaživanje istraživačkih mreža za diseminaciju dokaza, mehanizma prevođenja dokaza u zdravstvene politike i praksu, kao i aranžmane koji pomaži donosiocima odluka da predstve svoje potrebe istraživačkoj zajednici.

Budući izazovi

Preklapanja oblasti medicine bola i javnog zdravlja su brojna. Posebnu pažnju privlači veliki broj ljudi koji su pogođeni bolom uz veliko opterećenje društva, mogućnost prevencije bola i aspekt društvene pravde u generisanju resursa za suzbijanje problema bola kao kod pojedinca tako i u zajednici. Javnozdravstveni aspekti posebno se bave nejednakostima, niskim ekonomskim statusom i nepravičnim razlikama u zdravlju i pristupu zdravstvenim sulugama (14, 15). Stoga, socijalne determinante zdravlja deluju i u slučaju prevencije bola kod pojedinca i u populaciji. Ključne intervencije odnose se na ekonomsku stabilnost, obrazovanje, društveni kontekst i kontekst zajednice, zdravstvenu zaštitu, životnu/radnu sredinu i izgradnju bezbednih zajednica. Rad Komisije za socijalne determinante zdravlja SZO je posebno relevantan za bol (14). Na primer, Ova Komisija definiše isključivanje kao dinamički, multidimenzionalni proces koji je vođen nejednakom distribucijom moći u četiri važne dimenzije: ekonomskoj, političkoj, društvenoj i kulturalnoj. Na primer različite socijalne grupe imaju različite opažene prevalencije bola kao i različit pristup terapijskim opcijama (individualna, grupna terapija, medikamentna, hirurška terapija itd) (4, 15). Uočena je i dobro opisana marginalizacija i stigmatizacija osoba sa bolom u zavisnosti od rase, etničke grupe i socijalnoekonomskog statusa kojem pripadaju, a to se proširuje na nejednakost u pristupu proceni bola i terapiji (1). Prihvatanjem populacionog pristupa, javnozdravstvena priroda prevencije i kontrole bola suočava medicinu bola sa velikim izazovom koji se odnosi na primenu solidnih standarda i dokaza koji već postoje u pojedinim disciplinama (prevencija dijabetesa, hipertenzije, maligne bolesti).

Literatura

1. Daniel B. Carr "Pain Is a Public Health Problem" —What Does That Mean and Why Should We Care? Pain Medicine, Volume 17, Issue 4, 1 April 2016, Pages 626–627, https://doi.org/10.1093/pm/pnw045.
2. Last J, Rečnik javnog zdravlja, Beograd, Medicinski fakultet 2009
3. United Nations. The Sustainable Development Goals Report 2017. New York: United Nations 2017. https://unstats.un.org/sdgs/files/report/2017/TheSustainableDevelopmentGoalsReport2017.pdf.
4. World Health Organization /Europe. Strengthening public health services and capacity an action plan for Europe. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe 2012. http://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/public-health-services/publications2/2012/european-action-plan-for-strengthening-public-health-capacities-and-services.
5. Horton R. Offline: UHC—one promise and two misunderstandings. The Lancet 2018; 391: 1342.
6. Mackenbach JP, McKee M. Successes and Failures of Health Policy in Europe. Four decades of divergent trends and converging challenges. Copenhagen: WHO and European Observatory on Health Systems and Policies 2013. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/215989/Successes-and-Failures-of-Health-Policy-in-Europe.pdf [приступљено 03. јуна 2018].
7. Nishtar C, Niinistö C, Sirisena M, et al. Time to deliver: report of the WHO Independent High-Level Commission on NCDs. The Lancet 2018. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31258-3.
8. EY. Могући правци побољшања ефикасности у здравственог система у Републици Србији. Београд: Ernst & Young д.о.о. 2016. https://www.amcham.rs/upload/HC%20Studija_SPRSKI_FINALNA%20VERZIJA.pdf.
9. WHO. Health 2020. A European policy framework and strategy for the 21st century. Copenhagen: WHO regional Office for Europe 2013.
10. Orton L, Lloyd-Williams FL, Taylor-Robinson D, O'Flaherty M, Capewell S. The Use of Research Evidence in Public Health Decision Making Processes: Systematic Review. PLoS ONE 2011; 6(7): e21704. DOI:10.1371/journal.pone.0021704.
11. Hirschhorn LR, Ramaswamy R, Devanani M, et al. Research versus practice in quality improvement? Understanding how we can bridge the gap. International Journal of Quality in Health Care 2018; 30(S1): 24-28.
12. Wismar M, Martin-Moreno JM. Intersectoral working and Health in All Policies. In: Rechel B, McKee M (ed) Facets of Public Health in Europe. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies

2014. pp 199-216. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/271074/Facets-of-Public-Health-in-Europe.pdf?ua=1

13. Wiese A, Kilty C, Bergin C, et al. Protocol for a realist review of workplace learning in postgraduate medical education and training. Systematic Reviews; 2017 6:10. DOI: 10.1186/s13643-017-0415-9.
14. Commission on Social Determinants of Health. Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. Final report of the Commission on Social Determinants of Health. Geneva: World Health Organization 2008. http://www.who.int/social_determinants/thecommission/finalreport/en.
15. EC Third Health Programme (2014-2020). http://ec.europa.eu/health/programme/policy/index_en.htm.
16. World Health Organization. Global strategy on human resources for health: Workforce 2030. Geneva: World Health Organization 2016. http://www.who.int/hrh/resources/global_strategy_workforce2030_14_print.pdf?ua=1
17. UEMS. Continuing medical education & Professional development. Brussels: European Union of Medical Specialists 2018. https://www.uems.eu/areas-of-expertise/cme-cpd.
18. Stenberg K, Hanssen O, Tan-Torres Edejer T, Bertram M, Brindley C, Meshreky A, Rosen JE, Stover J, Verboom P, Sanders R, Soucat A. Financing transformative health systems towards achievement of the health Sustainable Development Goals: a model for projected resource needs in 67 low-income and middle-income countries. The Lancet Global Health 2017; DOI: 10.1016/S2214-109X(17)30263-2.

79. POGLAVLJE

ZAKONSKI OKVIR MEDICINE BOLA

Jelena Šantrić

Harmonizacija sa propisima Evropske unije i osnovni ciljevi u zdravstvenoj zaštiti proklamuju dostizanje najvećeg stepena bezbednosti pacijenata uz relevantne zakonske mehanizme. Ciljevi Strategije za unapređenje kvaliteta zdravstvene zaštite u Republici Srbiji su i edukacija zdravstvenih radnika o pravima pacijenata. Upoznavanje sa propisima koji regulišu prava i dužnosti pacijenata kao što su: Zakon o pravima pacijenata, Zakon o zdravstvenoj zaštiti, Zakon o zdravstvenom osiguranju, drugi zakoni i brojni podzakonski akti. Neophodna je edukacija zdravstvenih radnika koja će se baviti pacijentima pogođenim akutnim i hroničnim bolovima a koja obuhvata i njihova prava i dužnosti. Ne manje značajno je upoznavanje zdravstvenih radnika sa pravima, obavezama i posebno odgovornostima zdravstvenih radnika. Vrste odgovornosti zdravstvenih radnika: su disciplinska, prekršajna, odgovornost za štetu i krivična odgovornost.

Medicinsko pravo

Medicinsko pravo je "mlada" grana prava, koja uređuje medicinsku delatnost i kojom se utvrđuju karakteristike lica koja tu delatnost obavljaju, njihov odnos sa pacijentima i način obavljanja zdravstvene delatnosti.

Do početka XX veka pravo je minimalno regulisalo zdravstvenu delatnost, odnose zdravstvenih radnika i pacijenata. Medicinska delatnost je imala privilegovan položaj u odnosu na druge profesije a odnos zdravstveni radnik pacijent bio je regulisan etičkim pravilima i pravilima medicinske struke. Poznato je da se medicinska delatnost obavlja u skladu sa principima iz Hipokratove zakletve i načelima profesionalne etike i u skladu sa važećom zdravstvenom doktrinom, međutim, etičke norme i pravila u savremenom svetu nisu dovoljna za regilisanje odnosa u sistemu pružanja zdravstvene zaštite. U savremenim društvima je medicinska delatnost od takvog društvenog značaja da ne može da se ostavi bez spoljašnje društvene i pravne kontrole.

O vezi između dve grane nauke: medicine i prava govorio je još profesor dr Milovan Milovanović osnivač sudske medicine na Medicinskom fakultetu u Beogradu, na svom pristupnom predavanju 1924. godine u Sudsko medicinskom zavodu (1). On je istakao da su medicina i pravo nauke koje imaju zajednički predmet i cilj a to je staranje o životu i zdravlju ljudi, s tim što se pravo bavi nasilnom odštetom zdravlja a medicina prirodnom odštetom zdravlja (mada je i nasilna odšteta zdravlja predmet medicine jer se završava lečenjem).

Izvori medicinskog prava

Izvori medicinskog prava (pravni akti koji regulišu određenu oblast) su brojni, kako na međunarodnom tako i na domaćem nivou. Najvažniji međunarodni izvori medicinskog prava su ratifikovane konvencije, deklaracije i povelje, kao što su: Otavska deklaracija svetske medicinske asocijacije o pravima deteta (1988.), Principi prava pacijenata u Evropi Svetske zdravstvene organizacije (1994.), Etički principi za medicinska istraživanja koja uključuju ljudske subjekte Svetske medicinske asocijacije (1964. rev. 2008.), Deklaracija o pravima pacijenata Svetske medicinske asocijacije (1981. rev. 2005.), Univerzalna deklaracija o bioetici i ljudskim pravima UNESKO (2005.), Povelja o hospitalizovanom pacijentu (1979.), Univerzalna deklaracija UNESKO-a o humanom genomu i ljudskim pravima (1997.), Konvencija Ujedinjenih Nacija (UN) o pravima deteta (1989.), Konvencija Saveta Evrope o ljudskim pravima u biomedicini (1995.), Evropska povelja o pravima pacijenata (2002.), Zdravstvena strategija Evropske Unije (EU) 2008-2013 i brojne druge.

Ustavnim opredeljenjem za evropske vrednosti i principe, koje je predviđeno važećim Ustavom Republike Srbije ("Sl.glasnik RS, br.98/2006), ratifikacijom Sporazuma o stabilizaciji i pridruživanju (2008), donošenjem Nacionalnog programa za integraciju Republike Srbije u Evropsku Uniju (2008) a zatim i dobijanjem statusa kandidata za Evropsku Uniju (2012) i početkom pregovora (2013), Republika Srbija je preuzela i obaveze usklađivanja domaćih propisa sa pravnim sistemom Evropske unije (EU). Visok nivo zdravstvene zaštite je jedno od načela Evropske Unije, zdravlje je jedan od prioriteta, osnovni resurs koji omogućava socijalno – ekonomski razvoj jer su dužina života i dobro zdravlje ključni faktor ekonomskog razvoja. Ciljevi Evropske Unije u ovoj oblasti su nego-

vanje dobrog zdravlja u Evropi koja stari (2), zaštita građana od pretnji po zdravlje i podrška dinamičnim sistemima zdravstvene zaštite i novim tehnologijama.

Izvori medicinskog prava u Republici Srbiji (RS) su brojni. Pre svega je to Ustav RS koji u ustavnim načelima, između ostalog, predviđa: da je ljudski život neprikosnoven; da je ljudsko dostojanstvo neprikosnoveno; da je fizički i psihički integritet nepovrediv; da niko ne može biti podvrgnut medicinskim ili naučnim ogledima bez pristanka; da je garantovana zaštita podataka o ličnosti; da svako ima pravo na zaštitu fizičkog i psihičkog zdravlja; da su svi pred zakonom i ustavom jednaki; da je zdravstvena zaštita dece, trudnica, porodilja, samohranih roditelja i starijih garantovana iz javnih prihoda; da dostignuti nivo ljudskih prava ne može da se smanjuje i da je zabranjeno kloniranje ljudi.

Pored Ustava domaći izvori medicinskog prava su Zakon o javnom zdravlju ("Sl. glasnik RS", br. 15/2016), Zakon o zdravstvenoj zaštiti ("Sl. glasnik RS", br. 25/19), Zakon o zdravstvenom osiguranju ("Sl. glasnik RS", br. 25/19), Zakon o pravima pacijenata ("Sl. glasnik RS", br. 45/2013, 25/2019-dr. zakon), Zakon o komorama zdravstvenih radnika ("Sl. glasnik RS", br. 107/2005, 99/2010 i 70/2017 - odluka US) , Zakon o zaštiti lica sa mentalnim smetnjama ("Sl. glasnik RS" 45/13), Zakon o zaštiti stanovništva od zaraznih bolesti ("Sl. glasnik RS", br. 15/2016) i brojni drugi zakoni.

Osim zakona izvori medicinskog prava su i podzakonski akti: pravilnici, uredbe i drugi akti, koji su veoma brojni u našem pravnom sistemu (3), kao i indirektni izvori medicinskog prava kao što su Krivični zakonik, Zakon o obligacionim odnosima, staleško pravo koje čine statuti komora zdravstvenih radnika i kodeksi profesionalne etike.

Juridizacija medicine

Iz brojnosti navedenih izvora medicinskog prava dolazimo do zaključka da je postupak pružanja zdravstvene zaštite koji je istorijski gledano, bio regulisan principima zdravstvene zaštite i etičkim normama, sada regulisan brojnim zakonima i podzakonskim aktima. Lekari su, istorijski posmatrano, imali potpunu slobodu u odlučivanju o tome šta je najbolje za pacijenta, dok su pacijenti imali obavezu da bezuslovno veruju svom lekaru i njegovim odlukama u interesu pacijenta. Hipokratova zakletva, etička pravila i kodeksi profesionalne etike odražavaju ovakvo viđenje odnosa lekar – pacijent, potvrdjujući da će lekari raditi u najboljem interesu pacijenta, da pacijentu neće naneti nikakvo zlo. Međutim, takav odnos lekara i pacijenta se smatra paternalističkim i ne odgovara savremenim pravnim sistemima u kojima se pacijentima garantuje autonomija i pravo na samoodlučivanje o svom zdravlju i njegovoj zaštiti (4). Ustanovljen je postupak kontrole pružanja zdravstvenih usluga, što podrazumeva da je odnos između zdravstvenog radnika i pacijenta sve više uređen pravnim pravilima. Kao posledica juridizacije medicine, koju možemo da definišemo kao sve veću uređenost medicine pravnim pravilima, došlo je do procesa uređivanja propisima prava pacijenata i njihovog proširivanja. Postupci zdravstvenih radnika sve više podležu proceni da li su izvedeni u skladu sa pravilima struke, blagovremeno i ispravno.

Ignorantia iuris nocet

Značenje ovog pravnog načela iz rimskog prava je da nepoznavanje prava škodi.

Nepoznavanje medicinskog prava za zdravstvene radnike može da ima ozbiljne posledice i da dovede do različitih vrsta odgovornosti. Zbog toga je za zdravstvene radnike neophodno da se upoznaju sa pravima i obavezama pacijenata, pravima, obavezama i odgovornostima zdravstvenih radnika i pravnim normama koje regulišu sve aspekte odnosa zdravstveni radnik – pacijent, uključujući i sudske i druge vrste postupaka (5) koji mogu da se vode u slučaju povrede propisanih normi.

Prava pacijenata

Zakon o pravima pacijenata je potpuno uredio oblast prava pacijenata, koja su do usvajanja zakona bila uređena brojnim drugim propisima na direktan ili indirektan način, prvenstveno Zakonom o zdravstvenoj zaštiti, Zakonom o zdravstvenom osiguranju i drugim zakonima. Donošenje ovog zakona predstavlja ostvarenje potrebe da se oblast prava pacijenata, način ostvarivanja ovih prava, način zaštite prava i dužnosti pacijenata urede na potpuniji i precizniji način.

Drugi razlog je potreba usaglašavanja sa evropskim i međunarodnim standardima koji su sadržani u brojnim međunarodnim dokumentima od kojih je osnovna Evropska povelja o pravima pacijenata. Donošenje zakona ima za cilj da doprinese boljoj zaštiti pacijenata, ali zaštita pacijenata zavisi i od mnogih drugih faktora kao što su dobra organizacija zdravstvenog sistema, kadrovska osposobljenost, opremljenost savremenim tehnologijama i pre svega visina izdvajanja iz bruto nacionalnog dohotka za zdravstvenu zaštitu, kao i pokrivenost stanovništva zdravstvenim osiguranjem. Zakonom o pravima pacijenata predviđeno je 20 različitih prava pacijenata koja će u nastavku biti obrađena.

Pravo na dostupnost zdravstvene zaštite

Pacijent ima pravo na dostupnu i kvalitetnu zdravstvenu zaštitu, u skladu sa zdravstvenim stanjem

i materijalnim mogućnostima zdravstvene zaštite. U načelima zdravstvene zaštite u Zakonu o zdravstvenoj zaštiti pristupačnost zdravstvene zaštite ostvaruje se obezbeđivanjem odgovarajuće zdravstvene zaštite građanima Republike Srbije, koja je fizički, geografski i ekonomski dostupna, odnosno kulturno prihvatljiva, a posebno zaštite na primarnom nivou.

Pravo na jednak pristup zdravstvenoj službi podrazumeva pristup bez diskriminacije u odnosu na finansijske mogućnosti, mesto stanovanja, vrstu oboljenja, vreme pristupa zdravstvenoj službi ili drugu različitost koja može da bude uzrok diskriminacije. Načelo pravičnosti zdravstvene zaštite, u skladu sa Zakonom o zdravstvenoj zaštiti, ostvaruje se zabranom diskriminacije prilikom pružanja zdravstvene zaštite po osnovu rase, pola, starosti, nacionalne pripadnosti, socijalnog porekla, veroispovesti, političkog ili drugog ubeđenja, imovnog stanja, kulture, jezika, vrste bolesti, psihičkog ili telesnog invaliditeta.

Načelo sveobuhvatnosti zdravstvene zaštite ostvaruje se uključivanjem svih građana Republike Srbije u sistem zdravstvene zaštite, uz primenu objedinjenih mera i postupaka zdravstvene zaštite koji obuhvataju promociju zdravlja, prevenciju zdravlja, prevenciju bolesti na svim nivoima, ranu dijagnozu, lečenje i rehabilitaciju.

Pravo na informacije

O kojim informacijama je reč? Pre svega o stanju zdravlja pacijenta, zdravstvenoj službi i načinu kako pacijent može da koristi zdravstvene usluge. Zatim, sve informacije koje su dostupne na osnovu naučnih istraživanja i tehnoloških inovacija, informacije o pravima iz zdravstvenog osiguranja i postupcima za ostvarivanje ovih prava. Informacije se dostavljaju blagovremeno i na način koji je u najboljem interesu pacijenta. Takođe, ustanovljena je obaveza zdravstvenog radnika da da podatke o svom imenu i prezimenu i profesionalnom statusu, što odgovara pravu pacijenata ustanovljenom u skladu sa principima Svetske zdravstvene organizacije.

Pravo na preventivne mere

Ovo pravo je prvi put ustanovljeno Zakonom o pravima pacijenata u skladu sa Evropskom poveljom o pravima pacijenata. Obuhvata preduzimanje odgovarajućih zdravstvenih usluga radi očuvanja i unapređenja zdravlja, suzbijanja i ranog otkrivanja bolesti i drugih poremećaja zdravlja. Predviđena je obaveza zdravstvene ustanove da sprovodi preventivne mere podizanjem svesti ljudi i obezbeđivanjem zdravstvenih usluga u odgovarajućim intervalima za grupacije stanovništva koje su izložene povećanom riziku obolevanja.

Pravo na kvalitet pružanja zdravstvenih usluga

Pravo na kvalitet je takođe novo pravo uvedeno Zakonom o pravima pacijenata u skladu sa odredbama o kvalitetu Evropske povelje o pravima pacijenata, Principima Svetske zdravstvene organizacije i Deklaracije o pravima pacijenata. Radi se o pravu pacijenta na blagovremenu i kvalitetnu zdravstvenu uslugu u skladu sa zdravstvenim stanjem i stručnim standardima. Pravo na kvalitet podrazumeva odgovarajući nivo pružanja zdravstvenih usluga i humanog odnosa sa pacijentom.

Pravo na bezbednost pacijenta

Prilikom pružanja zdravstvene zaštite u zdravstvenoj ustanovi se vodi računa o o faktorima rizika koje ima pacijent i preduzimaju mere za njihovo smanjenje u skladu sa propisima o kvalitetu u zdravstvenoj zaštiti. Pacijent ima pravo na bezbednost u ostvarivanju zdravstvene zaštite u skladu sa savremenim dostignućima zdravstvene struke i nauke, s ciljem postizanja najpovoljnijeg ishoda lečenja i smanjenja rizika za nastanak neželjenih posledica za zdravlje. O bezbednosti se stara zdravstvena ustanova. Pacijent ne može da trpi štetu prouzrokovanu neadekvatnim funkcionisanjem zdravstvene službe.

Pravo na obaveštenje

Veoma je važno obaveštenje koje zdravstveni radnik treba da da pacijentu, jer je ovo obaveštenje osnov za donošenje odluke o prihvatanju ili neprihvatanju medicinske mere i ima za cilj donošenje odluke o pristajanju ili nepristajanju na predloženu medicinsku meru. Obaveštenje daje nadležni zdravstveni radnik i bez traženja pacijenta, na način razumljiv pacijentu ili članu uže porodice.

Pod načinom koji je razumljiv pacijentu podrazumevamo način kojim se vodi računa o starosti pacijenta, njegovom obrazovanju i njegovom emocionalnom stanju. Ako zdravstveni radnik proceni da pacijent iz bilo kog razloga ne razume dato obaveštenje, obaveštenje može da da članu uže porodice pacijenta. Prema odredbama čl. 2. Zakona o pravima pacijenata, članovima uže porodice se smatraju supružnik ili vanbračni partner, deca, braća, sestre, roditelji, usvojitelj, usvojenik i druga lica koja žive u zajedničkom porodičnom domaćinstvu sa pacijentom. Podrazumeva se takođe da pacijentu koji ne poznaje jezik koji je u službenoj upotrebi, treba da se obezbedi prevodilac, a ako je gluvonem, tumač u skladu sa zakonom.

Pacijent može da se odrekne prava na obaveštenje, osim obaveštenja da je predložena mera potrebna, da nije bez znatnog rizika, odnosno da je rizično njeno nepreduzimanje. Ova konstatacija se unosi u

medicinsku dokumentaciju. Pacijent može da traži i uvid u troškove lečenja.

Šta treba da sadrži obaveštenje? Dijagnozu i prognozu bolesti, kratak opis predložene mere, vrstu i verovatnoću mogućih rizika, alternativne metode lečenja, moguće promene pacijentovog stanja i dejstvo lekova i moguće neželjene posledice dejstva tog leka. Izuzetak može da predstavlja prećutkivanje dijagnoze, umanjenje i saopštavanje članu uže porodice koje se zasniva na medicinskim kontraindikacijama.

Saopštavanje dijagnoze i prognoza predstavljaju pravilo zasnovano na autonomiji pacijenta. Saopštavanje istine o dijagnozi je uobičajena praksa, pretežno u anglosaksonskim zemljama, sa idejom da pacijent ima pravo da zna istinu o svojoj bolesti i mogućnostima za izlečenje. U našoj zemlji tradicionalno se ne saopštava "loša" dijagnoza, što je ponekad zahtev porodice a ponekad procena nadležnog lekara da bi saopštavanje istine škodilo zdravlju, kada se radi o labilnim i zabrinutim pacijentima.

Ovde mogu da se postave brojna pitanja sa etičkim dilemama, kao na primer: da li porodica ima pravo da zahteva da se dijagnoza sakrije od pacijenta; da li zdravstveni radnici treba da poštuju taj zahtev; da li će pacijent izgubiti poverenje u lekara kada sazna istinu; da li bi istina uticala na odluku pacijenta; šta ako pacijent postavlja pitanja o dijagnozi i prognozi svoje bolesti? Osim etičkih postavljaju se i pravna pitanja: da li je lekar vršilac tuđih poslova bez naloga; gde postoji mogućnost odgovornosti za štetu koja je prouzrokovana mešanjem u tuđe poslove bez obzira na krivicu; da li će zdravstvena ustanova da odgovara za eventualne posledice zbog neinformisanosti pacijenta? Da li lekar ima pravo na milosrdnu laž prema pravu pacijenta na istinu?

Savremeni stavovi prakse (6) su da pacijentu treba saopštiti onoliko informacija koliko on želi da sazna i zbog toga zdravstveni radnik mora da upozna pacijenta, njegove vrednosti i uverenja i mora da bude vešt u komunikaciji sa pacijentom. Na pitanja o dijagnozi i prognozi bolesti i zahtev za saznavanje istine, zdravstveni radnik je dužan da istinu saopšti na prihvatljiv način, vodeći računa o autonomiji pacijenta ali i njegovoj emocionalnoj stabilnosti.

Pravo deteta na poverljivo savetovanje

Ovo pravo ima dete koje je sposobno za rasuđivanje, bez obzira na godine života, bez pristanka roditelja, kada je to u najboljem interesu deteta. Sposobnost za rasuđivanje stiče dete sa 15 godina života, koje razume prirodu zdravstvenog stanja, medicinsku meru koja treba da bude preduzeta, njene rizike i posledice. Ovo pravo je uvedeno u skladu sa preporukom Komiteta za prava deteta - u slučaju kad je potrebno da se zaštiti dete koje je žrtva nasilja, zlostavljanja u porodici, sukoba sa roditeljima ili u slučaju potrebe za edukacijom o reproduktivnom zdravlju. Ovo pravo se razlikuje od prava na pristanak, jer se ovde radi o pravu na obaveštenje, pa se ne ograničava godinama starosti, već samo sposobnošću za rasuđivanje.

Pravo na slobodan izbor

Pacijent ima pravo na izbor doktora medicine, doktora stomatologije, zdravstvene ustanove i predloženih medicinskih mera. Međutim, pravo izbora doktora medicine, doktora stomatologije i zdravstvene ustanove nije neograničeno – ograničenja su ustanovljena Zakonom o zdravstvenoj zaštiti i Zakonom o zdravstvenom osiguranju tako što je pravo svedeno na izbor lekara i zdravstvene ustanove sa kojima je obavezno osiguranje (Republički fond za zdravstveno osiguranje) zaključilo ugovor o pružanju zdravstvene zaštite, osim ukoliko pacijent ima zaključeno dobrovoljno zdravstveno osiguranje (gde takođe postoji ograničenje na ustanovu sa kojom je osiguranje zaključilo ugovor o pružanju zdravstvene usluge) ili direktno plaća zdravstvenu uslugu.

Pravo na drugo stručno mišljenje

Radi se o pravu pacijenta da od doktora medicine koji nije direktno učestvovao u pružanju zdravstvene usluge zatraži drugo stručno mišljenje. Pravo se ostvaruje na lični zahtev pacijenta. Zdravstvena ustanova je obavezna da istakne spisak organizacionih jedinica i doktora medicine u toj jedinici, kojima pacijent može da se obrati za drugo stručno mišljenje.

Ovo je novo pravo uvedeno Zakonom o pravima pacijenata prema odredbama Principa Svetske zdravstvene organizacije i Lisabonske deklaracije o pravima pacijenata Svetske medicinske asocijacije.

Pravo na privatnost i poverljivost

Privatnost i poverljivost se odnose na informacije koje je pacijent dao zdravstvenom radniku, uključujući i one koje se odnose na njegovo stanje zdravlja, dijagnostičke i terapijske procedure kao i zaštitu privatnosti tokom sprovođenja procedura dijagnostike i lečenja. Zdravstveni radnik ne sme da saopštava drugim licima informacije o stanju zdravlja pacijenta, dijagnozu, procedure lečenja. Pregledu pacijenta mogu da prisusutvuju samo neposredni učesnici u pregledu, osim ako se pacijent ne saglasi sa prisustvom drugih lica. Ne mogu da prisustvuju ni ostali zdravstveni radnici, na izričit zahtev pacijenta mogu da se isključe svi drugi zdravstveni radnici osim nadležnog doktora, što je pravo ustanovljeno po ugledu na prava iz Evropske povelje i Principa Svetske zdravstvene organizacije.

Pravo pacijenta je i da zabrani prisustvo učenicima, studentima i zdravstvenim radnicima koji obavljaju staž ili stručno usavršavanje pregledu pacijenta, takođe predviđeno principima Svetske zdravstvene organizacije i Lisabonske deklaracije. Ovo pravo podrazumeva da zdravstveni radnik, nastavnik ili saradnik škole ili fakulteta čiji učenici ili studenti obavljaju praksu u zdravstvenoj ustanovi kao nastavnoj bazi odgovarajuće škole ili fakulteta, prethodno zatraži saglasnost pacijenta za prisustvo učenika i studenata pregledu. Realizacija ovog prava može da dovede u opasnost izvođenje praktične nastave u nastavnim bazama, ukoliko se pacijenti masovno ne saglase sa prisustvom učenika i studenata pregledima pacijenata.

U okviru prava na privatnost je i pravo pacijenta da zabrani posete određenom licu ili licima za vreme dok se nalazi na lečenju u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Pravo na pristanak

Pravo na pristanak podrazumeva pravo pacijenta na slobodno odlučivanje o svemu što se tiče njegovog života i zdravlja, osim kada njegova odluka može da ugrozi život i zdravlje drugih lica, na primer u slučaju epidemije ili druge opasnosti po život i zdravlje drugih lica.

Pravo na pristanak obavezuje zdravstvenog radnika da bez pristanka pacijenta ne sme da preduzme nijednu medicinsku meru, osim izuzetaka koji su predviđeni zakonom i koji su u skladu sa lekarskom etikom.

Davanje pristanka može da bude izričito, u pismenom ili usmenom obliku, ili prećutno, ako se pacijent nije izričito protivio meri koja se preduzima. Međutim, kada se radi o preduzimanju invanzivne mere, potreban je izričiti pismeni pristanak pacijenta ili njegovog zakonskog zastupnika. Pod invanzivnim merama se podrazumevaju dijagnostičke ili terapijske mere. Podatak o pristanku na medicinsku meru se upisuje u medicinsku dokumentaciju pacijenta.

Pristanku pacijenta obavezno prethodi obaveštenje na način i obimu o kome smo govorili kod prava pacijenta na obaveštenje. Ukoliko pacijent nije dobio potrebno obaveštenje, pristanak pacijenta ne obavezuje i ukoliko dođe do štetnih posledica, rizik za nastalu štetu snosi zdravstveni radnik koji nije obavestio pacijenta na zakonom predviđeni način.

Pacijent može i da opozove pristanak, usmeno ili pismeno, u svako doba i da odbije predloženu meru što obavezuje zdravstvenog radnika da mu ukaže na posledice odbijanja. Pod pojmom u svako doba podrazumeva se vreme dok primena mere nije započela ili i za vreme trajanja lečenja. Ovo pravo pacijenta postoji i u slučaju da se primenom mere spasava ili održava život pacijenta. Zdravstveni radnik je dužan da od pacijenta zatraži pismenu izjavu o odbijanju medicinske mere, koja treba da stoji u medicinskoj dokumentaciji pacijenta a ukoliko pacijent ne da pismenu izjavu, da sačini službenu belešku o odbijanju predložene medicinske mere i odbijanju davanja pismene izjave o toj činjenici, koja je takođe sastavni deo medicinske dokumentacije.

Izuzetak postoji kada je moguće preduzimanje hitne medicinske mere bez pristanka pacijenta i to u slučaju:

1) kada je pacijent bez svesti
2) kada nije u stanju da saopšti svoj pristanak iz drugih razloga

Zdravstveni radnik je u ovoj situaciji dužan da:

1) obavesti članove uže porodice pacijenta, osim ako takva mogućnost u tom momentu ne postoji
2) za preduzimanje hitne medicinske mere obavezno pribavi konzilijarni nalaz iz zdravstvene ustanove.

Kada se radi o pacijentu – detetu ili pacijentu lišenom poslovne sposobnosti, ako zakonski zastupnik nije dostupan ili odbija predloženu hitnu medicinsku meru, zdravstveni radnik može da je preduzme ako je njeno preduzimanje neophodno u najboljem interesu pacijenta.

Kada se radi o pristanku pacijenta – deteta ili lica lišenog poslovne sposobnosti, potrebno je da se zakonski zastupnik obavesti na isti način kao što postoji obaveza obaveštavanja pacijenta i da da pristanak za preduzimanje mere.

Pacijent ima pravo da odredi lice koje će u njegovo ime dati pristanak ili biti obavešteno u slučaju da postane nesposoban (7). Pravo pacijenta da unapred odredi lice koje će u njegovo ime dati pristanak u slučaju nekompetentnosti da o tome odlučuje. Ove instrukcije ne moraju biti pisane, mogu da se daju i usmena uputstva najbližim rođacima ili nekome od ljudi koji brinu o pacijentu. Instrukcije date unapred ne mogu da zahtevaju ili odbiju lečenje koje bi škodilo drugima, ne mogu da odbiju higijenske mere, ishranu i pojenje, ne mogu da zahtevaju eutanaziju koja je u našem pravnom sistemu zabranjena. Najvažnije je da odluke koje se donesu na osnovu instrukcija donose pacijentu više koristi nego štete. Najčešća stanja kod kojih se primenjuju unapred date instrukcije su demencija, trajno vegetativno stanje, terminalna maligna bolest. Instrukcije date unapred treba da se upišu u medicinsku dokumentaciju. Ove instrukcije mogu i da budu opozvane ako pacijent bude ponovo sposoban za odlučivanje.

Pravo deteta na pristanak je predviđeno na osnovu Konvencije o pravima deteta Ujedinjenih nacija.

Pravilo je da pristanak daje zakonski zastupnik ali je zdravstveni radnik dužan da omogući da dete bude uključeno u donošenje odluke o pristanku, u skladu sa zrelošću i sposobnošću za rasuđivanje. Smatra se da je dete sposobno za rasuđivanje ukoliko ima najmanje 15 godina života i da može samostalno da da pristanak, uz prethodno obaveštenje. Ukoliko dete odbije predloženu meru, zdravstveni radnik je dužan da zatraži od pristannak od zakonskog zastupnika.

Iste odredbe se odnose i na lice lišeno poslovne sposobnosti. Značajnu ulogu ima zdravstveni radnik, koji treba da proceni da li zakonski zastupnik radi u interesu deteta i o tome može da obavesti organ starateljstva.

Pravo na uvid u medicinsku dokumentaciju

Ovo pravo ima pacijent, zakonski zastupnik, dete sposobno za rasuđivanje i članovi uže porodice, izuzetno, ako je to od značaja za njihovo lečenje.

Zdravstveni radnik ima obavezu da uredno vodi i evidentira sve medicinske mere a posebno anamnezu, dijagnozu, dijagnostičke mere, terapiju, rezultat terapije i savete date pacijentu.

Pravo na poverljivost podataka

Podaci o zdravstvenom stanju pacijenata se smatraju podacima o ličnosti. Obavezu čuvanja podataka imaju svi zdravstveni radnici i druga lica zaposlena u zdravstvenim ustanovama i organizacijama zdravstvenog osiguranja. Naročito osetljivim podacima se smatraju podaci o ljudskim supstancama.

Ukoliko se neovlašćeno raspolaže ovim podacima zdravstveni radnici mogu da odgovaraju za odavanje naročito osetljivih podataka. Podaci o ličnosti spadaju u naročito osetljive podatke koji imaju zakonsku zaštitu predviđenu Zakonom o zaštiti podataka o ličnosti o čemu ćemo govoriti više kod odgovornosti zdravstvenih radnika.

Oslobađanje od čuvanja podataka je moguće na osnovu pismenog pristanka pacijenta ili na osnovu odluke suda. Potrebno je da postoji pismena izjava ili ovlašćenje overeno kod nadležnog organa. Izuzetno, nadležni zdravstveni radnik može da saopšti podatke punoletnom članu uže porodice zbog izbegavanja zdravstvenog rizika za člana porodice.

Pravo na kopiju medicinske dokumentacije je pravo pacijenta, odnosno zakonskog zastupnika koji snose i troškove izrade kopije. Za umrlog člana porodice može da se da kopija punoletnom članu uže porodice ili zakonskom zastupniku radi ostvarivanja zakonom utvrđenih prava.

Pravo deteta na poverljivost podataka

Dete sposobno za rasuđivanje sa najmanje 15 godina života, ima pravo na poverljivost podataka. Međutim, u slučaju ozbiljne opasnosti po život i zdravlje deteta, nadležni zdravstveni radnik, i pored zahteva deteta da se podaci ne saopšte zakonskom zastupniku, dužan da te podatke saopšti. Ovo pravo je ustanovljeno na osnovu Konvencije o pravu deteta Ujedinjenih nacija, po kojoj dete ima pravo da zahteva da se informacije o njegovom zdravstvenom stanju ne saopštavaju njegovom zakonskom zastupniku.

Učešće u medicinskom istraživanju

Za učešće pacijenta u medicinskom istraživanju potreban je pristanak punoletnog poslovno sposobnog pacijenta. Pristanak se daje isključivo u pismenom obliku, nakon detaljnog obaveštenja, koje takođe može da bude i u pismenom obliku. Obaveštenje treba da sadrži smisao, cilj, postupak, očekivane rezultate, moguće rizike kao i neprijatne prateće okolnosti istraživanja.

Pacijent može da opozove pristanak u toku istraživanja. Uključivanje deteta u medicinsko istraživanje je moguće samo radi neposredne koristi deteta.

Pacijent ima pravo na naknadu štete, ukoliko šteta nastupi u postupku istraživanja. Istraživač je dužan da obavezno osigura pacijenta i da istraživanje dobije saglasnost etičkog odbora zdravstvene ustanove u kojoj se sprovodi. Zakon zabranjuje istraživanje u privatnoj praksi (ali ne i u zdravstvenoj ustanovi koja je u privatnom vlasništvu).

Pravo deteta u stacionarnoj ustanovi

Dete do 15 godina ima pravo da bude smešteno u stacionarnoj ustanovi u pratnji roditelja, kad god je moguće. Ima pravo na posete u najvećoj meri, u skladu sa zdravstvenim stanjem. Pravo na igru, rekreaciju i obrazovanje, u skladu sa uzrastom, potrebama i najboljim interesom, u meri u kojoj zdravstveno stanje dozvoljava.

Pravo na olakšavanje patnji i bola

Ovo je novo pravo pacijenata koje je ustanovljeno na osnovu Evropske povelje o pravima pacijenata i koje spada u osnovna ljudska prava. Radi se o pravu pacijenta na najviši nivo olakšavanja patnji i bola, prema opšte prihvaćenim stručnim standardima i etičkim principima. U praksi se, međutim, postavlja pitanje sredstava potrebnih za finansiranje najvišeg nivoa olakšavanja patnji i bola i mogućnosti RFZOa u okviru obaveznog zdravstvenog osiguranja.

Pravo na olakšavanje patnji i bola ne podrazumeva eutanaziju. Eutanazija predstavlja namerno okončavanje života osobe na njen zahtev uz pomoć druge osobe, to je tzv. - ubistvo na zahtev. Eutanazija je u našem pravnom sistemu zabranjena i predstavlja krivično delo lišenje života iz samilosti (8). Legalizovana je u nekim evropskim zemljama kao

što su: Holandija, Belgija i druge, a u Belgiji je nedavno donet i zakon o legalizaciji eutanazije nad decom, naravno pod strogo propisanim uslovima. Sredstva protiv bolova učinila su eutanaziju u nekim situacijama suvišnom jer omogućavaju da pacijenti ne umiru u bolovima.

Sa eutanazijom su povezana i druga krivična dela (osim inkriminacije Lišenja života iz samilosti) iz glave Krivičnog zakonika - Krivična dela protiv zdravlja ljudi. To su inkriminacije: Navođenje na samoubistvo i pomaganje u samoubistvu, Neukazivanje lekarske pomoći i Nesavesno pružanje lekarske pomoći u kojima je predviđena odgovornost lekara ukoliko ne primeni sve potrebne adekvatne mere lečenja.

U teoriji nailazimo na podelu na aktivnu i pasivnu eutanaziju. Aktivna eutanazija postoji kada se neizlečivom bolesniku da sredstvo kojim se izaziva smrt te osobe (na primer, injekcija sa smrtonosnim lekom ili prekomerna doza leka koja će izazvati smrt). a pasivna kada se ne primenjuju sve metode lečenja pa kao posledica nastupi smrt pacijenta. Vrsta pasivne eutanazije je i socijalna eutanazija - otpuštanje starijih i neizlečivih bolesnika iz bolnice što je posledica nedostatka centara za palijativnu negu (tzv. *hospice*), čije osnivanje se planira izmenama u sistemu zdravstvene zaštite. Osim ovih podela postoje i dobrovoljna i nedobrovoljna eutanazija, socijalna i negativna i druge podele eutanazije (9). Može da se govori o dobrovoljnoj eutanaziji sa izričitim pristankom ili na zahtev pacijenta, koja bi u praksi predstavljalo ostvarenje prava na informisani pristanak na tretman i na odbijanje tretmana ili na obustavljanje započetog tretmana. Nedobrovoljna eutanazija postoji kada pacijent nije imao priliku da saopšti svoje gledište o sprovođenju eutanazije.

Pravo pacijenta da odbije predloženu medicinsku meru, pod uslovom da je sposoban za rasuđivanje, da je svestan da se tom merom spašava ili održava njegov život i da je svestan posledica odbijanja medicinske mere, oslobađa lekara odgovornosti za sprovodenu eutanaziju nad pacijentom. Potrebno je da pacijent da pismenu izjavu o svojoj odluci ili da se o tome sačini službena beleška u medicinskoj dokumentaciji pacijenta.

Pacijent ima pravo i da odredi lice koje će u njegovo ime dati pristanak na određene medicinske mere, u slučaju da pacijent izgubi sposobnost da odlučuje o svom lečenju. Prema pozitivnim propisima u našoj zemlji, pacijent ne može da ovlasti drugo lice da u njegovo ime odbije dalje lečenje, u slučaju gubitka sposobnosti. Takođe, još uvek ne postoji mogućnost ostavljanja takozvanog "pacijentovog testamenta" sa određivanjem unapred mera lečenja u slučaju gubitka sposobnosti za odlučivanje. Ovakva rešenja su predviđena u uporednom pravu, kao što je slučaj u Nemačkoj gde je donet zakon o unapred datim direktivama za lečenje pacijenta u slučaju gubitka sposobnosti za odlučivanje od 2009 (10). U SADu postoji mogućnost potpisivanja izjave pacijenta o budućim merama "ne oživljavanja" ili "ne intubiranja" u slučaju gubitka sposobnosti za odlučivanje (11). U Italiji je biološkim testamentom moguće unapred predvideti moguće odbijanje tretmana i dati saglasnost za raspolaganje organima za transplantaciju drugim licima (12). U Hrvatskoj je donet Obiteljski zakon koji predviđa mogućnost anticipirane naredbe pacijenta (13) u slučaju gubitka sposobnosti za odlučivanje.

Kodeks medicinske etike Lekarske komore Srbije (čl.66.) predviđa da je jedan od osnovnih zadataka lekara kod neizlečivog bolesnika da preduzima sve mere lečenja koje će pacijentu ublažiti bolove a kod umirućeg pacijenta u terminalnom stadijumu bolesti, da obezbedi sve adekvatne mere lečenja. Namerno skraćivanje života u suprotnosti je sa medicinskom etikom i zabranjeno (čl.67.). Jedino u slučaju kada bi odlaganje neizbežne smrti za umirućeg pacijenta predtavljalo samo nehumano produženje patnji, lekar može, u skladu sa slobodno izraženom voljom pacijenta sposobnog za rasuđivanje o odbijanju daljeg preduzimanja mera za produženje života, dalje lečenje ograničiti samo na efikasno ublažavanje pacijentovih tegoba.

Pednacrtom Građanskog zakonika Srbije (14) (čl.86.) predviđena je mogućnost legalizacije eutanazije pod strogo kontrolisanim uslovima uz poštovanje autonomije volje pacijenta i uz donošenje posebnog zakona koji bi regulisao potrebne uslove. Bitni elementi u tom posebnom zakonu bi trebalo da budu (15): poslovna sposobnost pacijenta, regulisanje "pacijentovog testamenta", preciziranje tela koje odlučuje o zahtevu, učešće etičkih odbora, objektivni medicinski uslovi za prihvatanje eutanazije, mesto i način izvođena, mogućnost prisustva članova porodice i drugi potrebni uslovi.

Poštovanje pacijentovog vremena

Pacijent ima pravo na pružanje medicinske mere odmah ili zakazivanje u najkraćem mogućem roku. Takođe, obaveza je zdravstvenih radnika da pacijenta obaveste i o promeni termina.

Ako je konzilijum lekara predložio dijagnostičku proceduru radi daljeg lečenja, zdravstvena ustanova je dužna da uslugu izvrši odmah ili u roku koji je konzilijum odredio.

Pravo na prigovor

Radi se o pravu pacijenta koji smatra da mu je uskraćeno pravo na zdravstvenu zaštitu ili da mu je postupkom zdravstvenog radnika ili zdravstvenog

saradnika uskraćeno neko od prava iz zdravstvene zaštite. Prigovor se podnosi zdravstvenom radniku koji rukovodi procesom rada, direktoru zdravstvene ustanove, osnivaču privatne prakse ili savetniku za zaštitu prava pacijenata

Pravo na naknadu štete

Naknada štete se ostvaruje prema opštim pravilima za naknadu štete, predviđenim pozitivnim propisima. Šteta može biti materijalna (na primer, naknada troškova lečenja, izgubljene zarade) i nematerijalna (naknada za fizičke bolove, strah, umanjenje opšte životne aktivnosti, umanjenje estetskog izgleda). Za nastalu štetu odgovaraju zdravstvena ustanova i zdravstveni radnik solidarno.

Odgovornost pacijenta

Pacijent odgovara za svoje lično zdravlje na taj način što je dužan da:

- aktivno učestvuje u zaštiti, očuvanju i unapređenju svog zdravlja;
- u potpunosti i istinito informiše nadležnog zdravstvenog radnika o svom zdravstvenom stanju;
- se pridržava uputstava i preduzima mere propisane od strane nadležnog zdravstvenog radnika. Pacijenti su dužni da poštuju i prava drugih pacijenata koji ostvaruju zdravstvenu zaštitu u zdravstvenoj ustanovi.

Pacijent je odgovoran i prema zdravstvenoj ustanovi i zdravstvenim radnicima tako što je dužan da blagovremeno informiše nadležnu zdravstvenu ustanovu o otkazivanju termina za zakazane preglede i medicinske postupke, kao i o promeni adrese i telefonskog broja.

Pacijent je takođe dužan da se prema zdravstvenim radnicima odnosi sa poštovanjem i uvažavanjem. Zabranjeno je ometanje zdravstvenih radnika u radu. Ukoliko do ometanja dođe, posle prethodnog upozorenja zdravstveni radnik može da otkaže pružanje dalje zdravstvene zaštite, izuzev hitne medicinske pomoći.

Zdravstveni radnik je dužan da unese razloge za otkazivanje pružanja dalje zdravstvene zaštite u medicinsku dokumentaciju, da obavesti direktora i da obezbedi zamenu.

Organi za zaštitu prava pacijenata

Savetnik za zaštitu prava pacijenata

Savetnik je novi organ ustanovljen za poslove zaštite prava pacijenata po podnetim prigovorima i pružanje informacija i saveta pacijentima. Zdravstvena ustanova je dužna da istakne na vidnom mestu ime i prezime, radno vreme, adresu i broj telefona savetnika. Takođe, zdravstvena ustanova je dužna da savetniku pacijenata u prisustvu zdravstvenog radnika omogući uvid u medicinsku dokumentaciju koja je u vezi sa prigovorom i da u roku od 5 dana dostavi sve tražene informacije.

Poslove savetnika za zaštitu prava pacijenata može da obavlja diplomirani pravnik sa najmanje 3 godine radnog iskustva u struci, položenim stručnim ispitom za rad u organima državne uprave i poznavanjem propisa iz oblasti zdravstva. Savetnik može da obavlja poslove za više jedinica lokalne samouprave. Finansiranje savetnika za zaštitu prava pacijenata je iz sredstava lokalne samouprave. Savetnik pacijenata ima službenu legitimaciju kojom se identifikuje čiji obrazac i sadržinu propisuje ministar.

Pacijent može da podnese prigovor usmeno ili pismeno na zapisnik. U roku od 5 dana od podnošenja prigovora savetnik za zaštitu prava pacijenata je dužan da utvrdi sve bitne činjenice. Nakon utvrđivanja činjenica, savetnik sačinjava izveštaj u roku od 3 radna dana koji dostavlja podnosiocu prigovora, rukovodiocu organizacione jedinice i direktoru zdravstvene ustanove.

Direktor zdravstvene ustanove je obavezan da u roku od 5 dana od dobijanja izveštaja dostavi obaveštenje o postupanju i merama. Ako je podnosilac prigovora nezadovoljan izveštajem savetnika pacijenata može da se obrati Savetu za zdravlje, zdravstvenoj inspekciji, organizaciji zdravstvenog osiguranja prema odredbama Pravilnika o načinu za postupanje savetnika za zaštitu prava pacijenata (2013).

Savet za zdravlje

Savet za zdravlje se obrazuje u jedinici lokalne samouprave. Nadležnost Saveta su:

- da razmatra prigovore o povredi prava pacijenata;
- da o utvrđenim činjenicama obaveštava podnosioca prigovora i direktora zdravstvene ustanove;
- da razmatra izveštaje savetnika pacijenata;
- da podnosi godišnji izveštaj o radu nadležnom organu lokalne samouprave i zaštitniku građana.

Savetnik pacijenata i savet za zdravlje postupaju u skladu sa propisima o zaštiti podataka o ličnosti.

Zaštitnik prava osiguranih lica

Zaštitnici prava osiguranih lica su zaposleni u Republičkom fondu za zdravstveno osiguranje i njihov broj za teritoriju Srbije je, prema podacima iz RFZOa, 354. Njihove obaveze su:

- da pružaju informacije u vezi sa zaštitom prava osiguranih lica
- da pružaju stručnu i tehničku pomoć u ostvarivanju prava osiguranih lica

- da obaveštavaju organizacionu jedinicu republičkog fonda o nepravilnostima u izvršavanju ugovornih obaveza davaoca zdravstvenih usluga
- da vode evidenciju o broju i vrsti povreda prava osiguranih lica
- da izrađuju izveštaje o radu

Postupak za podnošenje prijave je regulisan Pravilnikom o načinu i postupku zaštite prava osiguranih lica Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje ("Sl. glasnik RS", br.68/13). Osiguranik ima pravo da se obrati nadležnoj organizacionoj jedinici RFZO odnosno nadležnom organu sa uputstvom za postupanje sa osiguranim licem u slučaju utvrđene povrede prava.

Prijava se podnosi pismeno ili usmeno na zapisnik. U postupku se traži obaveštenje od odgovornog lica o bitnim činjenicama i okolnostima. Na osnovu utvrđenih činjenica, obaveštava se osigurano lice o postupanju i preduzetim merama u roku od 5 dana od podnete prijave.

Zaštitnik prava osiguranih lica sarađuje sa savetnikom za zaštitu prava pacijenata, inspekcijskim službama i drugim organima.

Prava, obaveze i odgovornosti zdravstvenih radnika

Zdravstveni radnici su lica koja imaju završene integrisane studije zdravstvene struke – doktori medicine, doktori dentalne medicine, magistri farmacije i magistri farmacije- medicinski biohemičari i lica sa odgovarajućom visokom odnosno srednjom školom zdravstvene struke koja kao profesiju obavljaju zdravstvenu delatnost u zdravstvenoj ustanovi ili privatnoj praksi. Za određene poslove u obavljanju zdravstvene zaštite, zdravstveni radnici moraju da imaju završenu i odgovarajuću specijalizaciju ili užu specijalizaciju.

Zdravstveni radnik može da pruža samostalno (bez neposrednog nadzora drugog) zdravstvenu delatnost u zdravstvenoj ustanovi, privatnoj praksi ili kod drugog poslodavca ako je:

- obavio pripravnički staž i položio stručni ispit;
- dobio, odnosno obnovio licencu.

Pripravnički staž za zdravstvene radnike traje 6 meseci. Zdravstveni radnik se upisuje u imenik nadležne komore danom započinjanja obavljanja pripravničkog staža.

Radi unapređivanja uslova za obavljanje profesije, zaštite profesionalnih interesa zdravstvenih radnika i unapređivanja zdravstvene zaštite građana osnovane su: Lekarska komora, Stomatološka komora, Farmaceutska komora, Komora biohemičara i Komora medicinskih sestara i zdravstvenih tehničara. Članstvo u komorama zdravstvenih radnika je obavezno za sve zdravstvene radnike.

Odobrenje (licenca) za samostalni rad, podrazumeva da zdravstveni radnik samostalno pružanje zdravstvene zaštite bez neposrednog nadzora drugog zdravstvenog radnika, dobija se po postupku izdavanja, obnavljanja i oduzimanja koji sprovodi nadležna komora. Uslovi za dobijanje licence su:

1) odgovarajuća školska sprema zdravstvenog smera;
2) obavljen pripravnički staž i položen stručni ispit;
3) da pravnosnažnom sudskom odlukom nije osuđen za krivično delo koje ga čini nedostojnim za obavljanje zdravstvene delatnosti ili na kaznu zatvora zbog teškog krivičnog dela protiv zdravlja ljudi.

Zdravstveni radnici obavljaju zdravstvenu delatnost u skladu sa stručnim standardima, usvojenim vodičima dobre prakse, protokolima lečenja i kodeksom profesionalne etike. Zdravstveni radnici sa stečenim visokim obrazovanjem dužni su da prilikom prijema diplome o završenom školovanju, potpišu izjavu - zakletvu da će se u obavljanju poziva pridržavati načela utvrđenih u Hipokratovoj zakletvi i načela profesionalne etike. Etička načela u obavljanju profesionalnih dužnosti utvrđuje Kodeks profesionalne etike Lekarske komore Srbije.

Prema Kodeksu životna dužnost lekara je - da profesionalnu aktivnost posveti zaštiti zdravlja i lečenju, da poštuje dostojanstvo i prava bolesnika, kolega i drugih saradnika, da pruži hitnu medicinsku pomoć, da se stalno stručno usavršava, da čuva profesionalnu tajnu, da čuva ugled i dostojanstvo lekarskog staleža.

Odnos lekara i pacijenta je prvenstveno etički, zasnovan na pravilima medicinske struke i medicinske etike; gde su na jednoj strani stručnost i humanost, na drugoj poverenje u lekara.

U novije vreme, ovaj odnos je sve više pravni - regulisan pravnim propisima, kojim se utvrđuju prava, obaveze i odgovornosti obe strane – zdravstvenih radnika i pacijenata.

Osnovni zakoni koji regulišu prava zdravstvenih radnika su Zakon o radu ("Sl.glasnik RS", br.24/2005, 61/2005, 54/2009, 32/13), Zakon o zdravstvenoj zaštiti, Zakon o platama u državnim organima i javnim službama (Sl. glasnik RS", br. 34/2001, 62/2006 - dr. zakon, 63/2006 - ispr. dr. zakona, 116/2008 - dr. zakoni, 92/2011, 99/2011 - dr. zakon, 10/2013, 55/2013, 99/2014 i 21/2016 - dr. zakon), Opšti kolektivni ugovor (Sl.glasnik RS, br.50/2008,104/2008 i 8/2009).

Posebni kolektivni ugovor za zdravstvene ustanove čiji je osnivač RS ("Sl.glasnik RS" br.106/2018) Kolektivni ugovor kod poslodavca, Pravilnik o radu, ugovor o radu.

Prava zaposlenih prema Zakonu o radu

Osnovna prava koja imaju svi zaposleni prema odredbama Zakona o radu su: pravo na zaradu i naknadu zarade, pravo na bezbednost i zaštitu života i zdravlja na radu, pravo na zdravstvenu zaštitu, zaštitu ličnog integriteta, pravo u slučaju bolesti, smanjenja ili gubitka radne sposobnosti i starosti, obezbeđenja u slučaju privremene nezaposlenosti, pravo na udruživanje (čl.12. i 13.), pravo na obrazovanje, stručno osposobljavanje i usavršavanje, ograničeno radno vreme, odmore i odsustva (čl.50.-79.), pravo na zaštitu ličnih podataka (čl.83.).

Prava zaposlenih prema Zakonu o platama u državnim organima i javnim službama

Pravo na osnovnu platu koja se obračunava se na osnovu osnovice za obračun plata, koeficijenta sa kojim se množi osnovica, dodatka na platu i obaveza koje zaposleni plaća po osnovu poreza i doprinosa na obavezno socijalno osiguranje. Visina osnovice se ugovara svake godine u postupku donošenja budžeta.

Koeficijenti su određeni uredbom za obračun i isplatu plata zaposlenih u javnim službama. Dodaci na platu su propisani zakonom a visina dodatka Posebnim kolektivnim uovorom za zdravstvene ustanove čiji osnivač je RS.

Prava prema Opštem kolektivnom ugovoru i Posebnom kolektivnom ugovoru

U ovim opštim aktima su razrađena prava iz Zakona o radu na zaradu, naknadu zarade, bezbednost i zdravlje na radu, skraćeno radno vreme zbog otežanih uslova rada, plaćena i neplaćena odsustva sa predviđenim brojem dana za različite svrhe, plaćene edukacije i usavršavanja, naknadu troškova za dolazak i odlazak s posla, dnevnice, regres, ishranu na radu, jubilarne nagrade, otpremninu, solidarnu pomoć i druga prava.

Prava utvrđena ovim opštim aktima ne mogu da budu manja a uslovi nepovoljniji od uslova i prava predviđenih zakonom, ali mogu da budu veća i uslovi povoljniji, kada su za to obezbeđeni materijalni uslovi.

Obaveze prema Zakonu o radu

Obaveze su jednake kao i obaveze svih zaposlenih u Republici Srbiji a to su: da savesno i odgovorno obavljaju poslove, da poštuju organizaciju rada i poslovanja, uslove i pravila poslodavca u vezi sa ispunjavanjem ugovornih i drugih obaveza iz radnog odnosa, da obaveste poslodavca o bitnim okolnostima koje utiču ili bi mogle da utiču na obavljanje poslova utvrđenim ugovorom o radu, da obaveste poslodavca o svakoj vrsti potencijalne opasnosti za život i zdravlje i nastanak materijalne štete, da se pridržavaju prava i obaveza utvrđenim zakonom, opštim aktom i ugovorom o radu.

Obaveze prema Zakonu o zdravstvenoj zaštiti

Zdravstveni radnici imaju obavezu učlanjenja u komoru, radi dobijanja i obnavljanja licence, koja predstavlja odobrenje za samostalni rad. Zdravstvena delatnost treba da se obavlja u skladu sa važećom zdravstvenom doktrinom i kodeksom profesionalne etike. Dužnost zdravstvenih radnika je i da prate razvoj nauke i stručno se usavršavaju radi unapređivanja kvaliteta rada.

Obaveze zdravstvenih radnika prema pacijentu – Zakon o pravima pacijenata

Ove obaveze su usklađene sa pravima pacijenata, odnosno proizilaze iz prava pacijenata. Pre svega, zdravstveni radnici su obavezni da pacijentu blagovremeno (i bez traženja) daju obaveštenje radi donošenja odluke o pristanku na predloženu meru. Obaveštenje treba da obuhvati dijagnozu i prognozu bolesti, opis, cilj i korist medicinske mere, vreme trajanja, posledice, vrstu rizika, alternativne metode lečenja, moguće promene pacijentovog stanja, dejstvo lekova i sporedne posledice. Obaveštenje treba da bude dato na razumljiv način a, izuzetno zdravstveni radnik može da prećuti dijagnozu, ukoliko je to zasnovano na medicinskim kontraindikacijama.

U parnicama za naknadu štete zbog stručne greške zdravstvenih radnika, pacijent kao tužilac često ističe da je obaveštenje bilo nepotpuno, pristanak nepunovažan i da bi odustao da je bio obavešten o riziku koji je nastupio. Pristanak bez obaveštenja ne obavezuje pacijenta (16).

Zdravstveni radnik je dužan da ne saopštava drugim licima lične podatke pacijenta koje je saznao. Ove dužnosti čuvanja podataka zdravstveni radnik može da bude oslobođen samo na osnovu pismenog pristanka pacijenta ili odluke suda, ili u slučaju rizika za člana porodice (17).

Zdravstveni radnik je dužan da poštuje pravo pacijenta na samoodlučivanje, što znači da ne preduzima nikakvu medicinsku meru bez pristanka pacijenta, odnosno njegovog zakonskog zastupnika, osim u slučaju izuzetaka, koji su predviđeni Zakonom o pravima pacijenata. Ako pacijent odbije medicinsku meru, potrebno je da zdravstveni radnik zatraži pismenu izjavu od pacijenta koju je dužan da čuva u medicinskoj dokumentaciji ili da načini službenu belešku a pre svega da ukaže pacijentu na posledice odluke o odbijanju medicinske mere. Obavezno je i uključivanje deteta, odnosno pacijenta lišenog poslovne sposobnosti u odlučivanje, koje se vrši u skla-

du sa njegovom zrelošću i sposobnošću za rasuđivanje. Zdravstveni radnik je dužan da obavesti nadležni organ starateljstva ako zakonski zastupnik pacijenta ne postupa u najboljem interesu deteta. Ukoliko dete napusti zdravstvenu ustanovu, potrebno je obaveštenje o napuštanju zdravstvene ustanove dati zakonskom zastupniku ili organu starateljstva.

Posebna kategorija pacijenata su lica koja imaju mentalne smetnje. Sposobnost donošenja odluke o pristanku na predloženu medicinsku meru podrazumeva sposobnost lica sa mentalnim smetnjama da razume prirodu stanja, svrhu mere koja mu se predlaže i posledice davanja ili odbijanja pristanka na medicinsku meru. Pristanak informisanog pacijenta je procedura koja podrazumeva i zaštitu pacijenata koji nisu u stanju da sami donesu odluku o medicinskim pitanjima, jer imaju manjak sposobnosti za to, a neki su i na granici sposobnosti kao lica koja imaju mentalne smetnje.

Zdravstveni radnici imaju obavezu da omoguće pacijentu odnosno zakonskom zastupniku pravo uvida u medicinsku dokumentaciju i pravo na kopiju dokumentacije, obavezu urednog vođenja medicinske dokumentacije i evidentiranje svih medicinskih mera – anamneze, dijagnoze, dijagnostičkih mera, terapije, rezultata terapije. Prilikom izvođenja medicinskih istraživanja obaveza zdravstvenih radnika je vođenje računa o zaštiti života i zdravlja pacijenta. Takođe, zdravstveni radnici ne smeju da napuste radno mesto posle isteka radnog vremena ako im nije obezbeđena zamena, jer mogu da ugrožavaju zdravlje pacijenata i imaju obavezu da pruže hitnu pomoć i pored istaknutog prigovora savesti koji se odnosi na određenog pacijenta.

Pravna priroda odnosa zdravstveni radnik - pacijent

Odnos zdravstvenog radnika i pacijenta je vrsta obligacionog ugovora, ugovora o pružanju zdravstvene usluge. Ovaj ugovor se zaključuje neformalno, prostom saglasnošću volja ugovornih strana koja se najčešće daje konkludentnim radnjama (18), a ne izričito.

Ugovor nastaje čim zdravstveni radnik pokaže spremnost da pacijenta koji mu se obrati primi ili poseti, pregleda, posavetuje ili preduzme određenu medicinsku meru. Takođe i upućivanje pacijenta drugom lekaru i prihvatanje pacijenta od strane drugog zdravstvenog radnika predstavlja samostalan ugovor (19).

Suština ugovora je da postoji saglasnost ugovornih strana o bitnim elementima. Specifičnost ovog ugovora je u tome da se najčešće ne razgovora o njegovoj sadržini - bitnim elementima, a ipak dolazi do nastajanja građansko – pravnih odnosa. Kada se pojave problemi u realizaciji ugovora, sadržina se utvrđuje tumačenjem, upućivanjem na pravila medicinske nauke, na standard ponašanja u određenoj situaciji, što najčešće procenjuju veštaci medicinske struke.

Predmet ugovora je postupanje zdravstvenog radnika prema pravilima struke - lege artis, pažnjom dobrog stručnjaka. Međutim, predmet ugovora nije određeni rezultat rada, što znači da zdravstveni radnik ne preuzima obavezu da će pacijenta izlečiti, da će se njegovo zdravlje poboljšati ili da će izostati neželjene posledice lečenja. Uspeh lečenja, pored postupanja zdravstvenih radnika, zavisi i od drugih činilaca – fizioloških i psihičkih na strani pacijenta, kao i od aktivne saradnje pacijenta.

Odgovornost zdravstvenih radnika

Odgovornost zdravstvenih radnika predviđena je Zakonom o zdravstvenoj zaštiti (čl. 155.) kao stručna, etička, kaznena, materijalna i disciplinska.

Stručna ili profesionalna odgovornost

Ova vrsta odgovornosti, koja se u nekim tekstovima naziva staleška odgovornost, regulisana je u Zakonu o zdravstvenoj zaštiti kao odgovornost za stručnu grešku. Pod stručnom greškom (čl.186.) se podrazumeva nesavesno obavljanje zdravstvene delatnosti u vidu zanemarivanja profesionalne dužnosti u pružanju zdravstvene zaštite, nepažnje ili propuštanja, odnosno nepridržavanja utvrđenih pravila struke i profesionalnih veština u pružanju zdravstvene zaštite, koje dovodi do povrede, oštećenja, pogoršanja zdravlja ili gubitka delova tela pacijenta. Postupak u kome se utvrđuje postojanje stručne greške je disciplinski postupak koji može da se vodi pred nadležnim organom komore ili u postupku redovne i vanredne spoljne provere kvaliteta stručnog rada. Utvrđivanje stručne greške predstavlja razlog zbog koga komora zdravstvenom radniku privremeno oduzima licencu (od šest meseci do pet godina). Odgovornost za stručnu grešku može da se utvrđuje i u drugim postupcima utvrđenim zakonom.

Postupak u kome se utvrđuje postojanje stručne greške je disciplinski postupak koji može da se vodi pred nadležnim organom komore ili u postupku redovne i vanredne spoljne provere kvaliteta stručnog rada. Utvrđivanje stručne greške predstavlja razlog zbog koga komora zdravstvenom radniku privremeno oduzima licencu (od šest meseci do pet godina).

Osim stručne greške, disciplinski postupak za oduzimanje licence se vodi i za propuste čisto disciplinskog karaktera kao što su: ako zdravstveni radnik ne obnovi licencu, ako obavlja delatnost za koju mu nije izdata licenca, ako u obavljanju zdravstvene delatnosti zloupotrebi sredstva zdravstvenog osiguranja i slično.

Etička odgovornost

Etička načela u obavljanju profesionalnih dužnosti zdravstvenih radnika, članova komora, odnosi prema pacijentima i međusobni odnosi predviđeni su kodeksima profesionalne etike zdravstvenih radnika, koji su zasnovani na načelima utvrđenim u Hipokratovoj zakletvi. Članovi komora koji povrede etičke kodekse vrše povredu profesionalne dužnosti ili ugleda člana komore zbog koje podležu utvrđivanju disciplinske odgovornosti u skladu sa zakonom i aktima komore.

Etički odbor Lekarske komore Srbije se stara o sprovođenju Kodeksa profesionalne etike Lekarske komore Srbije (Sl.glasnik, br.121/2007) u skladu sa zakonom i Statutom Komore, a naročito razmatranjem etičkih pitanja koja se odnose na obavljanje profesije, davanjem mišljenja o radu članova Komore i obavljanjem drugih poslova u vezi sa primenom i poštovanjem Kodeksa. Odredbe Kodeksa obavezujuće su za sve članove Komore.

Organ pred kojim se vodi disciplinski postupak zbog povrede profesionalne dužnosti ili ugleda člana komore je sud časti. Sudovi časti su organizovani kao sudovi časti prvog stepena u sedištu ogranka komore i kao sudovi časti drugog stepena u sedištu komore. Član Komore odgovara disciplinski pred sudom časti ako činjenjem ili nečinjenjem izvrši povredu profesionalne dužnosti ili ugleda člana komore i to: postupanjem u suprotnosti sa odredbama zakona u pružanju zdravstvene zaštite, povredom Kodeksa, ako ponašanjem prema pacijentima i drugim članovima komore ili trećim licima povredi ugled profesije, ako ne ispunjava obaveze člana komore utvrđene zakonom, statutom i opštim aktima komore i slično.

Disciplinske mere koje izriče sud časti mogu da budu: 1) za lakše povrede profesionalne dužnosti ili ugleda mere javna opomena ili novčana kazna do 20% od prosečne mesečne zarade po zaposlenom u RS u mesecu koji prethodi mesecu u kome se kazna izriče, u trajanju od jednog do šest meseci a za teže povrede profesionalne dužnosti ili ugleda privremena zabrana samostalnog rada u obavljanju određenih poslova zdravstvene delatnosti ili privremena zabrana samostalnog rada u obavljanju zdravstvene delatnosti. Ove mere se izriču u trajanju od 6-12 meseci, a izuzetno do pet godina

Postupak se vodi po pravilima upravnog postupka a vođenje ovog postupka ne isključuje vođenje postupka kod poslodavca, prekršajnog ili krivičnog postupka.

Kaznena - prekršajna odgovornost

Kaznena odgovornost, kako je Zakon o zdravstvenoj zaštiti naziva, predstavlja prekršajnu odgovornost koja je predviđena u čl. 251-260. Zakona. Međutim, većina ovih članova se odnosi na odgovornost zdravstvenih ustanova i drugih pravnih lica koja obavljaju zdravstvenu delatnost a samo čl.256-257. je predviđena prekršajna odgovornost zdravstvenih radnika.

Novčane kazne za zdravstvene radnike su predviđene (od 30.000-50.000 din) za prekršaje koji se odnose na obavljanje zdravstvene delatnosti koja je izvan zdravstvene delatnosti utvrđene rešenjem Ministarstva o ispunjenosti propisanih uslova za obavljanje delatnosti te ustanove, za nepoštovanje obaveza na udruživanje u komoru, napuštanje radnog mesta posle isteka radnog vremena ukoliko nije obezbeđena zamena, nepružanje hitne medicinske pomoći kod uloženog prigovora savesti, rad bez licence, obavljanje dopunskog rada u suprotnosti sa zakonom, odbijanje učešća u postupcima spoljne provere kvaliteta stručnog rada, obavljanje tradicionalne medicine bez dozvole ministarstva i slično.

Zakonom o pravima pacijenata predviđene su novčane kazne (od 10.000-50.000 din.) za prekršaje koji se tiču povrede prava pacijenata kao što su pravo na informacije, na obaveštenje o predloženoj medicinskoj meri, na poverljivost, na pristanak pacijenta na medicinsku meru, na uvid u medicinsku dokumentaciju, na čuvanje naročito osetljivih podataka, na obaveštavanje o napuštanju stacionarne ustanove od strane deteta i slično.

Prekršajni postupak pokreće zdravstvena inspekcija, organizovana pri Ministarstvu zdravlja, koja vrši nadzor nad radom zdravstvenih ustanova. Ovlašćenja zdravstvenog inspektora su različita: da sasluša i uzme izjavu od zdravstvenog radnika, da izvrši neposredan uvid u ostvarivanje zdravstvene zaštite i prava pacijenta, da razmatra predstavke pravnih i fizičkih lica koje se odnose na rad zdravstvenih ustanova, da podnese prijavu za učinjeno krivično delo, privredni prestup ili pokrene prekršajni postupak, da privremeno zabrani obavljanje zdravstvene delatnosti zdravstvenom radniku koji obavlja zdravstvenu delatnost suprotno odredbama zakona, da privremeno zabrani samostalni rad zdravstvenom radniku kome je komora izrekla meru privremene zabrane, da zabrani samostalni rad zdravstvenom radniku koji nije dobio ili obnovio licencu za samostalni rad, ili mu je oduzeta licenca, da uputi zdravstvenog radnika na pregled radi ocene zdravstvene sposobnosti u slučaju sumnje na gubitak zdravstvene sposobnosti, da predloži komori oduzimanje licence zdravstvenom radniku iz razloga navedenih u čl.185. zakona.

Građanskopravna ili odgovornost za štetu

Građanskopravna odgovornost zdravstvenog radnika je predviđena Zakonom o pravima pacijena-

ta kao odgovornost koja nastaje zbog stručne greške u ostvarivanju zdravstvene zaštite, kojom se načini šteta na telu pacijenta ili se pogorša zdravstveno stanje pacijenta. Stručna greška predstavlja nesavesno lečenje odnosno zanemarivanje profesionalnih dužnosti u pružanju zdravstvene zaštite, odnosno nepridržavanje ili nepoznavanje utvrđenih pravila i profesionalne veštine u pružanju zdravstvene zaštite koje dovode do narušavanja, pogoršanja, povrede, gubitka ili oštećenja zdravlja ili delova tela pacijenta.

Pacijent ima pravo na naknadu štete prema opštim pravilima o odgovornosti za štetu (opšte pravilo građansko - pravne odgovornosti – "ko drugome prouzrokuje štetu svojom krivicom dužan je da je nadoknadi"), koja su predviđena Zakonom o obligacionim odnosima. Odgovornost zdravstvenog radnika će postojati ukoliko je prouzrokovana šteta krivicom zdravstvenog radnika što pretpostavlja postojanje uzročne veze.

Pod krivicom zdravstvenog radnika, u smislu odgovornosti za nastalu štetu, podrazumevamo odstupanje od ponašanja koje se moglo osnovano očekivati od razumnog i pažljivog stručnjaka određene specijalnosti (21). Za građansku odgovornost zdravstvenog radnika dovoljna je i obična nepažnja (*culpa levis*), nije potrebna teža krivica, koja je uslov za krivičnu odgovornost, o čemu ćemo kasnije govoriti.

U teoriji ima mišljenja (22) da lekar neće odgovarati ukoliko je postavio netačnu ili pogrešnu dijagnozu i pored primene svih dostupnih dijagnostičkih postupaka i primenio sve ono što je bilo u okviru njegovih mogućnosti, ali je i pored toga došlo do greške u lečenju. Međutim, stav da lekar ne odgovara ako je postupio u okviru svojih mogućnosti se kosi sa osnovnim načelima iz Zakona o obligacionim odnosima (čl. 18.) koji predviđa da je strana u obligacionom odnosu dužna da u izvršavanju obaveze iz svoje profesionalne delatnosti postupa s povećanom pažnjom, prema pravilima struke i običajima (pažnja dobrog stručnjaka). Lekar čije znanje i stručnost ne odgovaraju standardu dobrog stručnjaka i pravilima struke ne može da bude oslobođen odgovornosti za nastalu štetu samo zato što što je postupao u okviru svojih mogućnosti, koje objektivno mogu da budu daleko ispod zahtevanog standarda.

Pored štete i krivice neophodno je i da postoji uzročna veza između ponašanja zdravstvenog radnika i nastupele štete. Utvrđivanje ove uzročne veze je faktičko pitanje, koje se često utvrđuje uz mišljenje stručnjaka radi razgraničenja od drugih uzroka pogoršanja zdravstvstvenog stanja pacijenta.

Šteta može da bude materijalna i nematerijalna. Materijalna šteta može da bude obična (umanjenje imovine) i izmakla korist (sprečavanje povećanja imovine ili nematerijalna. Nematerijalna šteta se dosuđuje za pretrpljene duševne bolove zbog umanjenja životne aktivnosti, naruženosti, za pretrpljene fizičke bolove, strah i slično.

Zakon o obligacionim odnosima predviđa da se za štetu koju zaposleni u radu ili u vezi sa radom prouzrokuje trećim licima odgovara ustanova, osim ako dokaže da je zaposleni postupao onako kako je trebalo. Tužba se podnosi protiv zdravstvenih ustanova. Ako je zaposleni štetu prouzrokovao namerno ili krajnjom nepažnjom, ustanova ima pravo regresa od strane zaposlenog.

Nečinjenje zdravstvenog radnika kao uzrok štete je još složenije pitanje, koje može da se utvrdi sudsko medicinskom ekspertizom: da li je propuštanje radnje činjenja ili pružanja pomoći izazvalo pogoršanje zdravlja ili smrt pacijenta. Potrebno je da se utvrdi da li se radi o slučaju u kome su nastupile objektivne posledice medicinske intervencije, koje je najizraženije kod hirurških intervencija. Rizik od objektivnih posledica snosi obavešten pacijent pod sledećim uslovima: ako je operacija izvršena u cilju poboljšanja zdravlja bolesnika, prema načelima savremene medicinske nauke, od strane zdravstvenih radnika odgovarajućih kvalifikacija i uz pristanak bolesnika.

Krivična odgovornost

U Krivičnom zakoniku Srbije ("Sl..glasnik RS", br. 85/2005, 88/2005 - ispr., 107/2005 - ispr., 72/2009, 111/2009, 121/2012, 104/2013 i 108/2014) su predviđena **krivična dela protiv zdravlja ljudi** (gl.XXIII, čl.246.-259.) i to su: Neovlašćena proizvodnja, držanje i stavljanje u promet opojnih droga, Omogućavanje uživanja opojnih droga, Nepostupanje po zdravstvenim propisima za vreme epidemije, prenošenje zarazne bolesti, prenošenje infekcije HIV virusom, Nesavesno pružanje lekarske pomoći, Protivpravno vršenje eksperimenata i ispitivanje leka, Neukazivanje lekarske pomoći, Nadrilekarstvo i nadriapotekarstvo, Nesavesno postupanje pri spravljanju i izdavanju lekova, Proizvodnja i stavljanje u promet škodljivih proizvoda, Nesavesno vršenje pregleda namirnica, Zagađivanje vode za piće i životnih namirnica i Teška dela protiv zdravlja ljudi.

U nekim od navedenih krivičnih dela protiv zdravlja ljudi, mogu da se pojave kao učinioci i zdravstveni radnici. To su sledeća krivična dela: Nepostupanje po zdravstvenim propisima za vreme epidemije (čl.248.), Prenošenje zarazne bolesti (čl.249.), Prenošenje infekcije HIV virusom (čl.250.), Nesavesno pružanje lekarske pomoći (čl.251.), Protivpravno vršenje medicinskih ekperimenata i ispitivanje leka (čl.252.), Neukazivanje lekarske pomoći (čl.253.), Nesavesno postupanje prilikom spravljanja i izdavanja lekova (čl.255.), Teška dela protiv zdravlja ljudi (čl.259.)

Sankcije koje su propisane za učionice ovih krivičnih dela su veoma ozbiljne, pa na primer za Nepostupanje po zdravstvenim propisima za vreme epidemije kazna je do 3 godine zatvora, za Prenošenje zarazne bolesti – od 1 do 5 godina zatvora, za Prenošenje infekcije HIV virusom - novčana kazna ili kazna zatvora do tri godine i za Nesavesno postupanje prilikom spravljanja i izdavanja lekova – novčana kazna ili kazna zatvora do 1 godine.

Inkriminacija koja je aktuelna i nova je krivično delo **Protivpravno vršenje eksperimenata i ispitivanje leka** kojom je predviđeno da će lice koje protivno propisima na ljudima vrši medicinske ili druge slične eksperimente biti kažnjeno zatvorom od 3 meseca. do 5 godina. Istom kaznom kazniće se i ko vrši kloniranje ljudi ili vrši eksperimente u tom cilju. Iz ove inkriminacije vidimo da je u Republici Srbiji zabranjeno i terapeutsko i reproduktivno kloniranje, iako je u brojnim evropskim zemljama terapeutsko kloniranje dozvoljeno i stimulisano od strane država (23). Takođe, zdravstveni radnik koji protivno propisima (Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima) vrši kliničko ispitivanje leka kazniće se zatvorom od 3 meseca do 3 godine.

Posebno interesantno je krivično delo **Neukazivanje lekarske pomoći**, kojim je predviđeno da lekar koji protivno svojoj dužnosti odbije da ukaže lekarsku pomoć licu kojem je takva pomoć potrebna, a koje se nalazi u neposrednoj opasnosti za život ili opasnosti nastupanja teške telesne povrede ili teškog narušavanja zdravlja, kazniće se novčanom kaznom ili zatvorom do dve godine. Ako usled dela lice kojem nije ukazana lekarska pomoć bude teško telesno povređeno ili mu zdravlje bude teško narušeno, učinilac će se kazniti kaznom zatvora od tri meseca do četiri godine. Ako je usled dela nastupila smrt lica kome nije ukazana lekarska pomoć, učinilac će se kazniti kaznom zatvora od jedne do osam godina.

Sporna pitanja koje se postavljaju pri analizi ove inkriminacije su: kojim zakonom je propisana dužnost lekara na ukazivanje lekarske pomoći licu koje se nalazi u neposrednoj opasnosti po život (osim Kodeksom profesionalne etike Lekarske komore Srbije), koji lekar može biti izvršilac ovog krivičnog dela (da li i lekar bez licence?), da li je lekar dužan da pruži pomoć i ako dovodi u opasnost svoje zdravlje i život i na kraju da li lekar može krivično da odgovara na osnovu etičke obaveze?(24)

Inkriminacija koja izaziva najviše pažnje u javnosti i sudskoj praksi je **Nesavesno pružanje lekarske pomoći.** Ovim krivičnim delom je predviđeno da lekar koji pri pružanju lekarske pomoći primeni očigledno nepodobno sredstvo ili očigledno nepodoban način lečenja ili ne primeni odgovarajuće higijenske mere ili očigledno nesavesno postupa i time prouzrokuje pogoršanje zdravstvenog stanja nekog lica, kazniće se zatvorom od tri meseca do tri godine. Istom kaznom kazniće se i drugi zdravstveni radnik koji pri pružanju medicinske pomoći ili nege ili pri vršenju druge zdravstvene delatnosti očigledno nesavesno postupa i time prouzrokuje pogoršanje zdravstvenog stanja nekog lica. Ako je delo učinjeno iz nehata, učinilac će se kazniti novčanom kaznom ili zatvorom do jedne godine.

Najvažnije pitanje koje se postavlja kod ove inkriminacije je pitanje krivice lekara, jer od oblika krivice će zavisiti i težina izrečene kazne. U Krivičnom zakoniku Srbije (čl.22.) su predviđena dva oblika krivice: umišljaj i nehat. Umišljaj postoji kad je učinilac bio svestan svog dela i hteo njegovo izvršenje (direktni umišljaj) ili kad je učinilac bio svestan da može učiniti delo pa je na to pristao (eventualni umišljaj). Kod ova dva oblika krivice razlika postoji u elementu volje jer kod direktnog umišljaja učinilac hoće izvršenje dela a kod eventualnog umišljaja pristaje na posledicu. Krivično delo je učinjeno iz nehata kad je učinilac bio svestan da svojom radnjom može učiniti delo, ali je olako držao da do toga neće doći, ili kad nije bio svestan da svojom radnjom može učiniti delo iako je prema okolnostima pod kojima je ono učinjeno i prema svojim ličnim svojstvima bio dužan i mogao biti svestan te mogućnosti. Kod nehata, kao oblika krivice, ne postoji elemenat volje, a kod elementa svesti postoji određena lakomislenost učinioca, koji olako drži da neće nastupiti delo.

Hipoteza da lekar koji leči pacijenta namerno primeni očigledno nepodobno sredstvo ili nepodoban način lečenja ili ne primeni higijenske mere sa namerom da prouzrokuje pogoršanje zdravstvenog stanja pacijenta je, teorijski gledano, neprihvatljiva jer bi postupanje lekara sa umišljajem bilo namerno lišenje života pacijenta a ne nesavesno ukazivanje pomoći. Praktično gledano je ova hipoteza takođe neprihvatljiva jer je teško zamisliti lekara koji sa ovim namerama "leči" pacijente, a lečenjem dovodi do pogoršanja zdravstvenog stanja pacijenta (25).

Pored krivičnih dela iz glave krivičnih dela protiv zdravlja ljudi, zdravstveni radnici mogu da budu učinioci još različitih krivičnih dela među kojima ćemo obraditi: Lišenje života iz samilosti, Navođenje na samoubistvo i pomoć u samoubistvu, Nedozvoljeni prekid trudnoće, Neovlašćeno otkrivanje tajne, Primanje mita.

Lišenje života iz samilosti predviđeno je čl. 117. Krivičnog zakonika Srbije kao krivično delo koje izvršava lice koje liši života punoletno lice iz samilosti zbog teškog zdravstvenog stanja u kojem

se to lice nalazi, a na njegov ozbiljan i izričit zahtev. Predviđena kazna je zatvor od 6 meseci do 5 godina, što pokazuje da se radi o lakšem obliku ubistva. Ovo je formulacija za ubistvo iz milosrđa ili eutanaziju, koja se vezuje za teške bolesnike kojima medicina u jednom trenutku ne može da pomogne.

U našem pozitivnom pravu još uvek preovlađuju razlozi protiv legalizacije eutanazije među kojima su osnovni: strah od zloupotrebe, načela medicinske etike koja zahteva poštovanje života, mogućnosti imunološke snage organizma da savladaju mnoge bolesti, relativni pojam neizlečive bolesti u savremenoj medicini i slično. Krivični zakonik Srbije je iz navedenih razloga predvideo ovaj lakši oblik ubistva. Ukoliko bi došlo do promena u Građanskom zakoniku Srbije, o čemu smo prethodno govorili, legalizacijom eutanazije pod strogo kontrolisanim uslovima u posebnom zakonu, neminovno bi se i ove odredbe dekriminalizovale.

Navođenje na samoubistvo i pomoć u samoubistvu je predviđeno kao krivično delo u čl.119. KZSa. U ovoj inkriminaciji se odstupa od opštih pravila o saučesništvu, po kojima je krivično delo podstrekavanje da se izvrši krivično delo i pomaganje u izvršenju krivičnog dela. Samoubistvo ne predstavlja krivično delo pa time ni radnje navođenja i pomaganja pri samoubistvu ne bi mogle da budu krivično delo. Samoubistvo i eutanazija predstavljaju dva načina za ostvarenje istog cilja, a to je prestanak života lica koje iz objektivnih ili subjektivnih razloga ne želi da živi. Traženje pomoći od drugog lica predstavlja dovođenje tog lica u položaj učinioca ovog krivičnog dela. To lice je često zdravstveni radnik koji se stara o lečenju pacijenta.

Zaprećene kazne su zatvor od 6 meseci do 5 godina, ukoliko je samoubistvo pokušano ili izvršeno. Ukoliko se radi o pomaganju u samoubistvu pod uslovima za lišenje života iz samilosti (teško zdravstveno stanje, izričit zahtev lica) predviđene kazne su blaže, od 6 meseci do 3 godine zatvora, a ukoliko se radi o detetu ili neuračunljivom licu, predviđene kazne su do 10 godina zatvora.

Nedozvoljeni prekid trudnoće (čl.120. KZSa) je krivično delo čiji izvršilac takođe može da bude zdravstveni radnik koji protivno propisima o vršenju prekida trudnoće bremenitoj ženi sa njenim pristankom izvrši pobačaj, započne da vrši pobačaj ili joj pomogne da izvrši pobačaj. Predviđena kazna je zatvor od 3 meseca do 3 godine.

Neovlašćeno otkrivanje tajne (čl.141.KZSa) je krivično delo koje može da učini advokat, lekar ili drugo lice koje neovlašćeno otkrije tajnu koju je saznalo u vršenju svog poziva. Predviđena kazna je novčana kazna ili zatvor do 1 godine.

Pored prekršajne odgovornosti zdravstvenog radnika za saopštavanje drugim licima ličnih informacija o pacijentu, naknade eventualne nastale štete usled otkrivanja informacija o zdravstvenom stanju pacijenta u parničnom postupku, podaci o pacijentu imaju i krivično pravnu zaštitu. Međutim, neće se kazniti lekar koji otkrije tajnu u opštem interesu ili interesu drugog lica, koji je pretežniji od interesa čuvanja tajne.

Primanje mita (čl.367.KZSa) je predviđeno kao krivično delo službenog lica koje zahteva ili primi poklon ili drugu korist ili koje primi obećanje poklona ili druge koristi za sebe ili drugog da u okviru svog službenog ovlašćenja izvrši službenu radnju koju ne bi smelo izvršiti ili da ne izvrši službenu radnju koju bi moralo izvršiti. Predviđena kazna je zatvor od dve do dvanaest godina.

Prema istraživanjima o korupciji u zdravstvu koje je sproveo Centar za slobodne izbore i demokratiju (CeSID) građani smatraju da je zdravstvo najkorumpiranija oblast (20% ispitanika), da je većina lekara korumpirana (58% ispitanika), ali da u poslednjih 5 godina nisu imali prilike da podmite zdravstvene radnike (64% ispitanika). Informacije o korupciji ispitanici saznaju od drugih (35%) iz medija (14%), a sami su davali poklone (70%). Zdravstveni radnici, s druge strane, smatraju da korupcije ima ali ne u njihovoj zdravstvenoj ustanovi, nego na nekom drugom mestu. Razlozi kojima se objašnjava postojanje korupcije su loš materijalni položaj zdravstvenih radnika, navika pacijenata da donose poklone, nekažnjavanje optuženih i slično.

Razlike između vođenja parničnog i krivičnog postupka

Pacijenti mogu da iniciraju postupak za naknadu štete koja je nastala u postupku pružanja zdravstvene zaštite, protiv zdravstvene ustanove i zdravstvenog radnika ili krivični postupak protiv zdravstvenih radnika.

Kod krivičnog postupka sprovodi se utvrđivanje postojanja teške ili grube greške lekara, koja se dokazuje u složenom postupku, teže nego u parničnom postupku. Veoma važna je uloga sudskog veštaka koji ocenjuje stručno medicinsko stanje pacijenta sa ciljem da nadoknadi nedostatak medicinskog znanja sudije. Sankcije su takođe mnogo teže – kazna zatvora, koja kod teških dela protiv zdravlja ljudi, sa nastupanjem smrtne posledice, može da bude izrečena i u trajanju do 12 godina.

U parničnom postupku se odgovara za naknadu štete koja je nastala kao posledica obične nepažnje. Postupak dokazivanja je lakši i jednostavniji, oštećeni može da tuži i zdravstvenu ustanovu pored zdrav-

stvenog radnika a uloga veštaka je da utvrdi postojanje odstupanja od standarda razumnog i pažljivog stručnjaka. Oštećeni ima pravo na naknadu materijalne i nematerijalne štete. U zemljama Evropske unije i SADu, daleko veći broj postupaka se vodi za naknadu štete u odnosu na krivične postupke protiv zdravstvenih radnika.

Osiguranje od profesionalne odgovornosti

Kao izlaz iz situacije u kojoj bi zdravstveni radnici plaćanjem visokih odšteta bili dovedeni u nemogućnost daljeg rada, u većini razvijenih zemalja su uvedena osiguranja od profesionalne odgovornosti. Sume za osiguranje su različite, zavisno od specijalnosti i rizika koji postoje u određenoj grani, pa su za hirurške grane u kojima su rizici najveći i sume najviše. U SAD-u (26) postoje brojne osiguravajuće kompanije koje osiguravaju zdravstvene radnike od profesionalne odgovornosti jer su sudski postupci veoma česti i naknade šteta se dosudjuju u visokim iznosima, u slučaju dokazanih lekarskih grešaka.

U našoj zemlji ovaj vid osiguranja je u začetku. Obaveza osiguranja je zakonom predviđena samo za pacijente koji učestvuju u medicinskim ogledima i pada na teret zdravstvene ustanove u kojoj se ogledi sprovode. U pojedinim zdravstvenim ustanovama se uvode osiguranja od profesionalne odgovornosti zdravstvenih radnika a Lekarska komora Srbije je početkom od 2017. godine počela da osigurava sve lekare u Republici Srbiji, koji imaju važeću licencu za rad. Osiguranje je pokrivalo štetu iz delatnosti lekara do 12.000 evra po lekaru za svaki osigurani slučaj (27).

Odnos zdravstveni radnik - pacijent

U savremenim sistemima odnos lekara i pacijenta je zasnovan, pre svega, na etičkim pravilima koja su dobila svoju pravnu formu i prerasla u pravne propise koji regulišu postupak pružanja zdravstvene zaštite pacijentima.

U teoriji medicinske etike postoje različite koncepcije odnosa lekara i pacijenta. Prema jednoj, odnos lekara i pacijenta se razlikuje od poslovnog odnosa u drugim oblastima života. Pre svega, u prirodi bolesti jer je pacijent u zavisnom položaju, zabrinut, ranjiv, nosi se sa svojim slabostima, ugroženim dostojanstvom, otkrivanjem intimnosti svoga tela i uma. Prinuđen je da veruje svom lekaru koji poziva na poverenje nudeći svoje znanje na uslugu pacijentu. Znanje lekara nije njegovo vlasništvo već je stečeno kroz privilegiju medicinskog obrazovanja. Studentima medicine je omogućeno da pristupaju svetskom medicinskom znanju stečenom pregledom i ispitivanjem brojnih generacija bolesnih ljudi. Sve to, kao i finansiranje medicinske edukacije, omogućeno je sa ciljem da društvo ima dovoljno osposobljenog medicinskog osoblja. Lekari ne treba da koriste svoje znanje prvenstveno zbog ličnog dobitka, prestiža ili moći. Ovo obećanje javno daju kada postaju deo profesije, prilikom polaganja Hipokratove zakletve, kada i preuzimaju moralne obaveze da će biti posvećeni interesima pacijenata. Od pacijenata, kao zavisnih od lekara, se očekuje da veruju da lekari sve obavljaju u najboljem interesu pacijenta.

Prema drugoj koncepciji, medicina je profesija kao i svaka druga i lekar ima prava kao i drugi zaposleni da odbije da pruži zdravstvenu uslugu pacijentu, pod određenim uslovima. U savremenim uslovima, odnos lekar – pacijent je pretrpeo promene zbog različitih faktora. Pre svega, odnos je postao kompleksniji i manje ličan sa porastom medicinskih znanja, a posebno medicinskih tehnologija. Osim toga, kao posledica savremenih medicinskih intervencija dolazi do različitih povreda, bolesti i sumnji u sposobnosti i znanja lekara. U praksi se pojavilo mišljenje da su mnogi lekari svoj finansijski interes stavili ispred dobrobiti pacijenata. Brojni autori kritikuju kodekse profesionalne etike, koji zastupaju profesionalni paternalizam, i smatraju se neadekvatnim u savremenim uslovima.

Kada govorimo o odnosu zdravstvenih radnika i pacijenata u savremenom društvu, uočavamo značajne promene u odnosu na paternalistički odnos zdravstvenih radnika iz ranijeg perioda.

Radi se o odnosu dve strane koje nisu ravnopravne, jer pacijent zavisi od stručnog znanja i volje zdravstvenog radnika ali kada govorimo o pravnoj zaštiti, zaštita pacijenata je usvajanjem Zakona o pravima pacijenata bolje regulisana. Prava zdravstvenih radnika u pozitivnim propisima su svedena na prava svih ostalih zaposlenih, nasuprot brojnim pravima pacijenata kojima je posvećen i poseban zakon. Obaveze i odgovornosti zdravstvenih radnika su veoma razrađene u pozitivnim propisima sa ozbiljnim sankcijama, što je detaljno obrađeno prethodno.

Pored toga, zdravstveni radnici imaju obavezu kontinuirane edukacije radi obnavljanje licence i sticanja novih potrebnih stručnih znanja, jer kao što smo videli stručne greške zdravstvenih radnika imaju veoma ozbiljne posledice. Broj sudskih postupaka koji se vode protiv zdravstvenih radnika se povećava a osiguranje od profesionalne odgovornosti je još uvek nerazvijeno.

Poseban problem je negativna medijska slika kojom se krše svi principi etičkog rada novinara, jer se iznose lični podaci zdravstvenih radnika, osuđuju u medijima pre bilo kakvih pravnih postupaka i time doprinose rušenju ugleda zdravstvene struke u celini u savremenom društvu . Kao posledica

ove medijske slike, došlo je do fizičkih napada na zdravstvene radnike od strane pacijenata i članova njihovih porodica. Prema istraživanju sprovedenom u pojedinim zdravstvenim ustanovama u Srbiji fizički napad od pacijenta je doživelo 19,2% zdravstvenih radnika (od 3847 ispitanika), 56,5% uvredu od pacijenta a 44,9% pretnju od pacijenta ili članova njegove porodice.

Edukacija zdravstvenih radnika, zbog sve većeg broja propisa koji regulišu medicinsku delatnost, mora da se odvija i u okviru medicinskog prava, da bi zdravstveni radnici bili upoznati sa svojim pravima, obavezama i odgovornostima u obavljanju delatnosti i izbegli vođenje postupaka zbog nepoznavanja svojih prava i obaveza.

Savremeni odnos lekar – pacijent treba da bude partnerski odnos u kome oni pregovaraju, sa autonomijom obe strane i stalnim unapredjivanjem odnosa. S obzirom na činjenicu da se radi o partnerskom odnosu, smatramo da je neophodno da se i prava lekara prepoznaju i omogući zaštita u odgovarajućim sudskim postupcima. Autonomiju u partnerskom odnosu između pacijenta i lekara treba da prati i odgovornost obe strane za svoje postupke, ali i odgovornost za propuštanje postupanja u skladu sa etičkim i pravnim pravilima.

Literatura

1. Milovanović M. "Značaj sudske medicine", Arhiv za pravne i društvene nauke 4/2002, 600
2. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije procenat stanovnika Evropske Unije sa preko 65 godina života od 10% u 2010. će porasti na 25% do 2050.godine, videti više na www. http://www.euro.who.int/en/health-topics/Life-stages/healthy-ageing
3. Videti više na http://www.zdravlje.gov.rs/showpage.php?id=140
4. Bjegović-Mikanović V,Šantrić J,.Overall J et al."Ljudska prava u zdravstvenoj zaštiti - priručnik za praktičare", Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2015
5. Videti više u knjizi "Palijativna medicina: priručnik za studente medicine" Downing J.,Milićević N, Haraldsdottir E., Ely J., Beograd, 2012,130-132
6. Mujović Zornić H,Sjeničić M., Milenković M, "Prava pacijenata i zakonodavne promene u Srbiji", www.teme2jumis.ni.ac.rs
7. Šantrić D,Šantrić J." Pravna regulativa eutanazije i prednacrt Građanskog zakonika Republike Srbije" Pravni život 9/2016,353-367
8. Presuda Vrhovnog suda Srbije,rev.1634/06 od 4.11.2006.god. Zdravstvena ustanova je odgovorna za štetne posledice medicinske intervencije ukoliko pre preduzimanja predloženog načina lečenja pacijent nije obavešten o mogućnosti nastupanja svih predvidivih komplikacija, bez obzira na stepen verovatnoće da do komplikacija dođe.Tužilja imala saznanja o prirodi svoje bolesti, vrsti hirurške intervencije ali nije upoznata sa mogućnostima nastanka komplikacija operacije, koje se javljaju u manje od 2% slučajeva, koje su nastupile i dovele do ozbiljnih zdravstvenih problema. Pristanak je punovažan tek posle potpunog obaveštenja. Nedovoljan stepen obaveštenja uzrokuje protivpravnu radnju u građansko-pravnom smislu i povlači odgovornost za naknadu štete, bez obzira na nepostojanje namere ili grube nepažnje zaposlenog
9. Presuda Vrhovnog suda Srbije, Rev.392/03. Od tužilje pred kraj trudnoće uzeta krv radi kontrole i utvrđeno prisustvo hiv virusa,u ponovljenoj analizi u Zdravstvenom centru potvrđen nalaz. Tužilja i njen suprug obavešteni od lekara tuženog ZC, a pored njih i drugi zdravstveni radnici.u ZC radi mera prevencije. U kontrolnom trećem nalazu u KC kod tužilje i novorođenčeta nisu pronađeni tragovi hiv virusa. Od strane zdravstvenog radnika tuženog ZC suprotno odredbama o čuvanju profesionalne tajne saopšteni su podaci o zdravstvenom stanju tužilje čime je prouzrokovana nematerijalna šteta za koju odgovara ZC prema odredbama ZOO
10. Konkludentne radnje nisu neposredna izjava volje, ali se posredno može sa sigurnošću, u datim okolnostima, izvesti zaključak da lice njima izražava svoju volju.
11. Videti više u knjizi "Medicinsko pravo" Radišić J.Beograd, 2004, 61-62
12. Orlić M."Zakon o zdravstvenoj zaštiti i odgovornost lekara za prouzrokovanu štetu"Zbornik radova sa Savetovanja pravnika 11-15. jun 2012. Budva, 51
13. Stojanović I."Dijagnostičke lekarske greške" Pravni život, br.1/2010, 225
14. Videti više u Šantrić J. "Kloniranje i pravo na život" Pravni život, br. 9/2006, 283-292
15. Videti više u Šantrić J. "Ugrožavanje života neukazivanjem lekarske pomoći" Pravni život, br.9/2009,889-900
16. Videti više u Šantrić J. "Krivično pravo i zdravlje" Zadužbina Andrejević, 2009, 61-68
17. Videti više u Šantrić J "Pomaganje u samoubistvu kao oblik eutanazije" Pravni život 9/2004, 177-186
18. Videti više na https://search.avira.com/#/web/result?q=professional+liability+insurance+of+medical+doctors+in+usa&source=omnibar
19. http://www.lks.org.rs/obavestenja-za-lekare/cid71-803/lekari-u-srbiji-ponovo-ce-biti-osigurani
20. Šantrić J: "Prava zdravstvenih radnika" Simpozijum o bezbednosti i zdravlju zdravstvenih radnika na radnom mestu, Sava Centar, 21-23. oktobar 2013.
21. Videti više Bulat P."Agresija prema zdravstvenim radnicima" Simpozijum "Bezbednost i zdravlje na radu"Beograd, Centar Sava, 21-23.oktobar 2013.
22. Šantrić J, Šantrić D. "Pravna zdravstvena pismenost", Pravni život 9/2017, 419-430

INDEKS POJMOVA

Symbols

Δ9-tetrahidrokanabinol (Δ9-THC) 173
Δ9-THC 173, 174
5-hidroksitriptamin (5-HT) 459
5-hidroksi-triptamina (5-HT, serotonin) 161
5-hidroksitriptofan 213
5HT 460, 650
5-lipooksigenaza 195
11 revizija Međunarodne kalsifikacije bolesti 23
(alkohol, anksiolitici i narkotici) antiholinergici, antagonizuju 214
(Complex regional pain syndrome, CRPS) tip I i postherpetičke neuralgije 152
(Gabapentin, pregabalin), triciklični antidepresivi 464
(GCH1) 80
(half body irradiation-HBI) 260
(LMTB) (disease-modifying antirheumatic drugs -LMTB) 472
(Paracetamol, oralni NSAIL, tramadol i intraartikularni kortikosteroidi) i topikalne NSAIL 229
(Supstanca P i peptid poreklom od gena za kalcitonin (calcitonin gene related peptide, CGRP) 149
α2 adrenergički receptori 178
α2-adrenergički receptori 161, 162, 232
α2δ 650
α2δ ligandi 649, 650
α2δ subjedinica 649
γ-aminobuterna kiselina 34, 627, 665
γ-aminobuterna kiselina (GABA) 177
δ 197
κ 197
κ i δ 201, 204
κ i δ receptor 170
κ i δ receptori 205
κ receptor 204, 205
κ receptori, endorfini za μ, a dinorfini za δ 198
μ 197
μ-morfin, piperidini, metadon 198
μ (OP3 ili MOP), κ (OP2 ili KOP), δ (OP1 ili DOP) i N/OFQ 172
μ opioidnih receptora (morfin, fentanil, hidromorfon) 172
μ receptor 204, 205

A

Abdominalna angina 377
Abdominalni bol 627
ACE (angiotenzin konvertujući enzim) 236
Acetabularna displazija 448
Acetaminofen 189
Acetaminophen 536
Acetat 190
Acetilholin 180, 181, 627
Acetilholin, dopamin, GABA, histamin, serotonin 173
Acetilholinesteraza 181
Acetilsalicilna kiselina 188, 195, 414, 650
Acetilsalicilna kiselina (ASA) 190
Ach 198
ACPA 469
ACTH 202
Actovegin 556
Acyclovir 562
A delta i C vlakna 551
Adenozin 155, 181, 186
Adenozin kinaza 181
Adenozin-trifosfat 151
Adenozin-trifosfat (ATP) 181
Adhezije 369
Adipokinini 465
Aditivost ili aditivna interakcija 236
Adjuvantna terapija 222, 632
Adjuvantni analgetici 237, 583, 666
Adjuvantni analgetici (koanalgetici) 166, 218, 632
Adrenergički α2 receptori 178
Aerofagia 381
Agonisti 198
Agonisti serotonergičkih (5-HT) 162
Agonisti TRPV1jonskih kanala 175
Agonisti α2- adrenergičkih receptora 155
Agonisti α2-adrenergičkih receptora 178
Ahilov refleks 504
AIDS 174
Akromioklavikularni zglob 439
Aksijalni bol 501
Aksotomija 54
Aktivacija TRP kanala 174
Aktivatori AMPK 44, 46
Akupunktura 157, 246, 270, 432, 493
Akupunkturne tačke 246
Akutna dislokacija patele 456
Akutna herpetička neuralgija ili postherpetička neuralgija 230
Akutna kongestija jetre 377
Akutna trovanja na radnom mestu 670
Akutna venska oboljenja 361
Akutne simptomatske glavobolje 397
Akutni abdomen 375
Akutni appendicitis 375
Akutni bol 277
Akutni divertikulitis 378
Akutni holecistitis 377
Akutni koronarni sindrom 345, 365
Akutni pankreatitis 377
Akutni perikarditis 350
Akutni perioperativni bol 296
Akutni postoperativni bol 295
Alfa- lipoična kiselina 179
Alfa-lipoična kiselina 556
Alfentanil 199, 204, 311
ALK 179
Alkohol, anksiolitici, narkotici 213
Allodynia (Alodinija) 1
Alodinija 2, 3, 63, 64, 65, 151, 159, 186, 568
AL-TENS (engl Acupuncture-like TENS) 252
Alternativno splajsovanje 172
American College of Rheumatology 229
Američka agencija za hranu i lekove 180
Američka agencija za hranu i lekove (FDA) 173
Američka agencija za lekove 231
Amigdal 161
Amitriptilin 209, 210, 213, 228, 239, 414, 524, 527, 633, 649
Amitriptilin-fluoksetin 212
Amitriptilin i imipramin 210
AMPA 158, 159
AMPA i NK1 159
AMPA/kainat receptor 160
AMPA receptor 521
AMPA receptori 158
AMPA (α-amino-3-hidroksil-5-metil-4-izoksazol-propionska kiselina) 158
AMPK 44, 45, 46
"Anaesthesia dolorosa" 671
Analgesic score 259
Analgetici 175, 228, 235, 237, 239, 622, 623, 630, 632, 635, 655, 664, 666
Analgetički efekt 179
Analgetičko dejstvo 178, 232
Analgetičko dejstvo gabapentina 218
Analgetik 165, 190, 192, 211, 656
Analgetska dejstva 236
Analgetska doza 634
Analgetske stepenice 581, 632
Analgetski 201, 202, 237
Analgetski efekat 209, 227
Analgetski efekt 229, 237
Analgetski efekti 634
Analgetsko dejstvo 204, 209
Analgezija 171, 172, 175, 177, 178, 181, 201, 202, 203, 204, 230, 633, 666
Analitičke studije 97
Analiza obolevanja i umiranja 98
Anamnestička studija 107
Anamneza 20, 285, 486, 688
Anamneza bola 670
Anamneza o bolu 326
Anemija 618
Anestetici 620, 650
Anestetik 230
Anestezija 204
Anesthesia dolorosa 2
Aneurizma 397
Aneurizmatski bol 363
Anginozni bol 627
Animalni model 218
Animalni modeli neuropatskog bola usled povrede nerva 63
Anipiretički 191
Anksiolitici 654
Anksiozni 647
Anksiozni poremećaji 637, 638, 640, 646, 654
Anksioznost 619, 638, 639, 641, 649, 652, 653, 654, 656, 657, 672
Anoreksija 622
Antagonisti 198
Antagonisti NMDA receptora 232
Antagonizam 236
Anteriorni cingularni korteks (ACC) 646
Antiagregaciona 303
Antiagregacioni efekat 192
Antiaritmici 650
Antidepresivi 178, 179, 209, 210, 211, 213, 214, 215, 240, 409, 524, 536, 622, 641, 649, 650
Antidepresivi, antikonvulzivi, lokalni anestetici, glukokortikoidi, mišićni relaksansi, kalcitonin, bisfosfonati 166
Antidepresivi, antipsihotici, antikoagulansi, antimikotici, blokatori Ca2+ kanal, kortikosteroidi 237
Antidepresivi (triciklični, inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina 239
Antidepresivni 211
Antidolorozni skor 259
Antidoti 169
Antiemetici 201, 206, 619, 621, 622
Antiepileptici 237, 409, 422
Antiepileptici, anksiolitici, antidepresivi, hipnotici, NMDA 237
Antiepileptički lekovi 218
Antiepileptik 240
Antihipertenziva (alfa-metildopa, guanetidin) a sa MAOI 214
Antiholinergici 213
Antiholinergici (neuroloptici i antiparkinsonici) 214
Antiholinergički 213, 214

Antiinflamatorni efekat 205
Antiinflamatorni lekovi 176
Antiinflamatorni medikamenti 432
Antiinflamatorno dejstvo 150, 165, 176, 221
Antiishemijske terapije 347
Antikoagulaciona terapija 303, 348
Antikonvulzivi 178, 213, 214, 218, 524, 525, 536, 555
Antikonvulzivi (antiepileptici) 218
Antikonvulzivni lek 223
Antikonvulzivni lekovi 218
Antimuskarinski 239
Antinocicepcija 177, 182
Antinociceptivno dejstvo 232
Antioksidansi 179
Antipiretik 190
Antipruritici 201
Antipsihotici 236, 237, 239, 240, 657
Antitela na receptor za faktor nekroze tumora 176
Antitela na TNF-α 176
Antitrombocitne terapije 348
Antitustik 203
Anulus fibrosus 499, 533
Aortna disekcija 348
AP-1 (aktivator proteina-1) 176
Apophisitis 445, 446
Apoptoza 51
Apsentizam 673
Apstinencijalni simptomi 205
Apstinencijalni sindrom 174, 214, 664, 665, 666
Arahnoiditis 485
Arsenske polineuropatije 671
Arterijski "switch" 339
Arteriovenske malformacije 397
Arthritis (artroza) glenohumeralis 436
Artralgija 503, 671
Artritični bol 213
Artritis 210, 503, 626, 634, 635
Artroskopija 448
Artroskopija kuka 449
ASA 190
Ascedentna aktivacija 393
ASIC 150
Asimetrične neuropatije 552
Aspirin 167, 168, 171, 195, 230, 236
Aspirin i dietil etar 230
Aspirin sa kofeinom i/ili kodeinom 237
Atak GTT 415
Ataksija 503
Atipični bol lica 421
ATP 151, 152, 181, 459
ATP-senzitivni kalijumski jonski kanala (KATP) 221
Atributivna obeležja posmatranja 140
Autoantitela 469
Autoimunska sistemska oboljenjima (SLE) 340
Autonomna simptomatologija 399
Avulzija ilijačne spine (Avulsia spinae illiacae) 444
Avulzioni prelom 453
Avaskularna nekroza glave butne kosti 450
Azot monoksid 151
Azot-monoksida (NO) 80
azot monoksid (NO) 161
Azot monoksid (NO) 232
Azot monooksida 81
Azot oksidul (N2O) 311
Aβ 156, 159
Aβ vlakna 156, 157, 159, 160
Aδ 157
Aδ nociceptori 157

B

B12 vitamin 540
Ball and socket joint 443
Barbiturati i benzodiazepini 178
Baza podataka MEDLINE/PubMed 228
Baze podataka 134
BDNF 78, 79, 84, 85, 158, 160, 161, 162
Bekov trijas 350
Benzodiazepin 223
Benzodiazepini 621, 628, 641, 656
Benzodijazepin 215
Benzodijazepini 200
Beta blokatori 409, 417
Bihejvioralni faktori 492
Bihejvioralni modeli nocicepcije 60
Bihejvioralni testovi 62
Bihevioralne tehnike 410
Bilijarna kolika 377
Biofeedback 493
Biološka povratna sprega (engl. Bio feedback) 253
Biomehanika 451
Biopsihoscijalni model bola 18
Biopsihosocijalni model 18, 19, 645, 651
Biosinteza tromboksana A2 236
Biotransformacija 201
Bisfosfonati 179, 261, 593
Blingvalna primena (lingvalete) 231
Blink-refleks 420
Blokada zavisna od upotrebe 176
Blok ilioingvinalnog iliohipogastričnog nerva 321
Blok perifernih nerava 300
Blok randomizacija 125
Bol je ključna karakteristika ishemijske bolesti 353
Bol mišićno-skeletnog porekla 166
Bolna trigeminalna neuronopatija 419
Bolni invalidni indeks (Pain disability index) 285
Bolni poremećaj 647
Bolni sindrom 206, 617, 623, 633, 640, 648, 649
Bolni sindrom prednjeg dela kolena 455
Bolni stres 651
Bolno rame 435
Bolovi u stomaku 639
Bol slezine 378
Bol u donjem delu leđa 475, 532, 672
Bol u grudima 335, 340
Bol u karcinomu pluća 588
Bol u kolenu 672
Bol u kuku 672
Bol u leđima 497, 673
Bol u lumbalnom delu 672
Bol u mišićima 654
Bol u porođaju 309
Bol u ramenu 461, 671
BoNT-A 180
Botulinski neurotoksin tip A (BoNT-A) 180
Botulinski neurotoksin tip B 180
Botulinski toksin (BT) 179
Botulinum toksin A 660
Botulinusni toksin 180
Bradikinin 27, 62, 149, 150, 151, 156, 185, 186, 187
Bradikinini 354, 459
Brahijalne pleksopatije izazvane zračenjem 595
Brief Pain Inventory – BPI 569
Brief Pain Inventory skala 130
Bromage scor 312
Brown-Sequard-ov sindrom 11
Bruns-Garlandov sindrom 552
Brza procena (popis) bola (BPI) 580
BT 179, 180
Bukalna primena (bukalete) 231
Bupivacain 312, 514
Bupivakain 516
Buprenorfin 169, 170, 171, 205, 584
Buprenorfin, kodein, diamorfin,etorfin, heroin, hidromorfon, oksikodon i oksimorfon 198
Burns-ov histerični bench test 503
Burzitis 436, 439, 461
Bušarovi čvorići 466
Butorfanol 171
Butorfanol, nalbufin, buprenorfin 200

C

Ca2+ što desenzitiviše TRPV1 175
Calcitonin gene related peptide 459
"Cam" impingement 449, 450
cAMP 52, 53, 171, 520
cAMP response element 159
Capsulitis adhaesiva 435, 436, 438, 439
Categorical pain skala 259
CB1 receptor 173
CB1 receptori 173
CBD 173
CEAP klasifikacija 360
Celecoxib i rofecoxib 190
Celekoksib 229
Celekoksibi 168, 169
Celekoksib, rofekoksib, valekoksib 188
Centralna i periferna transmisija 147
Centralna senzibilizacija 84
Centralna senzitizacija 148, 158, 159, 160, 539
Centralni bolni sindrom 573
Centralni hiperserotonergički sindrom 214
Cerebelum 646
Cerebralna venska tromboza 399
Cervikalna radikulopatija 426
Cervikalni bol 425, 430
CGRP 29, 156, 159, 161
CGRP i supstance P u Aβ vlaknima 156
CGRP u keratinocitima 152
Charcot-ovo stopalo 557
CHEOPS skala 329
Ciklične varijacije 99
Ciklični adenozin-monofosfata 173
Ciklični pelvični bol 370
Ciklobenzaprin 633
Ciklooksigenaza 187, 188, 192, 193
Ciklooksigenaza 1 (COX-1) 186
Ciklooksigenaza-1 (COX-1) 166
Ciklooksigenaza 2 187
Ciklooksigenaza 2 (COX-2) 186
Ciklooksigenaza-2 (COX-2) 166
Ciklooksigenaza 3 (COX-3) 187
Ciklooksigenaze 186
Cikooksigenaza 1 (COX-1) 187
Cikooksigenaza 2 (COX-2) 187
Cikooksigenaza-2 (COX-2) 467, 633, 650
Ciljna populacija 123
Cimetidin 236
CINAHL 134
Cioklooksigenaza (COX) 299, 633, 650
Ciproheptadin 215
Cisplatin 594
Cista meniskusa 455
Citalopram 641
Citohrom P 200
citohrom P450 76
Citohrom P450 76
Citohrom P450 mikrozomskog sistema 628
Citokin 153, 173, 618
Citokini 80, 151, 152, 185, 188
Cklooksigenaza-2 176
Članovi familije MAPK 51
CLASS 190
Clostridium botulinum 179
C nociceptori 157

Cochrane Handbook for Systematic Reviews 136
COMT 79, 80
COMT (engl. Catechol-O-Methyl Transferase) 79
COX 188
COX-1 186
COX-1 166, 169, 187, 192, 193, 194
COX-1 187, 190, 195
COX-1 i COX-2 190
COX-2 169, 193, 194, 195, 196, 236
COX-2 186, 187, 189, 190
COX-2 inhibitori 190
COX-3 190
COX-3 188
Coxa saltans 446, 463
CRIES skala 328
Crohn-ova bolest 376
CRPS 152, 567
C vlakna 159, 160
CYP1A2 239
CYP2D6 239
CYP2D6 enzima (hidrokodon, kodein) 236
CYP2D6 enzimi 236
CYP3A4 enzima (morfin, fentanil) 236

D

Deca 206
Definicija bola 476
Definicija cervikalnog bola 425
Degeneracija lumbalnih diskusa 478
Degenerativna bolesti zglobova 634
Degenerativno oboljenje kičmenog stuba 482
Deklaracija o pravima pacijenata 685
Deksmedetomidin 162
Dekstromethorphan 620
Dekstropropoksifen 171
Delta receptori 197
Demencija 622, 626, 629, 630, 687
Demografske karakteristike ispitanika 98
Depresija 386, 534, 621, 622, 628, 629, 635, 638, 640, 641, 645, 646, 647, 649, 653, 654, 655, 656, 666, 672, 673
De Quervain tenosinovitis 461, 462
Descendentni inhibitorni neuronski put 460
Desenzitizacija 232
Desipramin, imipramin, nortriptilin ili maprotilin 212
Deskriptivne 97
Deskriptivne studije 97, 100
Determinante zdravlja 678
Detoksikacija 409
Dexamethasone 592
Dexason 514
Dezipramin 524
Diabetes mellitus 64, 173
Diacetilmorfin 170
Diamorfin 199, 230, 312
Diamorfin (Heroin) 203
Difenilhidantion 213
Diferencijalna dijagnoza cervikalnog radikularnog bola 430
diflunisal 189
Difuzni bol u grudima 340
Dihidrokodein 171
Dihidro-lipoična kiselina 179
Dijabetes melitus 232, 235, 547, 680
Dijabetesna amiotrofija 552
Dijabetesna neuropatija 46, 152, 154, 176, 520, 523
Dijabetesnaneuropatija 221
Dijabetesna pleksopatija 552
Dijabetesna polineuropatija 17
Dijabetesna senzorimotorna polineuropatija 179
Dijabetesne periferna neuropatija 547
Dijabetična polineuropatija 540
Dijabetska neuropatija 210
Dijabetska neuropatija, fibromialgija, migrena, bol lica 215
Dijadinamske struje 250
Dijagnoza cervikalnog bola 427
Dijagram lokalizacije bola 428, 487
Dijaliza 635
Dijetetski suplementi 556
Diklofenak 168, 189, 193, 228, 633
Diklofenak, alclofenak, fenclofenak 188
Diklofenak epolamin 1,5% 229
Diklofenak flaster 229
Diklofenak gel 229
Diklofenak, ibuprofen, ketoprofen, piroksikam i indometacin 228
Diklofenak i celekoksib 168
Dimetil-sulfoksid 228
Discektomija 494
Disciplinske mere 694
Disekantni osteohondritis 457
Disekcija aorte 363
Disestezija 2, 4
Diskoidni meniskus 455
Diskus hernija 510
Diskusi 482, 497, 499
Dispepsija bez ulkusa 381
Displazija patele 455
Distalna simetrična senzimotorna polineuropatija 551
Distonija 568
Distrakcija 19, 641
Distribucije 236
Divertikuloza kolona 371
Dizestezija 63, 65
Dizestezija/parestezija, kao i hipersenzitivnost 63
DN 230, 232
DN i osteoartritis 232
DNK 428, 487, 535
Dobra klinička praksa 129
Dokosaheksaenoična (DHA) 150
Doksepin 232, 524, 633
Doloplus-2 skala 630
Dopamin 178, 665
Dostupnost socijalne 678
Douler Neuropathique en 4 questions (DN4) 523
Dresslerov sindrom 350
DRG 39
Dronabinol 173
"Drške od kofe"-"bucket handle tear" 455
D-serin 459
DSM 644
DSM-5 644, 645, 647
DSM-5 klasifikacija 645
DSM-IV 649
DSM-IV klasifikacija 647
DSM klasifikacija 647
Duboka venska tromboza (DVT) 359
Dugotrajna potencijacija (long term potentiation, LTP) 158
Duloksetin 213, 239, 240, 641, 649
Duloksetin i venlafaksin 239
Dvostruko slepa tehnika 124

E

Edmontonov sistem procene simptoma (Edmonton System Assessment System-ESAS) 289
Efektivnost 128
Efektnost 128
Efikasnost 128
Efrin 159
Egzistencijalni vakuum 659
eIF4B 42
Eikosanoidi 151, 186
Eikosapentaenoična (EPA) kiselina 150
Ekscitatorni postsinaptički potencijal (EPSP) 181
Ekscitatorni postsinaptički potencijali (EPSP) 157
Ekscitotoksična PKM 64
Eksperimentalna i kontrolna grupa 135
Eksperimentalna populacija 123
Eksperimentalne 97
Eksperimentalne studije 123, 126, 129
Eksperiment u društvenoj zajednici 123
Ekstenzor 451
Eksteroreceptori 26
Ekstracelularni signali regulisane kinaze 159
Ekstruzija diskusa 483
Elektroakupunktura 270
Elektroencefalogram (EEG) 70
Elektromioneurografija (EMNG) 487, 523, 542
Elektroneurografija (ENG) 542
Elektro terapija 250
Elvey test istezanja 428
EMBASE 134
EMLA 230
EMNG 447
Emocije 652, 665
Emocionalna dimenzija bola 643, 659
Endogene opioidi 77
Endogeni opiodi 33
Endogeni opioidergički sistem 179
Endogeni opioidi 34, 202, 247, 460
Endogeni opioidi (endorfini, enkefalini, dinorfini) 198
Endogeni opioidni peptidi 33
Endokanabinoidi 173
Endokanabinoidimi, azot monoksidi, serotonergički, noradrenergički i holinergički sistem 167
Endometrioza 369
Endorfin 34, 186, 626, 627, 646
Endorfini 77
Endorfini i enkefalini 33
Endothelial growth factor 360
Engl. Disability Adjusted Life Years – DALY 475
Engl. Global Burden of Disease 481
Enkefalin 34
Enkefalini 35, 198
Enteralna ishrana 618
Enterobakterija 618
Entezitisi 461
Enzim COX-2 166
Enzimi ciklooksigenaze (COX) 165
Enzimi COX-1 i COX-2 166
Enzimi jetre 239
Enzimski sistem jetre 329
EORTC score 30 questionnaire 259
EPHOs 676
Epidemiologija 97
Epidemiološke studije 97
Epiduralna 202, 203
Epiduralna analgezija 202, 312, 332, 399
Epiduralna infiltracija kortikosteroida 494
Epiduralna (periduralna) lumbalna analgezija 310
Epiduralna primena 203
Epiduralne injekcije steroida 507
Epiduralni apsces 303, 509
Epiduralni hematomi 509
Epiduralni prostor 308, 512
Epiduralno 199
Epigenetičke 86
Epigenetika 75, 84
Epigenetska 85, 88

Epigenetski 84, 85
Epilepsija 219, 235
Epiziotomija 312
EPSP 158
Ergotamini 408
Eritromicin 236
ERK 41, 42, 43, 44, 45, 46, 159
ERK 1/2 160
ERK i/ili ERK 42
Escitalopram 641
Estrogeni 619
Estrogenski receptor (ESR1) 80
Etička načela 691, 694
Etički kodeks 694
Etički odbor 688, 694
Etika 683, 684, 687, 691, 692, 696
Etorfin, fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil 198
Etosuksimid 154
Euforija 665
Eukariotski faktori inicijacije 40
Eutanazija 687, 688, 689, 697
Evocirani potencijali 542
Evropska agencija za lekove (EMEA) 171
Evropska povelja o pravima pacijenata 684, 685, 688
Evropska Unija 683
Evropska zdravstvena politika "Zdravlje 2020" 675

F

Faber-ov test 505
Fabry-eva bolest 540
Facies leonina 388
Facijalni bol 210
Facilitacija 160
Faktor aktivacije trombocita 151
Faktorijal dizajn 126
Faktori rasta i endogeni opioidi 152
Faktor nekroze tumora 151
Faktor nekroze tumora (TNF-α) 81
Faktor nekroze tumora-α 153
Faktor rasta 459
Faktor rasta neurona (NGF) 51
Famciclovir 562
Familijarna hemiplegična migrena 395
Fantomski bol 31, 33, 179, 573, 657
Fantomski bol (bol iz fantomskog uda) 32
Fantomski bol, kompleksni regionalni bolni sindrom, kancerski bol 177
Fantomski bol - noga 33
Farmakogenetika 75
farmakogenomika 75
Farmakogenomika 76
Fascia illiaca 320
Fasetni zglobovi 500, 515
Fast track anestezija 297
Febrilnost 671
Femoroacetabularni impindžment (FAI) 449
Fenazon 165, 189
Fenelzin 213, 214
Fenilbutazon, aminopirin, antipirin, piroksikam 188
Fenil piperidini (fentanil) 207
Fenitoin 178, 228, 522
Fenitoin, metotreksat 236
Fenomenologija 282
Fentanil 170, 198, 199, 200, 202, 203, 204, 227, 230, 231, 236, 311, 312, 584, 634, 649
Fentanila, sufentanil, remifentanil i alfentanil 200
Fentanil i alfentanil 311
Fentanil i sufentanil 199
Fentanilske lizalice 199
Fentanilski flasteri 199
Fentanil, sufentanil, alfentanil i remifentanil 170
Fentanil, tramadol i buprenorfin 172
Fentolamin 214
Fibromialgija 84, 210, 213
Fibromialgije MAOI 213
Fibromijalgija 79, 85, 213, 221, 222
Fibromijalgija, epilepsija i anksioznost (pregabalin) 177
fibromijalgijo 222
Fišerov test 142
Fitokanabinoidi 173
Fizička aktivnost 626, 632, 634, 653
Fizikalna terapija 678
Fizikalni agensi 432
Fizikalni Agensi 249
Fizikalni pregled 285
FLACC skala 329
Flaster 227, 229, 230, 231, 232
Flaster, gel, rastvor, krema ili masti 230
Flaster, mast, sprej 232
Flaster sa fentanilom 231
Flokodin 620
Fluksetim 214
Fluoksetin 213, 236, 240, 641
Fluoroskopija 509, 510
Folna kiselina 618
Fonofobija 406
Formalin 62, 63
Fosfolipaza A2 176
Framingamska studija 117
Fridmnov test 141
Frojdova teorija 281
Funkcionalni gastrointestinalni poremećaj 333
Fuzija ili arteficijalni diskus 494

G

GABA 36, 157, 161, 173, 186
GABAA 157, 161, 182
GABA-a/glicin 156
GABAA receptor 162
GABAB i GABAA receptor 156
GABA-e 179
GABAergički inhibitorni 162
GABAergički interneuroni 162
GABA/glicin 160
GABA-om 161
Gabapentin 154, 155, 156, 157, 163, 177, 218, 219, 220, 221, 222, 432, 460, 527, 563, 649, 650
Gabapentin i pregabalin 218
Gabapentinoidi 154, 161
Gabapentinoidi (gabapentin i pregabalin) 177
Gabapentin, pregabalin i karbamazepin 218
Gabapentin, pregabalin i levetiracetam 237
Gabergički 172
Galvanska struja 250
Gama-amino buterne kiseline 218
Ganglionske ciste 462
Ganglionu zadnji rogovi kičmene moždine 39
Ganslen-ov test 505
Gastropareza 379
"Gate control" 36
"Gate control" teorija bola 36
Gate Control Theory of Pain 280
GDF5 465
GDNF 155
Gel (diklofenak natrijum 1,5%) 229
Generalizovani anksiozni poremećaj (GAP) 641, 654
Generalizovani spastički bolovi 671
Genetički polimorfizmi 75
Geštalt psihoterapija 650
GIT 194
Glavni lek (tzv. object drug) 235
Glavobolja 85, 213, 398, 635, 639, 654, 673
Glavobolja, mijalgija, zubobolja 237
Glavobolja prekomerne upotrebe medikamenata (GPUM) 408
Glavobolja spavanja 406
Glavobolje tenzionog tipa 385
Glicin 36, 157, 161, 186
Glijalne ćelije 522
Glikokortikoidi 176, 472
Glikokortikoidni 176
Glosofaringealna neuralgija 421
Glukokortikoidi 176, 186
Glutamat 149, 158, 159, 160, 161, 186, 459, 521, 525
Glutamat, supstanca P, CGRP 180
Glutamat, supstanca P i CGRP 154
Glutamat, supstanca P i peptid poreklom od gena za kalcitonin (CGRP) 177
Golferski lakat 461, 462
GRADE ocena kavaliteta 143
Guanozintrifosfat ciklohidrolaza 80
Guanozin-trifosfat ciklohidrolaza (GCH1) 80
Guilian Barre syndrom - GBS 541
Guillain Barre sindrom 153
Gutamat 158

H

H+ 151
H+ joni 27
Haglundov sindrom 463
Heberdenovi čvorići 466
Helicobacter pylori 169
Helsinška deklaracija 129
Hemijski nociceptori 26
Hemioterapija 665
Hemodijaliza 635
Hemoglobin A1c 553
Hemokin 152, 459
Hemoterapija 231, 591, 617, 619, 620, 622
Hepatotoksičnost 330
Hernija 371
Hernijacija diskusa 484, 507
Herper zoster 64
Herpetična neuralgija 519, 561
Heterosinaptička potencijacija 159
Hibridna studija 107
Hidrohlortiazid 224
Hidrokineziterapija 253
Hidrokodon, kodein 236
Hidroksihlorokin (HCQ) 472
Hidromorfon 170, 199, 584, 634
Hidromorfon, morfin, meperidin 199
Hi kvadrat test 142
Hipalgezija 420
hiperalgezija 65
Hiperalgezija 1, 2, 3, 8, 31, 63, 64, 81, 151, 159, 175, 177, 182, 186, 459, 568, 623, 654, 666
Hiperbarična oksigenacija 254
Hiperekscitacija 298
Hiperestezija 1, 2
Hiperpatija 2, 3
Hiperpolarizacija 171
Hipertenzivna kriza 399
Hipertrofična plućna osteoartropatija 597
Hipestezija 420
Hipnoza 270
Hipoalgezija 2, 3, 65
Hipoestezija 3
Hipohondrija 637, 638, 639, 645
Hipolaktazia 380
Hipotalamus 161, 186, 188
Hipotenzija 304
Histamin 27, 28, 29, 151, 186, 187, 201, 231
HIV 232
HIV infekcija 541

HIV neuropatija 526
HIV proteaza (npr.ritonavir) 224
Hladni oblozi 150
HLA-DRB1molekuli 469
HLA klasa II 469
Hlorzoksazon 633
Hofa bolest 457
holecistokinin 265
holecistokinin (CCK) 54
Holecistokinin (CCK) 162
Holinergici 556
Hondromalacija 456
Hormonalna terapija 618
Hormonalna terapija karcinoma prostate 619
Hormonska terapija 619
Hpohondrija 648
Hromatoliza 49, 50, 51
Hronična glavobolja 405
Hronična insuficijencija LCA 454
Hronična intestinalna pseudoopstrukcija 379
Hronična migrena 406
Hronična obstruktivna bolest 620
Hronična tenziona glavobolja 210, 215, 407
Hronične dnevna glavobolja 405
Hronični abdominalni bol 378
Hronični bol 277, 282, 476, 519
Hronični bolni sindrom 673
Hronični bolnoi sindrom 645
Hronični bol u vratu 431
Hronični lumbalni bol 486, 490
Hronični pankreatitis i karcinom pankreasa 379
Hronični pelvični bol 367
Hronični postoperativni bol 297
Hronični postoperativni bol (HPB) 297

I

Ibuprofen 168, 188, 193, 195, 228, 229, 633
Ibuprofen, naproksen 192
Idiopatske neuropatije 541
iklofenak 229
IL-1 470
IL-1β 152, 156, 188, 465, 521
IL1-β 459, 460
IL-6 470
IL-10 152
Imipramin 210, 524
Impindžment 439
Incidencija 91, 97
Indolamin 2,3 dioksigenazu 460
Indometacin 618, 633
Indometacin ili diklofenak sa dietil etrom 230
Indometacin, suldinak 188
Infekcije Herpes zosterom 420
Infektivni distalni ileocecitis 376
Inflamacija 187, 231
Inflamacija, citokini i glija 160
Inflamatorne bolesti creva 371
Inflamatorni 181
Inflamatorni bol 189, 353
Informacija 139
Informacioni sistem 679
Informisani pristanak 129
Infuzija 204, 205
Infuzija, tendinitis i osteoartritis 232
Inhalaciona analgezija 311
Inhibicija TRP kanala 174
Inhibicije COX 167
Inhibitori aldoza reduktaze 556
Inhibitori COX i antipiretičko 166
Inhibitori enzima monoaminooksidaze, triciklični antidepresivi 236
Inhibitori IL-6 472
Inhibitori Janus kinase 472
Inhibitori mono aminooksidaze (MAOI) 209
Inhibitori preuzimanja serotonina 178
Inhibitori serotonina i noradrenalina 415
Inhibitori TNF α 472
Inhibitorni postsinaptički potencijali (IPSP) 157
Insomnija 637, 639, 641
Instrumenti merenja 93
Insularni korteks (IC) 646
Insulin 179, 558
Interakcija 235
Interakcija lekova 235
Interakcije adjuvantnih analgetika 240
Interakcije neopioidnih analgetika 238
Interakcije opioidnih analgetika 239
Interferentne struje 250
Interkostalna 300
Interkostalni nervni blok 321
Interleukin 152
Interleukin-1β 188
Interleukin-6 151
Interleukini 81
Interleukini IL-1β 354
Interpleuralna analgezija 300
Intersticijalni cistitis 372
Interval poverenja 140
Intraarterijalna 62
Intraartikularne facetne blokade 515
Intraartikularno 205
Intradermalne ili intraperitonealne injekcije 62
Intradermalne injekcije 62
Intrakranijalni pritisak (IKP) 200
Intramuskularna aplikacija 634
Intramuskularna doza 202
Intramuskularno 188, 214
intramuskularno IM 199
Intranazalno 203
Intraperitonealna injekcija 65
Intraperitonealna primena agenasa 62
Intraspinalna injekcija 64
Intratekalna primena 202
Intratekalno 199, 202
Intravenous Patient-Controlled Analgesia - PCA 298
Intravenska analgezija 311
Intravenska i inhalaciona analgezija 310
Intravenska primena 194, 205
Intravenski 188
Intravenski IV 199
Ishemička optička neuropatija 552
Ishemijska bolest srca 344
Ishialgija 507
Istegnuća zajedničke tetive 447
Istegnuće hamstrings tetiva 445
Istegnuće i ruptura mišića kvadricepsa 444
istorijske kontrole 125
IV 199, 202
IV doza 201
IV efekat 202
IV primena 203
Izlučivanje 236
Izraz lica 327

J

"Jao-Jao" bolest 671
Jatrogena zavisnost 663
Javno zdravlje 675, 680
Javnozdravstvena istraživanja 680
Javnozdravstvena politika 677
Javnozdravstvene oblasti delovanja (EPHOS) 676
Javnozdravstveni aspekti 675, 678, 680
Javnozdravstveni aspekti medicine bola 676
Javnozdravstveni sistem 675, 676
Jednodimenzionalne skale 287
Jednostruko, dvostruko i trostruko slepa tehnika 124
Jednostruko slepa tehnika 124
Joga 271
Joga disanje 271
Joni kalijuma 459
Jonotropni glutamatni receptori 158

K

K+ 151
K+ joni 27
K2P 155
Kaheksija 619
Kalcijumom-aktivirani 155
Kalcijumovi kanali 156, 525
Kalcijumovi kanali L-tipa 154
Kalcijumski antagonisti 409
Kalcijumski jonski kanali CaV1 i CaV2 familije 218
Kalcitonin 179
Kalijum-hlor kotransportera 152
Kalijum (K+) 28
Kalijumovi kanali 156
Kalijumovi kanali 155, 521
Kalijumovi kanali i kalijumovi kanali sa dve pore 155
Kalikrein-bradikinin 28
Kalmodulin-zavisna protein kinaza II (CaMKII), protein kinaza C (PKC), protein kinaza A (PKA), nereceptorska tirozin kinaza 159
Kanabidiol (CBD) 173
Kanabinoidi 157, 173, 174, 190, 527
Kanabinoidni CB1 i CB2 receptori 173
Kanabinoidni CB1 receptori 173
Kanabinoidni CB2 receptori 173
Kanabis (konoplja) 173
Kanalikularni nervni sindrom 447
Kanali osetljivi na nizak pH 150
Kanali za prolazne receptorske potencijale 148
Kanal za prolazne receptorske potencijale (TRP) 232
Kancerski bol 124, 191, 202, 206, 213, 663, 664, 665, 666
Kancerski bol kod dece 333
Kandasartan 414
Kapa receptori 197
Kapija za kontrolu bola na ulazu (Gate control theory of pain) 35
Kapsaicin 149, 151, 156, 157, 175, 228, 232, 526, 536
Kapsaicin ili ponavljana primena nižih koncentracija 175
Karbamazepin 157, 210, 212, 213, 223, 224, 225, 236, 237, 422, 522, 563
Karbamazepin, fenitoin 236
Karbamazepin, fenitoin i lamotrigin 177
Karbamazepin i lamotrigin 178
Karbamazepin, valproat, lamotrigin, okskarbazepin ili topiramat 218
Karboksilna kiselina 188
Karcinom 179
Karcinomski bol 577
Kardiotorakalna hirurgija 332
Karijes 618
Karisoprodol 633
Kartice za merenje bola 287
Kašalj 620, 623
Katastrofizacija 672
Katastrofizacija bola 652, 653, 654
Kateholamin, ADH, ACTH, kortizol 201
Katehol-O-metil transferaza 79
Kaudalni blok 319, 332
Kauzalgija 2
Kauzalgija (hronični bolni sindrom) 32
kauzalgija (hronični regionalni bolni sinromi)

31
Kauzalgija ili hronični regionalni bolni sindrom 32
Kawasakijeva bolest 339
KCC2 152, 161
Ketamin 158, 160, 177, 207, 232, 299
Ketociklazocin, morfin, nalbufin, butorfanol, dinorfin, oksikodon 197
Ketoprofen 229
Ketorolak 633
Ketorolak, tolmetin 188
Kičmena moždina 157
kinaza C 176
Kinaza C 176
Kinaze/fosfataze 158
Kineziofobija 19, 20
Kineziterapija 253
Kinezofobija 655
Kisela sredina (ASIC) 460
Klasični bol 281
Klasifikacija bola 21
Klasifikacija po DeBakey-ju 348
Klaster glavobolja, migrena, osteoartritis, mišićno skeletni bol 232
"Klavirska dirka" 471
Klinička depresija 659
Klinička egzaminacija 259
Klinička istraživanja 129
Kliničke studije 124, 129
Klinički pregled pacijenta sa bolom 21
Kliničko-bolnički centri 677
Kliničko istraživanje 129
Klomipramin 213, 524, 649
Klonazepam, karbamazepin ili valproična kiselina 212
Klonidin 162, 178, 204, 232
Klooksigenaza 190
Kodein 170, 171, 200, 203, 584, 620
Kodein, dektropropoksifen, hidrokodon, tramadol 198
Kodein, dihidrokodein i tramadol 170
Kofein 237
Kognitivna bihevioralna terapija 270
Kognitivno-bihejvioralna psihoterapija (KBT) 649
Kognitivno bihejvioralna terapija 571
Kognitivno-bihejvioralna terapija 431, 641
Kognitivno bihejvioralna terapija (KBT) 652
Kohorta 107, 117
Kohortna studija 117
Kohortne studije 108, 118, 119
Koksib 168
Koksibi 167, 195
Kolika tankog creva 377
Kombinovana spinalna-epiduralna (KSE) analgezija 313
Kombinovana spinalno - epiduralna analgezija 310
Kombinovani analegtici 408
Kombinovani "cam" i "pincer" 450
Kombinovani relativni rizik 135
Komitet za prava deteta 686
Komora zdravstvenih radnika 684, 691
Komorbiditet depresije 646
Kompjuter integrisana pacijent - kontrolisana epiduralna analgezija (CI PCA) 313
Kompjuterizovana tomografija (CT) 487, 534
Kompjuterski integrisana epiduralna analgezija (CI PCA) 313
Kompleksni bolni sindrom 22
Kompleksni regionalni bolni sindrom 43, 152, 157, 567
Kompleksni regionalni bolni sindrom (KRBS) 323
Komplementarne i alternativne metode 245
Komplementarne metode 493
Komplikacije akutne disekcije aorte 349
Kompozitni indeks Disease Activity Score 471
Kompresija živca 422
Kompresivna neuropatija 461
Koncentracija Ca2+ 161
Konoplja 173, 174
Kontinuirana epiduralna analgezija 301
Kontrairitans 231, 232
Kontrola 119
Kontrolisani klinički eksperiment 130
Kontuzione povrede mišića kvadricepsa 443
Konus rasta 50
Konvencija o pravima deteta Ujedinjenih nacija 687
Kortikosteroidi 619, 621
Kortizol 652
Kortizon 516
Koštane metastaze 257, 588
Kostohondritis 337
Kostopleuralni sindrom 589
Kranijalna mononeuropatija 552
Kranijalni živci 8
Kratkotrajne, ciklične i sekularne varijacije 98
Kratkotrajne varijacije 98
Kreatinin 221
Krioterapija 249
Kronova bolest 340
Kruskal Wallisov test 141
Kubitalni tunel 461
Kućna nega i lečenje 679
Kumulativna incidencija 92, 97, 477
Kutani lejomiomi 180
Kvalitativni aspekti percepcije bola 21
Kvalitet zdravstvene zaštite 677, 679
Kvalitet života 259
Kvalitet života pacijenata (QOL) 547
Kvantitativno senzorno testiranje (QST) 523

L

LA 176
"Labudov vrat" 471
Lachman 453
Lakat 462
Laksativi 206, 556, 623
Laminektmija 494
Lamotrigin 522, 526, 527, 563
Langerhansove ćelije (LC) 152
LANSS 487, 535
LASA pain skala 259
Laser 251, 432
Laseropunktura 247
Laserski evocirani potencijali (LEPs) 544
Laser terapija 251
Lateralni patelarni kompresivni sindrom 455
Lazarevićev test 504
LC 152
Lečenje akutne glavobolje 402
Leflunomid 472
Lekarska komora Srbije 694, 696, 698
Lek izazivač (tzv. precipitant drug) 235
Lemniscus medialis 12
LENS skala 523
Letalitet 92
leu-enkefalin i β-endorfin 197
Leukotrieni 151
Leukotrijeni 186
Levetiracetam 224
Levobupivacain 312
Levorfanol 526, 564
Lezija labruma 436
Lezija SLAP 436
Lezije labruma 447
Lezije meniskusa 451, 454
Licenca 691, 693, 694
Lidocain 517
Lidokain 176, 218, 228, 230, 232, 537
Lidokain, benzokain, tetrakain, prilokain, dibukain i proparakain 230
Lidokain-prilokain 230
Lidokain-tetrakain 230
Lidokin 526
Ligandom-kontrolisani jonski kanali 158
Lijenalna fleksura kolona 378
Limbički 186
Linearni akcelerator (LINAC) 258
Liposolubilan 199
Liposolubilni opioidi 200
Liposolubilnost 199
Litijum 211, 212, 214
Lizinopril 414
Lockout interval 301
Locus ceruleus 162
Locus coeruleus 178
Lokalna distribucija 99
Lokalna infiltraciona analgezija 310
lokalna sinteza proteina 44
Lokalna sinteza proteina 39, 40, 44
Lokalna sinteza proteina (translacija) 39
Lokalni analgetici 524, 526
Lokalni anestetici 155, 176, 508, 512
Lokalni anestetici, kortikosteroidi, bisfosfonati i brojni drugi lekovi 237
Lokalni anestetici (LA) 175
Lokalni anestetik 232
Lokus ceruelus 665
Lower Extremity Functional Scale – LEFS 569
LTP 159
L-triptofan 213
Luksacija 451
Luksacija kolena 454
Luksacija kuka 449
Lumbalna punkcija 401
Lumbalni bol 481, 501, 502, 505, 506
Lumbalni bolni sindrom 532, 533
Lumbalni radikularni bol 489
Lumboishiagia i/ili ishialgia (engl.sciatica) 485
Luxatio art. glenohumeralis 436

M

M1 receptor 181
M2 receptor 181
Magnetna rezonanca 534
Magnetna rezonanca (MR) 487
Magnezijum 177, 414, 417
Makrofag 185
Makrofagi 186
Maladaptivni odgovor na bol 656
Maldigestija i malapsorpcija ugljenih hidrata 380
Maldigestija kolona 380
Maligna bolest 687
Maligna brahijalna pleksopatija 589
Maligna neoplazija želudca 379
Maligne bolesti 663, 665, 680
Mali peptidergički neuroni 459
Manipulacija 247
Mann Whitney test 141
MAOI 212, 213, 214, 215
MAPK 41, 42, 43, 44, 45
Marfanov sindrom 339
Masaža 247
Massachusetts General Hospital obrazac za procenu bola 580
Mastociti 151, 152
Matriksne metaloproteinaze 81
"Matriks za bol" 30
Mb. Hoffa 451
McGill-ov upitnik za bol (MPQ) 580
McGill Pain Questionnaire- MPQ 288
Mc Gill upitnik o bolu 285

McMurray test 455
Mediajtori zapaljenja 27
Medical Outcomes Short-Form Health Survey Questionnaire 36 581
Medicina bola 637, 675, 677, 678, 679, 680
Medicinska dokumentacija 686, 687, 690, 693, 694
Medicinska etika 697
Medicinska intervencija 695
Medicinska mera 687, 688, 694
Medicinsko pravo 684
Medijana 140, 476
Medijatori inflamacije 151, 156
Medijatori upale 459
Medijatori zapaljenja 156
Meditacija 272
Medjunarodno udruženje za proučavanje bola 1
MEDLINE 134, 180
Međunarodna asocijacija za proučavanje bola (International Association for the Study of Pain) 17, 22, 31
Međunarodna asocijacija za studije bola 59
Međunarodna klasifikacija bolesti 639
Međunarodna klasifikacija glavobolja (MKG) 400
Međunarodna klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja, 10. verzija 644
Međunarodni centar za monitoring lekova 129
Međunarodno udruženje za proučavanje bola IASP 519, 643, 650
Mefenamična kiselina 188
Mehanička alodinija 459
Mehanička hiperalgezija 152
Mehanički bol 484
Mehanički nociceptori 26
Mehanizmi senzitizacije 483
Mehanoreceptori 36
Mek Gilov upitnik za procenu bola 631
Meksiletin 155, 157, 527
Melatonin 85
Meloksikam 633
Meningitis 399
Meningoencefalitis 399
Meniskusi 454
Menstrualna migrena 417
Mentalni bol 643
Mentalni poremećaj 646
Mentol 157, 228, 231
Meperidin 201, 633
Meperidin (Petidin) 203
Meptazinol 205
Mere varijabiliteta 140
Merni instrumenti 93
"Meralgia paraesthetica" 447
Mešoviti bol 484, 485, 539
mešoviti i bol 481
Meta-analiza 133, 135
Meta analize 653
Metabolizam 236
metadon 564
Metadon 170, 206, 526, 584, 634
Metaksalon 633
Metal-salicilat 231
Metastaza 179
Metformin 46
Metilaminofenazon 189
Metilfenidat 201
Metilnatrekson 623
Metilprednizolon 514
Metil-salicilat 231
Metil-salicilati, nikotinamid 231
Metode FMR 432, 493
Metotreksat 472
Mexiletin 522
Mezenterični limfadenitis 376
Mg 220
Mgrena 79
Mibefradil 154, 155
Migrena 385
Migrena bez aure 386
Migrena, psihogeni bol glave i lica 210
Migrena sa aurom 386
Mijalgija 671
Mijelografija 534
Mijelopatija 432
Mikroglija 152, 173
Mikroglioza 152
Milnacipran 213, 649
"Milvoki rame" 467
"Mind body" intervencije 248, 493
Miofascijalni bol 79, 180, 597
Miofascijalni bolni sindrom 229
Miorelaksacija 215
Miorelaksanti 432
Miositis ossificans traumatica 444
mi receptori 197
Mišići zadnje lože (hamstringsi) 452
Mišićni bol i neuropatija 231
Mišićno-skeletni bol 229
MKB 639, 644
MKB-10 644, 645, 648
MKB10 643
MKB-10 klasifikacija 645, 647
MKB10 klasifikacija 648
MKB klasifikacija 644
Mobilizacija 247
Mod 140
Model dijabetesnog neuropatskog bola 65
Model fotohemijske PKM 63
Model hemoterapijom indukovana periferna neuropatija 65
Modeli bola kod tumora kostiju 65
Modeli centralnog bola 63
Modeli kancerskog bola 65
Modeli perifernih neuropatija indukovanih bolestima 64
Model ispuštanja tereta ili kontuzije 63
Model kancerskog invazionog bola 65
Model ozlede perifernog nerva 64
Model postherpetične neuropatije 64
Modifikovan Thomas sistem 551
Modulacija 24, 26, 34, 186
Modulacija bola 654
Modulatori bola 460
Mofin 170
Moklobemid, brofaromin i toloksaton 214
Monoaminergička 236
Monoterapija 409
Morfin 62, 162, 171, 172, 197, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 220, 230, 231, 311, 312, 331, 526, 564, 584, 620, 634, 635, 663, 664, 665, 666
Morfin-6-glukuronid 200
Morfin, fentanil, hidromorfon, metadon, petidin 169
Morfin, hidromorfon 199
Morfin, hidromorfon i oksikodon 172
Morfin, hidromorfon, oksikodon 231
Morfin, hidromorfon, oksikodon, diamorfin, fentanil, meperidin 199
Morfin i diamorfin 199
Morfin, kodein 198
Morfin, kodein i meperidin 201
Morfin, metadon, oksikodon, hidromorfon, buprenorfin 198
morfin, met-enkefalin, β-endorfin i fentanil 197
Morfinska ili opioidna zavisnost 666
Mortalitet i letalitet 97
Motorni blok 303
MRI 448
mTOR 41, 46
mTORC1 41, 45, 46
Mučnina 617, 619, 623, 634, 654
Mukozitis 618
Multicentrična klinička istraživanja 129
Multidimenzionalne skale 287, 288
Multidimenzionalni koncept bola 19
Multidimenzionalni proces 680
Multimodalni pristup 196
Multimodalnoj analgezija 177
Multimodalno lečenje hroničnog bola 23
Multipla skleroza 153, 173, 174
Multipla skleroza, hemoterapija, amputacija 175
Multipli mijelom 179
Muskarinski holinergički, histaminski 214
Muskarinski i nikotinski holinergički receptori 181
Muskuloskeletni bol 635
Muzikoterapija 271

N

Nabiksimol 173
Nabilon 173
Na kanal 520
Na-kanal 562
Nalbufin 171
Nalbufin, nalorfin, butorfanol, pentazocin 198
Nalbufin, pentazocin, butorfanol 169
Nalokson 171, 201, 205, 236
Nalokson i naltrekson 169
Nalokson, naltrekson 198
Nalorfin 205
Naltrekson 205
Naproksen 189, 193, 195, 210, 417, 633
Naproksen, ibuprofen, ketoprofen 188
Narkotici 214
Narkoticima izazvan crevni sindrom 623
National Institute of Health - NIH 17
Nativna radiografija 534
Natrijumovi i kalijumovi kanali 177
Natrijumovi kanali 156, 521
Natrijumovo voltažno-zavisni kanaia i neuropeptidi - supstance P i CGRP 151
Nav1.3 155
Nav1.7 46
Nav1.7 ili Nav1.8 43
Nav1.8 43
Nav1.8 i Nav1.9 151, 153
Nav1.8- Na+ 40
Navl.7, Navl.8, i Navl.9 153
Navl.8 154
Nc. cuneatus 10
Nc. gracilis 10
Nc. gracilis i nc. cuneatus 10
nc. principalis n. trigemini 9
Nc. proprius 14
Nc. ruber 407
nc. spinalis n. trigemini 9
N. cutaneus femoris lateralis 447
Neacetilovani salicilati 168
"Nediferentovani artritis" 470
Nefarmakološke metode 269
Nefarmakološke metode (NFM) 245
Nefopam 178
Nefrotoksičnost 628
Neglect-like Symptom Questionnaire 569
Nejonizujeće zračenje 670
Nekancerski bol 211
Neokorteks 325
Neonatalne skale 291
Neonatalni pacijenti 206
Neospino-talamički 14
Neospinotalamusni put 29, 30

Neparametarski 141
Neparametarski testovi 141
Neplanirani krosover 126
Neplanirani unakrsni (krosover) dizajn 126
Nerandomizovana klinička studija 125
Nerandomizovane kontrolne grupe 125
nerv 230
Nervni factor rasta (Faktor rasta nerva, eng. Nerve growth factor) 28
Nervni faktori rasta 149
Nervni faktor rasta 151, 153, 157
Nervni faktor rasta (NGF) 27, 176
Nesanica 620, 621, 657
Neselektivni NSAIL 168
Neselektivni NSAIL (naproksen) 168
Nespecifični bol u vratu 429
Nespecifični lumbalni bol 478
Nespecifični lumbalni bol (NLB) 488
Nestabilan a. glenohumeralis 439
Nesteroidni anti-inflamatorni lekovi 228
Nesteroidni antiinflamatorni lekovi 167, 408, 628
Nesteroidni antiinflamatorni lekovi(NSAID) 299
Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) 62, 165, 166, 185, 555, 649, 650
Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) i glukokortikoidi 167
Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAL) 493
Neuroaksijalna analgezija 300
Neurobiologija bola 296
Neurogeni bol 3
Neurohirurgija 332
Neuroinfekcija 399
Neurokinin-1 154
Neurokinin A 36, 151
Neurokinin B 36
Neuroleptanalgezija 236
Neuroleptici 213, 214
Neuroleptik 212
Neurološki pregled 285, 488
Neuromatriks 652
Neuromodulacija 410
Neuronalna reakcija 49
Neuropatija 3, 218, 232, 635
Neuropatija indukovana hemoterapijom 594
Neuropatije 540
Neuropatije uslovljenje infekcijom 541
Neuropatsk bol 154
Neuropatski 22, 481, 486, 539, 669, 671
Neuropatski bol 3, 31, 152, 157, 159, 162, 172, 174, 175, 176, 177, 179, 181, 204, 210, 215, 218, 219, 221, 222, 228, 237, 281, 333, 354, 519, 539, 641
Neuropatski bol (postherpetična neuralgija, dijabetesna neuropatija) 239
Neuropatski i reumatski bolovi 232
Neuropatski karcinomski bol 578
Neuropeptidi 392
neuropeptid Y 54
Neuroplasticitet 56, 57
Neuroplastičnost 181, 296
Neuroradiološke metode 487
Neurotoksin 180
Neurotransmiter 186
Neurotransmiteri 173, 654
neurotrofin 549
Neurotrofin 296
Neurotrofin-3 (NT-3) 51
Neurotrofini 53
Neurotrofni faktor 152, 153
Neurotrofni faktor mozga (engl. Brain-derived Neurotrophic Factor, BDNF) 78
Neurotrofni faktor poreklom iz glije 155
Neutrofili 151
Newton-ov test 505
Nezarazne bolesti 677
Neželjena dejstava 169
Neželjena dejstva 174, 176, 177
Neželjeni efekti 174
NFCS skala 328
NF-κB (nuklearni faktor κ B) 176
N. genitofemoralis 447
NGF 151, 176, 185
Nikotinski 181
N. ilioinguinalis 447
Nimesulid 195
NIPS (National Infant Pain Scale) 292
NIPS skala 328
Nitroglicerin 232
NK1 160
NMDA 158, 159, 179, 204
NMDA kanal 160
NMDA (N-metil-D-aspartatna kiselina) 158
NMDA receptor 157, 160, 161, 562, 665, 666
NMDA receptori 158, 176, 177, 521
NMDAR receptori 460
N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptori 209
N-metil-d-aspartatski receptori (NMDA) 218
NNT 192
NO 190, 232
N. obturatorius 447
Nocebo 263, 265
Nocebo efekat 265
Nocicepcija 147, 148
Nociceptivna 156
Nociceptivni 22, 539
Nociceptivni bol 353, 509, 519
Nociceptor 3
Nociceptori 23, 39, 151, 175, 185, 232
Nocioceptivni 481
Nocioceptivni bol 484
Nocioceptori 483
Nociopatski 486
NOP i δ 198
Noradrenalin 34, 157, 161, 162, 163, 177, 179, 525, 627
Noradrenalin i endorfini 652
Noradrenalin i serotonin 181, 209, 218
Noradrenalna 204
Norepinefrin (NE) 460
Normeperidin 200
Nortriptilin 210, 524
Nortriptilin i flufenazin 213
Novorođenče 200
NPQ 535
NRM 198
NSAIL 157, 166, 167, 168, 169, 176, 178, 185, 186, 187, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 228, 229, 231, 232, 236, 237, 447, 464, 467, 632, 633, 634, 635
NSAIL inhibišu enzim COX 166
NTS 198
Nucleus pulposus 533
Nucleus pulposus-a 499
Nucleus raphe magnus (NRM) 162
Nucleus reticularis paragigantocellularis (NRPG) 162
Nuklearni faktor kapa b-RANKL 261
Nuklearni faktor kappa B (NFkB) 179
Nuklearnih receptori aktivirani proliferatorom peroksizoma gama (PPAR-gamma) 173
Nukleus akumbens 265
Nukleus akumbens-u (NAc) 665
Nulta 141
Nulta hipoteza 141
Numerička obeležja 140
Numerička skala 328, 631

O

OA glenohumeralis 439
Obezboljavanje porođaja 310
Objektivni i subjektivni 93
Objektivni merni instrumenti 93
Obolevanje 91, 97
Oboljenja rotatorne manžetne 439
Oboljenja tetive m. Biceps 438
Odmah otpuštaju (IR) 206
Odsustvo komplijanse 127
Odsustvo saradnje (komplijanse) ispitanika 127
Oftalmični herpes 421
OGTT 553
OIH 207
OIH (opioidima indukovana hiperalgezija) 207
OIN 207
Oksidativni stres 549
Oksikodon 170, 203, 236, 526, 564, 584, 632, 634
Oksikodon, hidrokodon, kodein, tramadol, morfin, hidromorfon, metadon 199
Oksimorfon 170
Oksineurografija 542
Okskarbazepin 563
Olovne kolike 671
oltažno-zavisnih natrijumovih kanala Nav1.7 155
Omeprazol 195
Onkomodulin 52
Opekotine 227
Operacija po Bentalu 349
Opijati 197
Opijatni anagletici 655
Opijum 197
Opiofobija 663, 666
Opioid 202, 206, 232, 236, 666
Opioidi 77, 154, 155, 157, 162, 163, 170, 171, 172, 179, 190, 195, 197, 198, 199, 200, 201, 204, 205, 206, 228, 230, 236, 237, 298, 524, 527, 536, 618, 622, 623, 627, 632, 634, 635, 649, 663, 664, 665, 666
Opioidi indukovane hiperalgezije (OIH) 204
Opioidi i α2-adrenergički agonisti 178
Opioidima indukovana neurotoksičnost (OIN) 207
Opioidima uzrokovane opstipacije 622
Opioidi (morfin, hidromorfon, oksikodon, tramadol i kodein) 231
Opioidna 207
Opioidni analgetici 166, 170, 236, 663
Opioidni analgetici (morfin, oksikodon, metadon) 218
Opioidni analgetik 665
Opioidni peptidi 665
Opioidni receptora 172
Opioidni receptori 171, 197, 198, 204, 206, 230, 622, 665
Opioidni sistem 186
Opservacionie studije 97
Opstipacija 380, 622, 623, 634
Oralna doza 203, 204
Oralna primena 229, 230
Oralna primena ibuprofena 229
Oralna primena, transdermalni flaster fentanila 172
Oralni analgetik 232
Oralni laksativi 623
Oralnim putem 188
Oralni NSAIL 168
Oralno 199, 205
Oralno primenjen diklofenak 229
Oralno primenjen ibuprofen ili paracetamol 229
Orbitoftontalna kora 409
Orfan 198

Organska osnova bola 647
Ortopedska hirurgija 332
Ortostatska hipotenzija 551, 557
Ortoze 253
Osgood Schlatter-ova bolest 455
Osteitis pubis 447
Osteoartritični i muskuloskeletni bol 213
Osteoartriti, reumatoidi artrit i dijabetska neuropatija, amitriptilin kod fibromialgija i migrene i amitriptilin i mianserin kod hronične tenzione glavobolje 210
Osteoartritis 229, 235, 505
Osteo-artritis i reumatoidni artritis 229
Osteoartritis kolenog zgoba 229
Osteoartritis (OA) 465
Osteoartroza kolena 457
Osteofitoza 484
Osteoklast 179
Osteoklastni aktivirajući faktor (OAF's) 261
Osteopatija 157
Osteoporoza 179
Osteoporoze 472
Osteoartroza 450
OTC preparati 235
"Overuse" 447
Oxicami 189
Ozlede perifernog nerva 49

P

Pacijent kontrolisana epiduralna analgezija (PCEA) 313
Pacijent kontrolisane analgezije-PCA 206
Pacijentom kontrolisanu analgeziju (PCA) 199
PAG 162, 198
Pain Detect 428, 487
Pain-DETECT 535
Pain Detect Questionnaire (PD-Q) 523
Pain matrix 393
Paleospino-talamički 14
Paleospinotala-mički 15
Paleospinotalamični put 30
Paleospinotalamusni put 29
Palijativna nega 664
Palijativno zbrinjavanje 678
Palindromski reumatizam 470
Pamidronat, zolendronska kiselina 179
Pancoast tumor 588, 590
Panel studija 112
Pantoprazol 195
Paracervikalna blokada 312
Paracetamol 165, 169, 171, 190, 191, 192, 195, 236, 237, 417, 650
Paracetamol (acetaminofen) 190
Paracetamol/acetaminofen, fenacetin 188
Paracetamol, aspirin i NSAIL 203
Paracetamol, aspirin, tramadol, opioidni analgetici 168
Paracetamol i tramadol 237
Paraliza mišića 180
Parametarski testovi 141
Paraneoplastični sindromi 589
Paraplegija 63
Paravertebralni blok 332
Parenteralna 188
Parenteralna ishrana 618
Parenteralna primena opioida 310
Parenteralno 205
Parestezija 4, 176
Parijetalni bol 344
Parkinsonova bolest 626
Parkinsonova bolest, Alzheimer-ova bolest 173
Paroksetin 213
Paroksizmalni bol 218
Patela 455
Patela bipartita 455, 457
Patelarni refleks 504
Patelarni tendinitis 455
Patelofemoralni zglob 451, 455
Patient Controlled Epidural Analgesia- PCEA 301
Patofiziologija cervikalnog bola 426
Patologija rotatorne manžetne 437
Patrick-ov test 505
PCR detekcija 421
Pedijatrijske skale 291
Pelvična inflamatorna bolest 370
Pelvični bol 210
Penilni blok 321, 332
Pentazocin 171, 205
Pentazocin, butorfanol, nalbufin 207
Pentazocin, meptazinol 205
Peptid (bradikinin) 296
Peptid povezan sa kalcitonin genom (CGRP) 26, 27, 28
Percepcija 25, 147, 186
Perforacija duodenalnog ulkusa 377
Periakveduktalna siva masa 34, 161, 173, 646
Periakveduktalna siva masa i nucleus raph magnus 186
Periakveduktalna siva masa srednjeg mozga (PAG) 162
Periakveduktalna siva masia (PAG) 407
Periferna 520, 539
Periferna i centralna senzitizacija 408, 483
Periferna i centralna transmisija 147
Perifernaj i centralna senzitizacija 166
Periferna nervna vlakna 671
Periferna neuropatija 671
Periferna regionalna analgezija 300
Periferna senzitizacija 148, 151, 176, 459, 520, 521
Periferni neuropatski bol 4
Perikardni izliv 350
Perikardno trenje 350
Perinealni bolni sindrom 372
Peripatelarni bol 455
Peritonitis 378
Perkutana elektična nervna stimulacija (PENS) 247
Perkutana radiofrekventna neurotomija 432
Per os 229, 230
Petidin (meperidin) 171
PET metoda 392
PG 166, 187, 190, 193
PGE 188
PGE2 188
PGI2 190
PHN 230, 232
Pilot studija 94
Pilot testiranje 94
Pilot verzija upitnik 94
"Pincer impingement" 450
"Pincer" impingement 449
Piperidini 201
PIPP (Premature Infant Pain Profile) 292
PIPP skala 328
Pitanje 93
Pivot shift test 453
Placebo 123, 124, 129, 157, 198, 228, 229, 230, 263
Placebo efekat 246, 263
Placebo ili komparabilna 229
Plasticitet 49, 56
Plastični 56
Plastičnost 55, 151, 157, 158, 159
Plastičnost neurona 39
Plućna embolija 359
Podaci 139
Podfamilija V (vaniloid) 232
Pokazatelji obolevanja 91
Pokazatelji obolevanja i umiranja 91
Pokazatelji umiranja 92, 97
Policiklični antidepresivi (TCAD) 209
Polimodalni nociceptivni 26
Polimorfizam 81, 84
Polimorfizmi 78
Polimorfizmi nukleotidne sekvence 75
Polimorfizmi STAT4 i PTPN22 gena 469
Polineuropatije 540
Poliolski put 549
Poplitealna arterija 454
Poremećaj sna 649
Poremećaj spavanja 655
Porođaj 308
Porođajna doba 309
Porođajne povrede 71
Porođajne snage 308
Porođajni putevi 309
Posherpetična neuralgija 64
Postherpetička neuralgija 17, 210, 221
Postherpetička neuralgija kod odraslih 219
Postherpetička, trigeminalna 218
Postherpetična neuralgija 22, 176, 213, 215, 222, 523, 562
Postherpetična Neuralgija 597
Postherpetična neuralgija, artritis i hemoroidi 227
Postherpetična neuralgija, diabetesna neuropatija, bol 177
Postherpetične neuralgije 228
Posthirurški neuropatski bol 230
Postoperativna 203
Postoperativna analgezija 202
Postoperativni bol 17, 18, 19, 72, 79, 177, 204, 206, 228, 231, 232
Postoperativni, dentalni, muskulo-skeletni, traumatski i kancerski bol 178
Postoperativni ili neuropatski bol 204
Postoperativni, neuropatski i kancerski bol 178
Postoperativno 202
Postpunkciona glavobolja 509
Post-radioterapijski bol 595
Post-Torakotomijski bolni sindrom 596
Posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) 651, 654
Posturalna hiotenzija 509
Pouzdani 93
Pouzdanost 93
Pouzdanost upitnika 94
Povećano stvaranje TRPV1 151
Povraćanje 619
Povreda na radu 670
Povreda prednjeg ukrštanog ligamenta (LCA) 452
Povreda spoljašnjeg (lateralnog) kolateralnog ligamenta (LCL) 452
Povreda unutrašnjeg (medijalnog) kolateralnog ligamenta (MCL) 452
Povreda zadnjeg ukrštenog ligamenta (LCP) 454
Povrede ligamenata 451
Povrede u toku akušerskih intervencija 71
Prava pacijenata 684
Prava pacijenta 694
Pravo 683
Pravo pacijenata 690
Pravo pacijenta 683
PRECISION 168
Prednji cingulum 161
Prefrontalni korteks (PFC) 646
Pregabalin 154, 155, 177, 221, 222, 223, 432, 460, 527, 563, 641, 649, 650, 657
Pregled 486
Prekordijalni "catch" sindrom 337
Prelom ilijačne kriste 446
Prelom patele 456
Prematurusi 318

Premonitorna faza 391
Preneseni bol 1, 367, 501
Preneseni bol (engl. reffered pain) 486
Prepatelarni burzitis 457
Preponska istegnuća 445
Pretestiranje 94
Preuzimanje noradrenalina 178
Prevalencija 91, 92, 97, 112
Prevalencija bola 476, 478
Prevencija bola 675, 677, 678, 679
Preventivna analgezija 298
Prikaz slučaja 100
Prilokain 232
Primarna glavobolja 408
Primarna hiperalgezija 159
Primarne glavobolje 399
Primarni aferentni neuroni 459
Primarno somatosenzitivno polje 12
Primena Botulinskog toksina 422
Primer za sistematski prikaz 136
Pristrasni agonizam 172
Pristup pacijentu sa bolnim poremećajem 20
Pritisak od epiduralnih adhezija 485
Proboj bola 585
Procena bola 579
Profilaktička terapija migrene 414
Progresivni neurološki deficit 478
Proinflamatorni medijatori 296
Projektovani bol 30
Projektovani (odraženi) bol 30
Prokain, lidokain, bupivakain, tokainid 181
Prokinetici 556
Prolaktin 202
Propifenazon i metamizol 165
Proprioreceptori 26
Prosečna vrednost 140
Prospektivna kohortna studija 118
Prospektivne i retrospektivne kohortne studije 118
Prospektivne studije 118
Prostaciklin 299
Prostaglandin 185, 192, 299, 354, 520, 650
Prostaglandini 151, 188, 193, 194
Prostaglandini E2 187
Prostaglandini E2 (PGE2) 187
Prostaglandini I2 187
Prostaglandini I2 (PGI2) 187
Prostaglandini (PG) 187
Prostangladini 29
Prostanglandin 153
Prostanglandin D2 150
Prostanglandin E2 150
Prostanglandini (PG) 166
Proste randomizacije 124
Prostoglandini 186
Proteaza 187
Protruzija 483
Pršljen 497, 498
Pruritus 303
Pseudoradikularni bol 485
Pseudo-tolerancija 206
Psihoedukacija 649
Psihofarmakoterapijski lekovi 655
Psihogeni bol 33, 502, 643, 644, 645, 646, 647, 649, 650
Psihogeni (psihosomatski) bol 33
Psihogeni tip bola 485
Psihološka podrška 678
Psihološke intervencije 640
Psihosocijalna procena 287
Psihosocijalni faktori 491, 644
Psihosomatski bol 645
Psihoterapija 641
PTSP 654, 656, 657
Publikaciona pristrasnost 136
Pudendalna ili perinealna blokada 312
Purinergičkih receptori 181
Purinergički receptori (P2X3) 460
Put 14
Put arahidonske kiseline 459
P vrednost 141
P vrednosti - statistička značajnost 141

R

Racemat 204
Racionalna – Emotivna – Bihejvioralna - Terapija (REBT) 652
Radikularni bol 484, 501, 502, 533
Radikulopatija 485, 534
Radioterapija 257, 591, 617, 619, 620
Radna 141
Radna anamneza 670
Radna hipoteza 141
Radno-okupaciona terapija (RT) 570
Randomizacija 124, 125
Randomizovana 126
Randomizovana istraživanja 128
Randomizovana, kontrolisana, prospektivna 131
Randomizovani eksperiment 124
Randomizovani klinički eksperiment 123
Rastvor (diklofenak natrijum 1%) 229
Receptivno polje 29
Receptori B 159
Receptori za bol 7, 8
Receptor neurokinin-1 159
Receptor tirozin kinaza 159
Rectus sheath blok 321
Red flags 428
Refleks Babinskog 504
regeneracija 54
Regionalna anestezija 331
Regionalne analgezije 300
Reinervacija 54
Rektalna 194
Rektalno 188, 199
Rekurentna luksacija patele 456
Rekurentna subluksacija patele 456
Relaksacija 272
Relativni rizik 135
Relejna jedra moždanog stabla 10
Remifentanil 200, 204, 311
Remifentanil, alfentanil 198
Remodelovanje 49
Renalna ili ureterična kolika 376
Resiniferatoksin 175
Resorpcije 236
Retencija urina 304
Retikularna 14
Retikularna formacija 12, 30
retikularnoj formaciji 30
Retrospektivna 118
Retrospektivna kohortna studija 118
Retrospektivne studije 118
Reumatoidni artitis 176
Reumatoidni artritis 173, 176, 469, 672
Reumatoidni faktor (RF) 469
Reumatska oboljenja 229
Reumatska polimialgija 471
Reumatske bolesti 189
Reverzibilni inhibitori MAO tipa A 214
RICE 445
Rifampicin 204
RIMA 214
Rofekoksib 168
Romberg znak 490
Ropivacain 312
Rostralna ventromedijalna medula (RVM) 173
Rostroventralna medula (RVM) 162
Rotacija opioida 585
Rotator Cuff tendinitis 436
Rotherdam check list 259
Rubefacijensi 231
Ruptura Ahilove tetive 463
Ruptura ligamenta patele 457
Ruptura tendinis m. biceps 436
Ruptura tetiva rotatorne manžetne 436
Ruptura tetive 463
Rupture intime 348
Rupture vasa vasorum 348
RVM 162

S

S6 kinaza proteina ribozoma (S6K) 46
Salicilat 188
Salicilati i fenamati 189
Salicilna kiselina 190
Savetnik pacijenata 690
Sazrevane nociceptivnih puteva 325
Sedacija 201
Segond fraktura 453
Sekularne varijacije 99
Sekundarna dismenoreja 371
Sekundarna hiperalgezija 159, 160
Sekundarne mere prevencije 479
Sekundarni Sjogrenov sindrom 472
Selektivni COX-2 168
Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja noradrenalina i serotonina (SNRI) 649
Senzitivna jedra 8
Senzitivna neuronopatija 541
Senzitivni ganglioni 8
Senzitizacija 156, 177, 520, 666
Senzorna jedinica 29
Separacija akromioklavikularnog zgloba 436
Serija slučajeva 100
Serotonergičke i noradrenergičke neurotransmisije 646
Serotonin 27, 34, 151, 155, 161, 163, 178, 187, 215, 620, 627
Serotonin (5-HT) 28
Serotonin i dopamin 177
Serotonin i histamin 186
Serotonin i noradrenalin 35, 171, 178, 179
Serotoninski sindrom 215
Sertralin 240
SF-36 581
SF-36 upitnik 562
Shober-ov test 503
”Silent” 186
Simptomi apstinencije 415
Simptomi nadražaja vagusa 421
Simultane nerandomizovane kontrole 125
Sinaptičko remodelovanje 54
Sindrom bolnog ramena 435
Sindrom distrakcionog bola (engl. Distraction pain syndrome) 646
Sindrom hroničnog pelvičnog bola 369
Sindrom hroničnog zamora (Chronic Fatigue Syndrome, CFS) 673
Sindrom iritabilnih creva 371
Sindrom iritabilnog kolona 381
Sindrom išijasa 478
Sindrom karpalnog tunela 461, 462, 552
Sindrom kaude ekvine 260
Sindrom klizajućeg rebra 337
Sindrom kubitalnog tunela 462
Sindrom medijalne plike 455
Sindrom neuspeha hirurške intervencije 485
Sindrom pelvične kongestije 370
Sindrom plike 457
Sindrom tendinitisa ramena 430
Sindrom zavisnosti 664
Sinergizam 236
“Single shot” tehnike 320
Sinteza proteina (translacija) 41

Sistematski pregled 133, 135
sistematski pregled i meta-analiza 135
Sistematski pregled i meta-analiza 134
Sistematski prikaz 136
Sistem dorzalne kolumne i medijalnog lemniskusa (lemniscus medialis) 13
Sistemska analgezija 298
Sistemsko delovanje 188
Sistemsko zračenje 261
Skakačko koleno 463
Skala bola u vidu termometra 630
Skala lica (faces) 327, 631
Skala neuropatskog bola 291
Skala samoprocene 653
Skala za katastrofizaciju bola 653
Skala za procenu depresije 630
Skale bola 287
Skale funkcionalnosti (Oswestry skor i Roland Moris skor) 487
Skale prisustva faktora rizika za hronicitet 487
Skeletne hiperostoze 429
"Škljocajući" kuk 446
"Škotski terijer" 513, 516
Slabe kiseline (acetilsalicilne kiseline) 236
Slobodna tela 451
Smanjuju oslobađanje glutamata 156
Smrznuto rame 436
"Snapping hip" 446
Snergistička analgezija 237
SNRI 213, 214, 215
SNRI (venlafaksin) 212
"Snapped hip" 446
Somatosenzorni evocirani potenciali (SEP) 70
Somatosenzorni evocirani potencijali (SEP) 523
Somatosenzorni evocirani potencijali (SSEP) 543
Somatostatin 155
Somatotropna organizacija 325
Somatske mononeuropatije 552
Somatski bol 310
Somatski odraženi bol 431
Spastičnost 180
Spazma paravertebralne muskulature 426
Spazmolitici 493
Specijalizacija iz Medicine bola 650
Spinalna inhibicija 160
Spinalna i supraspinalna modulacija bola 483
Spinalna klaudikacija (pseudoklaudikacija) 490
Spinalna stenoza 484, 489
Spinalne blokade 508, 509
Spinalni kanal 499
Spinalni stabilizacioni sistem 481
Spinalnom stenoza 507
Spinotalamički 185
Spondilolisteza 507
Spontani bol 281
Sporo otpuštaju (SR) 206
Sprečenost za rad 673
Sprovodna anestezija 312
Sprovodna anestezija (periferni blokovi) 310
Spurlingov test 428
Srčana insuficijencija 634
Srčani bol 343
Srčani uzroci bola u grudima 338
Sredstva za praćenje zdravlja 676
SR - slow releasing 202
SSRI 212, 213, 214, 215
SSRI (fluoksetin ili paroksetin) 212
SSRIs 179
SSRI/SNRI 555, 556, 641
SSRI, SNRI i MAOI 209
SSRIsu 214
Stagnirajući sindrom vijuge 380
Stalni somatoformni bol 639
Standardna devijacija 140
Stanfordska klasifikacija 348
Statini 348
Statistička značajnost - p vrednost 141
Stepen invalidnosti 673
Steroidi 620
Sterotaksična destrukcija trigeminalnog gangliona 422
Stimulacija kičmene moždine 536
Stimulacija PAG 162
Stimulacija šupljih organa 63
Stopa incidencije i kumulativna incidencija 91
Stopa mortaliteta 92
Stratifikovana randomizacija 125
Streptozocin 65
Stres 627, 628, 651, 652, 653, 654, 663, 671, 672
Stres prelomi 448
Studentski lakat 462
Studija preseka 111, 112
Studija slučajeva i kontrola 103, 104, 107
Studija slučaj-kohorta 108
Studije migranata 100
Studije pojedinaca 100
Studije populacije 100
Studije preseka i panel studije 112
Studije slučajeva 108, 119
Studij eslučajeva i kontrola 108
Studije slučajeva i kontrola 105
Studijska grupa 123
Subakromijalno-subdeltoidni burzitis 461
Subarahnoidalna hemoraguja 397
Subduralni hematomi 399
Subjektivni instrumenti 93
Subkutano 199
Subluksacija patele 455
Substantia gelatinosa 29, 198
Substantia gelatinosa (SG) 157
Sučaj-kohorta 108
Sufentanil 200, 202
Sufentanil ili alfentanil 200
Sukralfat 618
Sulfasalazin 472
"Šuma linija" 135
Supozitorija 623
Supstanca P 28, 29, 35, 81, 151, 159, 160, 161, 171, 179, 186, 221, 459, 521, 525, 627
Supstanca P, CGRP i BDNF 158
Supstanca P i CGRP 54, 159, 160
Supstanca P i glutamat 160
supstanca P (SP) 27
Supstanca P (SP) 26
Supstanca P u nociceptorima 175
Supstancija P 198
Suženi foraminalni prostor 430
Švanove ćelije 53, 539
Svetska zdravstvena organizacija 129
Symptom pneumotoraksa 338
Syndroma armillae rotatoriae 435, 437

T

Taktilna alodinija 156
Talamički bol 33
Talamički ili centralni bol 33
Talamokortikalni put 325
Talamus 11, 12, 30, 147, 154, 163, 185, 186
"Talamusna hiperpatija" 33
Tanezumab 176
Tangiers-ova bolest 540
Tapentadol 171, 204
TAP (transversus abdominis plane) blok 321
TARGET 190
TCAD 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215
TCAD, SSRI 212
TCAs 178
TCA, SSRI, SNRI i MAOI 214
TCA (triciklnični antidepresivi) 650, 655
Tehnike relaksacija 493
Temporomandibularna disfunkcija 386
Temporomandibularni zglob 229
Tendinitis humeroscapularis calcificata 436, 438
Tendinitisi 461
Tendinitis patelarnog ligamenta ("Skakačko koleno") 456
Tendinopatija kvadricepsa 463
"Teniski lakat" 461, 462
Tenosinovitis prsta (prst okidač - trigger finger) 462
TENS 252, 432, 464, 535
Tenziona glavobolja i migrena 210
"Teorija kontrole bola na ulazu" 35
Teorije bola 279
Teorije uzorka 280
Terapija akutnog infarkta miokarda 348
Terapija glavobolja kod dece 417
Terapija glavobolja kod starijih 417
Terapija glavobolja u uslovima hitnih službi 416
Terapija klaster glavobolje 415
Terapija migrene 413
Terapija udarnim talasima 251
Terapijske, radiološke, operativne 678
Tercijarne mere prevencije 479
Terenski eksperiment 123
Terleukin-1 (IL-1) 176
Termalna hiperalgezija 65
Termički nociceptori 26
Terminalna faza bubrežnih bolesti (engl. End-stage renal disease, ESRD 635
Termometar skala 631
Termoregulacija 188
Termo terapija 249
Test abdukcije ruke 428
Test aksijalne manuelne trakcije 428
Test grčenja 62
Test istezanja (Lazarević, Laseque) 487
Testovi bazirani na korišćenju električnih stimulusa 62
Testovi bazirani na korišćenju toplotnih stimulusa 60
Test po Bickeless-u 428
Tetrodotoksin 52, 154
Tetrodoxin 186
TGFβ 152, 465
Th17 ćelije 470
THC i CBD 173
T helper ćelije 470
Tietze-ov sindrom 337
Tinelov test 462
Tizanadin 232
T limfociti 459
TNF, IL-1 i IL-6 159
TNF-α 81, 86, 152, 156
Tokainamid, meksiliten 230
Tolerancija 174, 206
Tolerancija na bol 26
Topikalna 188
Topikalna ili oralna primena 229
Topikalna primena 229
Topikalne primene 228
Topikalni analgetici 227, 228, 555
Topikalni anestetici 230, 536
Topikalni NSAIL 228
Topikalno 188, 230
Topikalno primenjen diklofenak 229
Topikalno primenjeni lekovi 227
Toplotne procedure 250
Topografska analiza poremećaja zdravlja 99
Torakotomija 596
Tractus cuneocerebellaris 13

Tractus iliotibialis 451
Tractus (skraćeno tr.) spinothalamicus (Edinger) 13
Tractus spinocerebellaris anterior (Gowers) 13
Tractus spinocerebellaris posterior (Flechsig) 13
Tractus spinothalamicus (Edinger) 13
Tractus trigeminothalamicus 15
Tradicionalna teorija 246
Tramadol 171, 200, 204, 240, 300, 312, 333, 526, 527, 564, 584
Tramadol, petidin, dekstrometorfan i dr. 236
Tramadol, tapentadol, kao i blokatori jonskih kanala 163
Transdermalni fentanil 526, 564, 585
Transdermalni flaster 170, 227
Transdermalni flaster fentranila 230
Transdermalno 199, 203
Transdukcija 24, 26, 69, 147, 186, 296, 459
Transforamenska blokada 513
Transforaminalne injekcije kortikosteroida 432
Transformišući faktor rasta (TGF-β) 81
Transkranijalna magnetna stimulacija 254
Transkutana električna nervna stimulacija 36, 252
Transkutana električna nervna stimulacija (TENS) 247
Transkutana električna stimulacija nerava 157
Transkutana nervna stimulacija 213
Transkutana radioterapija 258
Transmisija 24, 25, 147, 157, 186
Transmisije kroz sinapse sa modulacijom 147
Transmukozna primena 203
Transmukozni fentanil 231
transmukozno 199
Transtorakalna ehokardiografija 350
Trasdermalni flaster 230
Trazodon 214
Tr. corticospinalis s. pyramidalis 11
Trendelenburgov znak 504
Triamcinolon 514
Triciklički antidepresivi 178
Triciklični 155, 179, 409
Triciklični antidepresivi 161, 163, 178, 209, 232, 460, 524, 555, 635, 649
Triciklični antidepresivi) 157
Triciklični antidepresivi (nortriptilin, desipramin, amitriptilin) 218
Triciklični antidepresivi (TCAs) 178
Trigeminalna neuralgija 222, 223, 419, 523
Trigeminalni ganglion 39, 151
Trigeminalni živac 393
Triptani 215
TrkA receptor 533
Trohanterni burzitis 446
Trombociti 187
Trombocitima-bogate plazme (PRP) 467
Tromboembolijske 193
Tromboksan 151, 166, 190
Tromboksan A2 (TXA2) 187
Tromboksan (TXA2) 166
Tromboxan A2 187, 299
Tropomiozinska receptorska kinaza A 176
TRP 24, 148, 155
TRPA1 150
TRPA1 i TRPV1 169
TRP kanal 151
TRP kanali 148, 150, 151, 157, 174
TRPM 24
TRPM8 149
TRPM8 kanali 175
TRPV 24
TRPV1 148, 149, 150, 151, 155, 156, 160, 176, 180, 181, 190, 232
TRPV1 agonista 175
TRPV1 agonisti 175
TRPV1 antagonista 175
TRPV1, BDNF i iRNA 156
TRPV1 jonskih kanala 175, 180
TRPV1 jonski kanali 166, 173
TRPV1 kanal 176
TRPV1 recepori 175
TRPV1 receptori 521
TRPV1, TRPV3, TRPV4 174
TRPV3 i TRPV4 149
Tr. spinothalamicus 11, 12, 14
Tr. spinothalamicus (Edinger) 11
Tr. spinothalamicus (Edingerov put) 14
Tr. trigeminothalamicus 12
Trzajne povrede vrata (engl. Whiplash) 429
Tumori 599, 607, 614, 622
Tumori GITa 371
Tumor necrosis factor alfa - TNFα 459, 460, 465, 470, 533
Tumorski faktor nekroze (TNF) 27

U

Udruženje pacijenata 675, 678
Ugnježđena studija slučajeva i kontrola 107
Ugnježđene studije slučajeva i kontrola 108
Ulazno ispravljački 155
Ulkus duodenuma 379
Ultrazvuk 250
Unakrsni dizajn 125
Unakrsni odnos 105
Unapređenje javnozdravstvenih istraživanja 676
Unapređenje zdravlja 677
Unapređenje zdravstvenih usluga 677
Unapređenje znanja zajednice 678
Upalni i neoplastični procesi spinalnih struktura 484
Upitnik 93
Upitnik o kvalitetu života (upitnik SF-36) 487
UPOINT klasifikacije 373
Upotreba dugotrajnih stimulusa (”tonički bol”) 62
Upotreba kratkotrajnih stimulusa (”fazni bol”) 60
Upper Extremity Functional Index – UEFI 569
Uremijska polineuropatija 541
Uretralni sindrom 372
Urođene anomalije koronarnih arterija 339
Uslovi radne okoline 670
usmerene sintetskeLMTB 472
Uzorak 112

V

Valacyclovir 562
Validni 93
Validnost 93
Valproična kiselina 526, 563
Vaniloidni receptori 460
Varfarin 188
Varfarin; karbamazepin, fenitoin i barbiturati indukcijom 236
Varicella zoster 561
Varikozne vene 359
Vaskulitis 541
Vazoaktivni amini 459
Vazoaktivni intestinalni peptid (VIP) 393
Vazodilatatorni 192
Vazodilatatorno dejstvo 187
Veličina uzorka 127
“Velike operacije 332
Venlafaksin 213, 239, 641, 649
Ventralna tegmentalna areja (VTA) 665
Verbalna numerička skala 580
Verbalna opisna skala 580, 631
Veštak 698
Vibracioni senzibilitet 551
VIGOR 190
Vincristine 594
VIP 54
Virhofljeva trijada 361
Visceralni bol 30, 31, 86, 154, 310, 485, 578, 627
Visceralni nocioceptori 26
Visceralni tip 669, 671
Visceralno odražen fenomen 485
Visceroreceptori 26
Vizuelna analgona skala (VAS) 190
Vizuelna analogna skala 630, 631
Vizuelno-analogna skala (VAS) 327
Vodič dobre kliničke prakse 678
Vodonik 459
Volerijanova degeneracija 50, 51
Voltažni natrijumski jonski kanali 223
Voltažno-zavisan Navl.8 154
Voltažno-zavisan Navl.9 154
Voltažno-zavisni 155
Voltažno-zavisni Ca2+ 178
Voltažno-zavisnih natrijumovi kanali 172
Voltažno-zavisnii kalcijumov kanali 155
Voltažno-zavisni kacijumovi kanali 157
Voltažno-zavisni kalcijumovi kanali 154, 156
Voltažno-zavisni kalcijumovi kanali N-tipa 154
Voltažno-zavisni kalcijumovi kanali T-tipa 154
Voltažno-zavisni kalcijumski kanali CaV3.2 179
Voltažno-zavisni kalijumovi kanali 155
Voltažno-zavisni natrijumovi kanali 153
Voltažno-zavisni natrijumovi kanali na nociceptorima 151
Voltažno-zavisni Nav1.7 154

W

Wallerian-ova degeneracija 156
WDR 185
“Wind-up” 158
Wind up 177
“Wind-up” fenomen 484
Withdrawal sindrom 304

X

Xiphodynia 337

Y

Yellow flags 487

Z

Zajednički peronealni nerv 454
Zakon o pravima pacijenata 683, 684, 685, 686, 692
Zakon o zdravstvenoj zaštiti 683, 684, 685, 686, 691
Zakon o zdravstvenom osiguranju 683, 684, 686
Zapaljenje kapsule glenohumeralnog zgloba, “Smrznuto rame” 438
Zapaljenski medijatori 156
Zaštita prava pacijenata 690
Zdravstvena zaštita 677, 678, 683, 684, 685, 686, 690, 691, 695
Zdravstveno zakonodavstvo 675
Želudačni ulkus 379
Zigapofizealni zglobovi 500
Zikonotid 154, 155
Znakovi crvene zastavice (engl. Red flags 488
Znakovi žute zastavice 487
“Z-oblik” 471

Zoledronska kiselina 179
Zolendronična kiselina 261
Žuti ligamenti 499

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд
616.8-009.7(082)

MEDICINA bola / urednici Predrag Stevanović, Dejan Nešić, Nebojša Lađević. - Beograd : Medicinski fakultet Univerziteta, 2019 (Beograd : Planeta print). - XIV, 710 str. : ilustr. ; 30 cm
Tiraž 1.500. - Bibliografija uz svaki rad. - Registar.

ISBN 978-86-7117-598-2

a) Бол -- Зборници

COBISS.SR-ID 282181132