



Универзитет у Крагујевцу
Факултет медицинских наука

Уредник: Јасна Јевђић

Јасна Јевђић, Наташа Ћорђевић, Снежана Цупара,
Зорица Јовановић, Светлана Дракулић Милетић,
Ненад Зорнић, Срђан Стефановић, Бојан Милошевић

Терапија бола

Приручник

Крагујевац,
2020.



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

HEPMP
HIGHER EDUCATION PAIN MEDICINE PROJECT

Приручник

Терапија бола

Уредник: Јасна Јевђић

Аутори:

Проф. др Јасна Јевђић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, Служба за анестезију и реанимацију, КЦ „Крагујевац“, Крагујевац

Проф. др Наташа Ђорђевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија

Проф. др Снежана Цупара, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска технологија

Проф. др Зорица Јовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патофизиологија

Проф. др Светлана Дракулић Милетић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија, Клиника за неурологију, КЦ „Крагујевац“

Доц. др Ненад Зорнић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, Служба за анестезију и реанимацију, КЦ „Крагујевац“, Крагујевац

Доц. др Срђан Стефановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација

Асист. др Бојан Милошевић, асистент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, Клиника за хирургију, КЦ „Крагујевац“, Крагујевац

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

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

Одрицање од одговорности :

Овај пројекат је финансиран уз подршку Европске комисије. Ова публикација одражава само ставове аутора, а Комисија се не може сматрати одговорном за сваку употребу која се може састојати од информација садржаних у њој.

Disclaimer

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



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

HEPMP
HIGHER EDUCATION PAIN MEDICINE PROJECT

1. Увод	5
2. Фармаколошка терапија бола.....	7
2.1 нестероидни антиинфламаторни лекови и парацетамол у терапији бола.....	7
2.2. Опиоидни аналгетици у терапији бола.....	13
2.3. Адјувантни аналгетици и канабиноиди у терапији бола	35
2.4. Фармакогенетика у терапији бола.....	45
3. Физикална медицина и рехабилитација у терапији болних стања.....	53
4. Комплементарне и алтернативне методе у терапији бола	89
4.1. Хомеопатски приступ лечењу бола.....	89
4.1.1. Основни хомеопатски појмови.....	89
4.1.2. Хомеопатски лекови	101
4.1.3. Терапија бола у хомеопатији	109
4.2. Акупунктура у лечењу бола.....	118
5. Интервентне процедуре у терапији бола.....	125

1. УВОД

Према дефиницији Интернационалног удружења за истраживање бола (*International Association for the Study of Pain – IASP*) бол је непријатно сензорно и емоционално искуство, које прати, постојеће или потенцијално оштећење ткива. Бол је субјективан доживљај и на њега утичу како анатомски и патофизиолошки супстрат, тако и емоционално-когнитивна реакција болесника. Бол се класификује на више начина: према дужини трајања (акутни и хронични), према патогенетском механизму (ноцицептивни и неуропатски), према етиологији, према интензитету итд.

Акутни бол се сматра за симптом болести, односно трауме и има заштитну улогу. Изазива страх код болесника и подстиче адаптивне реакције односно припрема организам да избегне повреду или болесник потражи помоћ и добије медицински третман. Неадекватно лечен акутни бол доводи до низа ендокриних, неурогених и инфламаторних поремећаја, који имају негативне последице на функционисање свих система органа, што доприноси повећању морбидитета и морталитета. Осим тога нелечан акутни бол може довести до хронификације симптома и појаве хроничног болног синдрома. За разлику од акутног бола хроничан бол је болест сам по себи и налази се у новој Интернационалној класификацији болести Светске здравствене организације (МКБ-11). Хронични бол доводи до физичких ограничења и инвалидности, емоционалних проблема, анксиозности, депресије, поремећаја у социјалном функционисању, што значајно нарушава квалитет живота особе која трпи бол, али и блиских људи из њеног окружења. Епидемиолошке студије показују да од хроничног бола пати 20% адултне популације широм света, тако да хроничан бол има значјне здравствено-економске импликације у сваком друштву. Примаран хроничан бол се не може повезати са неким другим патолошким стањем (неспецифични мишићно-скелетни бол, примарне главобоље, итд.). Секундаран хроничан бол је последица основног обољења и класификован је у шест категорија: хроничан канцерски бол, хроничан постоперативни/посттрауматски бол, хроничан неуропатски бол, хроничне скундране главобоље, хроничан висцерални бол и хроничан секундарни мускулоскелетни бол. У неким стањима (лумбални болни синдром, комплексни регионални болни синдром) бол је узрокован мешавином ноцицептивних и неуропатских маханизама, што има значаја при избору терапије.

Пре започињања лечења бола, треба извршити процену бола. Како је бол субјективан феномен само нам болесник може дати податке о свом болу. Зато најпре узимамо анамнестичке податке о интензитету, локализацији, квалитету, трајању, ширењу бола и факторима који га појачавају или олакшавају. Објективно мерење интензитета бола не постоји. Мерење бола се темељи на субјективном доживљају болесника на који утичу когнитивни, културни и социјални статус, вера, пол, старост. Процена интензитета бола је веома важна за дијагнозу бола, одабир терапије, као и процену ефикасности лечења. За процену интензитета бола треба користити неку од скала које су у широкој примени (нумеричка скала, вербална скала, визуелна аналогна скала итд.) и документовати, односно бележити интензитет бола. Након узимања анамнезе треба урадити физикални преглед и по потреби допунска дијагностичка снимања, анализе и прегледе других специјалиста (Ртг, ЦТ, МР, лабораторијске анализе, итд) и извршити психо-социјалну процену.

Терапија бола се може сврстати у три категорије: конвенционална медицинска терапија, третмани комплементарне и интегративне медицине и психолошка терапија. У терапији бола треба применити мултидисциплинарни терапијски приступ, уз уважавање и третирање биопсихосоцијалних фактора бола. Основу терапијског приступа чини фармаколошка терапија (нестероидни аниинфламаторне аналгетици, опиоиди, антиепресиви, антиепилептици, и др) уз примену модалитета физикалне терапије, когнитивне бихевиоралне терапије, алтернативних метода (акупунктура, хомеопатски лекови) и интервентних процедура. Циљ терапије бола је да смањи интензитет бола, повећа функционалност и квалитет живота особе која трпи бол. Монреалска декларација Интернационалног удружења за истраживање бола позива лекаре да приступе лечењу бола као основном људском праву. Да би лечење бола било успешно треба добро познавати фармакокинетику, фармакодинамику, механизам дејства, нежељена дејства, индикације за примену лекова који се користе у терапији бола, као и значај, индикације и контраиндикације за алтернативне, физикалне и интервентне методе лечења бола.

2. ФАРМАКОЛОШКА ТЕРАПИЈА БОЛА

2.1 НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ И ПАРАЦЕТАМОЛ У ТЕРАПИЈИ БОЛА

Наташа Борђевић

Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) и парацетамол се примењују у лечењу слабог до умереног бола. Поред аналгетског, они имају и антипиретички ефекат (снижавају повишену телесну температуру), а НСАИЛ још делују и антиинфламаторно, па се примењују у лечењу запаљења. Ацетилсалицилна киселина, као главни представник НСАИЛ, од осталих се издваја по свом антиагрегационом дејству, те се са успехом користи и за спречавање агрегације тромбоцита.

У НСАИЛ који за примарни терапијски циљ имају аналгезију, поред ацетилсалицилне киселине, убрајају се и деривати сирћетне киселине (диклофенак, кеторолак, индометацин), деривати пропионске киселине (ибупрофен, кетопрофен, напроксен), оксиками (пироксикам), фенамати (мефенаминска киселина), сулфониланилиди (нимесулид), пиразолони (метамизолнатријум) и селективни инхибитори циклооксигеназе 2 (целекоксиб). Они свој аналгетски ефекат остварују инхибицијом циклооксигеназе 1 и/или 2, чиме смањују стварање простагландина – медијатора инфламације насталих из арахидонске киселине приликом оштећења ћелија, који у настанку и пропацији бола учествују повећавајући осетљивост ноцицептора, ослобађање неуротрансмитера и пренос надражаја кроз сензорне неуроне. Слично НСАИЛ, парацетамол инхибира синтезу простагландина у централном нервном систему, чиме блокира стварање болних импулса и смањује осетљивост ноцицептора.

У терапији бола, НСАИЛ се најчешће користе за лечење главобоље (укључујући и мигрену), зубобоље, реуматских болова, дисменореје, неуралгије и постоперативног бола, а због свог антиинфламаторног ефекта посебно су ефикасни уколико се примењују код бола који се јавља у склопу запаљенских стања. Индикације за примену парацетамола су сличне, а његова улога је посебно значајна онда када је примена НСАИЛ контраиндикувана: код

пацијената са алергијом на НСАИЛ, хемофилијом, улкусом желуца или бронхоспазмом, као и код деце млађе од 8 година. Препоручене и максималне дневне дозе најважнијих НСАИЛ и парацетамола приказане су у Табели 1.

Орално примењени НСАИЛ добро се апсорбују из гастроинтестиналног тракта и максималну концентрацију у системској циркулацији након примене постижу за око 30 минута (кеторолак, нимесулид, кетопрофен) до неколико сати (диклофенак, напроксен и пироксикам). Парацетамол се такође одлично апсорбује после оралне примене и максималну концентрацију у крви постиже након 30 до 60 минута. Орална биорасположивост је код неких НСАИЛ слична ректалној (кеторолак) односно интрамускуларној (пироксикам), док је код неких смањена услед метаболизма у зиду црева (ацетилсалицилна киселина, метамизол-натријум), израженог метаболизма првог пролаза кроз јетру (диклофенак), или присуства хране или антацида у желуцу (индометацин). Са изузетком метамизол-натријума, НСАИЛ се у великој мери везују за протеине плазме (од 80% код ацетилсалицилне киселине до преко 99% код диклофенака, кеторолака, индометацина, ибупрофена, напроксена, кетопрофена и пироксикама). Насупрот томе, парацетамол се слабо везује за протеине плазме. Скоро сви (укључујући парацетамол) се добро се дистрибуирају у све одељке организма (волумен дистрибуције ацетилсалицилне киселине износи 170 мл/кг), са изузетком кеторолака, који не пролази хематоенцефалну баријеру. НСАИЛ се већином метаболишу у јетри уз учешће цитохром П 450 система (диклофенак, мефенаминска киселина, целекоксиб) и/или коњугацијом, најчешће са глукуронском киселином (ацетилсалицилна киселина, диклофенак, кеторолак, индометацин, ибупрофен, кетопрофен, напроксен, пироксикам). Парацетамол се у највећој мери метаболише коњугацијом, док се његов мањи део уз помоћ цитохром П 450 система преводи до веома токсичног N-ацетил-p-бензохинона, који се затим детоксикује коњугацијом са глутатионом. Неки од НСАИЛ се метаболишу до активних метаболита (нимесулид), што им продужава аналгетски ефекат. Излучивање НСАИЛ и парацетамола махом се обавља преко бубрега гломеруларном филтрацијом и/или активном тубуларном секрецијом, мада се неки НСАИЛ у значајној мери излучују и преко столице (диклофенак, целекоксиб). Време полуелиминације креће се од око 30 минута код ацетилсалицилне киселине до 50 сати код пироксикама, а продужава се под утицајем засићења метаболичких и елиминационих путева до којих долази услед предозирања (ацетилсалицилна киселина), због ентерохепатичке рециркулације (индометацин), и код примене лекова код старих или код пацијената са

инсуфицијенцијом бубрега (кеторолак). Време полуелиминације парацетамола износи око 1 до 2 сата.

Табела 1. *Начин примене, препоручене дозе и максималне дневне дозе најчешће коришћених НСАИЛ у лечењу бола*

Назив лека	Начин примене	Препоручена доза	Максимална дневна доза
Ацетилсалицилна киселина	Орално	300-900 mg/4-6h	4 g
Диклофенак	Орално/ректално Парентерално	75 mg/12-24h 75 mg/12-24h	200 mg 120 mg
Кеторолак	Орално Парентерално	10 mg/4-6h 30 mg/6h	40 mg 120 mg
Индометацин	Орално Ректално	25 mg/8-12h 100 mg/12h	150-200 mg 200 mg
Ибупрофен	Орално	200-400 mg/4-6h	3,2 g
Кетопрофен	Орално Парентерално	25-50 mg/6-8h 50-100 mg/4-8h	200 mg 200 mg
Напроксен	Орално	500 mg/12-24h	1250 mg
Пироксикам	Орално/ректално Парентерално	20 mg/24h 20 mg/24h	20 mg 20 mg
Нимесулид	Орално	50 mg/12h	100 mg
Метамизол-натријум	Орално	250-500 mg/8-12h 750 - 1000 mg/8h	4g 4g
Целекоксиб	Орално	200-400 mg/12h	800 mg
Парацетамол	Орално	325-1000 mg /6h	4g

Најчешћа нежељена дејства НСАИЛ су гастроинтестинална (мучнина, бол у стомаку, повраћање и пролив, знатно ређе појава пептичког улкуса и гастроинтестинално крвављење) и најучесталије се јављају приликом примене индометацина, пироксикама и мефенаминске киселине. Такође се могу јавити анемија, тромбоцитопенија или неутропенија (метамизол-натријум), као и оштећење функције бубрега, јетре (нимесулид, ацетилсалицилна киселина) и срца (целекоксиб). Реакције преосетљивости (осип, бронхоспазам, ангиоедем, Stevens-Johnson-ов синдром и токсична епидермалне некролиза) су ретке, а ризик од њихове појаве највећи је код примене целекоксиба. Поред наведених, могу се јавити још и централни нежељени ефекти: главобоља, вртоглавица, зујање у ушима, нервоза, несаница и депресија. Од свих НСАИЛ, ибупрофен има најмање нежељених ефеката. Нежељена дејства

парацетамол су ретка и обично блага, најчешће у виду осипа на кожи и сличних реакција преосетљивости. Веома ретко могу се јавити тромбоцитопенија, леукопенија или неутропенија, као и хипотензија, тахикардија и пролазна жутица. Веће дозе могу довести до вртоглавице, узнемирености и дезоријентације.

Предозирање НСАИЛ најчешће изазива главобољу, мучнину, повраћање и бол у стомаку, ређе пролив, дезоријентацију, узнемиреност, зујање у ушима, вртоглавицу, конвулзије или кому, који се лече симптоматски. Међутим, предозирање ацетилсалицилном киселином и предозирање парацетамолом се издвајају од осталих како по клиничком току и озбиљности, тако и по начину лечења. Наиме, примена већих доза ацетилсалицилне киселине (концентрација у крви 150-300 mg/l) изазива стање познато као салицилизам, који укључује вртоглавицу, конфузију, зујање у ушима, ослабљен слух, главобољу, презнојавање, мучнину и повраћање. Код уноса доза већих од 125 mg/kg (концентрација у крви од преко 300 mg/l) развија се хипервентилација, грозница и немир, уз метаболичку ацидозу праћену респираторном алкалозом. Депресија централног нервног система која се јавља продубљује се до коме, а могућ је и кардиоваскуларни колапс и респираторна инсуфицијенција. Концентрација ацетилсалицилне киселине у крви преко 700 mg/l најчешће је летална. У лечењу тровања ацетилсалицилном киселином, у циљу спречавања даље апсорпције што пре треба применити активни угаљ. Ацидоза, поремећај електролита и дехидрација коригују се надокнадом течности и применом 8,4% раствора натријум бикарбоната. Натријум бикарбонат поред тога још доводи и до алкализације урина, чиме се олакшава излучивање ацетилсалицилне киселине (форсирана диуреза се не препоручује). У лечењу тровања веома су ефикасне хемодијализа и хемоперфузија, које се код изузетно тешких тровања сматрају методама првог избора. Са друге стране, предозирање парацетамолом (акутни унос токсичне дозе веће од 150 mg/kg или хронична примена великих доза) доводи до нагомилавања токсичног метаболита *N*-ацетил-*p*-бензохинона, који доводи до централобуларне некрозе јетре праћене акутном некрозом бубрежних тубула. Први симптоми, који се обично повлаче за највише 24 сата, су мучнина, повраћање, пролив, презнојавање и замор. Накнадно (након 1 до 6 дана) јавља се бол у стомаку, који указује на оштећење јетре. Даље компликације укључују ацидозу, едем мозга, крвављење, хипогликемију, хипотензију, развој инфекције и акутну бубрежну инсуфицијенцију. Предозирање парацетамолом у 10-20% лечених случајева завршава се летално, при чему су у посебном ризику хронични

алкохоличари и пацијенти који су поред парацетамола били изложени и лековима који индукују метаболишуће ензиме. Лечење предозирања парацетамолом подразумева што ранију примену активног угља ради спречавања даље апсорпције (испирање желуца се не препоручује). Веома је ефикасна и што ранија орална или интравенска примена антидота N-ацетилцистеина. У најтежим случајевима тровања разматра се и трансплантација јетре.

У лечењу бола, истовремена примена НСАИЛ и парацетамола, као и истовремена примена НСАИЛ и парацетамола са опиоидним аналгетцима, се препоручује, јер се због синергистичког дејства повећава аналгетски ефекат, док се нежељена дејства не повећавају. Са друге стране, истовремена примена више од једног НСАИЛ се не саветује, јер повећава ризик од развоја нежељених ефеката, а чак један другом могу смањити неке жељене ефекте (нпр. ибупрофен антагонизује антиагрегационо дејство ацетилсалицилне киселине). Такође, истовремена примена неких лекова са НСАИЛ може повећати ризик од њихових познатих нежељених ефеката (нпр. примена кортикостероида, селективних инхибитора преузимања серотонина, венлафаксина, клопидогрела, тиклопидина, илопроста, ерлотиниба и алкохола повећава ризик од гастроинтестиналних крвављења и улцерација, примена препарата злата од хепатотоксичности ацетилсалицилне киселине), док неки други могу довести до испољавања нових (нпр. примена фенотиазина са метимазол-натријумом може довести до изразите хипертермије). Концентрацију свих НСАИЛ повећава истовремена примена ритонавира, а само неких примена метоклопрамида и метопролола (ацетилсалицилна киселина), и флуконазола (целекоксиб). Примена кортикостероида смањује концентрацију ацетилсалицилне киселине. Апсорпцију парацетамола убрзава истовремена примена метоклопрамида или домперидона, а успорава примена холестирамина. Фенофибрат, валпроична киселина и толбутамид повећавају слободну фракцију нимесулида. Пробенецид продужава време полуелиминације кеторолака, индометацина, кетопрофена, напроксена и парацетамола. Седативи и анксиолитици потенцирају аналгетско дејство метимазол-натријума, док га барбитурати смањују, а трициклични антидепресиви, хормонски контрацептиви и алопуринол повећавају његову токсичност. Са друге стране, у лечењу других обољења треба имати на уму да НСАИЛ и парацетамол и сами могу да мењају кинетику, ефикасност и безбедност других лекова, ако се са њима истовремено примењују.

Примена НСАИЛ у трудноћи, а нарочито у трећем триместру, је контраиндикована, због повећаног ризика од крвављења, продужења трајања порођаја и превременог затварања ductus arteriosus-а и последичне иреверзибилне плућне хипертензије. НСАИЛ не треба примењивати ни током лактације, јер код детета може довести до развоја Рејовог синдрома и појаве крвављења или метаболичке ацидозе (изузети су ибупрофен и евентуално напроксен, јер се веома мало излучују у млеку). Са друге стране, примена парацетамола током трудноће и у лактацији је потпуно безбедна, уколико се лек примењује у препорученим дозама.

Литература

1. Al-kaf AGA, ed. Nonsteroidal anti-Inflammatory drugs. Rijeka, Croatia: InTech; 2017. 165p.
2. Brunton LL, Parker KL, Blumenthal DK, Buxton ILO, editors. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. San Diego, CA: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2008. 1219p.
3. Electronic Medicines Compendium [Internet]. Leatherhead (UK): Datapharm Communications Ltd; 2011 [cited 2019 Sept 28]. Available at: <http://www.medicines.org.uk/emc/>
4. Franceschi F, Iacomini P, Marsiliani D, Cordischi C, Antonini EF, Alesi A, Giacobelli D, Zuccalà G. Safety and efficacy of the combination acetaminophen-codeine in the treatment of pain of different origin. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013 Aug;17(16):2129-35.
5. Ho KY, Gwee KA, Cheng YK, Yoon KH, Hee HT, Omar AR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic pain: implications of new data for clinical practice. J Pain Res. 2018;11:1937-1948.
6. Katzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology. San Diego, CA: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2006. 1179p.
7. McNicol E, Strassels S, Goudas L, Lau J, Carr D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined with opioids, for cancer pain: a systematic review. J Clin Oncol. 2004;22(10):1975-92.
8. National Institute for Health and Care Excellence (2018). Non-steroidal anti-inflammatory drugs. Available at: <https://www.nice.org.uk/advice/ktt13> [Accessed 2019 Sep 29]
9. Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW. Current medical diagnosis and treatment. San Diego, CA: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2013. 1947p.

10. Saad J, Pellegrini MV. Nonsteroidal anti-Inflammatory drugs (NSAID) toxicity. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526006/>
11. Schug SA, Palmer GM, Scott DA, Halliwell R, Trinca J, eds. Acute pain management: scientific evidence. 4th ed. Melbourne, Australia: Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine; 2015, 716p.
12. Sweetman SC, editor. Martindale: The Complete Drug Reference 36. [CD-ROM] London: Pharmaceutical Press, 2009.
13. Tomic M, Micov A, Pecikoza U, Stepanovic-Petrovic R. Clinical uses of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and potential benefits of nsaid modified-release preparations. In: Calija B, ed. Microsized and nanosized carriers for nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Formulation challenges and potential benefits. London, UK: Elsevier Inc; 2017. 1-29p.
14. Wells BG, DiPiro JT, Schwinghammer TL, DiPiro CV. Pharmacotherapy handbook. San Diego, CA: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2009. 1053p.

2.2. ОПИОИДНИ АНАЛГЕТИЦИ У ТЕРАПИЈИ БОЛА

Срђан Стефановић

„Sedare dolorem, divinum opus est“

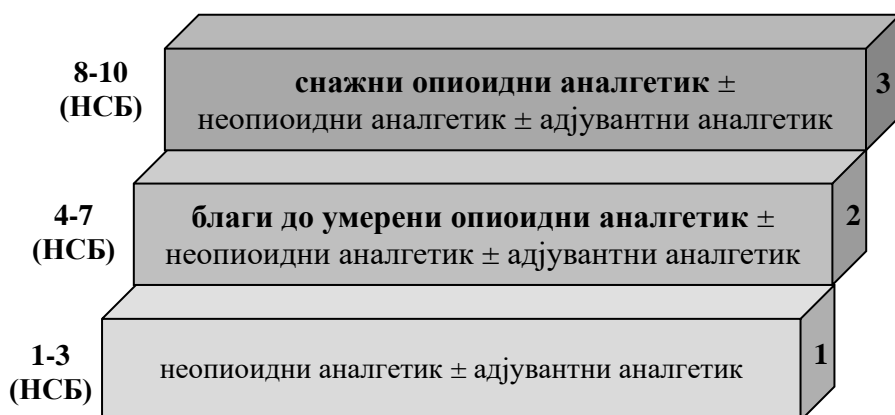
(„Отклонити бол, божанско је дело“).

Ова латинска изрека понајбоље дочарава огроман значај одговарајућег сузбијања бола, једног од заштитних механизма од даљих озледа организма, а уједно најчешћег и вероватно најважнијег симптома које болесник може доживети. Осећај бола, нарочито у случају хроничног клиничког тока, неповољно утиче на психо-физичко стање и социјално функционисање пацијената, чиме нарушава њихов квалитет живота и умањује радну способност, уводећи их у један „зачарани круг“ будући да настале психичке (емоционалне) измене и душевне патње обично изазивају појачање опажања присутног бола (концепт „тоталног бола“). Према савременим научно-стручним тумачењима, бол се убраја међу пет параметара који одражавају основне функције нашег организма (тзв. „витални знаци“). Фармакотерапија, као

ефикасан, безбедан, доступан, релативно једноставан у погледу начина примене и јефтин терапијски модалитет, представља ослонац у рационалном лечењу хроничног бола у свакодневној клиничкој пракси, било да је узрокован малигним обољењем или је у питању неканцерски бол. Заснована на индивидуалном приступу сваком болеснику, уз уважавање његових карактеристика и потреба, као и избору аналгетика у складу локализацијом, карактером, етиопатогенезом и процењеном јачином бола, према тростепеном моделу „аналгетских степеница“ Светске здравствене организације (СЗО) (слика 1) рационална фармакотерапија хроничних болних стања обухвата више група лекова, од којих су најзначајнији:

- i. Неопиодни аналгетици (нестериодни антиинфламаторни лекови, парацетамол, нефопам)
- ii. Адјувантни аналгетици (антидепресиви, антиепилептици и др.) и
- iii. Опиодни аналгетици.

Слика 1. Аналгетске степенице СЗО



* НСБ – нумеричка скала бола

Уз мања ограничења, заснована на разликама у карактеристикама, етиологији и патогенези бола, као и на смањењу потребе за аналгетицима услед употребе нефармаколошких метода лечења, све наведене групе лекова се могу применити и у терапији акутних болних стања (нпр. посттрауматски или постоперативни бол и др.).

Опиодни аналгетици (ОА) су лекови који се успешно користе за лечење умерено јаких, јаких и веома јаких болова (тзв. неиздрживи болови). С обзиром на веома високу ефикасност коју ови лекови показују у сузбијању

различитих болних стања њихова употреба, која датира од давнина, у савременом облику задржала се и дан-данас. Практично, не постоји бол који је потпуно резистентан на примену ОА. Ови лекови се већ дуго сматрају „каменом темељцем“ фармакотерапије хроничног канцерског бола (слика 1, степенице 2 и 3), али их терапијски водичи препоручују и за лечење других болова сразмерно интензитету, независно од трајања (акутни или хронични неканцерски болови). Заједно са лековима из других фармаколошких група, значајно место свакако има и употреба ОА у сврху периоперативне аналгезије током бројних процедура контроле постоперативног бола код хируршких захвата у општој или регионалној анестезији.

Главни представници и подела ОА

Класификација ОА може се извршити на основу неколико критеријума (табела 1):

Подела према пореклу

- Природни алкалоиди (алкалоиди опијума - млечног сока који се добија засецањем незрелих чаура мака) и њихови полусинтетички деривати: *морфин* и његови аналози (*оксиморфон*, *хидроморфон*, *диацетилморфин/хероин*), *кодеин* и његови аналози (*хидрокодон*, *дихидрокодеин*, *оксикодон*), *бупренорфин* (дериват алкалоида тебаина);
- Синтетички лекови: трамадол, тапентадол, петидин (меперидин), метадон, пропаксифен, фентанил и његови аналози (суфентанил, алфентанил, ремифентанил), пентазоцин, буторфанол, леворфанол;

Подела према хемијском саставу

- Фенантрени: *морфин* и његови аналози, *кодеин* и његови деривати, *бупренорфин*;
- Фенилхептиламини: *метадон*, *пропаксифен*;
- Фенилпиперидини: *петидин* (*меперидин*), *фентанил* и његови аналози;
- Бензоморфани: *пентазоцин*;
- Морфинани: леворфанол, буторфанол;
- Остали (некласификовани): *трамадол* (дериват циклохексана), *тапентадол* (дериват бензена);

Подела према активности након везивања за опиодне рецепторе (ОР)/ефикасности

- Благих до умерени агонисти ОР: *кодеин* и његови аналози, *пропоксифен*, *трамадол*, *тапентадол*;
- Снажни агонисти ОР: *морфин* и његови аналози, *метадон*, *фентанил* и његови аналози, *петидин* (*меперидин*), *леворфанол*;
- Мешовити агонисти/антагонисти ОР: *бупренорфин*, *пентазоцин*, *бутрорфанол*.

Табела 1. Класификација најважнијих опиоидних аналгетика

Опиоидни аналгетик	Порекло	Хемијска структура	Активност
Морфин	Алкалоид мака	Фенентрен	Снажни агонисти
Метадон	Синтетички лекови	Фенилхептинамин	
Фентанил		Фенилпиперидини	
Петидин			
Кодеин	Алкалоид мака	Фенентрен	Благих до умерени агонисти
Трамадол	Синтетички лекови	Некласификовани	
Тапентадол			

Механизам дејства ОА

Опиоидни аналгетици остварују ефекте у организму након везивања за ОР, којих има неколико врста, од којих су најзначајнији: μ (ми), κ (капа), δ (делта) и ноцицептински рецептор или рецептор налик на опиоидне рецепторе (енгл. *orphanin opioid-receptor-like subtype 1*, акроним *ORL1*). Сви ови рецептори сврстани су фамилију рецептора везаних за Г-протеине, а распрострањени су на различитим местима у централном нервном систему (ЦНС) и другим ткивима, укљученим у пренос и модулацију болних сигнала (нарочито у неуронским путевима преноса спорог и брзог бола, попут желатинозне супстанце у задњим роговима кичмене мождине и дуж спиноталамичко и спиноретикуларног пута, односно у структурама мозга које су одговорне за свесно осећање, локализацију, препознавање и упамћивање непријатних болних сензација, као што су ретикуларна формација, периакведуктна сива маса средњег мозга, таламус, хипоталамус и лимбички систем). Након везивања лиганда активација ових рецептора смештених на усходном ексцитаторном путу преноса болних сензација, преко следа ефеката Г-протеина и секундарног гласника (инхибиција аденилат-циклазе и смањење нивоа цикличног аденозин монофосфата) на пресинаптичком нивоу доводи до

инхибиције ослобађања неуротрансмитера (глутамата, супстанце П, ацетилхолина, норадреналина, серотонина и др.) услед затварања волтаж-зависних калцијумских канала, односно хиперполаризације и инхибиције постсинаптичког неурона изазване отварањем калијумских канала. Активацијом нисходних инхибиторних путева контроле бола, који представљају равнотежу усходном ексцитаторном путу преноса бола, а протежу се од периакведуктне сиве масе мезенцефалона, односно од ретикуларне формације можданог стабла, до желатинозне супстанце задњих рогова кичмене мождине, ОА практично „затварају круг“ преноса бола у примарној синапси на спиналном нивоу. Поред тога, ОА инхибирају и емоционалну компоненту бола услед модулације ослобађања и активности неуротрансмитера (гама-аминобутирна киселина, норадреналин, серотонин) у пројекцијама које се протежу од можданог стабла до лимбичке коре. Резултат свега наведеног је смањење осећаја и доживљаја бола у свести пацијента.

Постоје три подврсте μ рецептора (μ_1 , μ_2 и μ_3), који су уједно и најраспрострањенији у ЦНС, а чијом се активацијом у зависности од подтипа (μ_1 или μ_2 , пошто функција μ_3 рецептора још увек није расветљена) остварује снажна супраспинална и спинална аналгезија, али и штетни ефекти, попут еуфорије, седације, депресије дисања, брадикардије, успоравања гастроинтестиналног мотилитета и модулације ослобађања хормона и неуротрансмитера. Капа рецептора има четири подврсте, а њихова активација резултује супраспиналном и посебно спиналном аналгезијом (с обзиром да су уз μ рецепторе, κ рецептори најзаступљенији ОР на пресинаптичком нивоу у желатинозној супстанци кичмене мождине), дисфоријом, психомиметским ефектима, миозом, седацијом, успоравањем гастроинтестиналног мотилитета и појачаним ослобађањем антидиуретског хормона. Активацијом два подтипа δ рецептора, који се претежно налазе у периферним ткивима, али и у ЦНС, постижу се у извесној мери спинална и супраспинална аналгезија, затим неуропротективни ефекти, као и модулација ослобађања хормона и неуротрансмитера. Дакле, μ рецептори су у највећој мери одговорни за контролу бола и за већину ОА представљају примарну „терапијску мету“.

Међутим, постоје ОА које поред слабијих агонистичких ефеката на μ рецепторе, слично антидепресивима блокирају поновно преузимање серотонина и норадреналина (трамадол), односно само поновно преузимање норадреналина (тапентадол) у пресинаптички нервни завршетак и околне ћелије ЦНС. Узимајући у обзир сложеност механизма свесног доживљаја бола, претпоставља се да и блокада преузимања ових биогених амина којом се повећава њихов ниво у синаптичким регионима, може допринети укупном аналгетском деловању наведених лекова, нарочито у случају хроничног

неуропатског бола који обично не реагује задовољавајуће на примену снажних ОА (аналогија са антидепресивима, групом лекова који представљају један од првих терапијских избора у лечењу неуропатских болова).

Поред ОА, који се могу сматрати егзогених опиоидима, за ОР везују се и ендогене (природне) супстанце пептидне структуре, попут *леуцин-* и *метионин-енкефалина*, *бета-ендорфина*, *дајнорфина А* и *Б*, *неоендорфина α* и *β* , *ендоморфина 1* и *2* и *ноцицептина (орфанина FQ)*, које исто тако контролишу субјективни осећај и свесни доживљај бола. Ови ендогени опиоиди садрже различит број аминокиселина (нпр. *бета-ендорфин 30*, оба *енкефалина* по 5, а оба *дајнорфина* по 8) и већина их настаје од прекурсорских протеина: про-опимеланокортина (*метионин-енкефалин* и *бета-ендорфин*), проенкефалина А (оба *енкефалина*) и продајнорфина или проенкефалина Б (*дајнорфини А* и *Б*, *неоендорфини α* и *β*). Ми рецепторе примарно активира бета-ендорфин, а у мањој мери енкефалини и дајнорфини, док су за везивање и активацију к рецептора највише заслужни дајнорфини и то у далеко већој мери од ендорфина и енкефалина. Енкефалини се највише везују и активирају δ рецепторе, док ендоморфини показују највиши афинитет за μ рецепторе од свих ендогених опиоида, због чега се сматра да посредују у аналгезији и модулацији болних сензација у стресогеним стањима. Ноцицептин се везује само за *ORL1* рецепторе, а функција овог лиганд-рецептор система још увек није детаљно проучена, мада се претпоставља може бити повезана са развојем толеранције на агонисте μ рецептора и модулацијом појаве зависности на ОА. Значај ових ендогених опиоида огледа се у чињеници да поред синергистичког аналгетског дејства са ОА (ОА доводе до њиховог појачаног ослобађања) кроз суптилну модулацију ноцицептивне трансмисије и перцепције, могу бити одговорни и за вишеструке, махом нежељене ефекте услед активације већег броја ОР у случају примене ОА који делује на само једну врсту рецептора, укључујући и улогу у развоју толеранције, односно физичке зависности након дуже употребе. Осим тога, описано је и проноцицептивно деловање дајнорфина у смислу појаве стања дуготрајне хипералгезије, услед појачане осетљивости неурона укључених у путеве преноса бола, узроковане њиховом активацијом високим концентрацијама дајнорфина у кичменој мождини које су забележене након повреда или неких интензивнијих запаљенских процеса у организму. Сматра се да је овакво дејство дајнорфина независно од активације ОР, већ је последица агонистичких ефеката на НМДА рецепторе за глутамат.

Најважније фармакокинетичке карактеристике ОА

Апсорпција

Већина ОА су јако липофилне супстанце, које карактерише добра апсорпција из гастроинтестиналног система, мишића, поткожног ткива или преко коже, односно преко слузнице усне дупље и носа, као и широка дистрибуција у ткивима, укључујући и ЦНС. Поједини ОА, попут морфина, фентанила, петидина или бупренорфина, након апсорпције подлежу интензивној разградњи приликом „првог проласка“ кроз црева и јетру, због чега им је знатно већа орална од нпр. парентералне дозе или дозе примењене другим путем којим се заобилази јетра. Нпр. ако се морфин узима оралним путем, обично се користе високе дозе лека, и до три пута веће од супкутане или интравенске дозе, у виду таблета са продуженим ослобађањем активне супстанце или у виду капсула. Притом, забележена је значајна интериндивидуална варијабилност међу пацијентима у степену метаболизма „првог пролаза“, која ствара потешкоће приликом избора ефикасне оралне дозе ОА. С друге стране, кодеин или метадон имају високу биорасположивост после оралне примене, јер им је знатно мања фракција коју танко црево и јетра разграде и елиминишу (мањи им је екстракциони однос у наведеним органима). Између осталог, разлике у брзини и степену апсорпције међу ОА условљавају примарни начин употребе ове групе лекова сходно специфичности индикација у којима се примењују, који може бити: интравенским, интрамускуларним, супкутаним или епидуралним путем, оралним путем у чврстом (таблета/ориблета/лингвалета/капсула) или течном облику (орални раствор/капи) као формулације са непосредним (тренутним) или продуженим ослобађањем активне супстанце, затим преко носне слузнице (назални спреј), ректалним путем (супозиторије) или трансдермалним путем (у виду фластера са лекома, за примену преко коже) и др.

Дистрибуција

Премда степен везивања за протеине плазме (албумини или алфа-1 кисели гликопротеин) варира код ове групе лекова, већина њих веома лако напушта одељак крвне плазме и дистрибуира се у ткивима са израженом прокрвљеношћу где постиже високе концентрације. Таква ткива су поред ЦНС, плућа, јетра, бубрези и слезина. Краће дејство после примене појединачне дозе вероватно је последица редистрибуције лека из ових високо перфундованих ткива у ткива са слабијом перфузијом, попут масног ткива и скелетних

мишића. Упркос слабијој прокрвљености, у масном и мишићном ткиву могу се акумулирати ОА, посебно након учестале, понављане примене високих доза или након континуиране инфузије веома липофилних лекова који се спорије метаболишу и елиминишу (нпр. фентанил), што може продужити њихово терапијско дејство, али повећати ризик од појаве нежељених ефеката. Пролазак кроз хемато-енцефалну баријеру је код неких ОА савим задовољавајући (кодеин, метадон), а код неких није тако добар (морфин). Међутим, код новорођенчади и одојчади, услед недовољне развијености крвно-мождане баријере, осетљивост на све ОА може бити повећана. Сви ОА веома добро пролазе кроз плаценту и у различитом степену бивају детектовани у мајчином млеку.

Метаболизам

Разградња ОА углавном се одвија у јетри, при чему као липосолубилни лекови, неки пролазе кроз обе фазе биотрансформације, а неки, попут морфина и његовог аналога - хидроморфона, само се коњугују са глукуронском киселином како би им се повећала растворљивост у води (хидрофилност) ради олакшањег излучивања из организма. Коњугацијом настају активни метаболити, морфин-3- и морфин-6-глукуронид, односно хидроморфон-3-глукуронид, који много слабије од својих „родитеља“ пролазе крвно-мождану баријеру, а елиминишу се углавном урином. Морфин-3-глукуронид и хидроморфон-3-глукуронид имају неуроекситаторне ефекте (а не седативне, као њихови „родитељи“), који могу довести до неочекиваних нежељених ефеката (конвулзије, халуцинације и друге психотичне реакције) након примене високих доза у дужем временском периоду, посебно код болесника са тежим степеном бубрежне инсуфицијенције. Морфин-6-глукуронид је доста јачи од морфина (око 5 пута), а приликом акумулације може довести до појачања и пролонгирања периферних нежељених дејстава морфина.

Реакције прве фазе укључују активност ензимског система ЦИП 450 и то углавном изоформе 3А4 и 2Д6. Фентанил, суфентанил, алфентанил подлежу деметилацији посредством ЦИП450 3А4, при чему стварају неактивне метаболите који се излучују преко бубрега. Истом изоформом разграђује се и меперидин (петидин), који за разлику од фентанила, ствара активан метаболит - нормеперидин, са ексцитаторним дејством у ЦНС. Слично описаном код морфина, и нормеперидин може у идентичним ситуацијама да доведе до испољавања истоветних, неочекиваних, ексцитаторних нежељених дејстава. Кодеин, оксикодон, хидрокодон и трамадол бивају подвргнути метаболизму (деметилацији) преко ЦИП450 2Д6, при чему настају потентнији

активни метаболити (рецимо, кодеин се претвара у морфин, а од трамадола настаје О-дезметилтрамадол), који се исто тако, елиминишу урином. Метаболити оксикодона и хидрокодона безначајно доприносе укупном аналгетском дејству “родитеља“ од којих су настали. Генетски полиморфизам две наведене изоформе ЦИП 450 узокује варијабилан аналгетски одговор код различитих пацијената (нпр. слабија је аналгезија након употребе кодеина или трамадола у случају слабије функције изоформе 2Д6). Уједно, аналгезија изазвана дејством ОА који се метаболишу преко ЦИП450 3А4, односно 2Д6, подложна је варијацијама услед истовремене примене снажних индуктора или инхибитора ове две ензимске изоформе.

ОА естарске структуре бивају брзо хидролизоване неспецифичним плазматским и ткивним естеразама. Ова чињеница посебно погодује примени ремифентанила континуираном интравенском инфузијом у склопу анестезиолошких процедура контроле бола приликом извођења бројних оперативних захвата или непријатних инвазивних поступака. Наиме, овај ОА има веома кратко „контекст-сензитивно“ време полуелиминације (контекст овде представља укупну дозу примењеног лека, тј. дужину континуиране интравенске инфузије), што значи да се пожељне концентрације лека у равнотежном стању достижу веома брзо, а исто тако, чак и након обуставе дуготрајне инфузије, лек се веома брзо уклања из крвне плазме. То значи да никако не може доћи до акумулације ремифентанила, чак и приликом примене високих доза, што га чини идеалним за купирање краткотрајног, интензивног бола, као и за комбиновање са значајно нижим дозама анестетика (комбинација лекова - услед синергистичког анестетичког дејства), чиме се одржава хемодинамска стабилност током операције и убрзава постоперативни опоравак пацијента.

Елиминација

Већ је напоменуто да се поларни метаболити (коњугати) ОА излучују из организма највећим делом преко бубрега. Урином се елиминише и мањи део неизмењених лекова. Поред тога, коњугати са глукуронском киселином могу се наћи и у жучи, при чему ентерохепатична рецикулација представља само минималан део у целокупном механизму излучивања ОА.

Аналгезија изазвана дејством ОА

Аналгетско дејство ОА зависи од карактеристика бола, пацијента и самог лека. Осим бола, ОА ублажавају анксиозност, несаницу, као и осећаје

беспомоћности и незнања код пацијената, пратеће психичке поремећаје који се могу јавити у разноразним болним стањима, а како је већ речено, резултирају појачањем доживљаја већ постојећег бола. Међутим, у 10-20% случајева бележи се незадовољавајућа аналгезија након примене оптималне дозе ОА, што је условљено пре свега, разликама у етиопатогенетским механизмима бола. Таква патолошка стања укључују неуропатски бол (бол изазван оштећењем или болестима соматосензорног нервног система), провоцирани коштани бол (нпр. због примарног малигнитета или метастаза у костима), панкреасни бол (узрокован акутним панкреатитисом или карциномом) и бол због мишићног спазма (колике, односно спазми попречно-пругасте мускулатуре).

Када користимо ОА увек их треба примењивати континуирано, у унапред одређеним, правилним дозним интервалима (тзв. „примена према сатници“), а никако „по потреби“ (нпр. употреба само код појаве веома јаког, неиздрживог бола). Тиме се знатно смањује могућност да пацијент доживи пун интензитет бола и предупредује се употреба високих доза аналгетика у циљу сузбијања снажног бола, чиме се у крајњој линији спречава појава потенцијално озбиљних нежељених ефеката. Примену ових лекова у терапији хроничног бола код пацијената који нису претходно лечени помоћу ОА, старих особа или болесника са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом, треба започети употребом мањих доза, уз постепено повећање (титрирање) сходно клиничком одговору. Титрирање дозе обично се спроводи увећањем инцијалне (почетне) дозе за 50-100%, уз интензиван клинички мониторинг аналгетског одговора и евентуалне појаве нежељених дејстава. Слаби ОА (благи до умерени агонисти μ рецептора) имају горњу границу терапијске ефикасности у складу са примењеном максималном дневном дозом, изнад које не добијамо нимало на ефикасности, али је зато већа учесталост нежељених реакција. Код умереног канцерског бола не постоје убедљиви докази о користи додавања ових медикамената нестероидним антиинфламаторним лековима и/или парацетамолу (посебно то важи за трамадол), тако да бројни стручни и научни ауторитети сматрају да се други степеник „аналгетских лествица“ може заобићи, односно да се одмах могу дати снажни ОА у мањој дози. С друге стране, снажни ОА немају максималну дневну дозу с обзиром да се користе за лечење најјачих болова, односно када постоји незадовољавајућа контрола бола након примене максималне дневне дозе слабих ОА, те се обично примењују се у растућој дози до појаве озбиљних нежељених ефеката. У начелу, сматра се да је одговарајућа доза ОА она која болесника ослобађа бола без или уз прихватљива нежељена дејства. Препоруке су да се ОА увек примењују најједноставнијим, најкомфорнијим и најмање инвазивним за

пацијента - оралним путем, а да се остали начини примене (интравенски, супкутани или трансдермални) користе када је онемогућен перорални пут или када је компромитована одговарајућа апсорпција лека из било ког разлога: отежано гутање, повраћање, дијареја, запаљенске болести црева, операције на цревима и др. Поред наведеног, интравенска примена је погодна и када се жели брзо купирање бола. Перорални пут обично започиње применом облика са тренутним ослобађањем активне супстанце, погодним за подешавање (титрирање) одговарајуће дозе (табела 2), а у наставку лечења подразумева употребу дугodelујућих препарата, тј. препарата са постепеним или продуженим ослобађањем активне супстанце, са циљем одржавања жељеног терапијског нивоа лека у крви који спречава појаву „пробоја бола“ (видети даље у тексту), тј. постигнутог оптималног аналгетског ефекта. Интрамускуларне ињекције треба избегавати јер су болне и због знатно компликованијег дозирања. Епидурална и интратекална употреба су алтернатива другим начинима примене ОА, а користе се изузетно у лечењу хроничног бола, обично у ситуацијама када су претходно примењене дозе ефикасне, али доводе до испољавања нежељених дејстава и поред ротације (међусобне замене снажних ОА) и оптималне употреба ко-аналгетика (адјувативних аналгетика).

Посебан проблем у лечењу хроничних болних стања, првенствено канцерског бола, представља појава тзв. пробојног бола (енгл. „*breakthrough pain*“). Пробоји бола представљају изненадне, повремене епизоде (нападе) краткотрајног јаког бола на терену претходно задовољавајуће контроле перзистентног болног стања. Другим речима, ове пролазне егзацербације компромитују, тј. надјачавају контролу бола успостављену применом ОА. Постоје три типа пробоја бола: а.) спонтани, који настаје без препознатих „окидачких механизма“; б.) инцидентни, изазван познатим провоцирајућим факторима; и в.) бол који се јавља пред крај установљеног дозног интервала ОА. За разлику од спонтаног пробојног бола, инцидентни бол и бол који настаје пред крај дозног интервала ОА су предвидиви и могу се спречити. За купирање пробоја бола користе се краткоделујући (препарати са непосредним ослобађањем активне супстанце) и брзodelујући ОА (формулације за интравенску, букалну/трансмукозалну, сублингвалну или назалну примену) „по потреби“. Проблем јављања пробоја бола, нарочито бола пред крај дозног интервала решава се повећањем појединачне регуларне дозе (табела 2), док се у случају да пробојни бола ремети сан, дуплира вечерња доза ОА, пред сам одлазак у постељу.

Табела 2. Пример титрирања почетне дозе код оралне употребе морфина

Почетни режим дозирања	Доза за пробој бола*	Учесталост епизода пробоја бола	Укупна дневна доза	Нови режим дозирања
10 mg/4h	10 mg	3 пута дневно	60 + 30 = 90 mg	90/6 = 15 mg 15 mg/4h

* појединачна доза за пробој бола обично се израчунава као шестина укупне дневне дозе

С тим у вези, у данашње време преферира се једноставна и не тако скупа метода под називом „аналгезија коју контролише болесник“ (енгл. „*Patient-controlled analgesia*“), чиме се постиже адекватнија контрола како канцерског, тако и неканцерског бола (укључујући и пробојни бол), уз значајно мању употребу, тј. укупну дозу аналетика. Код овог поступка ОА (обично морфин или фентанил) бивају испоручени најчешће парентералним путем (интравенски, супкутано или епидурално) преко катетера повезаног са програмираном инфузионом пумпом код које рачунар контролише укупну (максималну) дозу лека коју пацијент сам себи убризгава када искуси бол, а након активације пумпе притиском на дугме. Додатни начин испоруке програмиране дозе фентанила у системску циркулацију, такође активиран од стране болесника, представља недавно одобрен, неинвазивни трансдермални систем за лечење акутног постоперативног бола код хоспитализованих пацијената, заснован на технологији јонтофорезе (енгл. „*Fentanyl hydrochloride patient-controlled trans-dermal system*“). Предности ових метода огледају се у модалитету аналгезије која је прилагођена потребама болесника сходно интензитету и карактеру бола, ефикасној превенцији и лечењу пробоја бола, одсуству или смањењу страха од доживљаја јаког бола, немогућношћу предозирања ОА, одсуству одлагања примене лека због чекања на припрему препарата, побољшању неге болесника и њиховог квалитета живота, краћем боравку у болници и смањењу укупних трошкова лечења. Поред недостатака ових поступака у смислу да нису применљиви код анергичних особа у терминалном стадијуму хроничних обољења, пацијената у бесвесном стању, болесника са конфузијом, оних са тежим когнитивним поремећајима, параплегичара или код мале деце, потенцијална опасност постоји и због евентуалне злоупотребе, уколико пацијент убризгава себи лек ради постизања еуфоричног стања упркос оствареној задовољавајућој контроли бола.

Ротација ОА

Ротација (енгл. „switching) снажних агониста μ рецептора у лечењу хроничног бола користи се углавном код недовољне ефикасности претходно примењеног ОА (углавном морфина или фентанила) и/или његових неприхватљивих нежељених дејстава. Недовољна ефикасност ОА углавном се јавља због развоја толеранције (видети даље у тексту), која захтева примену све већих доза лека како би се одржавао задовољавајући аналгетски ефекат, што у крајњој линији може довести до настанка озбиљних нежељених ефеката. Како би се адекватно спровела ротација ОА неопходно је познавати еквивалентне дозе различитих ОА у односу на морфин (табела 3а). Метадон се веома ретко користи за ротацију ОА, јер има варијабилну (нелинеарну) фармакокинетику, укључујући дуго и варијабилно време полуелиминације из организма због чега је веома компликовано одредити одговарајућу еквивалентну дозу, док се меперидин не препоручује или се користи уз велики опрез, услед мање аналгетске ефикасности и стварања неуроекситаторног активног метаболита. Мешовите агонисте/анатагонисте ОР не треба примењивати у ротацији, јер могу антагонизовати дејство снажних, чистих агониста μ рецептора.

Табела 3а. Еквианалгетске дозе снажних ОА

ОА	Орална доза	Парентерална доза
Морфин	30 mg	10 mg
Хидроморфон	7,5-8 mg	1,5-2 mg
Оксиморфон	10 mg	1 mg
Меперидин	300 mg	75 mg
Фентанил	НП*	0,1 mg

*НП - није применљиво, јер не постоји формулација за оралну примену

Из истих разлога као и код снажних ОА, ротација може бити индикована и у случајевима употребе благих до умерених агониста μ рецептора, односно када користимо терапијску стратегију ротације ОА код болних стања где је претходном употребом снажног ОА постигнута задовољавајућа контрола бола, а која се у наставку лечења може купирати слабијим ОА (аналогно тзв. “step down” приступу у лечењу бронхијалне астме). Дозирање благих до умерених ОА приликом ротације заснива се на еквианалгетским дозама у односу на морфин (табела 3б, референтна доза-30 mg морфина орално, а 10 mg

парентерално). И код ротације снажних и код ротације благих до умерених ОА препоруке су да се започне са дозом новоуведеног ОА која је за 25-50% нижа од еквивалентске дозе, а да се затим она потепено титрира у складу са опсервираном ефикасношћу и безбедношћу. Табеле 3а и 3б садрже само “груби оквир“ приказа једнаке аналгетске ефикасности различитих ОА, тако да приликом избора дозног режима код ротације ОА треба узети и друге факторе који значајно утичу на могућност примене, односно клиничке ефекте ове групе лекова, пре свега доступност одговарајућих формулација и дозних јачина, као и карактеристике судбине лека у организму сходно индивидуалним особеностима болесника код кога се примењују.

Табела 3б. Еквивалентске дозе благих до умерених ОА

Благи до умерени ОА	Орална доза	Парентерална доза
Кодеин	200 mg	100-130 mg
Оксикодон	20-30 mg	НП*
Хидрокодон	30-45 mg	НП*
Трамадол	300 mg	НД ^х
Тапентадол	75-150 ^г mg или 100-150 [#] mg	НП*

* НП - није применљиво јер не постоје формулације за парентералну примену

^х НД - нису доступни валидни литературни подаци

^г - у односу на морфин

[#] индиректно поређење аналгетског ефекта односу на оксикодон:

50 mg тапентадола = 10 mg оксикодона

Један врло важан и данас веома популаран начин примене фентанила у терапији хроничног бола, преваходно малигне етиологије, представља његова употреба трансдермалним путем преко фластера који се налепи на кожу (ТДФ). Овакав пут примене је могућ захваљујући веома високој липофилности лека. Постоји више дозних јачина фластера са фентанилом, и то: 12, 25, 37.5, 50, 62.5, 75, 87.5 и 100 mcg/h, које су погодне за подешавање дозе лека. Лек је примарно индикуван као алтернатива морфину или неком другом снажном ОА (ротација ОА) код одраслих болесника и деце старије од две године у случају појаве неподношљивих нежељених ефеката, код хроничне бубрежне исуфицијенције (јер фентанил нема активних метаболита), лоше комплијансе и ризика од злоупотребе. Код особа са хроничним болом које претходно нису користиле ОА свакодневно, потребно је прво титрирати почетну дозу применом других препарата ОА са непосредним ослобађањем

активне супстанце, па тек онда се може употребити ТДФ у максималној дози која испоручује 25 mcg лека током једног сата. ТДФ је најбоље увести код пацијената са стабилним болом при дозама морфина $\geq 60 \text{ mg/d}$ или еквивалентним дозама његових деривата, а дозирање је индивидуално, на основу дозног режима морфина (табела 4). Притом, важно је нагласити да уколико бол није сасвим отклоњен морфином, вероватно ни ТДФ неће бити потпуно успешан. Ове фластере не треба примењивати код неконтролисаног јаког бола где је неопходна брза титрација дозе. Фластери се апликују на неинфламмирану, суву и депилирану површину коже и мењају на свака 72 сата, постављањем на ново место. Апликација на истој површини коже могућа је после најмање 7 дана од уклањања претходног фластера. По уклањању фластера потребно је најмање 24h да би се лек потпуно елиминисао из организма. Треба нагласити да стања фебрилности појачавају апсорпцију лека кроз кожу, због чега се може очекивати већа учесталост уобичајених нежељених дејстава фентанила.

Табела 4. Пример титрирања дозе код ротације морфина применом ТДФ

Доза ТДФ	Пацијент лечен оралним морфином на 4h
25 mcg/h	60-90 mg морфина/24h (<135 mg морфина/24h)
50 mcg/h	135-224 mg морфина/24h
75 mcg/h	225-314 mg морфина/24h
100 mcg/h	315-404 mg морфина/24h
Наставити морфин по шеми до 12h након апликације 1. фластера	
Током првих 72h – морфин (IR* облик) по потреби за пробој бола	
Ако после 48h ≥ 2 дозе морфина дневно => повећати дозу ТДФ за 12-25mcg/h	

* IR - облик са тренутним ослобађањем активне супстанце

Примена ОА у анестезији

У сврху периперативне аналгезије код хируршких интервенција у општој или регионалној анестезији или инвазивних и болних дијагностичко-терапијских процедура (бронхоскопија, колоноскопија, превијање опекотина и сл.) користе се готово сви снажни ОА, међу којима највише морфин и фентанил, односно деривати фентанила (алфентанил, суфентанил и

ремифентанил). Поред снажне аналгезије ови лекови делују седативно и анксиолитички, што фаворизује њихову примену приликом увођења у општу инхалациону анестезију или за одржавање опште анестезије код мањих и краткотрајних процедура (тотална интравенска анестезија и аналгоседација). Дозе које се користе у овој индикацији обично вишеструко премашују уобичајене дозе ОА које се користе у сврху аналгезије. За ову сврху вероватно највећи значај имају краткоделујући и веома потентни деривати фентанила, алфентанил и посебно ремифентанил због изразито повољних фармакокинетичких особина и мање учесталости нежељених ефеката (видети претходни део о фармакокинетици ремифентанила). Ниже дозе се користе за премедикацију и као додаток другим анестетцима (инхалационим или интравенским) током опште анестезије. Са циљем комплетног купирања постоперативног и посттрауматског бола, сви ОА (и слаби и јаки) се користе и у различитим модалитетима тзв. мултимодалне или „балансиране“ аналгезије, у комбинацији са другим аналгетцима/анестетцима, којом се остварује аналгетски ефекат на различитим нивоима централног и периферног нервног система уз минимализовање или одсуство очекиваних нежељених дејстава, услед примене појединачно знатно мањих доза лекова од уобичајених у таквој комбинацији, заснованих на аналгетском синергизму. Примери употребе ОА у склопу „балансиране“ аналгезије су већ поменути „аналгезија коју контролише пацијент“, као и разновразни други поступци примене ових лекова парентералним (нпр. интравенским, интратекалним, епидуралним и др.) или оралним путем. Поред морфина, меперидина (петидина) и фентанила, посебну ефикасност у лечењу постоперативног бола показао је најновији од претходно наведених ОА, благи до умерени агониста μ рецептора, тапентадол. Меперидин, иако вишеструко слабији по аналгетском дејству од морфина, често се користи код порођаја, јер синхронизује и појачава материчне контракције ефектом на ослобађање окситоцина, а дејство му је брже и краће траје, те не долази до акумулације у ораганizmu новорођенчета. Због свог додатног антихолинергичког дејства често се примењује и у лечењу јаких болова који прате акутни панкреатитс, где се други јаки ОА, уз изостајање чврстих литературних доказа, традиционално не примењују с обзиром да могу довести до спазма хепатопанкреатичног (Одијевог) сфинктера.

Толеранција, физичка и психичка зависност ОА

Један од основних проблема код хроничне употребе првенствено снажних ОА представља појава толеранције на жељено терапијско дејство, која подразумева прогресивни губитак ефикасности након понављане примене терапијских доза лека. Како је претходно поменуто, да би се одржала аналгетска ефикасност у случају појаве толеранције, пацијент је принуђен да користи све веће дозе лека (веће и до 10 пута), чиме се повећава ризик од појаве штетних реакција и злоупотребе. Међутим, толеранција се може јавити и на нежељена дејства ОА, што се с друге стране сматра пожељном појавом. Углавном се јавља после дуже примене и показује варијабилност у погледу брзине настајања, степена и трајања. Толеранција се брже развија након употребе већих доза лека у краћим дозним интервалима. Ако је јави на неки од ОА, организам истовремено постаје толерантан и на друге лекове из исте групе (укрштена толеранција). Толеранција на жељено терапијско дејство снажних ОА обично не представља нерешив проблем у пракси, јер се може превазићи преласком на јачи, ефикаснији ОА (ротација ОА), односно применом блокатора НМДА рецептора за глутамат - кетамин или мемантин. У диференцијално-дијагностичком смислу код појаве овог типа толеранције треба искључити појачање бола због прогресије основне болести.

Механизам развоја толеранције није у потпуности разјашњен. Претпоставља се да је перзистентна (упорна) и снажна активација μ рецептора у основи њеног настајања и одржавања. Могући механизми укључују усходну регулацију цикличног аденозин монофосфата, нисходну регулацију μ рецептора процесом ендцитозе, изостанак реактивације или рециклирања μ рецептора и дисфункцију сложене интеракције између Γ протеина, μ рецептора, секундарних гласника и циљних јонских канала преко којих делују ОА („одбрамбене реакције“ којима се ћелије супротстављају прекомерном дејству агониста). Значајна улога приписује се и активацији δ рецептора, односно јонотропних НМДА рецептора за глутамат. Додатно, поред толеранције, дужа примена снажних ОА може довести и до повећања осетљивости за бол, тј. до стања хипералгезије, за шта се, како је већ речено, „окривљује“ повишена концентрација дајнорфина продукована на нивоу кичмене мождине.

Физичка зависност односи се на испољавање изузетно непријатних телесних симптома и знакова апстиненцијалног синдрома (АС) или „синдрома обуставе“, који настаје након наглог прекида дуже, континуиране употребе снажних ОА и уско је повезан са претходним развојем толеранције. АС обухвата мидријазу, грозницу, презнојавање, мучнину и повраћање, дијареју,

хладну и најежену кожу, пораст крвног притиска, физичке симптоме анксиозности, несаницу и дисфорију. Интензитет, време настанка и трајање АС увелико зависе од врсте коришћеног лека и његовог времена полумелиминације из организма. Уколико се лек брже излучује из организма симптоми АС се брже јављају и брже се спонтано повлаче: нпр. код морфина се обично јављају 6-10 сати и најизраженији су после два дана након примене последње дозе, а већина симптома ишчезава после 5 дана, док је код метадона потребно неколико дана да се симптоми развију у пуном обиму, а постепено се губе тек након две недеље. Притом, АС је слабијег интензитета код метадона у односу на друге снажне ОА, што додатно фаворизује употребу метадона као лека првог избора у детоксикацији зависника од опијата. Са нестајањем АС губи се и толеранција, чиме се враћа осетљивост на ОА. АС који се јавља након примене мешовитих агониста/антагониста ОР се на основу симптоматологије разликује у односу на онај који настаје код снажних агониста и рецептора, а клинички се испољава губитком апетита, анксиозношћу, тахикардијом, хипертермијом, грчевима у стомаку и оспом. С друге стране, психичка зависност представља неодољиву жељу или жудњу за поновним узимањем исте супстанце. Психичка зависност, премда слабије испољена од физичке када су у питању снажни ОА, може трајати и месецима након губитка симптома АС. Сумирано, зависност од ОА се може објаснити сличним механизмима прилагођавања организма (адаптацијом структура ЦНС) на стално присуство лека као и код толеранције и последичним реакцијама након његовог наглог уклањања. Еуфорично стање, смиреност и индиферентност на спољене надражаје (седираност), уз абдоминалне сензације налик на оргазам, које прате хроничну употребу растућих доза ОА (чак и када се правилно примењују), разлог је њиховог прекомерног, некада и нелегалног коришћења, тј. њихове злоупотребе. Ризик од злоупотребе ОА представља велики терапијски проблем у пракси у смислу да је чест узрок ирационалног страха од прописивања ове групе лекова (опиофобија), чак и у ситуацијама где је недвосмислено доказана корист од њихове примене, попут нпр. палијативног збрињавања онколошких болесника. Потенцијал за злоупотребу је најизраженији приликом коришћења лекова са великом липосолубилношћу и то интравенским путем (нпр. наркотик хероин, по хемијском саставу диацетил морфин, се највише злоупотребљава из наведених разлога).

Нежељена дејства ОА и контраиндикације за њихову примену

Очекивана нежељена дејства ОА су као и код других група лекова дозно-зависног карактера и представљају продужетак њихових фармаколошких ефеката. Ова предвидива нежељена дејства снажних ОА могу бити озбиљна, па чак и животно угрожавајућа, а углавном обухватају прекомерну седацију, мучнину и повраћање, депресију дисања и опстипацију.

Прекомерна седација се обично јавља на почетку лечења, али се брзо губи, због развоја толеранције. Најчешће настаје после примене ОА фенантренске структуре (морфина и сл.), а знатно ређе након употребе синтетичких фенилпиперидина - фентанила и меперидина. Међутим, уколико потраје, треба искључити друге могуће узроке таквог патолошког стања.

Слично седацији, мучнина и повраћање се углавном јављају током првих сати или дана након започете терапије. Ризик је већи код болесника који претходно нису примали ОА и након употребе већих доза. Релативно брзо се развија толеранција, а код тежих облика треба применити неки од ефикасних антиеметика.

Депресија дисања је потенцијално најопаснија нежељена реакција после примене ОА и један од већих страхова клиничара који прописују ове лекове. Она је делом последица инхибиције респираторног центра у продуженој мождини, а делом укочености респираторних мишића, што се посебно дешава након примене високих доза ОА у анестезији. Не јавља се после примене одговарајућих аналгетских доза, јер што је бол јачи а истовремено реагује на ОА, то је ризик од депресије дисања утолико мањи. Другим речима, бол осетљив на ОА штити пацијента од депресије дисања и депресије ЦНС уопште. Никада се не развија нагло и на ово нежељено дејство се у значајном степену развија толеранција, али веома споро. Зато је неопходан опрез приликом увођења јаког ОА у иницијалну терапију или јачег ОА приликом ротације због могућности предозирања.

Опстипација вероватно представља највећи проблем за већину болесника лечених ОА с обзиром да се на ово нежељено дејство никада не развија толеранција. Код појаве упорне опстипације треба реаговати симултаном употребом лаксатива (нпр. лаксатива који омекшавају столицу) или у случају изостанка њихове ефикасности, применити лек из групе специфичних антагониста μ рецептора - *наллоксегол*. *Наллоксегол* је пегиловани дериват налоксона (који је такође антагониста μ рецептора, описан у даљем тексту), са малим степеном пермеабилности кроз мембране у организму, а уједно је и супстрат за гликопротеин П, те не продире у ЦНС. Поред опстипације, миоза и конвулзије су нежељене реакције ОА на које се развија минимална

или се не јавља толеранција, тако да се са повећавањем дозе лекова услед раста толеранције на аналгетски ефекат, смањује њихова терапијска ширина (терапијски индекс на поменута нежељена дејства).

Поред наведених и друга потенцијално озбиљна нежељена дејства ОА могу се јавити зависно од примењене дозе и дужине примене, као што су: брадикардија (морфин и већина других ОА), тахикардија (меперидин), хипотензија (због вазодилатације), хипер- или хипотермија, ретенција урина, продужење порођаја са депресијом дисања код новорођенчета (синдром изненадне смрти новорођенчета), свраб и бронхоконстрикција због стимулације особаћања хистамина, повећање ослобађања пролактина, антидиуретског хромона и соматотропина, а смањење ослобађања лутеинизирајућег хормона, имуносупресија (смањење ћелијског имунитета), конфузија (трамадол) и дисфорија. Мешовити агонисти/антагонисти ОР показују другачији профил нежељених дејстава првенствено изазване стимулацијом симпатикуса (тахикардија, пораст крвног притиска, испољавање физичких знакова анксиозности, итд.) и ексцитацијом ЦНС (кошмарни снови, халуцинације и други психомиметски ефекти).

ОА не би требало примењивати или би их требало користити ако су неопходни уз максималан опрез и интензиван мониторинг код болесника са тежим повредама главе (због пораста интракранијалног притиска), коматозних болесника, оних са опструктивним или рестриктивним болестима плућа са знатно смањеном респираторном резервом и претећом акутном респираторном инсуфицијенцијом, психозама, епилепсијом, инфарктом срца (само мешовите агонисте/антагонисте ОР, док су други, нпр. морфин, индиковани за лечење инфаркта услед повољног ефекта на постојећи јак бол, односно диспнеју, уколико дође до акутног попуштања срчане функције), хипотензијом/шоком, тешком инсуфицијенцијом јетре или бубрега, акутним алкохолизмом, реналним или билијарним коликама без употребе спазмолитика, опструктивним или запаљенским болестима црева, хипотиреоидизмом, инсуфицијенцијом надбубрега, феохромоцитомом, аденомом простате и мијастенијом гравис. Код пацијената са плућним обољењима предност треба дати ОА који минимално сузбијају кашаљ (нпр. користити меперидин уместо морфина). Мешовите агонисте/антагонисте ОР никако не треба давати у комбинацији са снажним ОА, јер могу умањити аналгетско дејство везујући се за μ рецепторе које или блокирају или веома слабо стимулишу. Због могуће респираторне инсуфицијенције треба избегавати истовремену примену ОА и лекова са снажним седативним деловањем (укључујући ту и употребу алкохола), као и са инхибиторима моноаминооксидазе с обзиром да може доћи до хипертермије, конвулзија, коме и хипертензивне кризе. Примена ОА

у трудноћи може довести до застоја у расту плода, превременог порођаја, мртворођености, апстиненцијалног синдрома новорођенчета, смрти мајке и ретко до специфичних урођених аномалија, као и до већ поменутог продуженог порођаја, односно изненадне смрти новорођенчета због респираторне инсуфицијенције, те је свакако треба избегавати увек када је то могуће. Другачија ситуација је када је употреба у периоду лактације у питању с обзиром да се готови сви ОА сматрају компатибилнима за примену код дојиља. Ипак, због потенцијално озбиљних нежељених дејстава код одојчета, дужину континуиране примене би требало ограничити на најкраћи могући временски период (нпр. максимално 2-3 дана у амбулантним условима где немамо могућност интензивног праћења одојчета); у избору снажних ОА предност треба дати морфину, јер је показано да у најмањој мери штетно утиче на одојче, јер постиже минималне концентрације у мајчином млеку и подлеже метаболизму „првог проласка“ кроз јетру.

Предозирање ОА

Агитација, кошмарни, „живи“ снови, оптичке псеудохалуцинације и појава миоклонуса представљају ране знаке токсичности ОА, док клиничка слика тежих облика предозирања ОА обухвата карактеристичну тријаду: мизоу, кому и депресију дисања. Депресија дисања је главни узрок смртог исхода. У предозирању се развија и циркулаторна инсуфицијенција, а могућа је и појава конвулзија, нарочито код мале деце и новорођенчади. Ширење зеница настаје касније, пратећи развој хипоксије. Може настати и рабдомиолиза која прогредира до акутне бубрежне инсуфицијенције. Описана је и појава плућног едема, који представља чест узрок смрти у случајевима предозирања код зависника од опијата.

Поред општих симптоматских и потпорних мера за опоравак и одржавање виталних функција организма, у лечењу предозирања примењују се специфични антидоти, и то компетитивни антагонисти μ рецептора: *наллоксон* или *налмефен*. Оба лека се примењују интравенском ињекцијом и доводе до успостављања спонтаног дисања и буђења из коме предозираниог пацијента. Користе се и за отклањање респираторне депресије након оперативних захвата. За разлику од налмефена, налоксон има кратко време полуелиминације (око 1 сата) и мора се давати више пута сукцесивно. Поред тога, мана налоксона је и што код особа са развијеном физичком зависношћу на ОА или после примене екстремно високих доза ОА, може преципитирати појаву акутне, пролазне форме „синдрома обуставе“ (АС), који настаје након

отприлике три минута после ињекције налоксона; знаци и симптоми слични АС након наглог прекида хрониче примене ОА, достижу врхунац после 10-20 минута, а ишчезавају након једног сата. Због могуће појаве озбиљних нежељених ефеката у кардиоваскуларном систему (хипертензија, хипотензија, малигне аритмије, плућни едем и др.) опрезност је потребна и приликом употребе налоксона код болесника са срчаним обољењима или оних који узимају кардиотоксичне лекове.

Препоруке за рационалну употребу ОА у клиничкој пракси

На основу свега наведеног, а како би лечење бола применом ОА било ефикасно, безбедно и исплативо, треба се држати следећих принципа и правила:

- У лечењу применити мултидисциплинарни приступ, уз активно учешће и чланова породице оболелог;
- Правилно проценити бол са свих аспеката и његов свеукупни значај за пацијента (узрок, врста, квалитет, јачина, пропација бола и др.; уважити концепт тоталног бола);
- Користити оралне ОА увек када је могуће;
- Јачину ОА ускладити са јачином бола по методу „аналгетских степеница“ СЗО;
- ОА доzirати континуирано, у дефинисаним временским размацима, а не „према потреби“; изузетак је прободни бол, кога увек треба промтно сузбијати;
- Лечење прилагодити индивидуалним карактеристикама болесника;
- Интензивно пратити ефекте лечења: процену бола спроводити најмање једном дневно када није остварена задовољавајућа контрола.

Литература

1. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can Fam Physician* 2010; 56(6):514–e205.
2. Jamison RN, Mao J. Opioid Analgesics. *Mayo Clin Proc* 2015; 90(7):957-68.
3. Manchikanti L, Kaye AM, Knezevic NN, McAnally H, Slavin K, Trescot AM, et al. Responsible, Safe, and Effective Prescription of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician* 2017; 20(2S):S3-S92.

4. Pergolizzi JV Jr, LeQuang JA, Berger GK, Raffa RB. The Basic Pharmacology of Opioids Informs the Opioid Discourse about Misuse and Abuse: A Review. *Pain Ther* 2017; 6(1):1–16.
5. Wiffen PJ, Wee B, Derry S, Bell RF, Moore RA. Opioids for cancer pain - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7:CD012592.
6. van Rensburg R, Reuter H. An overview of analgesics: opioids, tramadol, and tapentadol (Part 2). *S Afr Fam Pract* 2019; 61(2):16-23.
7. Raffa RB, Elling C, Tzschentke TM. Does 'Strong Analgesic' Equal 'Strong Opioid'? Tapentadol and the Concept of 'µ-Load'. *Adv Ther* 2018; 35(10):1471–84.
8. Els C, Jackson TD, Kunyk D, Lappi VG, Sonnenberg B, Hagtvedt R, et al. Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;10:CD012509.
10. Blandthorn, J, Leung L, Loke Y, Lloyd-Jones DM, Thurman R, Bowman E et al. Prescription opioid use in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2018; 58:494-8.
11. Spigset O, Hägg S. Analgesics and breast-feeding: safety considerations. *Paediatr Drugs* 2000; 2(3):223-38.

2.3. АДЈУВАНТНИ АНАЛГЕТИЦИ И КАНАБИНОИДИ У ТЕРАПИЈИ БОЛА

Светлана Дракулић Милетић

Термин адјувантни аналгетици користи се за лекове који као примарну индикацију немају бол, али имају аналгетски ефекат у неким специфичним болним стањима. Адјувантни аналгетици често се дају као лекови прве линије у фармаколошком третману неуропатског бола, где конвенционални аналгетици (парацетамол, нестероидни антиинфламаторни лекови и опиоиди) имају ограничену ефикасност. Неуропатски бол (НБ) је дефинисан као бол узрокован лезијом соматосензорног система укључујући периферна влакна (А β , А δ и С влакна) и централне неуроне. Тако да се према месту оштећења НБ дели на централни и периферни. Периферни НБ се најчешће

среће код обољења која оштећују сензитивна влакна у склопу периферних нерава као што су: дијабетесна полинеуропатија, радикулопатије постхерпетичне и тригеминалне неуралгије, фантомски уд и друге. Централни НБ је узрокован лезијом соматосензорног система у кичменој мождини и мозгу што може пратити болести као што су: мождани удар, мултипла склероза, паркинсонова болест и др. Преваленца неуропатског бола је у рангу 7–10% опште популације.

Пацијенти описују неуропатски бол као паљење, удар струјом, жарење и често је изазван стимулусима који нису болни (као што је лак додир). Наведени симптоми су средњег до јаког интензитета, перзистирају, хронични су и показују одсуство одговора на конвенционалне аналгетике. Код ових болесника чест је коморбидитет у виду поремећаја спавања, анксиозности и депресије што умањује њихов квалитет живота.

У адјувантне аналгетике спадају лекови различитих класа као што су: антиконвулзиви, антидепресиви, локални анестетици, антагонисти НМДА рецептора, кортикостероиди, миорелаксанти, канабиноиди.

Антиконвулзиви

Антиконвулзиви који се данас највише користе због своје ефикасности у терапији НБ су габапентин и прегабалин. Оба лека се препоручују као лекови прве линије у терапији периферног и централног НБ, мада се по препорукама светских водича предност даје прегабалину. Прегабалин свој механизам дејства остварује тако што се везује за алфа-2-делтасубјединицу волтажно зависних калцијумових канала, што доводи до смањења инфлукса калцијума у пресинаптички нервни завршетак и смањено ослобађање ексцитаторних неуротрансмитера (глутамата, супстанце П). Други могући механизам је преко модулације K^+ канала.

Терапија прегабалином се може одмах започети терапијски ефикасном дозом лека од 150 мг, подељеном у две дневне дозе. Прегабалин има дозно зависан ефекат и у случајевима када се не постигне задовољавајући терапијски учинак саветује се повећање дозе лека на 300 мг дневно у периоду од недељу дана. Уколико и ова доза не доведе до значајне редукције бола, она се у наредних недељу дана може подићи до 600 мг дневно што је и максимална препоручена доза лека.

Габапентин свој аналгетски механизам остварује на сличан начин као прегабалин везујући се за волтажне зависне канале калцијума у кортикалним неуронима и неуронима у задњим роговима кичмене мождине. Терапија габапентином се започиње дозом од 300 мг дневно са додавањем доза наредних дана до уобичајене дозе од 900 мг (300 мг три пута дневно). На основу индивидуалног терапијског одговора и толеранције, доза лека се може повећати до максимално ефикасне дозе која износи 3600 мг на дан.

Оба лека прегабалин и габапентин су показала значајан степен ефикасности и у лечењу удружених коморбидних стања као што су анксиозност, депресија и поремећај спавања. Најчешћи нежељени ефекти који се јављају у току терапије габапентином и прегабалином су слични и обухватају вртоглавицу, поспаност, главобољу, сувоћу уста, појаву периферних едема и повећање телесне тежине.

Од других антиконвулзива који су коришћени у терапији неуропатског бола помињу се карбамазепин и окскарбазепин, лекови који веома ефикасно утичу на отклањање бола код пацијената са тригминалном неуралгијом, због чега се препоручују као лекови прве терапијске линије искључиво у овој индикацији. Они свој аналгетски ефекат остварују блокирањем волтажне зависних натријумових канала и инхибицијом генерисања ектопичних импулса. Препоручене дозе карбамазепина су 200-1200 мг дневно, а окскарбазепина 600-1800 мг на дан.

Доказано је да и ламотригин, као антиконвулзив, може бити ефикасан у отклањању симптома неуропатског бола. Ламотригин блокира волтажне Na^+ канале и инхибира пресинаптичко ослобађање глутамата чиме остварује аналгетичко деловање на нивоу периферног и централног нервног система. Доказана је ефикасност код болесника са неуропатијом у склопу дијабета и ХИВ-а, али и код пацијената са централним НБ као што је мождан удар.

Антидепресиви

Трициклични антидепресиви (ТЦА) и инхибитори преузимања серотонина и норадреналина се издвајају као лекови прве терапијске линије у лечењу периферног и централног НБ.

Доказано је да трициклични антидепресиви (амитриптилин, нортриптилин, дезипрамин) свој ефекат у третману НБ остварује много брже него

њихов антидепресивни ефекат што сугерише различите моделе акције. Аналгетски ефекат остварују многобројним механизмима дејства, као што су инхибиција преузимања норадреналина и серотонина у нервне завршетке нисходних инхибиторних путева за бол што повећава ниво норадреналина у кичменој мождини, али и директном стимулацијом норадренергичног инхибиторног система, блокирање натријумових канала, смањење централне сензитизације и др. Код нас најчешће коришћен за лечење НБ је амитриптилин. Лечење амитриптилином се започиње малим дозама лека, од 10 до 25 мг увече у једној дози, уз постепено титрирање дозе на 3-7 дана, до максимално ефикасне дозе која износи 75-150 мг на дан.

Трициклични антидепресиви имају и значајан број нежељених дејстава од којих су најзначајнији антихолинергични ефекти у смислу седације, конфузије, поремећаја акомодације, ретенције урина, опстипације, ортостатске хипотензије и слично. Лек не треба примењивати код старијих особа преко 65 година, код постојања кардиолошких поремећаја са постојањем блокова у срчаном спровођењу, глаукома, епилепсије, аденома простате.

Антидепресиви новије генерације, који се користе за лечење периферног неуропатског бола су селективни инхибитори преузимања серотонина и норадреналина, венлафаксин и дулоксетин. Ови лекови свој ефекат остварују инхибицијом преузимања серотонина и норадреналина у нисходне инхибиторне путеве за бол. Они имају знатно мање нежељених дејстава у односу на трицикличне антидепресиве и могу се примењивати и у старијој популацији. Нежељени ефекти се обично јављају од стране гастроинтестиналног тракта, артеријска хипертензија. Контраиндикације су оштећење јетре и хипертензија. Лек не треба комбиновати са Трамаолом.

Терапија венлафаксином се започиње дозом 75 мг подељена у две дневне дозе уколико су таблете са тренутним ослобађањем (37,5 мг два пута дневно) или доза од 75мг једном дневно уколико се користе капсуле са продуженим ослобађањем. Уколико има потребе доза се може постепено повећавати у интервалима од 2 недеље или више до максималне дозе од 375 мг дневно. Треба избегавати нагли прекид терапије.

Препоручене дозе дулоксетина су 60 мг једном дневно, до максималне дозе од 120 мг на дан. Терапијски одговор треба процењивати након 2 месеца. Најчешћа уочена нежељена дејства при примени дулоксетина су од стране гастроинтестиналног тракта: мучнина, повраћање, бол, опстипација. Лек се не сме употребљавати код пацијената са обољењем јетре. Такође

је контраиндикована примена Трамадола у комбинацији са овим леком. Када се прекида терапија дулоксетином дозу постепено смањивати током 1 до 2 недеље.

Топикални аналгетици

У лечењу неуропатског бола могу се користе локални (топикални) анестетици као што је Лидокаински фластер 5% и Капсаицин крем. Ови локални примењени лекови најчешће представљају додатак системски примењеним аналгетичима.

Лидокаински фластер је лек првог избора код постхерпетичне неуралгије. Нашао је примену и код дијабетесне полинеуропатије. Своје дејство постиже блокирањем натријумових канала чиме спречава преношење импулса.

Капсаицин у облику крема (0,025%-0,075%) одобрен је за неуропатски бол код постхерпетичне неуралгије. Капсаицин у високим концентрацијама 8% у облику фластера показао је ефекат код постхерпетичне неуралгије и код неуропатије изазване ХИВ-ом.. Дејство остварује преко ТРПВ1 рецептора. Након иницијалне стимулације и осећаја пањења, капсаицин врши краткотрајну десензитизацију. Поновљеном применом изазива губитак неурона у кожи који садрже ТРПВ1 рецепторе и дуготрајнији губитак функције ноцицептора.

Данас је у потпуности дефинисан терапијски приступ пацијентима са периферним и централним НБ. У табели је дат преглед терапијских смерница водича Европске федерације неуролошких друштава за лечење пацијената са различитим етиологијама НБ:

Табела 1. Терапијске смернице за лечење пацијената са различитим етиологијама НБ Европске федерације неуролошких друштава

	Дијабетична полинеуропатије	Постхерпетична неуралгија	Тригеминална неуралгија	Централни неуропатски бол
терапија првог реда	Дулоксетин Габапентин Прегабалин ТЦА Венлафаксин	Габапентин Прегабалин ТЦА Лидокаински фластер	Карбамазепин Окскарбазепин	Габапентин Прегабалин ТЦА

	Дијабетична полинеуропатије	Постхерпетична неуралгија	Тригеминална неуралгија	Централни неуропатски бол
терапија другог реда	Трамадол	јаки опиоиди Капсаицин крем		Трамадол јаки опиоиди
терапија трећег реда	јаки опиоиди			
терапија четвртог реда				Ламотригин (након можданог удара) Канабиноиди (мултипла склероза)

Ефекат терапије најлакше је пратити пременом визуелне аналогне скале (ВАС) која се састоји у оцени јачине бола од 1 (најмањи бол) до 10 (најјачи бол). Уколико се након увођења терапије постигне задовољавајуће умањење бола, са интензитетом мањим од 3 на скали бола, саветује се наставак започете терапије. Уколико се после увођења терапије у адекватној дози постигне делимична контрола бола са интензитетом већим од 4 на скали бола, препоручује се додавање још једног лека из групе лекова првог терапијског избора. Када монотерапија лековима првог избора или њихова комбинација не доведе до задовољавајућег умањења бола препоручује се увођење лекова другог или трећег избора као и разматрање мултидисциплинарног приступа лечењу.

Канабиноиди

Канабиноиди су класа различитих хемијских једињења који делују на канабиноидне рецепторе који мењају ослобађање неуротрансмитера у мозгу. Највећи број канабиноида добија се из биљке *Cannabis sativa* која је у медицини и фармацији позната као марихуана. Марихуана садржи око 60 фармаколошки активних компоненти (“канабиноида”). Један од канабиноида

је делта-9-тетрахидроканабинол (ТХЦ) која је психоактивна супстанца, мада може имати медицинске ефекте канабиса као што су смањење мучнине, повраћања, бола и мишићних спазма. Други важан канабиноид је канабидиол (ЦБД) који није психички активан. и показује анксиолитички, антипсихотични ефекат као ефекат у смањењу бола.

Орални канабиноиди као што су тетрахидроканабинол (ТХЦ), канабидиол (ЦБД), сами или у комбинацији показују ефикасност у третману периферног и централног неуропатског бола, реуматоидног артритиса и фибромиалгиа. У току су бројна испитивања за примену канабоида у новим индикацијама као што је пакинсонова болест, хатингтонова хореа и епилепсија.

Канабиноиди испољавају своје дејство кроз интеракцију са специфичним ендогеним канабиноидним рецепторима ЦБ1 и ЦБ2 на спиналном и супраспиналном нивоу. Ендоканабоидни систем је широко заступљен у мозгу и кичменој мождини са ЦБ1 рецепторима, концентрисаним у хипокампусу, асоцијативном кортексу, базалним ганглијама, церебелуму, дорзалним роговима кичмене мождине и перфиреним нервима укључујући пре-синаптичке завршетке симпатичких нерава. ЦБ-2 рецептори су нађени на периферији, укључујући ткива имуног система (лимфно ткивно), а знатно мање у регионима мозга као што је периакведуктална сива маса. Централно аналгетичко деловање канабиноида као ублажавање хипералгезије остварује се највећим делом преко ЦБ1 рецептора.

Канабиноиди су липосолубилни тако да се брзо дистрибуирају у ткива, акумулирају се у масном ткиву. Полуживот елиминације ТХЦ из ткива је око седам дана, а потпуна елиминација једне дозе може да траје и до 30 дана. Канабиноиди се метаболишу у јетри. Главни метаболит је 11-хидрокси-ТХЦ, који је потентнији од самог ТХЦ и одговоран је за ефекте који се испољавају при употреби канабиса. Метаболити се једним делом излучују преко урина (25%), али углавном кроз гастроинтестинални тракт (65%).

Употреба канабиноида је ограничена због нежељених ефеката и легалитета. Три канабиноидна лека су регистрована за употребу у медицинске сврхе:

Дронабинол је синтетизован ТХЦ, одобрен од стране ФДА за третман анорексије код болесника са ХИВ-ом као и код болесника са карцинома који имају повраћање при примени хемиотерапије.

Набилоне садржи синтетски канабиноид сличан ТХЦ, одобрен од стране ФДА за повраћање код примене хемиотарепије, лек не представља прву линију антиеметичке терапије. Показао је слаб ефекат на НБ.

Набиксимолс је природни екстракт биљке *Canabis sativa* који садржи ТХЦ и канабидиол (ЦБД), одобрен у Канади и Европи за додатну терапију бола и спастицитета код болесника са мултиплом склерозом.

Први регистрован лек је Набиксимолс (*Sativex*®) 2010. године у Великој Британији. "*Sativex*" је индикуван је код болесника са мултиплом склерозом које имају тешку, рефракторну спастичност и централни неуропатски бол, али онда када ови симптоми не могу да се адекватно контролишу конвенционалном терапијом (21).

Лек "*Sativex*", формулисан као оромукозни (сублингвални) спреј, природни екстракт из биљке *Canabis sativa*. Садржи два активна састојка: ТХЦ (делта-9-тетрахидроканабинол) и ЦБД (каннабидиол) у молекуларном односу 1:1. При употреби спреја сваким коришћењем се изручи доза од 2.7 мг ТХЦ и 2.5 мг ЦБД. Просечна дневна доза ТХЦ-а је 22-32 мг/дау и канабидиол 20-30 мг/дау (21). Најчешћи нежељени ефекти терапије и били су вртоглавица, диареа замор, поспаност мучнина, главобоља и могу се већом мером избећи постепеним повећањем дозе.

Одсуство психотропног ефекта Сативекса објашњава се тиме да (каннабидиол) ЦБД који иначе има мали афинитет за оба рецептора ЦБ1 и ЦБ2 показује синергизам са ТХЦ и антагонизује његов психотропни ефекат који постиже везивањем за ЦБ1 рецептор.

Када говоримо о препорукама за неуропатски бол, Европска федерација неуролошких друштава сврстала је канабиноиде као третман четврте линије за централни неуропатски бол. Водич који је објавила Европска федерација за бол, канабиноиде сврстава у трећу линију терапије хроничног неуропатског бола.

Литература

1. Luana Colloca, Taylor Ludman, Didier Bouhassira, et al. Neuropathic pain *Nat Rev Dis Primers*. 2017;16: 170-176.

2. van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain*. 2014;155:654–662.
3. Finnerup NB, et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain*. 2016;157:1599–1606.
4. Kong, Vincent KF; Irwin, Michael G. Adjuvant analgesics in neuropathic pain. *European Journal of Anaesthesiology* 2009;26: (2) 96–100.
5. Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;20:CD001133
6. Verma V, Singh N, Singh Jaggi A, Jaggi AS. Pregabalin in neuropathic pain: evidences and possible mechanisms. *Curr Neuropharmacol*. 2014;12:44–56.
7. McClelland D, Evans RM, Barkworth L, Martin DJ, Scott RH. A study comparing the actions of gabapentin and pregabalin on the electro-physiological properties of cultured DRG neurons from neonatal rats. *BMC Pharmacol*. 2004;4:14.
8. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults 2009;3:CD007076.
9. Low YH, Gan TJ. NMDA receptor antagonists, gabapentinoids, α -2 agonists, and dexamethasone and other non-opioid adjuvants: do they have a role in plastic surgery? *Plast Reconstr Surg*. 2014;134(4 Suppl 2):69S–82S.
10. Wiffen P, McQuay H, Rees J, Moore RA. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;20:CD005452.
11. Wiffen PJ, Rees J. Lamotrigine for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2:CD006044.
12. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Ther* 2005;96:399-409.
13. Dick I.E., Brochu R.M., Purohit Y., Kaczorowski G.J., Martin W.J., Priest B.T. Sodium channel blockade may contribute to the analgesic efficacy of antidepressants. *J. Pain*. 2007;8:315–324.
14. Hideaki Obata. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(11): 2483.
15. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, et al. EFNS Task Force. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17(9):1113-e88.
16. Leon-Casasola O. New developments in the treatment algorithm for peripheral neuropathic pain. *Pain Medicine* 2011;12:100-108.
17. Cruccu G, Truini A. A review of Neuropathic Pain: From Guidelines to Clinical Practice. *Pain Ther*. 2017;6(Suppl 1):35-42.

18. Freeman TP, Hindocha C, Green SF, Bloomfield MAP. Medicinal use of cannabis based products and cannabinoids. *BMJ*. 2019;365:l1141
19. Ware MA¹, Wang T, Shapiro S, Robinson A, Ducruet T, Huynh T, Gamsa A, Bennett GJ, Collet JP. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2010;5;182(14):E694-701.
20. Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, et al. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain*. 2007;133:210–20.
21. Koppel B, Brust J, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, et al. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014;82:1556–63.
22. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, et al. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;65:812–9.
23. Perras C. Sativex for the management of multiple sclerosis symptoms. *Issues Emerg Health Technol*. 2005 ;72:1-4.
24. Jaume Sastre-Garriga, Carlos Vila, Stephen Clissold & Xavier Montalban. THC and CBD oromucosal spray (Sativex[®]) in the management of spasticity associated with multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2011;11:627-637.
25. Pérez J. Combined cannabinoid therapy via an oromucosal spray. *Drugs* 2006;42:495–501.
26. Hauser W, Finn DP, Kalso E, et al. European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. *Eur J Pain*. 2018;22(9):1547–1564.

2.4. ФАРМАКОГЕНЕТИКА У ТЕРАПИЈИ БОЛА

Наташа Ђорђевић

Фармакогенетика је наука која проучава интер-индивидуалне разлике у реакцији на лекове условљене наследним фактором. За циљ има персонализацију терапије, тј. прилагођавање начина лечења сваком појединачном болеснику на основу његових индивидуалних карактеристика. Утицај многих карактеристика болесника, укључујући године старости, телесну тежину, пол, пропратна обољења и истовремену примену других лекова, одавно се рутински узима у обзир приликом одабира терапијског режима. Из перспективе фармакогенетике, интер-индивидуалне разлике од значаја за постизање терапијског циља медикаментима односе се на присуство или одсуство варијација гена укључених у диспозицију лекова и остваривање њихових ефеката. Дугогодишња истраживања у пољу фармакогенетике показала су да одређене генске варијације могу значајно да моделирају фармакокинетику и фармакодинамику многих лекова на индивидуалном нивоу, због чега се сматрају клинички значајним чиниоцем мреже фактора који утичу на ефикасност и безбедност терапије.

За примену фармакогенетике у пракси неопходно је да постоји валидан научни доказ о постојању асоцијације између одређене генске варијације и одређеног фенотипа, али и доступан аналитички и клинички валидан, клинички значајан и исправно интерпретиран тест. Данас, 62 године након што је први пут искован термин "фармакогенетика", тековине фармакогенетских истраживања саставни су део многих фармаколошких водича и рутински се примењују на добробит пацијената у развијеним земљама целог света. Највећа корист од примене фармакогенетског теста бележи се код лекова који имају малу терапијску ширину, чију примену прате значајне интер-индивидуалне разлике у одговору на терапију, у чијој диспозицији учествују полиморфни протеини, где постоји доказана повезаност са исходом терапије, могући нежељени ефекти су превише озбиљни, одговор на терапију и/или нежељени ефекти су одложени или их је превише тешко пратити, а болест која се њиме лечи је превише озбиљна да би се ризиковао период субдозирања. Како су резултати фармакогенетског теста трајни, а путеви диспозиције и механизми дејства често заједнички већем броју лекова, једном спроведена

оваква анализа може бити од користи у индивидуализацији терапије различитим лековима током целог живота пацијента.

Генске варијације од интереса за фармакогенетику најчешће укључују генски полиморфизам, који подразумева природну појаву да су гени у популацији присутни у више различитих форми (тзв. алела). Генске варијације по типу полиморфизма се наслеђују, релативно су честе (учесталост им је најмање 1%) и нормално су присутне и код здравих и код болесних. Укупни ефекат оваквих генских варијација је често неутралан или повољан по јединку и не доводи директно до развоја болести, па њихов значај постаје очигледан тек кад је на испиту функција његовог продукта, тј. онда када се организам носиоца изложи дејству лека на чију фармакокинетику или фармакодинамику полиморфни ген утиче. Поред генских полиморфизама, у генске варијације спадају и мутације гена, које су значајно ређе, а настају спонтано или под утицајем одређених мутагених фактора као последица грешака у репликацији ДНК или одсуства репарације њених оштећења. Могу се пренети на потомство само ако настану у гаметима, у супротном (тј. када настану у соматским ћелијама) се не наслеђују. Зависно од врсте промене у ДНК, мутације могу, али не морају, довести до развоја болести. Обе врсте генских варијација могу се испољити као измене на нивоу појединачних нуклеотида (полиморфизми појединачних нуклеотида и тачкасте мутације), или као уметање, брисање или понављање секвенци ДНК. Наведене промене за најчешће последице имају синтезу неизмењеног продукта (енгл. *silent variant*), замену једне аминокиселине другом у протеинском ланцу продукта гена (енгл. *missense variant*) или синтезу превременог стоп кодона (енгл. *nonsense variant*). Полиморфизми појединачних нуклеотида (енгл. *single nucleotide polymorphism, SNP*) најчешћи су тип генског полиморфизма, за који се процењује да се у просеку јавља на сваких 300 базних парова ДНК човека (има их преко 10 милиона), а карактеришу се заменом једног нуклеотида другим или брисањем или уметањем једног нуклеотида у полинуклеотидну секвенцу.

Фармакогенетика парацетамола

Као један од најбезбеднијих лекова уопште, парацетамол се у лечењу слабог до умереног бола широко прописује и ефикасно комбинује са другим аналгетичима у циљу повећања жељеног без повећања нежељених ефеката терапије. Ипак, реакције пацијената на парацетамол показују интер-индивидуалну варијабилност, за коју се утврдило да може бити последица генског

полиморфизма. У томе до сад најбоље описану улогу имају гени који кодирају ензиме који учествују у метаболизму парацетамола, преваходно у коњугацији са глукуронском киселином и сулфатном групом. Генски полиморфизми за које се показало да утичу на фармакокинетику и ефекте парацетамола укључују повезаност алела *UGT1A6*2a* (rs2070959 (552T>C), rs1105879 (rs1105879)) са повећаним клиренсом парацетамола, полиморфизма *UGT1A1* rs34946978 (1091C>G) са двоструко споријом глукуронидацијом, као и варијантних алела 7468G>A rs9282861 гена *SULT1A1* и 253T>G rs1902023 *UGT2B15* гена са одсуством очекиваног аналгетског ефекта. Такође, полиморфизам рецептора за бол показао се као значајан чинилац у одговору пацијената на парацетамол, јер у одсуству варијантног алела 1493G>A (rs224534) полиморфизма гена *TRPV1* (кодира ванилоид 1 рецептор – један од најзначајнијих рецептора који учествују у регулацији температуре и детекцији осећаја бола и врелине) жељени ефекат терапије изостаје. Треба имати на уму да су сви поменути полиморфизми у општој популацији по дефиницији присутни са учесталашћу од најмање 1% (најмање сваки 100-ти пацијент је носилац), али да су многи заправо значајно чешћи, нпр. учесталост мање заступљеног алела (енгл. *minor allele frequency*, *MAF*) rs224534 *TRPV1* гена у Европи износи око 37%, а rs1902023 *UGT2B15* гена чак 49%.

Фармакогенетика нестероидних антиинфламаторних лекова

Иако неизоставни у фармаколошком приступу лечења бола, нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) често су недовољно ефикасни и/или испољавају нежељене ефекте због којих морају бити искључени из терапије. Разноликост у одговору на терапију може бити генетски условљена, а гени чије варијације доводе до изостанка терапијског или повећавају склоност ка токсичном ефекту могу бити укључени и у фармакодинамику и у фармакокинетику НСАИЛ. Наиме, познато је да се механизам дејства ових лекова ослања на инхибицију ензима циклооксигеназе и последично смањење стварања простагландина. Циклооксигеназе 1 и 2 кодирају гени *PTGS1* и *PTGS2* (енгл. *prostaglandin-endoperoxide synthase* 1 и 2) варијабилне структуре и експресије, чије су варијације доведене у везу са ефикасношћу и безбедношћу НСАИЛ. Тако, на пример, активност циклооксигеназе 2 код носиоца 679C (rs5272, 679T>C) или 748G (rs5273, 748A>C/G) алела је већа ако узимају нимесулид, генотип 966CC (rs689466, 966T>C) доведен је у везу са бољим одговором на целекоксиб, док су носиоци генотипа 568CC (rs20417, 568C>T/G) показали бољи одговор на рофекоксиб а слабији одговор на

ибупрофен. Такође, ризик од развоја коронарне болести у току терапије аспирином је значајно мањи у присуству варијантног 568G алела (rs20417, 568C>T/G), а у току терапије целекоксибом већи у присуству варијантних генотипова 568CG, 568GG (rs20417, 568C>T/G), 1214AG и 1214GG (rs4648276, 1214A>G/C). Са друге стране, НСАИЛ се већином метаболишу преко цитохром П 450 система или коњугацијом са глукуронском киселином, па генске варијације неких од полиморфних CYP и UGT ензима такође имају утицаја на фармакокинетику и ефекте ових лекова: успорен клиренс и мања потребна доза ибупрофена и диклофенака, као и мањи број нежељених ефеката ибупрофена забележени су код носилаца алела CYP2C8*3 (rs11572080 (321G>A), rs10509681 (1101A>G)), док су носиоци CYP2C8*4 (rs1058930, 11041C>G) под мањим ризиком од нежељених ефеката ибупрофена али под повећаним ризиком од оштећења јетре после примене диклофенака. Такође, присуство варијантног CYP2C9*3 (rs1057910, 42614A>C) алела доведен је у везу са успореним метаболизмом диклофенака, флурбипрофена, целекоксиба и пироксикама и повећаним ризиком од гастроинтестиналног крвављења, CYP2C9*2 (rs1799853, 3608C>T) са споријим метаболизмом флурбипрофена и пироксикама, а CYP2C9*8 (rs9332094, -1766T>C) са споријим метаболизмом диклофенака. Већи ризик од оштећења јетре диклофенаком забележен је и код носилаца Т алела UGT2B7 полиморфизма rs7668258 (-161T>C). Америчка администрација за храну и лекове (енгл. *U.S. Food and Drug Administration, FDA*) прогласила је фармакогенетске информације од интереса за примену флурбипрофена и пироксикама фармакогеномским биомаркерима и укључила их у званичне препоруке о избору терапије и начину дозирања. На нивоу популације, значај фармакогенетике за примену НСАИЛ огледа се у великој заступљености варијантних функционалних алела, нпр. CYP2C9*3 је у Европи заступљен са око 7%, CYP2C8*3 са око 12%, док *MAF UGT2B7* полиморфизма rs7668258 износи око 49%.

Фармакогенетика опиоидних аналгетика

Са повећањем интензитета бола, најважнију улогу у фармаколошком приступу постизања аналгезије преузимају опиоиди. Њихов механизам дејства је активација опиоидних рецептора, а њихове ефекте често условљава или лимитира њихова биотрансформација или транспорт кроз организам. Обзиром да су гени који кодирају опиоидне рецепторе, метаболишуће ензиме и транспортере полиморфни, присуство одређених генетских варијација може умногоме променити фармакокинетику и фармакодинамику

ових лекова, а тиме и ефекте који се њима постижу. Клинички најзначајнија и тренутно најбоље описана улога фармакогенетике у примени опиоида се огледа у утицају полиморфизма гена *CYP2D6* на метаболизам кодеина и трамадола, који се овим ензимом преводе из неактивне у активну (кодеин у морфин) односно из активне у још активнију форму (трамадол у 400 пута јачи О-десметилтрамадол). Овај метаболичући пут најчешће обезбеђује само 10% укупног клиренса кодеина, али код особа чија је функција *CYP2D6* неуобичајена ситуација је промењена: код ултрабрзих метаболизера (носиоци дупликације гена *CYP2D6*) он преузима већи удео метаболизма и води у повећање плазма концентрације морфина и последичне нежељене ефекте, док код спорих метаболизера (у 98% случајева носиоци алела *CYP2D6**3 (rs35742686, 2550delA), *4 (rs3892097, 1847G>A), *5 (делеција гена) или *6 (rs5030655, 1708delT)) аналгетски ефекат изостаје. Слично томе, ултрабрзи метаболизери су у већем ризику од настанка нежељених ефеката након примене трамадола, док се код спорих метаболизера за постизање аналгетског ефекта доза мора повећати за око 30%. Утицај генског полиморфизма *CYP2D6* на фармакокинетику кодеина и трамадола FDA је прогласила фармакогеномским биомаркерима и укључила их у званичне препоруке о примени ових лекова. Поред *CYP2D6*, у метаболизму опиоида учествују и други ензими цитохром П 450 система, али и трансферазе, чији генски полиморфизам такође утиче на концентрацију ових лекова у крви: показало се да је код носилаца алела *CYP3A4**1G (rs2242480, 20230G>A) метаболизам фентанила и суфентанила успорен, услед чега је концентрација лека у крви повећана а доза потребна за постоперативни аналгетски ефекат мања, док је код хомозиготних носилаца варијантног *CYP3A4**1B (rs2740574, -392A>G) аналгетски ефекат бупренорфина повећан. Такође је показано да је у присуству *UGT2B7* 340CC генотипа (rs7439366, 340T>C) доза морфина потребна за аналгетски ефекат мања и одговор на оксикодон бољи. Што се тиче транспортера, један од најбоље проучених свакако је П-гликопротеин, кодиран полиморфним *ABCB1* геном. У примени опиоида генски полиморфизам *ABCB1* се показао значајним фактором утицаја, а примери укључују rs1045642 тј. 3435C>T (носиоци GG генотипа слабије реагују на опиоиде због чега им је потребна већа доза, али су такође у мањем ризику од развоја зависности и респираторне депресије), rs2032582 тј. 2677C>T/A (биорасположивост и ефикасност трамадола је већа код носиоца AA генотипа, а ризик од опстипације и респираторне депресије код примене фентанила већа код носиоца AA и AT генотипа) и rs1128503 тј. 1236T>C (у присуству GG генотипа смањени су биорасположивост трамадола и ризик од респираторне депресије услед примене фентанила). У фармакодинамском смислу, међу најбоље

истраженим генима налази се *OPRM1* (кодира μ -опиоидни рецептор). Његовим најзначајнијим полиморфизмом тренутно се сматра rs1799971 (118A>G), за који се показало да код хомозиготног варијантног носиоца захтева скоро двоструко већу дозу морфина за постизање аналгетског ефекта (поготово у присуству 3435C>T варијантног алела *ABCB1* гена), да је ризик од нежељених ефеката хидрокодона (укључујући опстипацију и респираторну депресију) значајно већи, али и да је ризик од развоја зависности од опиоида значајно мањи. Показано је такође да и неки други полиморфизми *OPRM1* гена утичу на ефикасност и безбедност опиоида, нпр. ризик од развоја зависности је већи код носилаца варијантних алела полиморфизма rs3778156 (154083178A>G), rs511435 (154047412C>T) или rs1799972 (198C>T), а мањи код носилаца варијантних алела полиморфизма rs9479757 (154090209G>A) или rs3823010 (154058017A>G). У Европи, учесталост дупликације *CYP2D6* је до 6%, *CYP3A4*1G* око 8% а *CYP2D6*4* алела око 19%, док је MAF *OPRM1* rs1799971 око 16%, *ABCB1* rs1045642 око 48%, а *UGT2B7* rs7439366 око 49%.

Литература

1. Baskys A. Application of pharmacogenetics in clinical practice: problems and solutions. *J Neural Transm (Vienna)*. 2019;126(1):109-13.
2. Blagec K, Koopmann R, Crommentuijn-van Rhenen M, Holsappel I, van der Wouden CH, Konta L, et al. Implementing pharmacogenomics decision support across seven European countries: The Ubiquitous Pharmacogenomics (U-PGx) project. *J Am Med Inform Assoc*. 2018;25(7):893-8.
3. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Klein TE, Shen DD, Callaghan JT, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (*CYP2D6*) genotype. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(2):321-6.
4. Hunt SE, McLaren W, Gil L, Thormann A, Schuilenburg H, Sheppard D, et al. Ensembl variation resources. *Database (Oxford)*. 2018 Jan 1;2018. doi: 10.1093/database/bay119.
5. Karki R, Pandya D, Elston RC, Ferlini C. Defining "mutation" and "polymorphism" in the era of personal genomics. *BMC Med Genomics*. 2015;8:37.

6. Kaye AD, Garcia AJ, Hall OM, Jeha GM, Cramer KD, Granier AL, et al. Update on the pharmacogenomics of pain management. *Pharmgenomics Pers Med.* 2019;12:125-43.
7. Ko TM, Wong CS, Wu JY, Chen YT. Pharmacogenomics for personalized pain medicine. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 2016;54(1):24-30.
8. Mimura Y, Maruo Y, Ohta Y, Sato H, Takeuchi Y. Effect of common exon variant (p.P364L) on drug glucuronidation by the human UDP-glucuronosyltransferase 1 family. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2011;109(6):486-93.
9. Nebert DW. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: why is this relevant to the clinical geneticist? *Clin Genet.* 1999;56(4):247-58.
10. Peiró AM. Pharmacogenetics in pain treatment. *Adv Pharmacol.* 2018;83:24773.
11. Petrović J, Pešić V, Lauschke VM. Frequencies of clinically important CYP2C19 and CYP2D6 alleles are graded across Europe. *Eur J Hum Genet.* 2019. doi: 10.1038/s41431-019-0480-8.
12. Pharmacogenomics: Overview of the Genomics and Targeted Therapy Group [Internet]. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration; c 2018. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling; 2019 Mar 9 [cited 2019 Oct 15]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/science-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>
13. Pickering G, Creveaux I, Macian N, Pereira B. Paracetamol and Pain Modulation by TRPV1, UGT2B15, SULT1A1 Genotypes: A Randomized Clinical Trial in Healthy Volunteers. *Pain Med.* 2019. doi: 10.1093/pm/pnz037.
14. Pirmohamed M. Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *Br J Clin Pharmacol.* 2001 Oct;52(4):345-7.
15. Ruano G, Kost JA. Fundamental Considerations for Genetically-Guided Pain Management with Opioids Based on CYP2D6 and OPRM1 Polymorphisms. *Pain Physician.* 2018;21(6):E611-21.
16. Scott SA. Personalizing medicine with clinical pharmacogenetics. *Genet Med.* 2011;13(12):987-95.
17. Světlík S, Hronová K, Bakhouché H, Matoušková O, Slanař O. Pharmacogenetics of chronic pain and its treatment. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:864319.
18. Tankanitlert J, Morales NP, Howard TA, Fucharoen P, Ware RE, Fucharoen S, et al. Effects of combined UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1*28 and 1A6*2 on paracetamol pharmacokinetics in beta-thalassemia/HbE. *Pharmacology.* 2007;79(2):97-103.

19. Ting S, Schug S. The pharmacogenomics of pain management: prospects for personalized medicine. *J Pain Res.* 2016;9:49-56.
20. Volpi S, Bult CJ, Chisholm RL, Deverka PA, Ginsburg GS, Jacob HJ, et al. Research directions in the clinical implementation of pharmacogenomics: an overview of US programs and projects. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(5):778-86.
21. Whirl-Carrillo EM, McDonagh JM, Hebert L, Gong K, Sangkuhl CF, Thorn RB, et al. Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clin Pharm Ther* 2012; 92(4): 414-7.

3. ФИЗИКАЛНА МЕДИЦИНА И РЕХАБИЛИТАЦИЈА У ТЕРАПИЈИ БОЛНИХ СТАЊА

Зорица Јовановић

Физикална медицина заснована на механизмима бола

Примарни циљ физикалне терапије је смањење бола код пацијената са акутним и хроничним болним стањима. Савремени трендови физикалне медицине су третмани засновани на механизмима који су у основи бола. Термин "механизми бола" користи се за разграничење фактора који могу допринети развоју, одржавању или појачању бола. Пацијент може имати више механизма бола који се појављују истовремено, а две особе са истом дијагнозом могу имати различите основне механизме који доприносе њиховом болу. Сходно томе, приступ заснован на механизмима захтева процену специфичних механизма бола, као и примену одговарајућих третмана којима ће се циљати измењени механизми. Иако се сваки механизам бола решава појединачно, ефикасност интервенције се може повећати када се истовремено циља више механизма бола. Овакав приступ засниван на механизмима убичајен је у фармаколошком лечењу болова. Данас је широко прихваћен концепт мултимодалне аналгезије ради постизања синергистичког и адитивног деловања више аналгетика који могу бити примењени истим или различитим путевима и који различитим механизмима деловања доводе до адекватније аналгезије. Већина терапијских водича за лечење различитих болних стања истиче да је за хроничан бол медикаментозна терапија ефикаснија када се комбинује са другим облицима лечења, као што је примена физикалних агенаса, психолошких метода, комплементарне и интервентне терапије.

У мултимодалном и мултидисциплинарном терапијском приступу физикална терапија има своје место, а примена одговарајућег физикалног агенса омогућава успешнију контролу бола. Са друге стране, у физикалној терапији се развијало много метода лечења који су примењени клинички пре него што се разјаснио њихов механизам дејства, као што је случај са транскутаном електричном нервном стимулацијом (ТЕНС) која се од 1960-их година користи за смањење бола, али су тек последњих година у потпуности

разјашњени механизми аналгетског дејства ТЕНС-а. Да би се применио адекватан физикални агенс потребно је познавање механизма, карактеристика и облика бола, као и механизма деловања физикалног агенса. Посебна пажња је усмерена на повезаност механизма периферне и централне сензитизације који могу бити одговорни за развој хроничног бола. Динамички развој биомедицинског инжењерства резултира изналажењем нових техничких решења и применом нових медицинских уређаја. Уређаји који се тренутно користе у третманима физикалне терапије подржавају, а понекад чак и замењују методе фармаколошких третмана. Поред тога, захваљујући ретким штетним нуспојавама, методе физикалне медицине скраћују период лечења, побољшавају квалитет живота и смањују трошкове терапије. Основне предности метода физикалне медицине је велика безбедност и мали број контриндикација, што их у условима повећања броја научних доказа о њиховој клиничкој ефикасности доводи у фокус клиничке примене код болних стања различите етиологије. Последњих година је доказано да многе физикалне интервенције имају више механизма деловања и стога се сматрају мултимодалним третманима боли. На пример, истраживања показују да вежбе могу да измене више механизма који су у основи бола: ноцицептивни, неуропатски, ноципластични, психосоцијални и систем кретања. За индивидуализацију лечења користе се уобичајене интервенције, као што су кинезитерапија, механотерапија, ултразвук, транскутана електрична нервна стимулација, интерферентне струје, ласеротерапија, термотерапија, криотерапија и друге како би се циљали специфични механизми боли. Све је више сазнања из неурофизиологије бола, као и механизма деловања главних терапијских интервенција физикалне медицине и рехабилитације, клиничке ефикасности третмана и механизма повезаности бола и функционалности пацијената. Бол је чест проблем у физикалној медицини и рехабилитацији и тесно повезан са поремећајем функције. Примарни циљ терапије је висок степен опоравка функционалности, пре него елиминација бола.

Студије клиничке ефикасности метода физикалне медицине су углавном показале оправданост њихове примене, као и мали број нежељених дејстава и добру безбедност што их чини значајним терапијским средством у лечењу акутних и хроничних болних стања. Међутим и даље нема препорука високог степена за већину модалитета физикалне медицине, па чак ни за ТЕНС који је једна од најчешће коришћених метода за лечење бола у физикалној медицини. Мета анализа клиничких студија није показала јасну ефикасност ТЕНС-а у лечењу болних стања. Слично је и са осталим модалитетима физикалне медицине, као што су ласеротерапија, сонотерапија, електротерапија, кинезитерапија.

Да би применили адекватан физикални агенс у лечењу бола неопходна је систематична дијагностика болних стања, односно прецизно одређивање карактеристика бола (ноцицептивни, неуропатски, мешовити, акутни, хронични), као и познавање физиолошког механизма деловања примењеног физикалног агенса.

Механизми бола

Бол је индивидуалан и субјективан доживљај модулиран физиолошким, психолошким и другим факторима (претходно искуство, култура, страх). Према етиопатогенези бол се дели на ноцицептивни, узрокован инфламаторним (или неинфламаторним) одговором на болне стимулусе (оштећење ткива) и неуропатски бол узрокован примарним оштећењем или обољењем централног или периферног нервног система (оштећење нерва). Клинички примери за ноцицептивни бол су: постоперативни бол, инфламаторни бол, бол код спортских и рекреативних повреда, итд. Најчешћи периферни неуропатски болови су дијабетесна неуропатија, постхерпетична неуропатија, комплексни регионални болни синдром, механичке неуропатије, фантомски бол и други. Централни неуропатски болови настају након цереброваскуларног инсулта, код мултипле склерозе и Паркинсонове болести, компресивне мијелопатије, постисхемичне и пострадијационе мијелопатије.

Ноцицепција обухвата четири физиолошка процеса: трансдукцију, трансмисију, модулацију и перцепцију бола. Ноцицепторе активирају механички, термички и хемијски стимулуси при чему се претварају у електричне (генерише се акциони потенцијал). Активација ноцицептора доводи до ослобађања супстанце П и пептида сличног калцитонину из периферних нервних завршетака. Ноцицептори, инфламаторни медијатори, супстанца П су циљни механизми дејства фармаколошких и физикалних агенаса у контроли бола на периферном нивоу. Неурони првог реда (А делта и Ц влакна) преносе импулсе од ноцицептора до задњих рогова кичмене мождине. Главни неуротрансмитер у аферентним неуронима је глутамат. Неурони другог реда преносе болне импулсе од задњих рогова кичмене мождине до таламуса, а неурони трећег реда од таламуса до коре великог мозга и субкортикалних структура. Спиноталамични пут и соматосензорна кора су одговорни за препознавање локализације, интензитета и квалитета бола.

Модулација ноцицептивне активности одиграва се деловањем неуротрансмитера и неуромодулатора дуж целог нервног пута за трансмисију

бола (смањен, инхибисан или појачан одговор на болне стимулусе). Најважнија је контрола улаза болних сигнала у задње рокове кичмене мождине ("*Gate-control*" теорија бола). То је и главно место антиноцицептивног дејства већине физикалних агенаса (ГЕНС, дијадинамичне струје, интерферендне струје, ласеротрапија и други). Десцедентни пут преноси импулсе од виших нервних центара до задњих рогова кичмене мождине. Десцедентни фацилитаторни пут је одговоран за развој хроничног бола, а десцедентни инхибиторни смањује бол. Поред ендогених опиоида (ендорфини, енкефалини, динорфини) и други неуротрансмитери (норадреналин, серотонин, ГАБА) инхибишу пренос бола.

У процесу преласка акутног у хронични бол, као и настанка неуропатског бола значајна је периферна и централна сензитизација. Дуготрајни, понављани и јаки болни надражаји доводе до реверзibilних, а затим и ирреверзibilних промена у периферном и централном нервном систему, који за последицу имају измењен одговор нервног система на болни надражај (сензитизација периферних ноцицептора и централна сензитизација). Периферна сензитизација подразумева да ноцицептори постају осетљивији, имају нижи праг надражаја, повећавају јачину одговора на болне дражи повећањем фреквенце пражњења и испољавају спонтану активност (у основи је повећана експресија натријумских канала). Сензитизација ноцицептора клинички се испољава хипералгезијом. Понављана активација С влакана повећава фреквенцу активације неурона задњих рогова кичмене мождине и активацију N-metil-D-aspartat (NMDA) рецептора, што је праћено деполаризацијом и ексцитацијом. Услед великог ослобађања ексцитаторних аминокиселина, као што је глутамат, долази до деструкције и пропадања инхибиторних неурона. Централна сензитизација се клинички испољава хипералгезијом (повећан одговор на болни стимулус), алодинијом (дживљај бола на дражи које нормално не изазивају бол), спонтаним боловима. Централна сензитизација је у основи развоја и одржавања хроничног бола. За неуропатски бол је карактеристично да настаје услед оштећења или обољења сензорног нерва, нема оштећења ткива и хемијске стимулације као код ноцицептивног бола, нема периферне сензитизације, а централна сензитизација се клинички испољава алодинијом. Позитивни сензорни симптоми неуропатског бола су спонтани болови, алодинија, хипералгезија, дисестезије и парестезије, а негативни хипоестезија, анестезија, хипоалгезија, аналгезија.

Акутни бол је симптом ткивног оштећења у обољењу, трауми или операцији и има позитивну улогу упозорења и заштите организма од предстојећег или актуелног оштећења ткива. Прелазак акутног у хронични бол је

веома компликован процес који резултира дисфункцијом пута трансмисије бола, од ноцицептора до коре великог мозга. Нпр. локална инфламација у оштећеном ткиву повећава сензитизацију ноцицептора, што доводи до поновљеног преноса аферентних сигнала у централни нервни систем. Лечење инфламације пре него што настану ови поремећаји може спречити промене у централном нервном систему које доводе до хроничног бола. Због тога је важно смањити бол и запаљење на централном и периферном нивоу. Комбинација фармаколошких (аспирин, неспецифични нестероидни антиинфламаторни лекови, опиоиди, локални анестетици и регионални блокови) и нефармаколошких приступа, користи се као мултимодална терапија за лечење више узрока акутног бола.

Хронични бол је посебна болест са специфичним карактеристикама која наставља да постоји и након узрока који је довео до бола. Европска Федерација (EFIC) Интернационалног удружења за истраживање бола (IASP) је 2001. донела Декларацију да је хроничан бол издвојен ентитет, који се сматра и третира као болест. Светска здравствена организација (SZO) у сарадњи са Међународном и Европском асоцијацијом за изучавање бола, усвојила је Декларацију, којом се отклањање бола промовише као основно људско и законско право сваког човека.

Преваленца хроничног бола средњег и тежег степена код одраслог становништва Европе је око 19%. Најчешћи хронични болови су: лумбални бол (28%), бол у зглобовима (27%), главобоља и мигрена (15%), бол у врату (14%), орофацијални бол (5%).

Хронични бол је хетерогена појава са широким распоном потенцијалних узрока. Узрок је често непознат, а бол се развија подмукло. Хронични бол укључује ноцицептивне и неуропатске болове у којима постоје јасни докази о трајној патологији периферног ткива, као што су реуматоидни артритис и дијабетесна неуропатија, као и многе друге хроничне облике бола, као што су фибромијалгија и хронични неспецифични лумбални бол, у којима је однос између патолошког супстрата и клиничких симптома мање јасан. Претпоставља се да различити механизми посредују у различитим облицима хроничног бола. Хронични бол због своје сложености спада у сферу интереса неколико специјалности. Из тог разлога важан је холистички приступ у третману физичких, психолошких и социјалних проблема, где најважнију улогу имају лекар опште медицине и мултидисциплинарни тим стручњака.

Механизми аналгетског дејства физикалних агенаса

1. Транскутана електрична нервна стимулација

Транскутана електрична нервна стимулација (ТЕНС) је највише примењиван нефармаколошки и неинвазивни модалитет у лечењу акутних и хроничних болних стања. То је једноставна, безбедна и јефтина интервенција која се користи као самостални третман или у комбинацији са другим модалитетима физикалне медицине за лечење широког спектра болних стања. ТЕНС се примењује помоћу стандардног ТЕНС уређаја који се састоји од портабл машине са батеријама која генерише електричну струју, а која се испоручује кроз кожу преко електрода причвршћених на површину коже. ТЕНС има фреквенцу од 1-250 Hz. Нискофреквентни ТЕНС је дефинисан као фреквенца од 10 Hz или мање, високофреквентни користи фреквенцу већу од 50 Hz, мада бројна истраживања користе фреквенце од (или изнад) 100 Hz. Интензитет ТЕНС-а се може разликовати од сензорног интензитета када пацијент осети снажан, али удобан осећај без моторних контракција, до моторног интензитета који подразумева моторну контракцију, али је безболан. Стимулација на вишим фреквенцама се испоручује на сензорном интензитету, а нискофреквентна стимулација се испоручује на моторном интензитету. Нискофреквентни ТЕНС се често користи при већим интензитетима (15-20 mA), изазивајући контракцију мишића, док се високофреквентни ТЕНС традиционално користи при нижим интензитетима (1-2 mA). Модулирани ТЕНС примењује стимулацију кроз различите фреквенције и може помоћи у спречавању развоја толеранције на електричну стимулацију. ТЕНС испољава антиноцицептивно дејство преко периферних или централних механизма.

Примена ТЕНС-а може циљати на различите ноцицептивне механизме бола. На периферном нивоу ТЕНС може изменити симпатичку активност преко α -2A адренергичких рецептора, а може активирати периферне инхибиторне μ -опиоидне рецепторе и смањити екситаторне неуротрансмитере, као што је супстанца П. Дакле, ТЕНС би могао бити користан за пацијенте са повећаном симпатичком активношћу и сензитизацијом ноцицептора.

Међутим, ТЕНС делује првенствено кроз централне механизме повећавајући централну инхибицију и смањујући ексцитабилност. Студије на анималним моделима бола показују да ТЕНС активира више централних путева,

укључујући кичмену мождину, ростралну вентромедијалну медулу, периакведукталну сиву масу и више кортикалне центре.

Спинални ниво: нискофреквентни ТЕНС активира μ -опиоидне и серотонергичке рецепторе (5-НТ₂, 5-НТ₃), док високофреквентни ТЕНС активира δ -опиоидне рецепторе у кичменој мождини. Исто тако ТЕНС производи аналгезију активацијом ГАБА_A и мускаринских рецептора (М1, М3) у кичменој мождини. Високофреквентни (али не и нискофреквентни) ТЕНС редукује концентрацију и експресију ексцитаторних неуротрансмитера, глутамата и аспартата у задњим роговима кичмене мождине, смањује активацију глијалних ћелија и смањује запаљенске цитокине и медијаторе у задњим роговима кичмене мождине. Паралелно, нискофреквентни и високофреквентни ТЕНС, смањују централну сензитизацију у дорзалним роговима кичмене мождине која је одговорна за развој хроничног бола.

Супраспинални ниво: претходне студије показују укљученост ростралне вентромедијалне медуле и периакведукталне сиве масе у алгезију коју производи ТЕНС. У тим регионима нискофреквентни ТЕНС активира μ -опиоидне, док високофреквентни ТЕНС активира δ -опиоидне рецепторе. Прелиминарне студије које су користиле функционалну магнетну резонанцу су указале да високофреквентни ТЕНС инхибира кортикалну активност различитих подручја повезаних с болом у мозгу. Дакле, ТЕНС активира централне инхибиторне путеве и истовремено смањује централну сензитизацију и на тај начин смањује бол и изазива хипоалгезију.

Понављана свакодневна апликација ТЕНС-а већ четврти дан изазива аналгетску толеранцију на спиналним опиоидним рецепторима. Последњих неколико година, испитиване су различите стратегије за побољшање ефикасности ТЕНС-а и спречавање или одлагање развоја толеранције. Доказано је да се толеранција на ТЕНС може спречити блокадом NMDA рецептора и рецептора за холецистокин. Следећа могућност је примена модулисане фреквенце ТЕНС-а која развој толеранције одлаже за око 5 дана у поређењу с третманом високо- или нискофреквентним ТЕНС-ом.

Упркос позитивним клиничким резултатима који се односе на употребу ТЕНС-а, недовољан број висококвалитетних рандомизованих клиничких испитивања ограничава могућност да се у потпуности подржи примена ТЕНС-а у терапији болних стања.

2. Дијадинамичне струје

Дијадинамичке струје је развио француски стоматолог Пјер Бернард почетком 1950-их. Према Бернарду, ове струје испољавају аналгетски ефекат код повреда меких ткива и системских поремећаја. Дијадинамичке струје и ТЕНС су међу нефармаколошким третманима који се најчешће примењују у електрофизиологији, нарочито код поремећаја мишићноскелетног система. Дијадинамичке струје се нешто мање користе од ТЕНС-а, али су уграђене у већину електричних стимулатора. То су једносмерне, нискофреквентне импулсне струје (фреквенце 50 Hz или 100 Hz). Импулси су полусинусоидног облика, трајања 10 ms, са паузом од 10 ms (или без паузе). Дијадинамичке струје класификоване су у пет облика (**MF**-*monophasé fixe*, **DF**-*diphase fixe*, **CP**-*courtes périodes*, **LP**-*longues périodes*) и сваки има различита физиолошка и терапијска дејства. Избор струје која ће се користити зависи од терапијског циља. **Најбољи** аналгетски ефекат **испољава LP облик**. У комбинацији са другим облицима (нпр. **CP** обликом) постиже јачу и дужу електроаналгезију. Резултати Carvalho и сарадника сугеришу да **MF** облик дијадинамичних струја не би требало користити за аналгезију, јер поред тога што је неугодна, не изазива значајнију алгезију у поређењу са аналгетским ефектима других струја. **CP** облик изазива најмање нелагодности од свих облика дијадинамичних струја и знатно је пријатнији **MF** облика.

Сматра се да дијадинамичне струје имају сложене аналгетске механизме, али је највише прихваћена теорија контроле улаза болних сигнала у задње рогове кичмене мождине. Претпоставља се да специфична динамика и аналгетски ефекти укључују физиолошке процесе у ткивима који утичу на сензорне и моторне нерве. Друга теорија која објашњава аналгетски механизам дијадинамичних струја је повећање количине ендорфина, полипептида одговорних за ублажавање бола. И динамогено и инхибиторно дејство дијадинамичких струја се користе у лечењу различитих болних стања, али до сада нема много клиничких студија које испитују дијадинамичке струје, тако да докази о ефикасности ових струја и даље остају недовољно научно јасни.

3. Интерферентне струје

Интерферентне струје су један од најчешће коришћених модалитета физикалне терапије за контролу бола, али су доступне научне информације о

његовој клиничкој ефикасности ограничене. Интерферентне струје су најзменичне струје средње фреквенце (4000 Hz), модулисане на ниској фреквенцији (0-250 Hz). Предност интерферентних струја над струјама ниских фреквенци је способност ових струја да смање отпор коже. Друга предност ових струја је способност да генеришу амплитудно-модулирани фреквенциони параметар, а то је струја ниске фреквенце генерисана дубоко у ткиву. То је безбедна процедура која готово нема нуспојава.

Периферни механизам аналгетског дејства интерферентних струја се заснива на побољшању циркулације и смањењу едема. На анималном моделу акутног инфламаторног бола је доказано да интерферентне струје (фреквенце 140 Hz и интензитета 5 mA) доводе до редукције инфламаторног бола. Хипотетички су предложена два модела централног аналгетског деловања интерферентних струја, мада до данас ниједан од њих није категорички потврђен. Први је контрола улаза болних сигнала у задње рогове кичмене мождине ("*gate control*" теорија). Наиме, ове струје на фреквенци од 100 Hz оптимално стимулишу мијелинизирана влакна великог пречника (А бета) која контролишу улаз болних импулса у кичмену мождину, а клиничко искуство показује да интерферентне струје на овој фреквенци значајно смањују бол, нарочито када се примењује на акупунктурне тачке. Други механизам редукције бола је активација десцендентног инхибиторног пута, који иде од виших нервних центара до задњих рогова кичмене мождине и има двосмерну контролу: десцендентни фацилитаторни пут је укључен у хронична болна стања, а десцендентни инхибиторни пут смањује бол. Најважнија од тих структуре је *nucleus raphae magnus*, где се налазе серотонергичке пројекције. Интерферентне струје повећавају активност влакна која се спуштају од *nucleus raphae* до кичмене мождине и ослобађају серотонин који делује као инхибиторни неуротрансмитер преко 5-HT₇ и 5-HT_{2A} рецептора. Интерферентне струје на фреквенцијама од 15 Hz максимално утичу на серотонергичка влакна.

Интерферентне струје су углавном укључене у мултимодални третман бола, јер се терапија интерферентним струјама показала ефикаснијом у комбинацији са другим модалитетима. Међутим мали број испитивања којима се вреднује изоловани ефекат интерферентних струја, хетерогеност студија и методолошка ограничења студија не дозвољавају дефинитивне закључке у погледу аналгетске ефикасности ових струја.

4. Терапијски ултразвук

Иако се терапијски ултразвук користи у физикалној медицини више од 50 година, његова клиничка примена се значајно изменила током овог периода, и док је у прошлости његова употреба била превасходно због термичког дејства, данас се све више користе "нетермичка" дејства ултразвука, посебно за репарацију ткива и зарастање рана. Ултразвук има фреквенцу већу од 20000 Hz (изнад опсега слушне перцепције).

Терапијски ултразвук је један од најчешће коришћених модалитета физикалне терапије у клиничкој пракси и један од модалитета који се препоручује за лечење бола. За разлику од дијагностичког ултразвука који преноси ултразвучне таласе и обрађује повратну рефлексију како би се створила слика, терапијски ултразвук је једносмерна испорука енергије која користи кристалну звучну главу за пренос акустичних таласа фреквенце између 1 и 3 MHz и интензитета између $0,1 \text{ W/cm}^2$ и 3 W/cm^2 . Терапијски ултразвук се може испоручити у два начина, као континуирани или импулсни. Континуирани ултразвук континуирано испоручује ултразвучне таласе током лечења, док се у пулсном ултразвуку испорука повремено прекида. Традиционално се за термичке ефекте користи континуирани ултразвук. Без обзира на широку примену пулсног ултразвука ниског интензитета, континуирани ултразвук има бољи аналгетски ефекат, што се објашњава термичким ефектом. Сматра се да импулсни ултразвук умањује топлотне ефекте, међутим није могуће прецизно раздвојити термичке и нетермичке ефекте, јер се оба ефекта дешавају применом ултразвука. Да би ултразвук постигао терапијско дејство, неопходна је апсорпција примењене енергије, тако да делотворност модалитета варира у зависности од капацитета ткива да апсорбује примењену енергију. Количина апсорпције зависи од природе ткива, васкуларизације и фреквенце примењеног ултразвука. Ткива са већом количином протеина у већој мери апсорбују ултразвук, па ткива која имају велики садржај воде, а малу количину протеина (нпр. крв и масно ткиво) слабије апсорбују ултразвучне таласе. У клиничкој употреби највећу апсорпцију имају ткива са великом количином колагена (лигаменти, тетиве, фасције, зглобна капсула, ожиљно ткиво).

Поред биофизичких ефеката терапијског ултразвука, користе се секундарни физиолошки ефекти: аналгетски, спазмолитички, антиинфламаторни, симпатиколитички, трофички ефекат, затим побољшање микроциркулације, повећање пропустљивости ћелијске мембране и побољшање ћелијског

метаболизма. Главни аналгетски ефекат ултразвука приписује се термичком дејству јер доводи до повећане метаболичке активности у ткиву, побољшања циркулације и растегљивости колагених влакана. Показао се посебно користан код дегенеративних обољења мишићноскелетног система. Контролисано загревање ткива производи корисне ефекте који укључују ублажавање бола, смањење укочености зглобова и повећану локалну циркулацију. Међутим, иако су терапијске предности загревања ткива добро утврђене, ултразвук је релативно неефикасан у стварању довољне термичке промене у дубоким ткивима да би се постигао терапијски ефекат када се примењује у уобичајеним клиничким дозама.

Историјски гледано, ултразвук је широко коришћен због својих топлотних ефеката, али је у новије време потврђено да су "нетермички" ефекти овог облика физикалне терапије ефикаснији. Сматра се да код ових ефеката не долази до веће акумулације топлоте па се називају и "микротермичким ефектима". Физички механизми укључени у стварање ових нетермичких ефеката укључују кавитацију и микромасажу. Ова два феномена узрокују повећану пропустљивост ћелијске мембране и утичу на ћелијски раст, подстичу диференцијацију и пролиферацију мишићних ћелија, што може побољшати заостање и репарацију меких ткива.

5. Ласеротерапија

Ласер је оригинално описао Teodor Maiman 1960. године у облику рубинских ласера. Сам назив је скраћеница од *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*, што у преводу значи "појачавање светлости стимулисаном емисијом зрачења". Ласерска светлост се добија из атома, довођењем енергије из спољашњег извора, при чему јони и молекули прелазе из стања ниже у стање више енергије. Тај процес се назива побуђивање, а то "побуђено" стање кратко траје и квантни системи прелазе на нижи, основни енергетски ниво, при чему се ослобађа светлосна енергија. Та емисија кванта зрачења може бити спонтана или стимулисана. Спонтаном емисијом настаје обична, некохерентна, неусмерена и полихроматска светлост, коју чине зраци разних таласних дужина и смерова кретања, а стимулисаним зрачењем се добија светлост која је монохроматска, кохерентна и строго усмерена.

У клиничкој пракси физикалне медицине и рехабилитације примењују се терапијски ласери, хладни или меки ласери који користе светлосну енергију малог интензитета, таласне дужине у распону од 540-830 nm. Названи

су и ласерима мале снаге јер имају излазну снагу до 500 mW. Ласери мале снаге не ослобађају топлоту и не оштећују ткиво као ласери велике снаге, али имају потенцијал да доведу до фотобиомодулације која се састоји из два процеса: фотобиоактивације и фотобиоинхибиције. Терапијски ефекти ласера настају фотохемијским реакцијама које мењају пропустљивост ћелијске мембране, повећавају транскрипцију mRNA и доводе до пролиферације ћелија. Физиолошки одговор ткива на ласере мале снаге укључује биолошку стимулацију система, аналгетски ефекат, ефекте на нерве, антиинфламаторно и антиедематозно дејство, дејство на крвне судове и циркулацију, зарастање рана, имунски систем. Сматра се да су митохондрије потенцијално место за почетне ефекте светлости, што доводи до повећане производње АТП-а, модулације реактивних облика кисеоника и индукције фактора транскрипције. Ласеротерапија се користи код многих обољења, углавном за контролу бола. Појава терапијског модалитета који може да се примени у најранијим фазама оштећења ткива и акутним стадијумима запаљења, при оптимално одабраним параметрима зрачења учинио је ласеротерапију неопходним елементом лечења бола. Светска асоцијација за ласерску терапију утврдила је да циљаним ткивима потребна густина енергије од 5-7 J/cm² (или више) да би се добио клинички значајан биолошки одговор.

Потенцијални аналгетски механизми ласерске терапије још увек нису у потпуности разјашњени. Неколико експерименталних студија указује да ласер показује антиинфламаторно и/или аналгетско дејство. Један од потенцијалних механизма антиноцицептивног дејства ласера мале снаге је инхибиција ноцицептора, хиперполаризација и стабилизација ћелијске мембране. Други механизам је побољшање оксигенације ткива што смањује оток, а крајњи резултат је смањење бола (45). На спиналном нивоу ласер модулише "gate control" механизам трансмисије болних импулса стимулацијом дебелих мијелинизованих А бета влакна, а са друге стране повећава производњу ендогених опиоида.

6. Магнетотерапија

Магнетотерапија је једна од најстаријих метода лечења и кроз историју медицине пролазила је пут од алтернативне до званичне методе. Магнетне силе и њихови биолошки ефекти, као и примена магнетизма познати су још од давнина, а магнет је сматран "универзалним исцелитељем" и "гарантом бесмртности". Употреба магнетног поља у терапијске сврхе потиче још од старих Египћана (3600. год. пре н.е.). У физикалној медицини се примењују

безапаратни извори магнетотерапије (константно магнетно поље) и апаратни (електромагнетско поље које настаје око проводника када кроз њега протиче струја). Електромагнетно поље стварају наелектрисане честице које се слободно крећу, као и наелектрисане честице које се крећу унутар атома и молекула. Апарати који емитују нискофреквентно пулсно електромагнетно поље производе електромагнетно поље ниске фреквенције од 1 до 50 Hz, (највише 100 Hz), а вредности магнетне индукције код ових апарата су променљиве и крећу се од 0,5 до 10 mT (највише 35 mT). Апарати за високофреквентно импулсно електромагнетно поље производе електромагнетно поље фреквенце веће од 100 Hz, а магнетна индукција апарата је фиксна и износи 0,1 mT (1 Gs). Електромагнетно поље се примењује путем соленоида, већег за труп, пречника 60 cm и мањег, пречника 35 cm за екстремитете. Најширу клиничку примену има импулсно нискофреквентно електромагнетно поље фреквенце од 1-50 Hz, највише до 100 Hz. Користи се за стимулацију остеогенезе, код остеоартритиса, остеопорозе и болних стања.

Аналгетско дејство електромагнетног поља испољава се преко периферних и централних механизма, а научна истраживања указују на позитивно дејство за регенерацију периферних нерава. Магнетно поље делује на периферном нивоу смањењем надражаја ноцицептора у оштећеном ткиву, услед редукције отока, смањене инфламаторне реакције, побољшања циркулације и хиперполаризације и стабилизације ћелијске мембране. Централно аналгетско дејство магнетног поља се заснива на стимулацији А бета влакана која су одговорна за блокаду преноса болних импулса у задње рогове кичмене мождине ("*gate control*" теорија). До централног аналгетског дејства електромагнетног поља долази и путем стимулације производње ендогених опиоидних пептида, инхибиторних неуромодулатора, ендорфина, енкефалина и динорфина, као и њиховим везивањем за специфичне рецепторе у централном нервном систему.

7. Кинезитерапија

Терапија вежбањем дефинисана је као "низ специфичних покрета у циљу тренинга или развоја тела рутинском вежбом или физичким тренингом у циљу промоције доброг физичког здравља". Хипоалгезија изазвана вежбањем представља један облик модулације бола и посредована је различитим аналгетским механизмима.

Периферни механизми: научни докази указују да вежбање редукује активност ноцицептора смањујући експресију јонских канала, повећава експресију неуротрофина (фамилија сигналних молекула са бројним утицајима на раст, преживљавање, диференцијацију и синаптичку пластичност неурона, повећава антиинфламаторне, а смањује инфламаторне цитокине. На тај начин вежбање смањује ексцитабилност ноцицептора, повећава периферну инхибицију и подстиче зарастање повређених ткива, што га чини посебно корисним за пацијенте са ноцицептивним болом. Даље, вежбање обнавља нормалну функцију и покретљивост зглобава и ткива што би могло да uklони механички надражај на ноцицепторе.

Студије на анималним моделима и људима показале су да редовно вежбање може да спречи или смањи ризик од развоја хроничног бола редукацијом централне ексцитабилности и експресије ексцитаторних неуротрансмитера у кичменој мождини, можданом стаблу и кортикалним ноцицептивним местима, а повећаним ослобађањем ендогених опиоида и серотонина. На спиналном нивоу, редовно вежбање смањује активацију глијалних ћелија, повећава антиинфламаторне, а смањује инфламаторне цитокине у кичменој мождини. Редовно вежбање је повезано са смањеном централном ексцитабилношћу, већим праговима бола и појачаном инхибиторном трансмисијом.

На супраспиналном нивоу, највише проучаван и добро прихваћен механизам за производњу аналгезије вежбањем подразумева активацију десцендентних инхибиторних путева са повећањем ендогених опиоида и измењеном функцијом серотонина. Дакле, редовно вежбање може да модулира осетљивост на бол, централну ноцицептивну обраду и повећа централну инхибицију и код животиња и код људи, што га чини добрим избором за пацијенте са ноципластичним болом.

Кинезитерапија и неуропатски бол

Потенцијални бенефити физичке активности и аеробних вежби код периферног неуропатског бола су редукација инфламаторног одговора и бола, као и побољшање сензорне и моторне функције. Експериментални налази указују да редовно аеробно вежбање повећава антиинфламаторне цитокине (нпр. IL-4) и експресију M2 макрофага, а смањује експресију M1 макрофага и производњу запаљенских цитокина на месту оштећења нерва. Ови ефекти на цитокине и макрофаге поспешују зарастање нерава и индукују аналгезију

у анималним моделима неуропатског бола. Код различитих облика неуропатског бола аеробне вежбе повећавају експресију неуротрофина 3 (NT-3) одговорног за раст и диференцијацију неурона, као и експресију протеина топлотног шока (HSP72) у кичменој мождини и периферним нервима. На спиналном нивоу, редовно вежбање смањује активацију глијалних ћелија, повећава антиинфламаторне, а смањује инфламаторне цитокине. На нивоу можданог стабла у регионима мозга одговорним за модулацију бола, умерене аеробне вежбе повећавају ендogene опиоиде и смањују симптоме и знаке неуропатског бола.

8. Механотерапија

Резултати експерименталних студија показују да манипулација зглобова активира периферне аналгетске системе (канабиноидни, аденозински) у неколико анималних модела бола. У анималним моделима, механотерапија повећава експресију и ослобађање антиинфламаторних медијатора (као што су резолвини) за подстицање зарастања ране и смањења бола.

Даље, вежбе и мануелна мобилизација зглобова обнављају нормалну покретљивост зглобова и везивног ткива што би могло да уклони механички наддражај ноцицептора. Из ових разлога, мануелна терапија може циљати на ноцицептивни бол јер повећава периферну инхибицију, помаже зарастање повређених/инфламраних ткива и може смањити механичку активацију ноцицептора.

Све је више доказа да масажа и манипулација зглобова модулирају и централне механизме бола. Масажа активира десцендентни инхибиторни пут, користећи окситоцин за производњу аналгезије док мобилизација зглобова користи серотонергичке, норадренергичке, аденозинске и канабиноидне рецепторе (али не и опиоидне или ГАБА) у кичменој мождини да произведе аналгезију. Мобилизација зглобова такође може да смањи активацију глијалних ћелија у кичменој мождини и повећа регенерацију мијелинског омотача оштећених периферних нерава. Дакле, масажа активира централне инхибиторне механизме и смањује централну екситабилност што доводи до аналгезије.

Примена физикалних агенаса код најчешћих клиничких примера мешовитог бола

Мешовити бол је комплексан јер садржи ноцицептивну и неуропатску компоненту бола. Према току најчешће је хроничан, а за хронификацију је одговорна централна сензитизација. Мултипли механизми мешовитог бола захтевају и одговарајући избор третмана заснованих на механизмима бола, а централна сензитизација захтева "дезензитизацију" ЦНСа (транскранијална магнетна и електрична стимулација, когнитивно-бихевиорална терапија).

У лечењу мешовитог бола примењују се фармаколошке и нефармаколошке методе, које се могу међусобно комбиновати. У највећем броју случајева потребно је комбиновати фармакотерапију с другим мерама и терапијским методама. Код сваког пацијента траба имати индивидуални приступ приликом одабира терапије у лечењу.

Физикална терапија остеоартритиса

Остеоартритис је често и прогресивно, хронично обољење зглобова. Најчешће захвата зглобове колена и кука. Донедавно је бол код остеоартритиса сматран чисто ноцицептивним због надражаја периферних ноцицептора током хроничне инфламације синовије и оштећења субхондралне кости. Новија истраживања указују да је бол код остеоартритиса комплексне патогенезе, мешовити феномен и да неуропатски механизми, више нису претпоставка. У почетном стадијуму доминирају периферни механизми, а касније долази до централне сензитизације која се манифестује углавном хипералгезијом и алодинијом.

У мета-анализи заснованој на доказима Zhang и сарадници су дали препоруке за лечење остеоартритиса кука и колена које обухватају 12 нефармаколошких модалитета: едукација, редовне лекарске контроле, физикална терапија, аеробик, јачање мишића и вежбе у води, редукација телесне масе, помагала за ход, стезнике за колена, обућу и улошке, термичке терапије, ТЕНС и акупунктуру.

Физикална терапија је основа лечења у благом и почетном остеоартритису кука и усмерена је на редукацију бола, јачање мишића и одржавање покретљивости зглобова. У одмаклим стадијумима остеоартритиса

физикална терапија може донети ограничену корист. Препоруке Америчког удружења реуматолога из 2012. године за нефармаколошко лечење остеоартритиса су: аеробне вежбе, вежбе са отпором, вежбе у води, смањење телесне тежине код гојазних пацијената, а условно се препоручују ортозе за колена, мануелна терапија, помагала за ход, топлотне процедуре, *tai chi*, психосоцијални програми. Топли и хладни третмани понекад су ефикасни модалитети за ублажавање болова. Хладни третмани успоравају циркулацију, смањују оток и ублажавају акутне болове, док топле процедуре побољшавају циркулацију и умирују укочене зглобове и уморне мишиће. Додатно лечење код болесника који имају биомеханички бол код остеоартритиса подразумева и одговорајућу обућу и улошке. Кохранови систематски прегледи релевантних рандомизованих клиничких студија указују на терапијску ефикасност ултразвука, као и електромагнетног поља у лечењу бола и побољшање функционалног стања пацијената са остеоартритисом колена и кука. Неколико студија које су користиле ласер мале снаге за мишићноскелетни бол показале су да је ефикасност ласерске терапије повезана с већом густином енергије, као и са већим бројем сесија и учесталошћу примене. Неке студије су указале на појачану регенерацију хрскавице зглобова након терапије ласером мале снаге. Степен препоруке за ласер мале снаге код остеоартритиса је средњи (Б).

Упоређујући неколико претходних клиничких испитивања, Фукуда и сарадници и Alghadir и сарадници су закључили да само примена ласера енергетске густине веће од 3 J/тачки може бити ефикасна код остеоартритиса колена. Према WALT (*World Association of Laser Therapy*) препорукама из 2010. године минимална тотална доза за остеоартритис колена би требало да буде 4 J, а терапија свакодневна у трајању од 2 недеље, или сваки други дан током 3-4 недеље.

Подаци из Кохранове базе података указују да код симптоматског остеоартритиса кука програм умереног вежбања побољшава функцију и смањује бол у пределу кука, као и вежбе у води. Вежбе за јачање и истезање мишића кука могу подржати зглоб кука, олакшати и смањити напрезање кука. Манипулација и истезање треба сматрати додацима основним третманима, посебно за остеоартритис кука. Препоручује се и јога, вожња бицикла и пливање. Бол код остеоартритиса кука погоршавају следеће активности: пролонгирани инактивитет, абдукција, спољашња и унутрашња ротација у куку, сагињање, улазак и излазак из кола, као и пролонгирана физичка активност.

Значајан број студија пружа материјалне доказе за смањење бола интерферентним струјама, као и нискофреквентним импулсним магнетним пољем код остеоартритиса колена. Комбинована терапија (ТЕНС, електроакупунктура, ласер малог интензитета) примењени у оптималним дозама у интензивном режиму лечења од две до четири недеље нуди клинички релевантно краткорочно ублажавање бола код остеоартритиса колена.

Примена физикалних агенаса код фибромиалгије

Синдром фибромиалгије је хронично болно стање које погађа најмање 2% популације. Патофизиологија фибромиалгије није до краја разјашњена, патофизиолошки супстрат је мултифакторски и базиран на централној сензитизацији која је одговорна за хроничитет. Основни критеријуми за дијагнозу су спонтани, хронични, дифузни, симетрични мишићноскелетни болови, најчешће континуирани са периодичним егзацербацијама, јаког интензитета што доводи до онеспособљености особе у свакодневним активностима.

Према препорукама (EULAR-2007), третман фибромиалгије мора да буде мултидисциплинаран и мултимодалан. Док је фармаколошки третман усмерен ка побољшању симптома (бол и пратећи симптоми), нефармаколошки третман се сматра корисним, јер побољшава опште физичко, психичко и когнитивно стање и функционалност. Препоручују се аеробне вежбе, вежбе јачања мишића, хидротерапија, масажа, акупунктура, когнитивно-бихевиорална терапија (умерен доказ ефикасности). Код особа са фибромијалгијом високофреквентни ТЕНС активира централну инхибицију и повећава прагове бола. Иако су ране клиничке студије показале да је ласер мале снаге користан код пацијената са фибромијалгијом недавна студија Vayvay и сарадника извештава да ласер мале снаге није показао значајно боље дејство у редукцији бола од плацебо терапије.

Примена физикалних агенаса код миофасцијалног болног синдрома

Миофасцијални болни синдром је специфичан облик реуматизма меког ткива који настаје услед иритабилних жаришта (тригер тачака) у скелетним мишићима и припојима лигамената. Миофасцијална бол треба разликовати од бурситиса, тендинитиса, синдрома хипермобилности, фибромиалгије и фасцитиса. С друге стране, често постоји као део клиничког комплекса који

укључује ова друга стања меких ткива. Предпоставља се да ноцицептивни импулси из мишића изазивају централну сензитизацију, тако да миофасцијални болни синдром представља последицу комбинације ноцицептивних импулса из оштећеног мишића и централне сензитизације, која је одговорна за хроничитет и што миофасцијални болни синдром чини веома тешким за лечење. Најчешће терапијске методе које се примењују у третману окидачких тачака су: ласеротерапија (показује јаке доказе ефикасности у отклањању миофасцијалног бола), ТЕНС и магнетотерапија (умерено јаки докази), акупунктура, ултразвучна терапија, интермитентно хлађење и истежање мишића са окидачком тачком, масажа дубоких меких ткива, локални анестетици, ботулински токсин.

Примена физикалних агенаса код болног лумбалног синдрома

Најбољи пример мешовитог бола је болни лумбални синдром који подразумева тегобе у виду болова, у лумбалном или лумбосакралном сегменту кичменог стуба, са или без ирадијације у доње екстремитете, уз поремећај функције лумбосакралног дела кичменог стуба, заштитну мишићну реакцију на бол (спазам) уз могуће знаке сензитивног поремећаја. Према епидемиолошким подацима 9.2% светске популације је погођено лумбалним болом. Циљеви физикалне терапије болног лумбалног синдрома су смањење бола, повећање обима покрета, повећање мишићне снаге, смањење мишићне напетости, функционални опоравак пацијента који води његовом повратку на посао и обављању свакодневних активности, као и едукација. У том циљу се примењују физикални агенси, кинезитерапијски третман (јачање мишића стабилизатора лумбалног сегмента кичменог стуба, специфичне вежбе, бројне ауторизоване технике, школе леђа), спинална манипулација, масажа, акупунктура.

Акутни болни лумбални синдром траје краће од 6 недеља, субакутни од 6 до 12 недеља, а хронични дуже од 12 недеља. Хронични лумбални бол који траје дуже од 12 недеља је хетерогено стање са многим узроцима и дијагнозама, али постоји неколико устаљених терапија са јаким доказима ефикасности. Хронични лумбални бол за који није могуће утврдити ниједан специфичан узрок често се назива неспецифичним хроничним болом.

Препоруке Националног водича за лумбални синдром који је дала Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича у клиничкој пракси Министарства здравља Републике Србије су:

У акутној фази се препоручују нестероидни антиинфламаторни лекови (NSAID), COX-2 инхибитори и парацетамол, а код тешких болова и слабији опијати (ниво доказа А, степен препоруке I). Мировање се не препоручује у случају акутног лумбалног бола и одсуства неуролошке симптоматологије (ниво доказа А, степен препоруке I). Код јаких болова мировање у постељи ограничити на неколико дана, због негативних ефеката мировања (атрофија мишића, прелазак болести у хроничну). Мировање није ефикасно за лечење болесника са дискус хернијом (ниво доказа Б, степен препоруке IIa). Саветовати болесника да настави са нормалним дневним активностима. Апликација леда на болно место може смањити бол и оток (ниво доказа Ц, степен препоруке IIa). Спинална манипулација, од стране стручног лица може бити корисна код болесника са сублуксацијом фасет зглобова (ниво доказа Ц, степен препоруке IIa). Нема поузданих података о ефикасности потпорних мидера за кичму (ниво доказа Ц, степен препоруке III).

У субакутној фази поред интермитентне медикаментозне терапије се препоручује кинезитерапија: вежбе флексије, екстензије и јачања за смањење бола и побољшање општег стања болесника (ниво доказа А, степен препоруке I). Вежбе морају бити дозиране, индивидуално прилагођене, усмерене ка подизању мишићне снаге и физичке кондиције. Контраиндиковани су брзи и неадекватни покрети и неадекватни, принудни положаји и све активности које провоцирају бол. Препоручује се и психосоцијална рехабилитација, едукација болесника и припрема за повратак на посао (ниво доказа Ц, степен препоруке IIa).

У хроничној фази препоручује се физикална терапија, вежбе за екстензоре трупа, вежбе за јачање паравертебралне и абдоминалне мускулатуре, мишића стабилизатора лумбалне кичме (ниво доказа А, степен препоруке I). Нема доказа да ултразвучна терапија смањује бол (ниво доказа Ц, степен препоруке IIa), нема доказа о ефикасности акупунктуре код хроничног лумбалног болног синдрома (степен препоруке IIb). Нема довољно доказа о ефикасности ТЕНС-а у хроничном стадијуму бола у доњем делу леђа. Исти је случај са применом лумбалних појасева и корсета. Интезивна рехабилитација се саветује ако лумбални синдром траје дуже од 6 недеља у смислу корекције постуралних проблема и превенција рецидива. Школа леђа (едукација за наставак научених вежби и заштитне положаје приликом седења, устајања из лежећег положаја, подизања и ношења терета (ниво доказа Б, степен препоруке IIa).

Препорука Америчког удружења физикалне медицине из 2007. године за лечење акутног или субакутног бола у доњем делу леђа је примена површне топлоте (доказ умереног квалитета), масаже, акупунктуре или манипулација кичме (доказ лошег квалитета). Код хроничног бола се примењује медикаментозна (у случају егзацербације) и физикална терапија. Према препорукама Америчког удружења физикалне медицине из 2017. године физикална терапија представља прву линију лечења.

Постоји велики број кинезитерапијских програма који се примењују код болног лумбалног синдрома: Regan-ов, Mišel-ов, Williams-ов, McKenzie-ев, Brügger-ов итд. Постоје докази умереног до високог квалитета да је Мек Кензијев метод супериорнији од других рехабилитационих интервенција за смањење бола и инвалидности; међутим, то зависи од врсте интервенције са којим се упоређује (Ниво доказа 1А). Предност имају статичке вежбе, а динамичке вежбе се избегавају јер изазивају повећање притиска и интервертебралном простору и могу погоршати бол и клиничку слику. Манипулације кичме (од стране стручног лица) могу ослободити зглоб и смањити спазам паравертебралне мускулатуре и тиме скратити трајање бола и убрзати враћање нормалним животним активностима. Посебне индикације су фасетни синдроми и сублуксације интервертебралних зглобова. Манипулацији могу предходити топлотне и електропроцедуре.

Значајан број студија пружа доказе да интерферентне струје смањују акутни бол, као и бол и функционалне поремећаје код пацијената са хроничним неспецифичним лумбалним болом. ТЕНС и дијадинамичне струје показују сличне аналгетске ефекте код болног лумбалног синдрома. Дијадинамична струја је процедура која краће траје од ТЕНС-а, што је чини алтернативом ТЕНС-у у клиничкој пракси лечења бола. Степен препоруке за ТЕНС код хроничног неспецифичног лумбалног бола је средњи (Б).

Иако постоје клинички докази да терапијски ултразвук има одређене краткорочне ефекте на побољшање функције у лумбалном делу кичменог стуба, Кохранова база података није дала доказе високог квалитета који би подржали употребу ултразвука за побољшање бола или квалитета живота код пацијената са неспецифичним хроничним лумбалним болом. Код пацијената са субакутним лумбалним синдромом, ласер мале снаге доводи до умереног смањења бола уз истовремено побољшање перцепције пацијената о клиничкој користи и нивоу функционалности, док код хроничног лумбалног синдрома има краткорочну корист у лечењу. Међутим, ласер велике снаге се показао кориснијим од ласера мале снаге за лечење хроничног лумбалног

бола и ефикасна алтернатива операцији кичме за смањење бола и побољшање перформанси свакодневних активности код пацијената са хроничним болом у леђима. Доказана је ефикасност нискофреквентног импулсног магнетног поља код пацијената са хроничним лумбалним болним синдромом.

Терапије комплементарне медицине, као што је акупунктура, јога, *tai chi*, остеопатске технике и хипноза могу бити корисне могућности лечења за пацијента који имају хронични бол у доњем делу леђа, мада су потребна додатна истраживања ових метода.

Малигни бол и физикална медицина

Ранији ставови и предрасуде о контраиндикацији примене физикалне медицине у терапији болесника оболелих од карцинома данас су измењени. Да би се обезбедило брзо обнављање оптималне функције лечених од малигну обольења, потребно је применити мултипле физикалне модалитете, радну терапију, протетичке и ортотичке апарате. Рехабилитација оболелих од карцинома укључује мултидисциплинарни и биопсихосоцијални приступ који има за циљ да побољша функционално стање, као и да редукује болове.

Међу најнепожељнијим ефектима који потичу од малигног тумора или лечења су бол, анксиозност, умор, когнитивно оштећење, проблеми са спавањем, депресија и органски поремећаји (поремећаји мишићне функције, смањена кардиопулмонална функција и остеопороза). Бол је један од најчешћих и перзистентних проблема пацијента оболелих од карцинома, као и излечених. Недавна мета-анализа објавила је преваленцу бола до 55% током лечења од карцинома и 40% након лечења. Бол утиче на свакодневне активности, квалитет живота и друштвени живот, али ипак бол током, а посебно после лечења карцинома, остаје потцењен и недовољно лечен.

Према механизмима, малигни бол је комбинација ноцицептивног бола насталог услед инвазије или улцерације околног ткива, неуропатског бола (туморска инфилтрација и компресија нерава, удаљени ефекти малигне болести на периферне нерве или нежељена дејства фармаколошког третмана), као и инфламаторног бола.

Данас се фармаколошки третман сматра стандардним приступом у лечењу бола повезаног са карциномом (или лечењем). Од физикалних процедура за лечење бола и побољшање квалитета живота се користе

кинезитерапијски програми, ТЕНС, акупунктура, и апликовање одговарајућих спиналних ортоза.

Вежбе које се најчешће примењују су: аеробне вежбе (шетња, трчање, вожња бицикла, трака за ход), вежбе са отпором (тегови, траке, сопствена тежина), мешовите вежбе (аеробне и са отпором). Модалитети рехабилитације, укључујући специфичну и општу кинезитерапију и мануелну терапију, безбедни су и добро се подносе током лечења као и после карцинома. За сваког болесника се креира индивидуални програм у складу са његовим актуелним здравственим стањем, током болести, актуелним и спроведеним терапијама, степеном утренираности и придруженим болестима. Иако литературни подаци указују на корисне ефекте физикалне терапије на симптоме попут умора, способности вежбања и општи квалитет живота пацијената који болују од карцинома или излечених, у овој популацији је релативно мало доказа за ублажавање болова. У овом тренутку недостаје висококвалитетни докази који би подржали употребу специфичних вежби и мануелне терапије у за ублажавање болова током и после лечења карцинома.

Према препорукама Националног водича добре клиничке праксе за дијагностиковање и лечење хроничног бола малигне етиологије:

за кинезитерапију ниво доказа је Б, а степен препоруке Пб

за примену ТЕНСа код малигну оболјења ниво доказа је Б, а степен препоруке Па

за примену спиналних ортоза ниво доказа је Б, а степен препоруке Па.

Кохранови систематски прегледи релевантних рандомизованих клиничких студија указују на неусаглашене резултате због недостатка одговарајућих рандомизираних клиничких студија.

Истраживања су показала да се ТЕНС може бити користан у терапији бола после мастектомије. Електрокортикална анализа пацијената са интеркостобрахијалним болом након мастектомије је показала да ТЕНС модификује електричну активност паријеталног режња и смањује бол. Примена ТЕНС-а на изабраним акупунктурним тачкама пружа неинвазивну алтернативу акупунктури иглама. Предности ове методе у односу на класичну акупунктуру је што не захтева никакву акупунктурну експертизу у управљању третманима и може се понудити у конвенционалним клиникама. Код

болесника са метастазама у кичменом стубу препоручују се спиналне ортозе за стабилизацију кичменог стуба.

Нека средства за хемотерапију су неуротоксична и могу изазвати периферну неуропатију, са сензорним дефицитом, неуропатским болом или дисфункцијом моторног и аутономног нервног система. Периферна неуропатија је чест узрок смањења дозе или чак прекида хемотерапије. Генерално, преваленца периферне неуропатије опада са временом. Међутим, 30% пацијената са периферном неуропатијом има симптоме 6 или више месеци након престанка хемотерапије. Тренутни третмани су углавном за контролу симптома, посебно неуропатског бола, користећи фармацеутске агенсе који често имају придружене нуспојаве које ограничавају њихову употребу. Оптимална терапија неуропатије до данас није дефинисана. Резултати вишеструких нерадомизованих испитивања указују да акупунктура може побољшати симптоме периферне неуропатије.

Примена физикалних агенаса код болне дијабетесне неуропатије

Болна дијабетесна неуропатија се развија као касна манифестација нерегулисаног или дуготрајног дијабетеса. Јавља се код приближно 20% пацијената са дијабетес мелитусом у Европи. Главне карактеристике болне дијабетесне неуропатије су спонтани болови, промене у перцепцији бола, повећана осетљивост на болне надражаје (хипералгезија) и патолошка осетљивост на неболне стимулансе (алодинија), што утиче на квалитет живота пацијента. Најчешћи облик дијабетесне неуропатије је дистална симетрична полинеуропатија.

Због недовољног разумевања механизма који доводе до болне дијабетесне неуропатије, лечење углавном није задовољавајуће. Једини ефикасни третмани данас су контрола гликемије и контрола бола. Док контрола гликемије смањује развој неуропатије код пацијената са дијабетесом типа 1, ефекат је знатно слабији код дијабетеса типа 2. Велики број научних доказа подржава употребу антиконвулзива, антидепресива, опиоида и различитих облика електротерапије за терапију бола код дијабетесне периферне неуропатије. С обзиром на мултифакторску природу дијабетесне неуропатије, као и многоструке метаболичке поремећаје који је прате, потребан је мултидисциплинарни приступ у лечењу. Како је бол најзначајнији симптом дијабетесне неуропатије, од 2010. године дато је више главних међународних смерница за третман болне дијабетесне периферне неуропатије, које се значајно

разликују тако да не постоји консензус. Како не постоји задовољавајућа фармакотерапија за болну дијабетесну неуропатију, увек треба размотрити нефармаколошке могућности лечења. Неки пацијенти са болном дијабетесном неуропатијом не постижу адекватну редукцију бола конвенционалном терапијом, или пате од штетних ефеката прописаних третмана. За ове болеснике су предложени нефармаколошки приступи. Садашњи систематски прегледи контролисаних клиничких испитивања и метаанализе показале су значај физикалне терапије, комплементарних и алтернативних терапија за лечење неуропатског бола: ТЕНС, магнетна терапија, акупунктура, електростимулација, биљна препарати, додаци исхрани, итд.

Различити облици електричне стимулације се користе за контролу бола код дијабетесне неуропатије, укључујући ТЕНС, перкутану електричну нервну стимулацију и фреквентно модулисану електромагнетну нервну стимулацију. ТЕНС је погодна, нефармаколошка опција за примарно или помоћно лечење болне дијабетесне неуропатије (Ниво доказа Б). Електрична стимулација може бити ефикасна алтернатива и додатна терапија тренутним интервенцијама за лечење болне дијабетесне неуропатије.

Пилот студија код пацијената са периферном дијабетесном неуропатијом који су имали програм аеробних и вежби са отпором показала је значајно смањење бола, неуропатских симптома и побољшање разгранатости кожных влакана. Акупунктура би могла бити додатна терапија болне дијабетесне неуропатије. Недавна истраживања су објавила да ласер мале снаге побољшава сензорну функцију код пацијената са периферном соматосензорном неуропатијом и неуропатским болом, као и примена нискофреквентног пулсног магнетног поља. Степен препоруке већине нефармаколошких метода за неуропатске болове је средњи (Б).

Закључак

Савремени трендови физикалне медицине су третмани засновани на механизмима бола, који захтевају процену специфичних механизма, као и примену одговарајућих третмана који ће циљати механизам. Иако се сваки механизам бола решава појединачно, ефикасност интервенције се може повећати када се истовремено делује на више механизма бола. У мултимодалном и мултидисциплинарном терапијском приступу физикална терапија има своје место, а примена одговарајућег физикалног агенса омогућава успешнију контролу бола. Како је бол повезан са поремећајем функције, примарни

циљ физикалне терапије је опоравак функционалног стања, пре него елиминација бола.

Студије клиничке ефикасности метода физикалне медицине су углавном показале оправданост њихове примене, мали број нежељених дејстава и добру безбедност што их чини значајним терапијским средством у лечењу акутних и хроничних болних стања, међутим и даље нема препорука високог степена за већину модалитета физикалне медицине.

Литература:

1. Arnold B, Brinkschmidt T, Casser HR, Gralow I, Irnich D, Klimczyk K, et al. Multimodal pain therapy: principles and indications. *Schmerz*, 2009; 23(2):112-120.
2. Meeus M, Roussel NA, Truijen S, Nijs J. Reduced pressure pain thresholds in response to exercise in chronic fatigue syndrome but not in chronic low back pain: an experimental study. *J Rehabil Med*. 2010; 42:884-890.
3. Nnoaham KE, Kumbang J. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain. *Cochrane DB Syst Rev*. 2010; AN: 00075320-100000000-02132.
4. Melzack R. Gate control theory: On the evolution of pain concepts: *Pain Forum*, 1996; 5:128-138.
5. Scholz J. Mechanisms of chronic pain. *Mol Pain*, 2014;10:O15.
6. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. 2010; 9(8):807-819.
7. Ekman EF, Koman LA. Acute pain following musculoskeletal injuries and orthopedic surgery mechanism and management. *Instr Course Lect*. 2005; 54:21-23.
8. International Association of Study of Pain (IASP), European Federation of IASP Chapters (EFIC). IASP now recommends the global adoption of EFIC's declaration on chronic pain as a major healthcare problem, a disease in its own right; October 2004.
9. International Pain Summit of The International Association for The Study of Pain Declaration of Montréal: declaration that access to pain management is a fundamental human right. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2011; 25:29-31.
10. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*, 2006; 10:287-333.

11. Ossipov MH, Porecca F. Chronic pain: multiple manifestations, multiple mechanisms. *Drug Discovery Today. Disease Mechanisms*, 2006; 3(3):301-303.
12. Vardeh D, Mannion R, Wolff CJ. Toward a mechanism-based approach to pain diagnosis. *J Pain*, 2016; 17(9):Suppl.2, T50-T69.
13. Johnson M. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). In: Kitchen S, ed. *Electrotherapy: Evidence-based Practice*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2001:259-286.
14. Moran F, Leonard T, Hawthorne S, Hughes CM, McCrum-Gardner E, Johnson MI, et al. Hypoalgesia in response to transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) depends on stimulation intensity. *J Pain*, 2011;12(8):929-935.
15. Sluka KA, Walsh D. Transcutaneous electrical nerve stimulation: basic science mechanisms and clinical effectiveness. *J Pain*, 2003; 4(3):109-121.
16. Santos CM, Francischi JN, Lima-Paiva P, Sluka KA, Resende MA. Effect of transcutaneous electrical stimulation on nociception and edema induced by peripheral serotonin. *Int J Neurosci*. 2013; 123(7):507-515.
17. King EW, Audette K, Athman GA, Nguyen HO, Sluka KA, Fairbanks CA. Transcutaneous electrical nerve stimulation activates peripherally located alpha-2A adrenergic receptors. *Pain*, 2005; 115(3):364-373.
18. Sabino GS, Santos CM, Francischi JN, de Resende MA. Release of endogenous opioids following transcutaneous electric nerve stimulation in an experimental model of acute inflammatory pain. *J Pain*, 2008; 9:157-163.
19. Chen YW, Tzeng JI, Lin MF, Hung CH, Hsieh PL, Wang JJ. High-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation attenuates postsurgical pain and inhibits excess substance P in rat dorsal root ganglion. *Reg Anesth Pain Med*. 2014; 39:322-328.
20. Kalra A, Urban MO, Sluka KA. Blockade of opioid receptors in rostral ventral medulla prevents antihyperalgesia produced by transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). *J Pharmacol Exp Ther*. 2001; 298:257-263.
21. Radhakrishnan R, Sluka KA. Spinal muscarinic receptors are activated during low or high frequency TENS-induced antihyperalgesia in rats. *Neuropharmacology*, 2003; 45:1111-1119.
22. Sluka KA, Vance CG, Lisi TL. High-frequency, but not low-frequency, transcutaneous electrical nerve stimulation reduces aspartate and glutamate release in the spinal cord dorsal horn. *J Neurochem*. 2005; 95:1794-1801.
23. Chen YW, Tzeng JI, Lin MF, Hung CH, Hsieh PL, Wang JJ. High-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation attenuates postsurgical pain and inhibits excess substance P in rat dorsal root ganglion. *Reg Anesth Pain Med*. 2014; 39:322-328.

24. Ma YT, Sluka KA. Reduction in inflammation-induced sensitization of dorsal horn neurons by transcutaneous electrical nerve stimulation in anesthetized rats. *Exp Brain Res.* 2001;137:94-102.
25. Kara M, Ozçakar L, Gökçay D, Ozçelik E, Yörübulut M, Güneri S, et. al. *Quantification of the Effects of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation with Functional Magnetic Resonance Imaging: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Study.* *Arch Phys Med Rehabil.* 2010; 91(8):1160-1165.
26. Chandran P, Sluka KA. Development of opioid tolerance with repeated transcutaneous electrical nerve stimulation administration. *Pain,* 2003; 102:195-201.
27. DeSantana JM, Santana-Filho VJ, Sluka KA. Modulation between high- and low-frequency transcutaneous electric nerve stimulation delays the development of analgesic tolerance in arthritic rats. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008; 89:754-760.
28. Carvalho AR, de Fungueto EM, Canzi IM, Barbiero C, Moraes V, Bertolini GRF, et al. Bernard's diadynamic currents and iontophoresis in low back pain treatment. *Fisioterapia em Movimento,* 2005; 18(4):11-19.
29. Ebadi S, Ansari NN, Ahadi T, Fallah E, Forogh B. No immediate analgesic effect of diadynamic current in patients with nonspecific low back pain in comparison to TENS. *J Bodyw Mov Ther.* 2018; 22(3):693-699.
30. Ratajczak B, Hawrylak A, Demidaś A, Kuciel-Lewandowska J, Boerner E. Effectiveness of diadynamic currents and transcutaneous electrical nerve stimulation in disc disease lumbar part of spine. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2011; 24(3):155-159.
31. Palmer S, Martin D. Interferential current for pain control. In: Kitchen S, ed. *Electrotherapy Evidence-based Practice.* 11th ed. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone, 2002; 287-298.
32. Jorge S, Parada CA, Ferreira SH, Tambeli CH. Interferential therapy produces antinociception during application in various models of inflammatory pain. *Phys Ther.* 2006; 86:800-808.
33. De Domenico G. Pain relief with interferential therapy *Aust J Physiother.* 1982; 28 (3):14-18.
34. Baker KG, Robertson VJ, Duck FA. A Review of Therapeutic Ultrasound: Biophysical Effects. *J Womens Health Phys Therap.* 2010; 34(3):111-118.
35. Watson T. Ultrasound in contemporary physiotherapy practice. *Ultrasonics,* 2008; 48:321-9
36. Watson T. Current concepts in electrotherapy. *Haemophilia,* 2002; 8:413-441.

37. Kitchen S, Dyson M. Low-energy treatments: non-thermal or microthermal? in: S. Kitchen (Ed.), *Electrotherapy: Evidence based Practice*, Elsevier/Churchill Livingstone, Oxford, 2002.
38. O'Brien WD Jr. Ultrasound-biophysics mechanisms. *Prog Biophys Mol Biol*. 2007; 93(1-3):212-255.
39. Maiman TH. Stimulated optical radiation in Ruby. *Nature*, 1960; 187:493-494.
40. da Silva JP, da Silva MA, Almeida APF, Lombardi Junior I, Matos AP. Laser therapy in the tissue repair process: a literature review. *Photomed Laser Surg*. 2010; 28:17-21.
41. Farivar S, Malekshahabi T, Shiari R. Biological effects of low level laser therapy. *J Lasers Med Sci*. 2014; 5(2):58-62.
42. Lubart R, Lavi R, Friedmann H, Rochkind S. Photochemistry and photobiology of light absorption by living cells. *Photomed Laser Surg*. 2006; 24(2):179-185.
43. Moore KC, Hira N, Cruikshank JA. The effect of infra-red diode laser irradiation on the duration and severity of postoperative pain: A double-blind trial. *Laser Ther*. 1992; 4(4):145-149.
44. Jarvis D, MacIver MB, Tanelian DL. Electrophysiologic recording and thermodynamic modeling demonstrate that helium-neon laser irradiation does not affect peripheral A-delta- or C-fiber nociceptors. *Pain*, 1990; 43(2):235-242.
45. Alghadir A, Omar MT, Al-Askar AB, Al-Muteri NK. Effect of low-level laser therapy in patients with chronic knee osteoarthritis: a single-blinded randomized clinical study. *Lasers Med Sci*. 2014; 29(2):749-755.
46. Taylor EM, Hardy KL, Alonso A, Pilla AA, Rohde CH. Pulsed electromagnetic fields dosing impacts postoperative pain in breast reduction patients. *J Surg Res*. 2015; 193(1):504-510.
47. Calvo AC, Azanza MJ. Synaptic neuron activity under applied 50 Hz alternating magnetic fields. *Comp Biochem Physiol*. 1999; 124:99-107.
48. Abenhaim L, Rossignol M, Valat JP, Nordin M, Avouac B, Blotman F, et al. The role of activity in the therapeutic management of back pain. Report of the International Paris Task Force on Back Pain. *Spine*, 2000; 25:1S-33S.
49. Sharma NK, Ryals JM, Gajewski BJ, Wright DE. Aerobic exercise alters analgesia and neurotrophin-3 synthesis in an animal model of chronic widespread pain. *Phys Ther*. 2010; 90:714-725.
50. Leung A, Gregory NS, Allen LA, Sluka KA. Regular physical activity prevents chronic pain by altering resident muscle macrophage phenotype and increasing interleukin-10 in mice. *Pain*, 2016; 157:70-77.

51. Macedo LG, Maher CG, Latimer J, McAuley JH. Motor control exercise for persistent, nonspecific low back pain: a systematic review. *Phys Ther.* 2009; 89:9-25.
52. Sluka KA, O'Donnell JM, Danielson J, Rasmussen LA. Regular physical activity prevents development of chronic pain and activation of central neurons. *J Appl Physiol.* 2013; 114:725-733.
53. Geva N, Defrin R. Enhanced pain modulation among triathletes: a possible explanation for their exceptional capabilities. *Pain,* 2013; 154:2317-23
54. Rasmussen LA, Sluka KA. Regular physical activity prevents development of chronic muscle pain through modulation of supraspinal opioid and serotonergic mechanisms. *Pain Rep.* 2017; 2:e618.
55. Dobson JL, McMillan J, Li L. Benefits of exercise intervention in reducing neuropathic pain. *Front Cell Neurosci.* 2014; 8:102.
56. Bobinski F, Teixeira JM, Sluka KA, Santos ARS. Interleukin-4 mediates the analgesia produced by low-intensity exercise in mice with neuropathic pain. *Pain,* 2018; 159(3):437-450.
57. Li H, Shen Z, Lu Y, Lin F, Wu Y, Jiang Z. Muscle NT-3 levels increased by exercise training contribute to the improvement in caudal nerve conduction velocity in diabetic rats. *Mol Med Rep.* 2012; 6:69-74.
58. Chen YW, Hsieh PL, Chen YC, Hung CH, Cheng JT. Physical exercise induces excess hsp72 expression and delays the development of hyperalgesia and allodynia in painful diabetic neuropathy rats. *Anesth Analg.* 2013; 116:482-490.
59. Stagg N J, Mata HP, Ibrahim MM, Henriksen EJ, Porreca F, Vanderah TW, et al. Regular exercise reverses sensory hypersensitivity in a rat neuropathic pain model: role of endogenous opioids. *Anesthesiology,* 2011; 114:940-498.
60. Martins DF, Mazzardo-Martins L, Cidral-Filho FJ, Gadotti VM, Santos AR. Peripheral and spinal activation of cannabinoid receptors by joint mobilization alleviates postoperative pain in mice. *Neuroscience,* 2013; 255:110-112.
61. Berrueta L, Muskaj I, Olenich S, Butler T, Badger GJ, Colas RA, et al. Stretching impacts inflammation resolution in connective tissue. *J Cell Physiol.* 2016; 231:1621-1627.
62. van der Wees PJ, Lenssen AF, Hendriks EJ, Stomp DJ, Dekker J, de Bie RA. Effectiveness of exercise therapy and manual mobilisation in ankle sprain and functional instability: a systematic review. *Aust J Physiother.* 2006; 52:27-27.
63. Lund I, Ge Y, Yu LC, Uvnaas-Moberg K, Wang J, Yu C, et al. Repeated massage-like stimulation induces longterm effects on nociception: contribution of oxytocinergic mechanisms. *Eur J Neurosci.* 2002; 16:330-338.

64. Skyba DA, Radhakrishnan R, Rohlwing JJ, Wright A, Sluka KA. Joint manipulation reduces hyperalgesia by activation of monoamine receptors but not opioid or GABA receptors in the spinal cord. *Pain*, 2003; 106:159-168.
65. Martins DF, Mazzardo-Martins L, Cidral-Filho FJ, Stramosk J, Santos AR. Ankle joint mobilization affects postoperative pain through peripheral and central adenosine A1 receptors. *Phys Ther*. 2013; 93:401-412.
66. Martins DF, Mazzardo-Martins L, Gadotti VM, Nascimento FP, Lima DA, Speckhann B, et al. Ankle joint mobilization reduces axonotmesis-induced neuropathic pain and glial activation in the spinal cord and enhances nerve regeneration in rats. *Pain*, 2011; 152:2653-2661.
67. Thakur M, Dickenson AH, Baron R. Osteoarthritis pain: nociceptive or neuropathic? *Nat Rev Rheumatol*. 2014; 10(6):374-380.
68. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthr Cartilage*, 2008; 16(2):137-162.
69. Zhang W, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther KP, et al. EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2005; 64(5):669-681.
70. 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):465-474.
71. Rutjes AW, Nuesch E, Sterchi R, Juni P. Therapeutic ultrasound for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (1):CD003132.
72. Li S, Yu B, Zhou D, He C, Zhuo Q, Hulme JM. Electromagnetic fields for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (12):CD003523.
73. Bublitz C, Medalha C, Oliveira P, Assis L, Milares LP, Fernandes KR, et al. Low-level laser therapy prevents degenerative morphological changes in an experimental model of anterior cruciate ligament transection in rats. *Lasers Med Sci*. 2014; 29(5):1669-1678.
74. Wang P, Liu C, Yang X, Zhou Y, Wei X, Ji Q, et al. Effects of low-level laser therapy on joint pain, synovitis, anabolic, and catabolic factors in a progressive osteoarthritis rabbit model. *Lasers Med Sci*. 2014; 29(6):1875-1885.

75. Fukuda VO, Fukuda TY, Guimarães M, Shiwa S, Lima BDC, Martins R, et al. Short-term efficacy of low-level laser therapy in patients with knee osteoarthritis: a randomized placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Rev Bras Ortop.* 2011; 46(5):526-533.
76. Fransen M, McConnell S, Hernandez-Molina G, Reichenbach S. Exercise for osteoarthritis of the hip. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (4):CD007912.
77. Bartels, E, Juhl, C, Christensen, R, Hagen, K, Danneskiold-Samsøe B, Dagfinrud, H, Lund, H. Aquatic exercise for the treatment of knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Systematic Reviews,* 2016; 3:CD005523.
78. Pereira D, Peleteiro B, Araújo J, Branco J, Santos RA, Ramos E. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: A systematic review. *Osteoarthr Cartilage,* 2011; 19(11):1270-1285.
79. Lespasio MJ, Sultan AA, Piuizzi NS, Khlopas A, Husni ME, Muschler GF, et al. Hip Osteoarthritis: A Primer. *Perm J.* 2018; 22:17-084.
80. Atamaz FC, Durmaz B, Baydar M, Demircioglu OY, Iyiyapici A, Kuran B. et al. Comparison of the efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation, interferential currents, and shortwave diathermy in knee osteoarthritis: a double-blind, randomized, controlled, multicenter study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2012; 93(5):748-756.
81. Gundog M, Atamaz F, Kanyilmaz S, Kirazli Y, Celepoglu G. Interferential current therapy in patients with knee osteoarthritis: comparison of the effectiveness of different amplitude-modulated frequencies. *Am J Phys Med Rehabil.* 2012; 91(2):107-113.
82. Negm A, Lorbergs A, Macintyre NJ. Efficacy of low frequency pulsed sub-sensory threshold electrical stimulation vs placebo on pain and physical function in people with knee osteoarthritis: systematic review with meta-analysis. *Osteoarthr Cartilage,* 2013; 21(9):1281-1289.
83. Bjordal JM, Johnson MI, Lopes-Martins RA, Bogen B, Chow R, Ljunggren AE. Short-term efficacy of physical interventions in osteoarthritic knee pain. A systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord.* 2007; 8:51
84. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatol Suppl.* 2005; 75:6-21.
85. Carville SF, Arendt-Nielsen L, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67:536-541.
86. Dailey DL, Rakel BA, Vance CG, Liebano RE, Amrit AS, Bush HM, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation reduces pain, fatigue and

- hyperalgesia while restoring central inhibition in primary fibromyalgia. *Pain*, 2013; 154:2554-2562.
87. Gür A, Karakoç M, Nas K, Cevik R, Saraç J, Demir E. Efficacy of low power laser therapy in fibromyalgia: a single-blind, placebo-controlled trial. *Lasers Med Sci*. 2002; 17(1):57-61.
 88. Vayvay ES, Tok D, Turgut E, Tunay VB. The effect of Laser and taping on pain, functional status and quality of life in patients with fibromyalgia syndrome: A placebo- randomized controlled clinical trial. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2016; 29(1):77-83.
 89. Giamberardino MA, Affaitati G, Fabrizio A, Costantini R. Myofascial pain syndromes and their evaluation. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011; 25(2):185-198.
 90. Magri LV, Carvalho VA, Rodrigues FC, Bataglion C, Leite-Panissi CR. Effectiveness of low-level laser therapy on pain intensity, pressure pain threshold, and SF-MPQ indexes of women with myofascial pain. *Lasers Med Sci*. 2017; 32(2):419-428.
 91. Nijs J, Apeldoorn A, Hallegraef H, Clark J, Smeets R, Malfliet A, et al. Low Back Pain: Guidelines for the Clinical Classification of predominant Neuropathic, Nociceptive, or Central Sensitization Pain. *Pain Physician*. 2015; 18:333-346.
 92. Wong A, Parent E, Funabashi M, Stanton TR, Kawchuk GN. Do various baseline characteristics of transversus abdominis and lumbar multifidus predict clinical outcomes in nonspecific low back pain? A systematic review. *Pain*, 2013; 154(12):2589-2602.
 93. Russo M, Deckers K, Eldabe S, Kiesel K, Gilligan C, Vieceli J, Crosby P. Muscle Control and Non-specific Chronic Low Back Pain. *Neuromodulation*, 2018; 21(1):1-9.
 94. 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. 2004; Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd.
 95. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forcica MA. Clinical Guidelines Committee of the American College of P. 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.
 96. Lam OT, Strenger DM, Chan-Fee M, Pham PT, Preuss RA, Robbins SM. Effectiveness of the McKenzie Method of Mechanical Diagnosis and Therapy for Treating Low Back Pain: Literature Review With Meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2018; 48(6):476-490.

97. Hurley DA, McDonough SM, Dempster M, Moore AP, Baxter GD. A randomized clinical trial of manipulative therapy and interferential therapy for acute low back pain. *Spine*, 2004; 29(20):2207-2216.
98. Zambito A, Bianchini D, Gatti D, Viapiana O, Rossini M, Adami S. Interferential and horizontal therapies in chronic low back pain: a randomized, double blind, clinical study. *Clin Exp Rheumatol*. 2006; 24(5):534-539.
99. Demidaś A, Zarzycki M. Touch and Pain Sensations in Diadynamic Current (DD) and Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS): A Randomized Study. *Biomed Res Int*. 2019; 2019:9073073.
100. Ebadi S, Henschke N, Nakhostin Ansari N, Fallah E, van Tulder MW. Therapeutic ultrasound for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (3):CD009169.
101. Basford JR, Sheffield CG, Harmsen WS. Laser therapy: a randomized, controlled trial of the effects of low-intensity Nd:YAG laser irradiation on musculoskeletal back pain. *Arch Phys Med Rehabil*. 1999; 80(6):647-652.
102. Glazov G, Yelland M, Emery J. Low-level laser therapy for chronic non-specific low back pain: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Acupunct Med*. 2016; 34(5):328-341.
103. Chen L, Liu D, Zou L, Huang J, Chen J, Zou Y, et al. Efficacy of high intensity laser therapy in treatment of patients with lumbar disc protrusion: A randomized controlled trial. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2018; 31(1):191-196.
104. Choi HW, Lee J, Lee S, Choi J, Lee K, Kim BK, et al. Effects of high intensity laser therapy on pain and function of patients with chronic back pain. *J Phys Ther Sci*. 2017; 29(6):1079-1081.
105. Abdulla FA, Alsaadi S, Sadat-Ali M, Effects of pulsed low-frequency magnetic field therapy on pain intensity in patients with musculoskeletal chronic low back pain: study protocol for a randomised double-blind placebo-controlled trial. *BMJ Open* 2019; 9:e024650.
106. Rubinstein SM, van Middelkoop M, Kuijpers T, Ostelo R, Verhagen AP, de Boer MR, et al. A systematic review on the effectiveness of complementary and alternative medicine for chronic non-specific low-back pain. *European spine journal: official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*, 2010; 19(8):1213-1228.
107. Wieland LS, Skoetz N, Pilkington K, Vempati R, D'Adamo CR, Berman BM. Yoga treatment for chronic non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD010671.

108. Tai-Chi (Hall AM, Maher CG, Lam P, Ferreira M, Latimer J. Tai chi exercise for treatment of pain and disability in people with persistent low back pain: a randomized controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63(11):1576-1583.
109. Franke H, Franke JD, Fryer G. Osteopathic manipulative treatment for non-specific low back pain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014; 15(1):286.
110. Tan G, Rintala DH, Jensen MP, Fukui T, Smith D, Williams W. A randomized controlled trial of hypnosis compared with biofeedback for adults with chronic low back pain. *Eur J Pain*. 2015; 19(2):271-280.
111. Cheville AL, Mustian K, Winters-Stone K, Zucker DS, Gamble GL, Alfano CM. Cancer Rehabilitation: An Overview of Current Need, Delivery Models, and Levels of Care. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2017; 28:1-17.
112. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*, 2018; 103:356-387.
113. Van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA, Tjan-Heijnen VC, Janssen DJ. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manag*. 2016; 51:1070-1090.
114. Bennett MI, Kaasa S, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede RD. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic cancer-related pain. *Pain*, 2019; 160:38-44.
115. Национални водич добре клиничке праксе за дијагностиковање и лечење хроничног бола малигне етиологије. Београд, Министарство здравља Републике Србије, 2013.
116. Robb KA, Newham DJ, Williams JE. Transcutaneous electrical nerve stimulation vs. transcutaneous spinal electroanalgesia for chronic pain associated with breast cancer treatments. *J Pain Symptom Manage*, 2007; 33(4):410-419.
117. Silva JG, Santana CG, Inocência KR, Orsini M, Machado S, Bergmann A. Electrocortical Analysis of Patients with Intercostobrachial Pain Treated with TENS after Breast Cancer Surgery. *J Phys Ther Sci*. 2014; 26(3):349-353.
118. Gadsby JG, Franks A, Jarvis P, Dewhurst F. Acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation (ALTENS) within palliative medicine. *Complement Ther Med*. 1997; 5:13-18.

119. Valesin Filho ES, de Abreu LC, Lima GH, de Cubero DI, Ueno FH, Figueiredo GS, et al. Pain and quality of life in patients undergoing radiotherapy for spinal metastatic disease treatment. *Int Arch Med.* 2013; 6(1):6.
120. Bhagra A, Rao RD. Chemotherapy-induced neuropathy. *Curr Oncol Rep.* 2007; 9:290-299.
121. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain,* 2014; 155:2461-2470.
122. Franconi G, Manni L, Schröder S, Marchetti P, Robinson N. A systematic review of experimental and clinical acupuncture in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013; 2013:516916.
123. Kumar D, Alvaro MS, Julka IS, Marshall HJ. Diabetic peripheral neuropathy. Effectiveness of electrotherapy and amitriptyline for symptomatic relief. *Diabetes Care,* 1998; 21(8):1322-1325.
124. Dubinsky RM, Miyasaki J. Assessment: efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation in the treatment of pain in neurologic disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology,* 2010; 74(2):173-176.
125. Kluding PM, Pasnoor M, Singh R, Jernigan S, Farmer K, Rucker J, et al. The effect of exercise on neuropathic symptoms, nerve function, and cutaneous innervation in people with diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications,* 2012; 26:424-429.
126. Garrow AP, Xing M, Vere J, Verrall B, Wang L, Jude EB. Role of acupuncture in the management of diabetic painful neuropathy (DPN): a pilot RCT. *Acupunct Med.* 2014; 32(3):242-249.
127. Fallah A, Mirzaei A, Gutknecht N, Demneh AS. Clinical effectiveness of low-level laser treatment on peripheral somatosensory neuropathy. *Lasers Med Sci.* 2017; 32(3):721-728.
128. Weintraub MI, Herrmann DN, Smith AG, Backonja MM, Cole SP. Pulsed electromagnetic fields to reduce diabetic neuropathic pain and stimulate neuronal repair: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009; 90(7):1102-1109.

4. КОМПЛЕМЕНТАРНЕ И АЛТЕРНАТИВНЕ МЕТОДЕ У ТЕРАПИЈИ БОЛА

4.1. ХОМЕОПАТСКИ ПРИСТУП ЛЕЧЕЊУ БОЛА

Снежана Цупара

4.1.1. ОСНОВНИ ХОМЕОПАТСКИ ПОЈМОВИ

Према извештајима Светске здравствене организације (СЗО), у последњих десет година у многим земљама нису постојали закони који се односе на Комплементарну и алтернативну медицину. Код нас је за ову област заступљен назив *традиционална медицина*, која је законом први пут дефинисана 2007. године, када је на основу чл. 236 Закона о здравственој заштити („Службени гласник РС“ бр. 107/05) ступио на снагу „Правилник о ближим условима, начину и поступку обављања метода и поступака традиционалне медицине“. Међу 9 признатих метода традиционалне медицине, које се могу практиковати код нас, сврстана је и хомеопатија. Статус хомеопатије је различит у различитим земљама у свету, а те разлике су видљиве и међу самим земљама Европске Уније. У неким земљама чланицама национална здравствена осигурања покривају трошкове хомеопатског третмана, док у другима то није случај. У нашој земљи питања везана за хомеопатију су у развоју, а на њима раде хомеопатска секција Српског лекарског друштва у Београду, Удружење за класичну хомеопатију „Ханеман“ у Новом Саду и неколико других мањих хомеопатских удружења.

Хомеопатија се користи за лечење разних обољења како акутних тако и хроничних. Литература наводи успешност у лечењу вирусних, гастро-интестиналних и обољења коже, проблема у понашању, као и у третману канцера као једини или помоћни третман. Предности хомеопатских лекова су безбедност за употребу у току трудноће и лактације, код новорођенчади и одојчади, недостатак нежељених ефеката и метаболизма у јетри. Осим у медицини, хомеопатски лекови се користе и у стоматологији, у ветеринарској медицини и у заштити биљака у агрохомеопатији. Упркос томе што се неки

облици хомеопатских лекова налазе на нашем тржишту, знања стручног медицинског кадра су оскудна, па је сврха овог материјала да обезбеди основне информације из хомеопатије и како се хомеопатија односи према болу. Наведене чињенице у овом поглављу нису довољне да оспособе читаоца да практикује хомеопатију или да самостално препоручује хомеопатске лекове.

Принцип хомеопатског лечења

Хомеопатија припада холистичком начину лечења који посматра организам као целину. Лечење специфичних физичких симптома доводи до хармонизације и на менталном, емотивном и физичком плану. На исти начин, уколико се пацијент јавља због тегоба на емотивном или менталном нивоу, лечење тих емотивних или менталних симптома може довести до побољшања и на физичком нивоу. Циљ хомеопатског лечења је успостављање равнотеже у целом организму.

Симптоми које пацијенту смањују радну и функционалну способност на било ком од ова три нивоа (ментални, емотивни, физички) одражавају неравнотежу која је наступила у организму. Хомеопатија сматра да те настале и видљиве симптоме не треба лечити њиховим грубим уклањањем без отклањања узрока због ког су настали, јер се тиме брише видљива реакција организма, а сама болест супримира дубље. Настали симптоми су кључне информације, чијим је пажљивим запажањем могуће проценити стање организма и одредити начин његовог лечења. Овакав приступ хомеопатију суштински разликује од алопатије. На пр. главобоља у алопатији може бити индикација за примену једног истог аналгетика код више болесника који развију ову тегобу. За разлику од тога пацијент који жели да своју главобољу лечи хомеопатски потребно је да на консултацији опише све детаље који његову главобољу што боље карактерише а посебно оне који је чине другачијом од главобоље других пацијената (на пр. какав је тип бола који осећа - пулсирајући, туп, оштар, секући, пекући итд., да ли и нешто и шта погоршава бол, а шта га олакшава, у које време дана или ноћи се јавља, да ли је бол праћен неким удруженим симптомима као што је глад, жеђ, неподношљивост или потреба за светлошћу итд.).

Лекар хомеопата узима у обзир те индивидулане карактеристике болести (главобоље) тог конкретног пацијента, као и његове индивидуалне карактеристике кад је здрав (његова склоност ка одређеној врсти хране или понашања, како реагује на топлоту, хладноћу, ветар, промају, директно

излагање сунцу, начин и време знојења, положај тела у току сна итд.) и тада одређује индивидуализовану терапију тј. прописује лек који лечи одређеног пацијента, тј. неравнотежу која је настала у његовом организму, а која се показала преко настале главобоље. У хомеопатији принцип лечења је да се лечи пацијент, а не болест одвојена од пацијента која се као таква може јавити и код других пацијената. Зато је очигледно да један исти хомеопатски лек се не прописује као ефикасан за више пацијената који болују од исте болести, већ да је лек за сваког пацијента потребно одабрати по његовим потребама. Са друге стране, могуће је један исти хомеопатски лек прописати пацијентима болесним од различитих болести (главобоља, уринарне инфекције, хемороиди) из разлога што сваки пацијент понаособ показује симптоме које један исти лек може да лечи на свим органима.

Предност хомеопатског третмана је то што је специфичан и прилагођен индивидуалним потребама сваког пацијента, а недостатак што хомеопатски вид лечења захтева дуже и комплексније ангажовање и пацијента и лекара, него што је то случај у алопатском третману. Због тога је потребно више времена за консултацију, лекар користи комплекснији метод проналажења одговарајућег лека и неопходна је приснија сарадња пацијента са лекаром током целог трајања третмана – од иницијалне консултације до излечења.

Алопатско и хомеопатско лечење

Изрази хомеопатски и алопатски имају заједничку историју. Термин *алопатски* настао је у исто време када и хомеопатија (почетком 19. века), а увео га је сам Ханеман, оснивач хомеопатије, у циљу дефинисања разлика између ових два приступа. Сматрао је да ће сама реч "другачији, различит", указивати на третман леком „другачијим“ тј. који има супротно дејство од симптома болести од које је пацијент оболео. У алопатији је применљив принцип *Sontraria contrariis curentur*, за разлику од хомеопатије која лечење врши на основу принципа *Similia similibus curentur* тј. хомеопатским лековима се могу излечити они исти симптоми које тај лек изазива на здравом пацијенту.

Алопатија и алопатски лек су изрази који се данас употребљавају најчешће за конвенционалну медицину и конвенционални лек. Како је развојем медицине постало очигледно да принцип „супротности“ није једини који је заступљен у данашњој конвенционалној медицинској пракси, ови изрази се данас употребљавају без негативне конотације, коју су историјски имали,

када су се односили на тадашњу конвенционалну медицину. У прошлости, посебно у средњем веку, конвенционалну медицину су називали „херојском“, јер је упошљавала екстремно агресивне методе (пуштање крви, употребу пургатива, итд.).

Разлог настанка и опстанка хомеопатије до данас

Овакав вид „херојске медицине“ је затекао као активну и сам оснивач хомеопатије, немачки лекар Самјуел Ханеман (*Samuel Hahnemann*). Био је посебно незадовољан начином на који је медицина у његово време остављала пацијента болеснијим него што је био пре интервенција лекара, а које су најчешће укључивале употребу пургатива и пуштања крви. Такав приступ већ исцрпелом пацијенту је често као исход давао смрт пацијента. Незадовољан употребом оваквих метода, Ханеман је напустио медицину и није је практиковао све док није почео да сам развија нови систем лечења, коме је дао назив хомеопатија. Од тада до данас хомеопатија успешно лечи пацијенте. Основни и кључни фактор због чега је хомеопатија једнако ефикасна и данас као и пре 200 година, упркос осавремењавању и/или изменама дијагностичких термина, је то што се симптоми које пацијент описују бележе у писаном облику онако како их је пацијент изговорио тј. описао. Употреба говорног речника и термина којима су пацијенти описивали своје симптоме на било ком језику света обезбедили су да хомеопатија успешно прође пробу времена.

Утицај Ханаманове биографије на развој хомеопатије

Упознавање са Ханемановом биографијом омогућује разумевање принципа хомеопатије, које је он током времена поставио и унапређивао онако како их је експериментално запажао.

Рођен је 1755. год. у малом саксонском градићу *Meissen*-у. Средина из које је Ханеман потекао била је вредна, религиозна и конзервативна и његов отац је желео да му син постане свештеник. Имао је добро развијен интелект и запажен је од детињства као вредан и талентован ученик. Показивао је склоност за учење страних језика. Завршивши гимназију, због супротстављања очевој жељи, а врло оскудног материјалног стања, уписао се на медицинске студије у Лајпцигу 1775. год.

Издржавао се превођењем књига са енглеског језика и дајући часове страних језика. После две године студија, незадовољан наставом која се бавила теоријом без праксе на пацијентима, прешао је у Беч код познатог професора *von Quarin*-а, на кога је оставио велики утисак због своје способности уочавања симптома и анализе клиничке слике. Услед недостатка средства за живот морао је да прекине студије у Бечу, иако му је до завршетка остало само три месеца. *Von Quarin* му је помогао да добије неки вид службе. Примио га је гувернер аустријске провинције Трансилваније, са седиштем у данашњем граду Сибиу у Румунији, као свог породичног лекара, библиотекара и татора његове деце. Ханеман је после неколико година, опоравивши се матерјално, напустио Херманштадт 1779. год. и вратио на студије медицине. Није се вратио у Лајпциг, већ на универзитет у Ерлангену где су трошкови студирања били нижи и ту је одбранио дипломски рад под називом »*Conspectus adfectuum spasmodicorum*« (»Преглед конвулзивних обољења“) чиме је стекао титулу доктора медицине.

Радио је као лекар од 1780. год. у неколико места, али се најдуже задржао као лекар радника у рудницама бакра у Мансфелду, у Саксонији. Основао је породицу 1872. год. Разочаран тадашњим начином лечења, а нарочито после неуспеха свог лечења дифтерије код сопствене ћерке, 1784. год. прелази у Дрезден, одустаје од бављења медицинском праксом и искључиво се бави превођењем стручне литературе са страних језика. Постаје успешан и познат преводилац, научник, хемичар и фармацеут. Преводи са француског језика тада најсавременији уџбеник хемијске технологије (1784. год.), у који бележи своје бројне коментаре. Написао је књигу о галенској технологији, која је постала обавезан фармацеутски приручник у Саксонији. Поред бројних чланака из фармацеутске технологије и хемије, објавио је и прецизну хемијску методу откривања трагова арсена приликом тровања.

Трајно ангажован као преводилац Дрезденског економског друштва, у току следећих 20 година покушавајући да нађе стабилнији медицински посао, мењао је пребивалишта, али се и даље претежно издржавао од превођења. У периоду од 1792-1806. познатом као »године лутања« променио је 14 градова, превео 24 велика уџбеника из медицине, хемије и фармације, радио као инспектор апотека, санитарни инспектор и лекар. Током ових година стекао је знања читањем, превођењем и упоређивањем и обликовао их у идеју о потреби реформе медицинских ставова. 1790. године утврдио је сличност која постоји између ефеката употребе коре кинина и симптома маларије. Током превођења једног познатог дела, није се сложио са закључцима аутора да је кинин био ефикасан у лечењу маларије само зато што је имао

горак укус и адстрингентно дејство, јер је Ханеман добро био упознат да постоје и друге супстанце ових особина, али не показују позитиван ефекат у лечењу маларије. Тражећи објашњење експериментисао је на себи узимајући два пута дневно малу количину кинина, након чега је добио симптоме налик онима који се јављају у току маларије. У литартури је наишао на идеју да супстанца која изазива одређене симптоме може и да их излечи, јер је још Хипократ писао о томе. Након експеримента на себи поставио је медицински став на основу ког хомеопатија лечи тј. »*Similia similibus curentur*«. Започео је тестирања других супстанци на себи, колегама и студентима најпре у материјалним дозама, а затим смањујући дозе све више, почео да их разблажује и тритуира. Ханеман је био врстан научник свог доба обучен за систематичан емпиријски рад. Експерименте је изводио прецизно, користећи квантитативне методе, бележење ефеката и присуство контролних група.

Ханеман се вратио у Лајпциг 1812. год. са намером да пренесе своја запажања и искуства колегама. Као познат лекар, хемичар и научник, уписао је докторске студије на Лајпцишком универзитету и стекао титулу доктора наука, одбравивши докторску тезу на латинском језику у којој је анализирао ефекте тровања кукуреком током историје.

Литература на којој је основан концепт хомеопатског лечења

Основе и методологију нове методе лечења коју представља, Ханеман је систематизовао и изложио у књизи коју је назвао „Органон“. Ова књига је и данас у употреби, имала је више издања са додацима и корекцијама у сваком издању, а прво издање је изашло 1810. год. Друга неопходна књига за хомеопатски третман и тада и данас је *Materia Medica*, коју је Ханеман објавио 1811.г. То је књига која је садржавала информације о лековитим супстанцама које је испитивао и назвао ју је „*Materia Medica Pura*“. Уследила су следећа издања „Органона“ - друго издање са изменама у односу на претходно, објављено је 1819.г., треће 1824.г. и четврто 1828. г. које је доста измењено под утицајем још једне важне књиге за рад хомеопата коју је Ханеман написао и назвао „Хроничне болести“, а која је објављена 1828-1830. г. Пето издање објављено 1833. г. Рукопис шестог издања Ханеман је завршио 1842. г., али је остао необјављен у моменту његове смрти 1843.г.

Ханеманово дело „Органон“ као основна литература лекара класичних хомеопата, даје важна упутства за вођење исправног хомеопатског третмана.

Ханеман је излагао своја запажања у „Органону“ онако како је спроводио лечење на пацијентима као и све закључке шта утиче на позитиван исход. Ту динамику Ханемановог размишљања је могуће пратити кроз различита издања. Ханеман је увек аргументовано оправдавао своје закључке, али их је и храбро кориговао када би увидео да је потребно другачије примењивати хомеопатске лекове ради потпунијег или бржег излечење пацијента. Сви Ханеманови постулати су засновани на емпиријским запажањима и потичу искључиво из бројних експеримената.

Историјска позиција коју је хомеопатско лечење заузело

Највећи успех у лечењу хомеопатија је показала током епидемија колере у САД-у у периоду 1831-1832. год и у Енглеској 1834.г. Смртност болесника у хомеопатским болницама је била далеко мања него у осталим. У току епидемије коришћени су лекови *Veratrum album* (бела чемерика) и *Camphora* (камфор). Ханеман је имао много противника, али и следбеника. Доживео је ружне догађаје у свом професионалном и приватном животу, управо због заступања и спровођења новог метода лечења, а који је имао успеха код пацијената. Одбацивали су га неке његове колеге лекари, који су на све начине покушавали да негирају успех хомеопатског лечења, а нарочито фармацеути, који нису желели да прихвате нове методе припреме хомеопатског лека по његовим инструкцијама. Имао је доста следбеника који су у почетку ватрено прихватили његов рад. Међутим, многи од њих су губили корак са његовом одлучношћу да за пацијента тражи најбоље решење. Јер је он необичајено за свет науке, био спреман да храбро и јавно у новим издањима својих књига као и излагањима, објасни научно због чега је спреман да модификује своје закључке. Своје аргументе којима је модификао и усавршавао методу током времена је базирао на емпиријски доказима и сазнањима о ономе што је повољније за излечење пацијената. Умро је разочаран људском злбом, љубомобором и неразумевањем колега, као и поделама међу следбеницама. Као доказ значаја његовог рада постоји његов музеј и споменик у Лајпцигу, а споменици још у Паризу и Њу Јорку.

Данас је хомеопатија развијена и у употреби на свим континентима света као успешан метод лечења, који спада у једну од терапија коју користи **комплементарна и алтернативна медицина** (*Complementary and Alternative medicine*) или још савременији израз који је данас више у употреби **интегративне медицине** (*Integrative Medicine*). Водећи центри за развој хомеопатије су у Индији, земљама Западне Европе, Великој Британији и САД-у.

Хомеопатија у САД-у

Хомеопатија је у САД-у од свог доласка па до данас доживела нагли развој, потом нестанак, па опет оживљавање (70-тих година прошлог века). Еволуција хомеопатије у САД-у је фасцинанантна, јер се током историјског следа догађаја уочавају предности и слабости хомеопатије као медицинске доктрине. Први хомеопатски доктор у САД-у је био Ханс Грам, пореклом Данац, које се око 1825 год. доселио у Њу Јорк и убедио неколико лекара да пређу на нови систем лечења. Међутим, најзначајнији хомеопата у том периоду је био Константин Херинг, рођен 1800. г. пореклом Немац. Као студент, добио је задатак од свог ментора да напише дискредитујући чланак о хомеопатији. Проучавајући материјал за тај чланак, он се определио за хомеопатију и посветио јој се. 1826.г. придружио се експедицији у Ј. Америку где је практиковао и спроводио доказивања хомеопатских лекова. 1833.г. се вратио у Немачку. Када је желео да поново крене за Ј. Америку, позвали су га у Филаделфију. Од тада па до краја свог живота остао је да живи и ради у САД-у практикујући, пишући, организујући и чак спроводећи доказивања на себи. Био је први председник Америчког института за хомеопатију који је основан 1844. Његовим најзначајнијим доприносом сматра се чланак који је написао 1865.г на тему развоја хроничних болести. На бази ових закључака настали су Херингови закони, који се данас сматрају основним постулатима класичне хомеопатије.

У САД-у је 1900.г. било 22 хомеопатска колеца (напознатији у Филаделфији), а пред почетак II светског рата постојале су искључиво хомеопатске институције - 56 болница, 13 менталних азила, 9 дечијих болница и 21 санаторијума. Такав ниво прихватања хомеопатије није био виђен до тада нигде у свету. Разлог успеха је био јасан - практиковање алопатске медицине у то време у САД-у се није много разликовало од оног у западној Европи, а које је често било неефикасно и чак опасно за пацијента. Лечило се пуштањем крви (још развијеније него у Европи – пуштало се чак до четири петине укупне крви) и високим дозама каломела (услед тровања живом смрт пацијената је била честа). У таквој ситуацији пацијенти су се окретали другим методама нарочито хербализму, али су се њиме бавили углавном необразовани људи. Хомеопатија је имала значајну предност - долазила је из Европе и лекари су били образовани на немачкој и латинској литератури. Успеху хомеопатије, који је достигао врхунац по завршетку грађанског рата (1865-85), допринео је и велики број немачких имиграната. Међутим, иако су добри резултати довели до њеног прихватања, дошло је до пада развоја

хомеопатије након 1885.г. Схватајући опасности метода које користи већина лекара је почела да мења средства. Дошло је до стапања класичне медицине и хомеопатије и појавили су се псеудо-хомеопати. Они су узимали у обзир само тренутно присутну патологију и користили хомеопатске лекове занемарујући принцип тоталитета симптома (узимање у обзир свих симптома организма тј. посматрање организма као целине). Дошло је до расцепа на практичаре Ханемановог метода класичне хомеопатије и оне који су произвољно употребљавали хомеопатске лекове, најчешће на алопатски начин. Класична хомеопатија, као најтежи облик праксе, све ређе је била део образовних програма.

У исто време долази до наглог развоја синтетске фармације, која је доносила већи профит и скраћивала време које лекар посвећује пацијенту. Хомеопатија постаје непрофитабилна, због потребе већих улагања у образовање, развијање уметности закључивања и временској посвећености пацијенту. При томе су хомеопатски лекови тада, као и данас, били јефтине. Хомеопатски колеџи почињу да нестају један за другим и до 1918. г их је остало свега 7. Филаделфијски медицински колеџ престао је са наставом из хомеопатије 1930.г. и она се у то време сматрала готово изумрлом.

Хомеопатија је оживела у САД-у: у раним ‘70-тим годинама било је само 50-100 лекара који су специјализирали хомеопатију, док је до средине ‘80-тих тај број порастао до 1000. Државни часопис *The FDA Consumer* објавио је 1000% раста продаје хомеопатских лекова у периоду касне седамдесете - ране осамдесете године 20. века. Конгрес је у оквиру Националног института за здравље (*NIH*) установио Канцеларију за алтернативну медицину 1991.г. са циљем да се подрже истраживања у хомеопатији. Данас у САД-у постоји 31 образовне институције и доминирају оне које имају програм наставе из класичне хомеопатије. Још увек не постоји јединствена диплома или сертификат за практиковање на територији свих 50 држава у САД-у, јер не постоји ни јединствени програм едукације. Седам регистрованих одбора лиценцира хомеопате у САД-у.

Хомеопатија је данас веома популарна и у Индији у коју је стигла још у Ханеманово време - традиција тврди да су хомеопатске лекове у источни део земље донели немачки мисионари и лекари још 1810. г. Два немачка геолога у Бенгалу, који су у време колере 1820. г. давали хомеопатске лекове, називани су “колера” лекари. Хомеопатију је подржавао и М. Ганди. Значајно је јефтинија од конвенционалних лекова, због чега СЗО у свом часопису *World Health Forum* наводи да је погодна за руралне пределе где није могуће

обезбедити инфраструктуру, опрему и лекове. У Индији тренутно постоји преко 200 000 хомеопатских практичара (статус им је једнак медицинском лекару), 300 болница, 10 000 јавних амбуланти и 600 произвођача, због чега се Индија данас сматра лидером у хомеопатији. Индија је законом признала хомеопатију и државна влада подржава сва 4 сектора – едукацију, истраживања, развој лекова и пружање здравствених услуга. Од 180 хомеопатских медицинских факултета, 32 су државна, сви припадају универзитетима, а образовање из хомеопатије траје 5 година.

Важне особине хомеопатских лекова за терапију

Хомеопатски лекови су припремљени на посебан начин разблаживањем супстанци биљног, минералног или животињског порекла. По свом саставу не садрже материјалне дозе почетне супстанце која је разблаживана. Могу бити једнокомпонентни или вишекомпонентни. Једнокомпонентни лекови се користе у класичној хомеопатији, јединој методи која се од свог оснивања до данас медицински и научно практикује. Остали видови хомеопатије немају научну основу. Вишекомпонентни хомеопатски лекови се не примењују у класичној хомеопатији, јер је начин њиховог коришћења алопатски тј. намењени су широкој популацији и нису део индивидуализованог третмана. Ови лекови садрже више хомеопатских компоненти, а пацијент који користи такав лек не зна која компонента остварује ефекат у његовом случају.

Иако постоји око 3000 хомеопатских лекова у избору најближег лека који одговара пацијентовим тегобама, могуће је да ни један у потпуности не одговара пацијентовим симптомима. Што је лек ближи пацијентовим симптомима, то је већа могућност да лек буде ефикасан за пацијента. Сличност лека са пацијентовим симптомима је позната на основу података добијених током доказивања лека – *proving*. То је процес давања лека здравим добровољцима, након чега се прате и бележе ефекти које је лек произвео, а затим се они обједињују и набрајају под монографијом лека. Скуп свих монографија лекова у употреби се зове *Materia Medica*. Добрим познавањем садржаја *Materia Medica*-е могуће је препознати онај лек који је код здравих добровољаца изазвао симптоме које оболели пацијент описује. За одабир одговарајућег лека служи и друга систематизирана литература у којој су побројани сви симптоми доказивача - реперторијуми. Класична хомеопатија узима у обзир тоталитет тј. не само симптоме болести, већ и остале особности сваког пацијента који нису директна последица патолошког стања

(жеља за сланом храном, зимогрожљивост, ноћна саливација итд.). Сви ови подаци се налазе побројани у реперторијумима различитих аутора.

На пр. хомеопатски реперторијум индексира одређени симптом и све лекове који га могу лечити (рубрика). Лекови се наводе у рубрици официналним скраћеницама, а степен интензитета којим тај лек утиче на одређени симптом означен је различитим стиловима фонта којим је написан у датој рубрици. На пр.:

TEARS, acrid: all-s, **Ars.**, bell., bry., *calc.*, *caust.*, cedr., clem., **Euphr.**, итд.

Након узимања у обзир најважнијих и најкарактеристичнијих симптома и особености пацијента (тоталитет) долази се до лека који је заједнички и он се појављује набројан у свим рубрикама које су узете у разматрање. Класична хомеопатија користи само један лек за излечење симптома пацијента и не комбинује их ни у каквом односу, а лек мора бити онај који највише одговара пацијенту.

Постоје ситуације када класични хомеопата може и без реперторијума да пропише на основу познавања особина лекова наведених у *Materia Medica*-и, уколико одговарају опису симптома које пацијент пријављује. На пр. лек *Arnica* се користи за брже зарастање повређеног ткива услед удараца или за повреду мишића, *Symphytum* за зарастање костију, *Hypericum* за болну повреду нерава у мишићима (на пр. ударени или згњечени прсти руке) итд.

Данас су све више у употреби софтвери за коришћење електронских реперторијума, који олакшавају реперторисање тј. претрагу којом се одабира лек који највише одговара пацијенту и симптомима које он описује. Класичан хомеопата је дужан да употреби велико знање, стрпљење и да обезбеди довољно времена током консултације да би одредио један правилан лек за пацијента, јер сваки други ће бити неефикасан. У класичној хомеопатији прописује се само један лек за пацијента у једном тренутку, а он се може мењати током времена у зависности од динамике пацијентових тегоба.

Клинички хомеопата може бити лекар који се не бави класичном хомеопатијом, већ користи знања из хомеопатије упоредо са осталим медицинским приступима којима влада. Најчешће нема времена и услова за одређивање индивидуализоване терапије реперторисањем и прописује хомеопатски лек, једнокомпонентни или вишекомпонентни, само на основу својих искустава и знања, а за који сматра да је најбоље решење за пацијента у том тренутку.

Хомеопатски лекови су јефтини и безбедни. Пошто не садрже материјално мерљиве дозе супстанци од којих су направљени, не метаболишу се у јетри и не показују нежељена дејства које имају алопатски лекови. Фармацеут образован из основа хомеопатије може на основу свог знања препоручити лек пацијенту који показује једноставне или благе тегобе: повреде (ударци, нагњечења, истегнућа, убоди, посекотине), опекотине, уједи инсекта и др. За третман хроничних болести или озбиљних стања потребно је прописивање лека искључиво од стране хомеопатског лекара након одговарајуће консултације. Животно угрожавајућа стања се не збрињавају хомеопатски.

У нашој земљи питања везана за хомеопатију су још увек у развоју. Постоје хомеопатска секција Српског лекарског друштва у Београду и Удружење за класичну хомеопатију „Ханеман“ у Новом Саду, као и неколико других мањих удружења која организују курсеве из класичне хомеопатије. Лиценцирање за бављење хомеопатијом је у домену Министарства здравља. У студији која је спроведена 2010/2011 са циљем да испита заступљеност употребе и мишљења о одређеним методама комплементарне и алтернативне медицине у Србији међу лекарима, фармацеутима, стоматолозима и студентима медицине, фармације и стоматологије, хомеопатија је била на 11 месту од 32 метода. Тренутно су регистровани само увозни вишеккомпонентни хомеопатски лекови који се налазе доступни у свим апотекама, а изражен је недостатак једнокомпонентних лекова, који су пацијентима доступни само магистрално припремљени у неколико апотека у Србији.

Научне студије о ефикасности хомеопатије

Иако је из области хомеопатије објављено око 200 студија, о ефикасности хомеопатије се и даље дискутује. Због хетерогености података тешко је спровести мета анализу – објављене су само 2. Уочено је да извођење хомеопатских студија критикују:

- хомеопати, ако су добијени резултати негативни
- алопати, ако су добијени резултати позитивни

Примена стандардизованих приступа отежава добијање објективних резултата – на пр. уколико индивидуализовани избор лека за сваког пацијнта понаособ, али су стандардизовани доза и фреквенција узимања лека, резултати неће бити тачни, јер то није начин на који класична хомеопатија у

стварности практикује и постиже резултате. Због тога се сматра да иако многе студије показују позитивне резултате, њихов највећи недостатак је не-одговарајући квалитет.

4.1.2. ХОМЕОПАТСКИ ЛЕКОВИ

Припрема хомеопатског лека

Од 1938. год. *FDA* регулише хомеопатске лекове у САД-у и званично признаје око 1300 лекова чије се монографије се налазе у Хомеопатској Америчкој Фармакопеји. Свака монографија садржи назив лека, скраћеницу, хемијску формулу, атомску или молекулску масу, опис, начин припреме и класификацију. Постоје хомеопатске фармакопеје и других земаља (немачка, енглеска, индијска итд.)

Порекло хомеопатског лека може бити: биљно, животињско, минерално а остале групе лекова се називају нозоди, саркоди и импондерабила

За **лекове биљног порекла** користи се цела биљка, њени делови или гљиве. Неки примери лекова који се праве од:

ЦЕЛЕ БИЉКЕ:	Aconitum Arnica Belladonna Chamomilla Dulcamara Drosera	КОРЕНА:	Bryonia Phytolacca Ipeca
СТАБЉИКЕ:	Jaborandi Sabina	РИЗОМА:	Gelsemium Podophyllum

ЛИСТОВА:	Thuja Rhus toxicodendron	ПЛОДОВА:	Agnus castus
ЦВЕТОВА:	Cina Sambucus Cactus	СЕМЕНА:	Nux vomica, Coffea
		КОРЕ:	Cinchona, Hamameli

За лекове животињског порекла користе се домаће или дивље животиње, некад целе, а некада њихови делови или секреције. На пр:

Apis - отров из пчелиње жаоке
Lachesis - кобрин отров
Lac caninum - пасје млеко

Лекови минералног порекла могу бити метали, неметали, органска једињења, неорганске киселине. На пр.

Aurum metallicum	Calcarea phosphorica
Cuprum	Petroleum
Sulphur	Camphora
Iodum	Nitricum acidum
Argentum nitricum	Acidum phosphoricum

Нозоди су лекови направљени од оболелог ткива (биљног, животињског или хуманог) и њихове секреције.

Psorinum - од ткива оболелог од шуге
Medorrhinum – од ткива оболелог од гонореје
Tuberculinum – од ткива оболелог од туберкулозе
Carcinozinum – од ткива оболелог од канцера
Antracinum - од ткива оболелог од антракса
Secale - од ткива оболелог отровном гљивом Secale cornutum

Саркоди су лекови направљени од жлезданих секреције здравих животиња (Thyroidinum, Insulin и др.)

Импондерабилиа су лекови направљени од природних или синтетских облика енергије. На пр. Magnetis, X-Ray итд.

Синтетске супстанце се такође могу користити за прављење хомеопатског лека (Histaminum hydrochloridum и др.)

За хомеопатски лек обавезне радње у његовој припреми су:

- серијско разблаживање
- снажно мућкање (сукусија) или тритурација

Разблаживање и потенцирање супстанције од којих се припремају хомеопатски лекови зависи од тога да ли су супстанце растворљиве или нерастворљиве.

Растворљиве

- су најчешће биљне тинктуре
- користе се растварачи вода и алкохол
- потенцирање (динамизирање) је мућкањем ручно или машински

Нерастворљиве

- потенцирање је тритурацијом са лактозом у тарионику, а затим се добијено разблажење преводи у течни облик

Серијско разблаживање у течном облику се врши алкохолом или мешавионом алкохола и воде у децималној или центизималној скали, а ређе у LM скали.:

С ИЛИ СН скала се назива **центизимална** (1/100делова)

Д ИЛИ Х скала се назива **децимална** (1/10 делова)

На пр. ако је реч о леку биљног порекла, свежа биљка се мацерује 2-4 недеље за добијање матичне тинктуре, која се користи за даље разблаживање. Ова матична тинктура се означава Θ . Садржај алкохола у Θ варира од 35-90% и зависи од садржаја влаге у биљци која је коришћена (добија се као литературни податак). Животињски материјал се слично обрађује мацерацијом са 65% алкохолом и за не мање од 3 недеље. Нерастворне супстанце се тритурирају у тарионику са лактозом до потенције 6С, а затим се преводу у течни облик. Након што је крајња потенција припремљена у течном облику, наноси се на чврсти облик за пацијента – таблета, глобуле или пелете. Глобуле су крупније и састоје се од 85% сахарозе и 15% лактозе, а пелете су ситне и састоје се од 100% лактозе. Хомеопатски лек може бити и у облику крема, масти и сирупа.

Разблаживање се врши на следећи начин:

1ml Θ +99ml алкохола 1С

1ml 1С+99ml алкохола 2С

1ml 2C+99ml алкохола 3C... итд.

Исти принцип се примењује за децималну скалу: 1X, 2X, 3X, 6X, 12X... или 1D, 2D,...

D потенције су обично: 3D, 4D, 5D, 6D, 9D, 12D, 30D.

C потенције су обично: 5C, 6C, 7C, 9C, 15C, 30C, 200C, M, CM, MM.

Потенцирање је процес којим се појачава дејство разблаженог лека, а врши се:

мућкањем или **тритурацијом**.

Тритурација се изводи у тарионику узимањем 1 дела лека и 9 дела лактозе и изводи се 60 минута подељено у 3 дела по 20 минута.

Мућкање се изводи тако што се раствор у епрувети држи у руци и удара о еластичну тврду површину или се то данас ради машински. Метод у коме се за свако разблажење сукусија врши у другој бочици или епрувети је метод по Ханеману, док метода припремања лека по Корсакофу подразумева да се сви кораци изводе у једној бочици или епрувети, а претходни садржај протреса.

Стари Ханеманов метод је подразумевао прописе који су се односили на групе супстанци у зависности од њиховог порекла – групе I, II, III, IV, VA, VB, VIA, VIB, VII, VIII I IX. Нови метод нема такву класификацију, стандардизован је фармакопејским методама и прописима и све тинктуре се праве само методом перколације и мацерације.

Хомеопатске потенције

Основна особеност хомеопатског лека је да се припрема разблаживањем матичне тинктуре што се врши смешом алкохола и воде, најчешће у два односа тзв. две скале - 1:10 и 1:100. Разблаживање је серијско, у децималној (D) скали у односу 1:10 (у употреби је и ознака X за децималну скалу), а у центизималној (C) у односу 1:100. Тачније, 1 кап основне тинктуре помеша се са 9 капи смеше воде или алкохола за D скалу, а са 99 капи смеше воде или алкохола за C скалу. Осим сукцесивног разблаживања, уникатност припреме хомеопатског лека представља и снажно мућкање тако добијеног разблажења (сукусија), а које се назива динамизација. Уобичајено је 100

удараца о тврду, еластичну површину. Тако добијени лек има јачину или потенцију (енгл. *potency*) означену као D 1 или C 1. Понављајући овај поступак – мешањем једне капи добијене потенције D 1 или C 1 са 9 или 99 капи смеше воде и алкохола и поновним снажним мућкањем добијају се потенције D2 или C2. За добијање виших потенција потребно је поновити поступак, па се тако на пр. добијају следеће потенције у C скали: C5, C6, C7, C9, C12, C30, C200. Стога је хомеопатски лек и разблажен и динамизиран и тек тада поседује потенцију, која се изражава арапским бројем, док се скала разблажења обележава римским бројем. Што је арапски број било које употребљене хомеопатске скале већи, то је виша потенција лека. Уобичајен је став да снага хомеопатског лека расте са разблажењем - C лекови су снажнији од D на пр. C3 је јаче од D6. У једној скали већи број означава јачи лек на пр. C 200 је снажнији од C30.

Лекови се припремају и у LM скали тј. у односу 1 : 50 000, при чему број мућкања остаје 100. Јачине лекова у овој скали се означавају као и у претходним скалама LM1, LM2, LM3, итд. Лекови ове скале се сматрају врло снажним хомеопатским лековима и нису чести у уобичајеној употреби.

Потенције се могу сврстати на неколико начина, а уобичајена класификација је:

- ниже (до C12),
- средње (C12 - C30) и
- више (преко C30).

D потенције су слабије од C потенција и обично се употребљавају потенције само до D12, али се могу сматрати такође нижим (до D12) и вишим (D12-D30).

Деловање хомеопатског лека

Постоји разлика у начину на који хомеопатски лек делује у односу на конвенционални. Због тога што је ово питање недовољно разјашњено до данас, оно привлачи пажњу стручњака не само медицинских, већ и техничких наука, а једна од претпоставки јесте да се деловање хомеопатског лека може објаснити информационом фармакологијом. За разлику од алопатског лека, који најчешће има антагонистички ефекат на насталу патологију (антиперитици, антихипертинзиви, итд.), хомеопатски лек делује стимулативно на организам. У Ханемановим материјалима постоји израз „витална сила“, а који се односи на снагу организма да елиминише болест. Како савремена

литература означава имуни систем као психо-неуро-ендокрино-имуни систем, то се данас Ханеманов израз „витална сила“, може схватити као последица историјских ограничења. Болест изазива снажно узнемирење „виталне силе“, од којег она најчешће не успева спонтано да се опорави, па болест напредује. Хомеопатски лек делује на „виталну силу“, тако што у организам уноси информацију сличну информацији коју је болест изазвала и „замењује је“. Стога „витална сила“ реагује на нови стимулус - хомеопатски лек, а који захваљујући разблаживању и динамизацији производи благу реакцију на „виталну силу“ подстичући је да одговори куративно. При томе се користе енергетски ресурси организма само у оној мери колико је „виталној сили“ потребно да поново успостави равнотежу тј. здравље. Хомеопатски лек зато стимулише организам, да мобилише сопствену снагу што доведе до излечења. Како је овај процес деловања на „виталну силу“ деликатан, могуће је нажалост, побудити преко граница које је покрећу у куративно дејство, а тада наступа хомеопатско погоршање. Уколико се јави хомеопатско погоршање, чешће је у току третмана акутних случајева, ређе код хроничних. Може да се јави се у случају правилно одабраног хомеопатског лека, при чему други фактори доведу до погоршања (на пр. неодговарајућа потенца и др.). Позитиван ефекат хомеопатског лека може, али не мора, да буде праћен појавом хомеопатског погоршања, па стога његова појава није обавезна потврда деловања лека. Уколико се јави, хомеопатско погоршање је пролазног карактера, не представља директан развој патологије и „витална сила“ ће се опоравити после неког времена. Међутим, његова појава знатно успорава процес излечења, јер организам губи драгоцену енергију, у процесу који није усмерен ка излечењу. Стога је потребно нагласити да је реч о хомеопатском погоршању, а не о било ком другом спонтаном погоршању болести.

Дозирање хомеопатског лека

Посологија (дозирање) лека у хомеопатији је различита од оне које користи конвенционална медицина. Основни принцип хомеопатије је индивидуализована терапија тј. лечење које се базира на слици симптома сваког пацијента понаособ, што се огледа и у посологији лека. Како хомеопатски лек стимулише снагу организма да покрене оздрављење, то и дозирање лека зависи од самог пацијента (стање организма, колико дуго болест постоји и у којој мери је организам исцрпљен болешћу, на ком нивоу здравља се

пацијент налазио пре почетка болести и у тренутку започињања третмана), али и од карактеристика болести (дужине трајања, интезитета, стадијума).

Број таблета, глобула или пелета нема исти значај у хомеопатији као у алопатији, јер се њима не уноси у организам материјална доза лека, већ информација коју лек поседује. Уобичајено је дозирање 1 таблета, 3-6 глобула, 5-15 пелета, 3-5 капи. Фреквенција дозирања се одређује на основу времена које је потребно да нестане ефекат лека и да се симптоми поново јаве. Пацијент у току акутног стања може узимати лек и сваких пола часа, а обично не дуже од 3 дана. За лечење хроничних болести дозирање може бити сасвим другачије - ређе дозирање може значити једна доза сваких пар месеци. Класични хомеопата ће прописати лек и чекати пажљиво да види ефекат лека и тек када је он исцрпљен одлучиће се за поновљено дозирање.

Хомеопатски лекови се могу узимати током терапије алопатским лековима, јер не постоје интеракције на материјалном нивоу. Ипак, сваки пацијент добија индивидуализовану посологију у зависности од тежине обољења и актуелне алопатске терапије која указује на стање организма. Иако безбедни, хомеопатски лекови се морају обазриво прописивати пацијентима са мултиплом алопатском терапијом јер она указује на присуство више хроничних болести, а самим тим слабији потенцијал организма да покрене реакције оздрављења након стимулације хомеопатским леком.

Деловање хомеопатских лекова се антидотира камфором, ментолом и кофеином због чега их треба избегавати током третмана хомеопатским лековима.

У неким случајевима може се јавити хомеопатско погоршање – то је погоршање постојећих симптома, које је краткотрајно и обично је доказ добро одабраног лека за пацијента. Ово погоршање пролази само од себе, у релативно кратком периоду времена, без даљег напредовања болести. Напротив, често бива праћено значајнијим побољшањем стања пацијента. Међутим, уколико се хомеопатски лек предуго употребљава и након побољшања које је наступило, уколико се необазриво и често дозира или се користи без саветовања са лекаром или се употребљава на сличан начин као алопатски лек, онда се може јавити реакција доказивања (*proving*) тј. појава да лек изазове код пацијента оне симптоме које може да лечи. Тада треба одмах прекинути употребу лека и ови симптоми ће нестати. Због тога је основно правило у дозирању хомеопатског лека да се он употребљава док постоје симптоми, а

са побољшањем треба смањити фреквенцију дозирања и обуставити терапију.

Опште препоруке пацијентима који користе хомеопатске лекове

- ✓ Користити само бочице и кутијице хомеопатских лекова које имају етикету на којој је јасно написано име лека и његова потенција (тј. разблажење, јачина).
- ✓ Не отварати тубице и бочице са хомеопатским леком у просторији у којој постоји снажан мирис од: дезодоранса, дима од цигарете, паре хране која се припрема итд.
- ✓ Затварати тубице одмах након узимања гранула.
- ✓ Чувати бочице и тубице са хомеопатским лековима добро затворене у ормарима у којима не постоје јаки мириси (ароматични зачини, козметички препарати и сл.).
- ✓ Не стављајте лекове близу или на електричне апарате (телевизор, рачунар, микроталасна пећница итд.)
- ✓ Хомеопатски лекови се узимају на празан стомак или најмање 30 мин пре или после уноса хране или пића.
- ✓ Деци и новорођенчади грануле или капи давати искључиво растворене у флашираној води.
- ✓ Не додиривати грануле руком. Грануле које су дотакнуте или су испале на под или неку подлогу треба бацити.
- ✓ Избегавати узимање гранула рукама - узимати само из поклопца тубице или помоћу специјалног дозатора на паковању.
- ✓ Грануле се ставе на језик да се отопи. Капи се директно стављају на језик уколико се као доза препоручују 1-3 капи.
- ✓ Уколико је више од 3 капи прописано као доза, потребно је капи растворити у пола чаше воде (по могућности пречишћене, флаширане) и попити. Не настављати са узимањем лека након побољшања симптома. Не претеривати дозирање и дужину трајања третмана.
- ✓ За време хомеопатског третмана као и у данима, недељама и месецима паузе није индиковано користити:
 - кофеин (кафа, чак и без кофеина, газирани напаци типа «кола», црни или зелени чај)
 - какао, чоколада
 - камфор, ментол (уобичајени производи са ментолом, камфором или еукалиптусом - пасте за зубе, жвакаће гуме, бомбоне, стик за нос, масти, креме и др.)
 - чајеви неких ароматичних лековитих биљака - посебно менте и хајдучке траве
 - велике количине црног и белог лука, јаки зачини, цигарете, алкохолна пића.

4.1.3. ТЕРАПИЈА БОЛА У ХОМЕОПАТИЈИ

Терапија болних стања у хомеопатији је по општем принципу хомеопатског лечења сваког обољења. Одабир одговарајућег лека је на основу симптома пацијента. Хомеопатски се оваква стања могу збрињавати употребом оног хомеопатског лека чија слика одговара симптомима пацијента. Примери хомеопатског лечења неких од стања у којима се јавља бол:

КОЛИКЕ

➤ **Belladonna**

Болови почињу нагло и губе се нагло, интермитентно. Удружен бол уз акутни запаљенски процес. Погоршавање при покрету, савијању, потресању. Такође за болове у десном уху.

➤ **Colocynthis**

Колике које су олакшане притиском, топлотом, пресавијањем и скупљањем ногу. Склоност ка дијареји. Севајући ланцинантни болови који се периодично појављују.

➤ **Magnesium phosphoricum**

Побољшање од притиска, топлоте и пресавијања унапред. Затвор или спастичност током евакуације столице. Чупајући болови.

УБОЈИ, УДАРЦИ, КОНТУЗИЈЕ, ПАД СА ВЕЛИКЕ ВИСИНЕ

Код ових повреда је кожа обично цела, а формирају се крвни подливи, оток и бол под кожом.

➤ **Arnica (Arn)**

Почетно и врло корисно средство за већину повреда: убоја, контузија, крвављења, подлива. Као прва терапија код следећих повреда:

- после ударца, убоја, ударца ногом, шока, пада са висине, контузија;
- повреда или велики напор уз осећај разбијености, исцрпљеност, слабост;
- велики крвни подливи и дубоко постављени хематоми;
- физички претеран напора праћен осећајем сломљености;
- посебна осетљивост на додир;
- пацијент раздражљив, који не жели помоћ;
- склоност крвављењу;
- трауматски шок.

Терапија: користити грануле разблажења С30, 3 грануле 1-3 пута дневно у зависности од здравственог стања, степена повреде и година пацијента.

➤ **Bellis perennis (Bell-p)**

Употребљава се у сличним ситуацијама када и Арника. Може се употребљавати и након ње. Нарочито се препоручује код хируршких захвата где је било великих резова ткива нпр. абдоминалне операције. Може се уопотребљавати после Арнике код повреда као што су контузије, шок, ударац итд .

- болови као да је све сломљено;
- после шока, ударца, контузије, потреса са крвним хематомом;
- после повреда мишића или услед мишићног претераног напора;
- осетљивост на додир;
- после контузије карлице или дојки;
- тамни крвни подливи (венски) у зони повреде.

Терапија: користити грануле разблажења D12, 3x3 грануле током 2-3 дана, евентуално С30 у зависности од здравственог стања, степена повреде и година пацијента.

➤ **Hypericum (Hyper)**

Важно трауматско средство када је погођено нервно или možдано ткиво:

- контузија мозга, посла пада, шока, ударца (после Arn);
- после контузије (прикљештења) прстију руку и ногу;
- после пада са велике висине, са компресијом кичмене мождине;
- главобоља после несреће, падова;
- контузија репне кости;
- повреде живаца због компресије (стискања) нпр. јако стезање удова завојем.

Терапија: користити грануле разблажења С30 или С200 у зависности од здравственог стања, степена повреде и година пацијента 1x3 грануле у акутном стању или за продужено лечење последица компресије нерава грануле разблажења D12, 2x3 грануле, 6 до 10 дана.

➤ **Ruta (Ruta)**

Трауматско средство после ударца ногом у тибију или друге делове тела где су кости чврсто везане за кожу, под површином тела. Индикације:

- коштани болови после ударца ногом у кости и наддражај периоста;

- мишићни болови као код контузије или пригњечења, после јаког напора;
- горе од лежања на болној страни;
- боље од покрета.

Терапија: користити грануле разблажења D12, 3x3 грануле неколико дана или у хитном стању одмах после Arn C30, 3x3 грануле.

ЛАЦЕРАЦИЈЕ, СЕКОТИНЕ, ОДЕРОТИНЕ

Неправилне, растрзане ране различите величине које такође после повреде могу постати контаминирани. Кожа је прекинута, каузативни агенс и прљавштина улазе или могу бити накнадно унети у рану.

➤ **Arnica (Arn)**

Употребљава се не само код контузија, већ и код рана са отвореном кожом Arnica је прво и најчешће исправно индиковано средство. Као и код:

- свих свежих повреда меких ткива, не само контузованих, већ и за лацерације, крвављења тј. код сваке повреде која узрокује да ткиво крвави;
- стање повреде у којем је присутан и осећај сломљености, исцрпљености, слабост;
- пацијент осетљив на додир који има страх од додира;
- раздражљив, не жели да му се помогне;
- повреда са склоношћу крвављењу, болне крвавеће ране;
- трауматски шок.

Терапија: код малих рана користити грануле разблажења C30, 1x3. Код већих рана, јаким боловима или јаког крвављења користити грануле разблажења C30, 1x3, а после 15 min снажнију дозирање C200, 1x3.

➤ **Calendula (Calend)**

Употребљава се првенствено код свих одеротина и рана са великом површином као што су опекотине. Индиковано код:

- инфицираних рана које споро зарастају (после Arn);
- одеротина са великом површином;
- лацерације са губитком супстанце;
- за накнадно лечење отворених рана.

Терапија: користити грануле разблажења C30, 1x3. Calend се може чак применити споља и као Матична тинктура (1:10 до 1:20).

➤ **Hypericum (Hyper)**

Као прво средство врло болних повреда у ткивима богатим нервима, за прсте на рукама и ногама, усне, за све болове који иду уз нервне путеве. Индиковано код:

- код рана богатих нервним ткивом;
- дисрупције малих кожных нерава са јаким боловима;
- постојања јаке осетљивости околине ране на додир.

Терапија: користити грануле разблажења С30 1х3 у акутном стању или за дуже лечење последица повреде нерава D12, 2х3, 6 до 10 дана.

СЕКОТИНЕ, УБОДИНЕ

Код болних повреда где је кожа отворена, постоји инокулација нечистоће и/или је болна повреда изазвана инструментом.

➤ **Arnica (Arn)**

Код нових рана прво средство, посебно ако се у околини ране виде крвни подливи.

Терапија: користити грануле разблажења С30, 1х3.

➤ **Ledum (Led)**

Основно средство за убодне ране свих врста:

- убодне ране врхом ножа;
- убодне ране врхом игала;
- после убода инсеката;
- ране на стопалима након гажења на ексер;
- за разне лоше последице инјекција;
- ране са малом тенденцијом крвављења;
- осећај хладноће у околини ране;
- ако хладне облоге олакшавају.

Терапија: користити грануле разблажења С30-грануле, 1х3.

➤ **Staphisagria (Staph)**

Најважније средство за ране чистих и оштрих ивица и убодине, такође за боље зарастање оперативних рана. Индикације:

- главно средство за посекотине;
- бол уз виду убадања, у виду печења, као убод ножем;
- посекотине веома оштрим инструментима;
- посекотине са жестокиим боловима у рани;

Терапија: користити грануле према тежини повреде C30, 1x3 или C200 након 15 минута. После операције користити разблажење C200, први постоперативни дан.

➤ **Hypericum (Hyper)**

За посекотине у ткиву богатом нервима, за прсте руку и ногу, усне, или када су пресечени мали нерви. Следеће средство после Staphysagriae према индикацијама.

- за ране у ткиву богатом нервима;
- пресецање малих нерава са јаким боловима;
- значајна осетљивост на додир у околини ране;
- повреде болесника са раздражљивим и осетљивим живцима;
- осећај слабости и дрхтање свих удова.

Терапија: користити грануле према тежини повреде C30 1x3 у акутном стању или за дуже лечење последица повреда нерава. D12, 2x3, 6 до 10 дана.

➤ **Aconitum (Acon)**

Обавезан и користан лек код повреда страним телом у оку, уху, носу, када се јавља болна, шокантна рекација.

Терапија: користити грануле према тежини повреде C30, 1x5, евентуално након 10 min C200, 1x5.

ОПЕРАЦИЈА И ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЈЕ

Употреба хомеопатских лекова за оперативна стања подразумева не само терапију бола већ обухвата све три фазе:

1. Премедикација пред операцију: употребом одговарајућег хомеопатског лека смањује се страх од ишчекивања и последице трауме;
2. Одговарајући хомеопатски лек умањује ефекат анестезије, реза и трауматизације ткива;
3. Примена хомеопатског лека после операције убрзава опоравак.

Хомеопатско лечење оперативног и постоперативног стања често се приказује у шематском облику према фазама:

1. За премедикацију пред операцију се могу користити:

➤ **Gelsemium (Gels)**

Индикован за прву фазу премедикација пред операцију услед:

- било ког облика тегобе услед страха и/или ишчекивања
- појава мале жеђи или њено одсуство
- интолеранција топлоте
- слабост и/или дрхтање

Терапија: користити грануле према тежини стања С12 или С30, неколико дана пре операције

➤ **Argentum nitricum (Arg-n)**

Индикован за прву фазу премедикација пред операцију услед:

- тешкоће да се поднесе ишчекивање која индукује појаву психичких и/или физичких симптома

- појаве дијареје услед страха при ишчекивању
- за веома импулсивне, неуљудне болеснике
- болесник има додатно и страх од висине
- болесника карактерише нервозно, брзо, журно узимање јела
- болесник има поремећену перцепцију времена и простора

Терапија: користити грануле према тежини стања С12 или С30, сваки по 1x5, у интервалу од 15 min, неколико дана пре операције.

2. Непосредно **пре операције** препоручљиво је дати Арнику у очекивању трауме и губитка крви.

Arnica (Arn)

- Пре сваке операције

Избор потенције и дозирање:

С200, 1x3 гранула, увече пред операцију.

Ако треба оперисати **кости и зглобове** индикована је Ruta:

Ruta (Ruta)

- Пре операције на костима и зглобовима:

Избор потенције и дозирање:

C200, 1x3 гранула, увече пред операцију

3. У **постоперативној фази** најпре треба размотрити последице анестезије. Зато је потребно дати *Nux-vomica* као средство избора, после буђења из анестезије или ако су симптоми пацијента више слични *Orium*.

***Nux vomica* (*Nux-v*)**

За операције и последице анестезије, увече пред операцију у одсуству других тегоба или одмах после операције ако су се већ појавиле последице операције.

Избор потенције и дозирање: :

у зависности од стања болести и здравља пацијента као и његове старости користити грануле разблажења C30 или C200, од сваког по 1x3 гранула, у интервалу од 15 min 3-5 доза.

За даље лечење и пост оперативни ток, избор хомеопатског лека зависи од врсте и места операције, као и од појаве постоперативних проблема.

Често је препоручљиво:

- после чистог реза и за зарастање ране дати ***Staphisagria*** или ***Bellis perennis***;
- код јаких болова ***Hypericum***;
- код крвављења ***Phosphorus*** или ***Bellis perennis***.

За сва остала стања где постоји бол и снажан шок обавезан избор је:

***Aconitum* (*Acon*)**

Адекватан за први шок и бол. Пре свега веома важан за почетак лечења опекотина код деце. Доминантна индикација је постојање страха и немира, осећај леденог зноја.

Терапија: користити грануле према тежини стања C30 или C200, 1-3 грануле понављати у кратким размацима на 30 мин 2-4 дозе.

АНГИНА ПЕКТОРИС

Glonoinum

Палпитација, стенокардија, бол у потиљку и врату. Ударци као чекићем у глави. Свеж ваздух олакшава, топлота погоршава.

Naja tripudians

Стенокардија, аритмија, страх, пулс мали, брз хладни екстремитети. Болони који се шире у леву руку и у леву страну лица.

Arnica montana

Стенокардија, јак осећај угруваности, тиштања. Палпитације у грудном кошу и глави.

Cactus grandiflorus

Стенокардија. Осећај да је срце стегнуто гвозденим обручком, праћено мањим страхом. Конгестија крви у глави.

Vipera berus

Неизмеран страх, најјачи болови, ледено хладни колапсни пулс, цијаноза. Екстрасистолија. Знојење олакшава, повраћање олакшава.

Latrodectus mactans

Тешка стенокардија, ледена хладноћа, цијаноза, страх од смрти. Лева или десна рука утрнула, као парализована. Затезање у прстима, мравињање. Хладан зној, пулс спор и слаб. Грчеви.

Aurum metallicum

Стенокардија уз плетору. Депресија, страх, погоршање ноћу.

Литература

1. Banerjee DD. Textbook of Homeopathic Pharmacy. New Delhi: B. Jain Publishers Ltd.; 2005.
2. Hahnemann S. Organon of Medicine. 6th ed. Translated by W. Boericke. New Delhi: BJ Publishers Pvt. Ltd, 2002.

3. Cupara S, Djordjevic V and Jakovljevic M. Current legal status and research on complementary and alternative medicine in Serbia. *J Altern Med Res* 2013; 5(3): 195-8.
4. Цупара С. Хомеопатија данас - едукација и статус. *Acta Medica Medianae* 2007; 46 (1): 30-5.
5. Цупара С, Миловановић О. Посологија хомеопатског лека. *Медицински часопис* 2012; 46(2): 89-94.
6. Jakovljevic M, Djordjevic V, Markovic V, Milovanovic O, Rancic N, and Cupara S. Cross-sectional survey on CAM awareness among health care professionals and students using CHBQ questionnaire in a Balkan country. *Chin J Integr Med* 2013; 19(9): 650-5.
7. Kayne BS. *Complementary Therapies for Pharmacists*. London: Pharmaceutical Press; 2002.
8. Master FJ. *Clinical Organon of Medicine*. New Delhi: B. Jain Publishers Ltd.; 2006.
9. Vithoulkas G. *Homeopathy – Medicine for the new Millennium*. Alonissos: International Academy of Classical Homeopathy; 2008.
10. *Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima „Službeni glasnik RS“ br. 30/2010 od 07.05.2010* [cited 2012 Feb 15]. Available from: http://www.alims.gov.rs/download/o_agenciji/Zakon_o_lekovima_30-2010.pdf
11. *Sekcija za homeopatiju Srpskog lekarskog društva*. [cited 2012 Feb 15]. Available from: <http://www.homeopatija-sld.org>
12. Čapel P., Endrjuz D. *Homeopatija*. 1. izdanje. Beograd, 2002.
13. Bajić-Bibić Lj. *Homeopatija za svakoga - Osnovi homeopatije, terapijski priručnik*. Beograd, 2006.
14. Mandal P, Mandal B. *A Text Book of Homeopathic Pharmacy*. 2nd ed. Kolkata: New Central Book Agency, 2002: 155-84.
15. de Schepper L. *Hahnemann Revisited*. 1st ed. Santa Fe New Mexico: Full of Life Publishing, 1999.
16. Vithoulkas G, Woensel Von E. *Levels of Health*. 1st ed. Alonissos, Greece: International Academy of Classical Homeopathy, 2010.

4.2. АКУПУНКТУРА У ЛЕЧЕЊУ БОЛА

Ненад Зорнић

Акупунктура је једна од најзначајнијих компоненти лечења у оквиру здравственог система у Кини већ више од 3.000 година. Током последњих неколико деценија, акупунктура добија све већу популарност и веома помно се испитује у земљама западног света. Акупунктура је облик алтернативне медицине и кључна компонента традиционалне кинеске медицине (ТКМ), која подразумева убадање одређених тачака на телу танким иглама. Акупунктура није научна дисциплина већ псеудонаука, јер се теорија и пракса ТКМ не заснивају на научним сазнањима и доказима, а у литератури је охарактерисана као мудрост. Постоји низ акупунктурних варијанти које су настале из различитих филозофија, а технике акупунктуре се разликују у зависности од државе у којој се изводи. Најчешће се метода акупунктуре користи у покушају ублажавања болова, иако га акупунктуристи такође препоручују за лечење широког спектра других обољења и стања. Акупунктура се у третирању болних стања углавном користи у комбинацији са другим облицима лечења, никако као једини вид терапије.

Традиционална теорија акупунктуре

У древној теорији кинеске медицине људско здравље се одржава кроз деликатну равнотежу два супротстављена, али нераздвојна елемента: Јин и Јанг. Јин представља „хладне, споре и пасивне елементе“, док Јанг представља „топле, узбудљиве и активне елементе“. Сходно томе, људски унутрашњи „органи“ су такође подељени на Јин и Јанг систем. Здравље се може постићи одржавањем елемената а у Јин и Јанг у равнотеженом стању. Даље, ова теорија предвиђа да је Ки (изговаран као 'образ') животна снага или витална енергија која утиче на здравље. Сматра се да Ки тече специфичним путевима у људском телу, такозваним меридијанима. Акупунктура укључује уметање ситних стерилисаних иглица кроз кожу на специфичним тачкама, такозваним акутачкама, које се углавном налазе у меридијанима. Људско тело се састоји од 12 главних меридијана и 8 секундарних меридијана. Постоје и оштре тачке које се налазе изван меридијана. Пошто се равнотежа супротстављених Јин и Јанг снага сматра здравим током Ки-ја, свака неравнотежа би изазвала поремећај или блокирала проток Ки-ја и довела до

стања болести или бола. Акупунктура лечи стање болести или бола јачањем слабог Ки-ја; ослобађање прекомерног Ки-ја или уклањање блокаде из протока Ки-ја како би се вратио нормалан баланс Јин и Јанг система.

Клиничка пракса

Акупунктура је облик алтернативне медицине и у примени је већ две хиљаде година. Најчешће се користи за ублажавање болова, иако се такође користи за лечење широког спектра других обољења и стања. Акупунктура се углавном користи само у комбинацији са другим облицима лечења. Западни медицински акупунктурни приступ укључује употребу акупунктуре након медицинске дијагнозе.

Акупунктура је уметање танких стерилних иглица у кожу. Може се повезати са применом топлоте, притиска или ласерске светлости. Класично је акупунктура индивидуализована и заснована на филозофији и интуицији, а не на научним истраживањима. Постоји и неинвазивна терапија, метода која је развијена у Јапану почетком 20. века, која користи сложени сет „игала“ за лечење деце.

У традиционалној акупунктури, акупунктуриста одлучује које тачке треба лечити. Дијагнозу и план лечења доноси у складу са методама традиционалне медицине. У ТКМ-у су четири дијагностичке методе: инспекција, аускултација, мирисање, испитивање и палпација. Инспекција се фокусира на лице, а посебно на језик, укључујући анализу величине језика, облика, затегнутости, боје и премаза, као и одсуство или присуство трагова зуба око ивице.

Најчешћи механизам стимулације акупунктурних тачака користи убадање коже танким металним иглама, којима се ручно управља. Акупунктурна тачка се може додатно стимулирати електричном струјом (електроакупунктура). Акупунктурне игле су обично израђене од нерђајућег челика, што их чини флексибилним и спречава рђање и пуцање игле. Игле се обично одлажу након сваке употребе да би се спречила контаминација.

Механизам дејства акупунктуре

Иако се акупунктура користи хиљадама година, њен механизам деловања и даље остаје нејасан.

Велики број студија на људима и животињама показао је да акупунктура резултира различитим биолошким ефектима на периферни или централни нервни систем, неурохуморалне факторе, неуротрансмитере и друге хемијске посреднике.

Неке студије указују да акупунктура изазива низ догађаја унутар централног нервног система, и да је могуће инхибирати аналгетичке ефекте акупунктуре опиоидним антагонистом налоксоном. Механичка деформација коже акупунктурним иглама има за последицу ослобађање аденозина. Анти-ноцицептивни ефекат акупунктуре може бити посредован рецептором аденозина А1. Проузрукује веће оштећење ткива и локална упала може резултирати локалним ослобађањем аденозина са аналгетским ефектом.

Периферни нервни систем - Студије су показале да је нетакнути периферни нервни систем неопходан за аналгетске ефекте акупунктуре, јер се аналгетски ефекти могу укинати ако је на акупунктурно место погођено постхерпетичком неуралгијом или инфилтрирано локалним анестетцима.

Електрична акупунктура (ЕА) на различитим фреквенцијама може имати различите ефекте на синтезу и ослобађање неуропептида, нарочито на синтезу различитих опиоидних пептида у централном нервном систему .

Бол активира активност неурона у перидукталној сивој маси (ПАГ), таламусу, хипоталамусу, соматосензорном кортексу и префронталном кортексу у људском мозгу

Хуморални фактори и неуротрансмитери - Акупунктура значајно повећава производњу ендогеног ендорфина и тај ефекат може да блокира антагонист опиоидног рецептора налоксон. Хуморални фактори могу посредовати акупунктурну аналгезију испуштањем супстанци у цереброспиналну течност након акупунктуре.

Научне основе акупунктуре

Постоји више теорија које објашњавају научни механизам деловања акупунктуре:

1. теорија контроле пролаза,
2. нервна рефлексна теорија,
3. неурохуморални механизам ,

4. морфогенетски механизам ,
5. ендорфинска теорија.

Теорија контролних врата

Перцепција бола је различита од стране различитих људи и зависи од њиховог расположења, психолошког стања, васпитања и претходног искуства бола. Перцепција бола може код различитих људи бити другачија чак и на сличну физичку стимулацију или слично оштећење ткива. У 1965-у, Роналд Мелзак и Патрик Вал су резимирали научну теорију о психолошком утицају на перцепцију бола познату као теорија контроле врата.

Теорија рефлекса живаца

Аутономни нервни систем који се протеже кроз унутрашње органе представља висцеро-кутани рефлекс. Акупунктура делује на ове рефлексе чиме обнавља хомеостазу тела и убрзавање процеса оздрављења

Теорија неурохормоналних компензаторних реакција

Неурохормоналне компоненте адаптације организма на стрес припадају различитим анатомско-физиолошким системима. Ове интегралне компоненте су обједињене у јединствен функционални систем усмерен ка извршењу јединственог, заједничког задатка. Његов циљ је остварење адаптације на новонастале услове у оквиру дозвољених варијација физиолошко-биохемијских параметара функционисања организма.

Морфогенетска теорија

Акупунктурне тачке су једноструке тачке у површинском биоелектричном пољу организма и имају веома важну улогу у контроли раста и морфогенези. Ови организациони центри имају високу електричну проводљивост.

Ендорфинска теорија

Акупунктурни окидачи ослобађају ендорфин у централном нервном систему. Ендорфини су ендогене супстанце које имају аналгетски учинак, а супстанце које се луче поред ендорфина су супстанца П и кортикостероиди.

Клиничко истраживање акупунктуре

Иако је акупунктура постала популарна међу пацијентима и медицинским радницима када је терапија бола у питању, још увек постоје недоумице о оправданости њене примене и стварне ефикасности у лечењу бола. У клиничким испитивањима ефикасности акупунктуре од посебног значаја су испитивања плацебо ефекта, „кросовер“ дизајн и индивидуализација. Све већи број клиничких испитивања акупунктурних третмана пружа све више информација о улози акупунктуре у клиничком лечењу бола и оправданости њене примене у лечењу бола.

Акупунктура се користи за лечење различитих врста болова. Пацијенти који су примили акупунктуру пре операције имали нижи ниво бола периперативно, смањену потребу за опиоидима, нижу учесталост постоперативне мучнине и повраћања, као и мањи симптоадrenalни одговор на бол и оперативну трауму. У другој студији примене акупунктурног лечења у купирању порођајних болова, породиље које су примиле акупунктуру током порођаја имале су значајно мању потребу за епидуралном аналгезијом, имале су бољи степен опуштања, али без негативног ефекта на порођај, у поређењу са контролном групом.

Остале индикације акупунктуре

Поред аналгетских ефеката, акупунктура се користи за лечење многих других стања. На пример, бројна клиничка испитивања снажно подржавају терапијску улогу акупунктуре код постоперативне мучнине и повраћања, и показују бољи ефекат акупунктуре у поређењу са антиеметицима. Све већи број пацијената окреће се акупунктури било да допуни или замени своје уобичајене третмане за многа медицинска стања, укључујући: алергију, астму, депресију, анксиозност, гојазност, несаницу, умор повезан са раком, предменструални синдром, симптоме менопаузе, пороблеми у зачећу и неплодност, повреде кичмене мождине, престанак пушења, зависност од опиоида или друге зависности од лекова.

Компликације акупунктуре

Акупунктура има значајно нижу стопу компликација у поређењу с многим другим медицинским третманима бола. Најчешће пријављена

компликација акупунктурног третмана је модрица или крварење на месту уметања игле, појава пролазног вазо-вагалног одговора, док се друге значајније компликације у клиничкој пракси не јављају. Остале ретке компликације укључују инфекцију, дерматитис и сломљене фрагменте игле које остану на месту бодења.

Будућност акупунктуре

Последњих година, све већи број лекара интегрисао је акупунктуру у своју клиничку праксу. Недавно истраживање о употреби акупунктуре у свакодневној клиничкој пракси лекара приликом лечења болних стања, показало је да велика већина анкетираних има позитиван став и повољно искуство са употребом акупунктуре као алтернативног модалитета за лечење хроничног бола. Упркос позитивном развоју примене акупунктуре као алтернативног начина лечења, тренутна клиничка истраживања лечења акупунктуром и даље ефикасност акупунктуре стављају под знак питања. Иако су објављене многе студије које потврђују ефикасност акупунктурног лечења, научна вредност резултата ових студија је ограничена дизајном студија и нестандардизованом акупунктурном праксом.

Литература

1. Shah R, Greenberger PA (2012). "Chapter 29: Unproved and controversial methods and theories in allergy-immunology". *Allergy and Asthma Proceedings*. 33 Suppl 1 (3): 100–102.
2. Lee MS, Shin BC, Ernst E (June 2009). "Acupuncture for Alzheimer's disease: a systematic review". *International Journal of Clinical Practice*. 63(6): 874-9.
3. Yu C, Ji K, Cao H, Wang Y, Jin HH, Zhang Z, Yang G (March 2015). "Effectiveness of acupuncture for angina pectoris: a systematic review of randomized controlled trials". *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 15 (1): 9
4. Kim TH, Lee MS, Kim KH, Kang JW, et al. (June 2014). "Acupuncture for treating acute ankle sprains in adults". *Bone, Joint and Muscle Trauma Group. The Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons. 6 (6): CD009065.
5. Park J, Hahn S, Park JY, Park HJ, Lee H (March 2013). "Acupuncture for ankle sprain: systematic review and meta-analysis". *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 13(1): 55.

6. McCarney RW, Brinkhaus B, Lasserson TJ, Linde K (2003). McCarney RW (ed.). "Acupuncture for chronic asthma". The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2003 (1): CD000008. .
7. Zhang J, Li X, Xu J, Ernst E (September 2012). "Laser acupuncture for the treatment of asthma in children: a systematic review of randomized controlled trials". *The Journal of Asthma*. 49(7): 773–7.
8. Bergqvist D (February 2013). "Vascular injuries caused by acupuncture. A systematic review". *International Angiology*.
9. Merskey H. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain* 1995;(Suppl 3): 39–68, 210–213.
10. Witt CM, Pach D, Brinkhaus B, et al. Safety of acupuncture: results of a prospective observational study with 229,230 patients and introduction of a medical information and consent form. *Forsch Komplementmed* 2009; 16:91–7
11. Levenson JL. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychosomatic Medicine: Psychiatric Care of the Medically Ill*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2011
12. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10:287–128
13. Macpherson H, Scullion A, Thomas KJ, et al. Patient reports of adverse events associated with acupuncture treatment: a prospective national survey. *Qual Saf Health Care* 2010;8:515–1515.
14. Limin F, Jutzu L, Wenshou W. Randomized controlled trials of acupuncture for neck pain: systematic review and meta-analysis. *J Altern Complement Med* 2009;15:133–45.

5. ИНТЕРВЕНТНЕ ПРОЦЕДУРЕ У ТЕРАПИЈИ БОЛА

Јасна Јевђић, Бојан Милошевић

Интервентно лечење бола подразумева примену минимално инвазивних процедура у лечењу акутног или хроничног бола. Ова медицинска област развила се из регионалне анестезије и нервних блокова, те су се њом иницијално првенствено бавили анестезиолози. Интервентно лечење бола је у САД признато као посебна област медицине односно субспецијалност, која се бави дијагностиковањем и лечењем поремећаја који су повезани са болом. Да би се примењивале технике интервентног лечења бола потребна је посебна едукација и обука лекара који се баве лечењем бола и њом се данас не баве искључиво анестезиолози, већ и радиолози, физијатри, неурохирурзи и др. Методе интервентног лечења бола се уобичајено примењују онда када фармаколошка терапија и друге алтернативне методе лечења бола као акупунктура, биљни лекови, физикалне методе и др. не дају очекиване резултате, а у покушају да се избегне хируршка интервенција.

Интервентним методама уобичајено се прво дијагностикује узрок односно место настанка бола, а у наставку процедуре се терпијски делује на узрок настанка бола. Код многих болних стања анамнезом, неуролошким прегледом и другим специфичним прегледима и дијагностичким методама: ренгенским снимањем, компјутеризованом томографијом, магнетном резонанцом, електромиографијом- није могуће утврдити тачан узрок бола. Тада се мора прибећи интервентним дијагностичким методама да би се утврдило која је анатомска структура узрок бола и који патофизиолошки процес оштећује то ткиво. У ову сврху се обично примењују методе денервације или стимулације одређене анатомске структуре чиме се укида односно провоцира бол и тако се добија прецизна дијагноза узрока бола.

У дијагностичке и терапијске сврхе у оквиру интервентног лечења бола врше се:

- Блокови нерава, односно нервних коренова (тако се нпр. утврђује да ли је одређени корен спиналног нерва извор бола)

- Фасетни блокови (ињекције лекова се могу давати и у фасетне зглобове, да би се уколико дође до олакшања бола, утврдило да је одређени зглоб извор бола)
- Епидурограм, епидуроскопија
- Дискографија (подразумева убацивање контраста у диск који се онда снима рендгенски и компјутеризованом томографијом)
- Симпатички нервни блокови

Прецизна дијагноза анатомске структуре која је узрок бола се најчешће заснива на блокади нерва који инервише ту структуру и учествује у преношењу болног надражаја. Да би се извршила прецизна блокада, неопходно је блокаду вршити навођењем ултразвуком или рендгенским снимањем. Уобичајено након дијагнозе узрока бола одмах следи терапијска интервенција, која се изводи амбулантно у локалној анестезији, са или без седације болесника. Интервентне методе у лечењу бола могу се комбиновати са другим начинима лечења бола. Минимално инвазивне процедуре лечења бола се комбинују са знатно смањеним дозама аналгетске терапије, физикалном терапијом или методама кiroprактике и хомеопатским методама лечења бола.

Врсте интервенција које се примењују у оквиру интервентних терапијских процедура су:

- Прекид преношења нервног сигнала
- Неуроаугментација – стимулација кичмене мождине, периферна нервна стимулација (СЦС; ПНС)
- Имплантација система за циљану испоруку лекова

Лекови у интервентном лечењу бола

Лекови који се најчешће користе приликом интервентног лечења бола су: локални анестетици, кортикостероиди и опиоиди.

Локални анестетици

Аналгетски učinак локалних анестетика остварује се реверзибилним блокадом проводљивости неурона. Локални анестетици блокирају натријумске канале у аксонима нервних ћелија, чиме се прекида пропација акционог потенцијала. Неједнака дистрибуција позитивно и негативно наелектрисаних честица са спољашње и унутрашње стране неуронске мембране, при чему су са спољашње стране у вишку позитивне, а са унутрашње стране

негативне честице, условљава потенцијал мировања (-60 до -75 мВ). Акциони потенцијал се пропагира отварањем натријумских канала што омогућава нагли прилив натријумових јона у ћелију. Улазак натријумових јона у ћелију мења мембрански потенцијал и он постаје позитиван (+40мВ). Ова промена мембранског потенцијала утиче на отварање других натријумових канала у близини (волтажно-зависни јонски канали), који су осетљиви на промене потенцијала и то омогућава пропацију акционог потенцијала, односно спровођење импулса. Након тога канал прелази у неактивну фазу, када се отварају K^+ канали и започиње процес реполаризације мембране, односно повратак мембранског потенцијала на вредности у мировању. Транспорт натријума из неурона у спољашњу средину, а потом везивања калијума и његовог враћања у ћелију врши се помоћу натријум-калијум пумпе, односно ензима АТПазе, што је вид активног транспорта насупрот концентрацијском градијенту. Тек након завршетка процеса реполаризације може настати нов акциони потенцијал. У фази мировања натријумски канали су затворени, а мембрански потенцијал је негативан.

Локални анестетици не блокирају селективно само сензорна влакна, већ се селективна блокада сензорних влакана постиже одабиром одговарајуће дозе анестетика, на чему се и заснива њихова примена у терапији бола. Наиме, нервна влакна се деле на мијелинизирана (А и Б) и немијелизирана Ц- влакна. Мијелински омотач има велики електрични отпор, а неуронска мембрана испод мијелинског омотача садржи мали број активних јонских канала, што онемогућава протицање јона, односно процес деполаризације. Проток јона се дешава само у области Равнијерових сужења где постоји прекид мијелинске овојнице и велика густина јонских канала, па се само на тим местима може генерисати акциони потенцијал. Брзина спровођења кроз влакна је пропорционална дебљини мијелинске овојнице односно дужини интернодалних сегмената који су међусобно одвојени Равнијеровим сужењима, где постоји прекид мијелинске овојнице. Код мијелинизованих нервних влакана импулс се спроводи салтаторно- скоковито, односно акциони потенцијал „скаче“ од једног до другог Равнијеровог сужења, где се налазе натријумови канали. Тако је брзина спровођења импулса најбржа код А-влакана- 120м/сек. Ц- влакна су немијелизирана, па се приликом преноса акционог потенцијала деполаризира цела мембрана и брзина спровођења импулса значајно мања- 2м/сек.

За блокирање танких сензорних влакана, као што су А-делта и Ц, која окидају виском фреквенцијом, а код којих је пропација акционог потенцијала релативно дуга, потребне су мање концентрације локалног анестетика,

него за блокирање debelih моторних влакана која окидају нижом фреквенцијом, а трајање акционог потенцијала је кратко.

Молекули локалних анестетика се састоје из три дела: липофилног бензеновог прстена, интермедијарног естарског или амидног ланца и хидрофилног амина на другом крају молекула. Управо у зависности од природе везе између ароматичног прстена и амина локални анестетици се деле у две групе:

- 1) Естарски локални анестетици, у плазми се разлажу холинсеразом (кокаин, аметокаин, бензокаин, прокаин, хлорпрокаин)
- 2) Амидни локални анестетици, метаболишу се у јетри (лидокаин, бупивакаин, левобупивакаин, ропивакаин, прилокаин)

Липосолубилни ароматски прстен олакшава дифузију анестетика кроз неуралне овојнице и мембране. Терминални амин у молекули локалног анестетика може бити у јонизованом (протонованом, киселом) и нејонизованом облику. Заступљеност, односно процентуални однос ова два облика зависи од pK_a анестетика (pH при коме се јонизовани и нејонизовани облик налазе у једнаком проценту) и pH средине у којој се локални анестетик налази. Нејонизовани облик је липофилан и брже продире кроз неуралне мембране, у унутрашњост неурона. Међутим јонски облик анестетика је онај који је активан и који блокира натријумове канале из унутрашњости ћелије неурона. Да би убрзали почетак деловања анестетика раствору анестетика можемо додати бикарбонате, чиме се повећава се pH раствора и неутралише део протонованог облика анестетика. На тај начин се повећава количина анестетика у нејонизованом облику што убрзава улазак анестетика у неурон, односно убрзава почетак дејства и продужава трајање дејства анестетика. Унутрашњост ћелије је киселија од екстрацелуларног простора, што по уласку анестетика у ћелију поново мења равнотежу нејонизованог и јонизованог облика анестетика у корист јонизованог облика, који се везује за натријумове канале и блокира их. Позитивно наелектрисан облик локалног анестетика привлаче негативно наелектрисани протеини у натријумовом каналу, док су у отвореној фази. Анестетик блокира натријумске канале, односно спровођење импулса и продужава рефрактерни период.

Кортикостероиди

Употреба кортикостероида у интервентним процедурама терапије бола заснива се на њиховом снажном антиинфламаторном и антиедематозном деловању. Кортикостероиди супримирају инфламацију преко различитих

механизма. Кортикостероиди инхибирају синтезу цитокина, поготово оних одговорних за хроничну инфламацију (IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- α , гранулоцитни фактор стимулације колоније макрофага). Такође блокажем ензима фосфолипазе А2 и циклооксигеназе блокирају и синтезу инфламаторних медијатора: леукотриена, простагландина, тромбоксана и фактора активације тромбоцита. Кортикостероиди нарушавају фагоцитну активност макрофага и спречавају активацију ћелија урођене имуности: еозинофила, базофила и лимфоцита, што резултује њиховом смањеном миграцијом на места оштећења ткива. Доводе до пораста броја циркулишућих леукоцита, стимулисањем њиховог отпуштања из коштане сржи и демаргинацијом са ендотелијума крвних судова. Кортикостероиди преко инхибирања синтезе цитокина и ензима азот-оксид синтетазе доводе до смањене продукције азот-оксида, што доводи до смањења вазодилатације и смањења пермеабилности крвних судова. На тај начин је смањена ексудација плазме, што значајно редукује едем.

Након повреде периферних нерава, кортикостероиди доводе до значајног смањења спонтаних окидања повређених неурона, односно утичу на процес периферне и централне сензитизације, што значајно умањује неуропатски бол.

Најчешће примењивани кортикостероид у терапији бола је дексаметазон, јер је потентнији од других кортикостероида, има дуже трајање дејства, и мања минералокортикоидна дејства, па је и ретенција воде након његове примене мања.

Нервни блокови

Нервни блокови модулирају ноцицепцију односно прекидају аферентно и еферентно спровођење болних импулса, што доводи до престанка бола. Нервним блоковима лекови се апликују око одређеног нерва односно нервног плексуса што је много ефикасније у односу на системску примену ових лекова. Од лекова се приликом извођења нервних блокова примењују локални анестетици, кортикостероиди или неуродеструктивни агенси. Применом хемијских неуродеструктивних агенаса (фенол, алкохол) врши се неуролиза. Могу се примењивати и физичке методе деструкције нервних влакана- загревање, замрзавање у ком случају се процес деструкције нерава назива неуротомија. Међутим треба имати у виду да методе деструкције нерава могу оштетити и околне анатомске структуре, којом приликом се могу

оштетити моторни неурони што доводи до мишићне парализе и нпр. поремећаја у мокрењу и дефекацији.

Нервни блокови у терапији акутног бола

Примена нервних блокова у третману акутног бола- периоперативних и пост-трауматских болова код хоспитализованих или амбулатних болесника веома је раширена. Применом перинеуралних, односно епидуралних и спиналних катетера постиже се континуирани нервни блок, који је ефикаснији у третирању бола од системски примењених аналгетика. Применом континуираног блока смањује се потреба за опиоидима, а самим тим нема ни компликација које њихова продужена примена носи. Мобилизација и функционални опоравак болесника је бржи, што скраћује хоспитално лечење. У прошлости нервне блокаде периферних нерава и нервних плексуса су се вршиле методом „на слепо“, изазивањем парестезија, док се данас у сврху локализирања нерава користе технике неуростимулације или технике навођења ултразвуком. Ултразвуком вођена техника се показала као најпрецизнија. Примена ултразвука приликом извођења блокова омогућава да се примени знатно мањи волумен потребног анестетика за постизање жељеног ефекта, омогућава избегавање интраваскуларног иницирања анестетика и последичне компликације, јер се васкуларне структуре јасно приказују. Осим тога је и најбржа за извођење. Локални анестетици који се најчешће примењују су: бупивакаин, левобупивакаин, ропивакаин, лидокаин. Администрирање анестетика се може вршити у болусима, континуирано, или пацијент-контролисано техником. Локалним анестетикима се могу додати опиоиди или клонидин. У случају да је примена аналгезије овом методом индикована у трајању дужем од неколико дана, катетер се може тунелизовати кроз кожу, што омогућава да катетер остане на месту, односно спречава његово испадање током времена и смањује ризик инфекције. Избор одговарајућег блока зависи од места операције односно повреде. Може се изводити интерскаленски, супраклавикуларни или аксиларни блок за горњи екстермитет или за доњи екстермитет блокада лубалног плексуса односно феморалног нерва или сакралног плексуса односно исхијадичног нерва. За торакалне хируршке интервенције или мултипле фрактуре ребара, епидурална аналгезија је златни стандард. Алтернатива може бити континуирана паравертебрална блокада. Код истовремене примене антикоагулантне или тромболитичке терапије, што је чест случај након операција или трауме, кад извођења централних или периферних нервних блокова треба се држати важећих препорука:

1. блок изводити 12 часова након последње дозе ендоксапарина односно 24 часа након последње дозе фондапарина код болесника код којих се врши тромбопрофилакса
2. Тромбопрофилакса се може запоћети након изведеног блока односно пласирања катетера
3. Перинеурални катетер се може уклонити независно од времена администрирања, врсте анткоагулантног лека и вредности ИНР

Најважније индикације за примену нервних блокова у третирању акутног бола су:

- Периоперативни бол- У третирању периоперативног бола може се примењивати: епидурална аналгезија апликацијом опиоида са или без локалног анестетика; интратекална аналгезија апликацијом опиоида са или без локалног анестетика; блокада појединачних нерава или нервних плексуса
- Пост-трауматски бол и бол након опекотина- Примењују се углавном нервне блокаде и епидурална аналгезија аплицирањем опиоида са или без локалног анестетика у акутној фази
- Порођајни бол- Примењује се епидурална, спинална или комбинована спинална и епидурална аналгезија, аплицирањем локалног анестетика и опиоида

Нервни блокови у терапији хроничног немалигног бола

Нервни блокови у терапији хроничног бола нису нарочито погодни, јер је деловање лекова који се ињектују ограничено. Међутим нервни блокови могу бити корисни јер се применом перинеуралних катетера могу примењивати продужене инфузије локалних анестетика, пацијент након извођења блока схвата да је обезбољавање могуће. Нервни блокови олакшавају примену других врста терапија, нпр рехабилитационе терапије, тако да нервни блокови имају значајно место у мултидисциплинарном приступу лечења бола. У новије време за постизање симпатичке неуроллизе се користи ботулински токсин који има дуже трајање дејства од локалних анестетика, али краће од фенола и алкохола.

Индикације за примену нервних блокова су:

- Бол код артритиса (запаљенских реуматоидних и дегенративних).

- Може се примењивати интраартикуларна ињекција кортикостероида (метил-преднизолон) или хијалуронске киселине (хијалуроната) и плазме обогачене тромбоцитима које поспешују обнављање зглобне хрскавице
- Бол у леђима

Епидурална ињекција стероида се примењује деценијама уназад у терапији лубалног или цервикалног бола са или без радикулопатије. Метода је ефикасна у лечењу хроничног бола у доњем делу леђа који је узрокован дископатијом. Када дође до хернијације интервертебралног диска, долази до иритације околног ткива и лучења медијатора инфламације, који иритирају нервни корен и изазивају симптоме радикулопатије. Протрузија диска може вршити притисак на кичмену мождину или припадајући нервни корен. Ако дође до пуцања фиброзног прстена и истицања нуклеуса пулпозуса долази до хемијске иритације нерва који инервише спољашњи руб дискуса или иритације спиналног нерва, што изазива бол. Кортикостероиди као метил преднизолон или бетаметазон инхибирају активност медијатора запаљења, што смањује бол. Флуороскопско навођење и трансфораменски приступ омогућава прецизну апликацију кортикостероида на место где се одвија патолошки процес и може довести до залечења.

Убризгавањем контраста у диск и ЦТ-снимањем може се поставити прецизна дијагноза, односно утврдити степен оштећења интервертебралног диска, и утврдити анатомска структура која је узрок бола. Методе лечења боли изазване дископатијом су интрадискална електротермална или радиофреквентна терапија, анулопластика и нуклеопластика, ињекције кортикостероида, озона, хипертоне глукозе. У новије време популарна је метода минимално-инвазивне перкутане декомпресије диска.

Узрок бола у леђима може бити повреда или дегенеративне промене (хипертрофија или склероза) фасетних зглобова. Иако се веровало да је дископатија најчешћи узрок бола у леђима, утврђено је да удео у у етиологији хроничног бола у леђима фасетних зглобова 40%, интервертебралног диска 20%, сакроилијачног зглоба 27%. Дијагноза овог специфичног синдрома је отежана, и бол који настаје код фасетног синдрома се често меша са дискогеним болом. Ињекција анестетика у фасетни зглоб може бити и дијагностичка и терапијска процедура. Аплицирање кортикостероида може кратко трајно олакшати бол. Ефикасна терапија хроничног бола код фасетног синдрома је блокирање, односно радиофреквентна неуротомија две медијалне гране дорзалног спиналног нерва који инервишу сваки фасетни зглоб.

Фрактура пршљенова која се јавља код болесника са израженом остео-порозом или малигним метастазама у кичменом стубу, може се лечити вертебропластиком и кифопластиком, захватима који се обавезно врше под рендгенским снимањем. Иглом се уђе у тело кичменог пршљена и у њега убризга коштани цемент, што доводи до стабилизације пршљена и смањења бола.

- Главобоље и мигрена. У лечењу окципиталне главобоље примењује се окципитална нервна блокада локалним анестетиком
- Комплексни регионални болни синдром
Код комплексног регионалног болног синдром поред бола постоји и губитак функције екстремитета и аутономна дисфункција. Еферентна симпатичка нервна влакна преносе болне импулсе, и блокада ових влакана се примењује у лечењу комплексних регионалних болних синдрома горњих и доњих екстремитета. Нпр за бол у ногама локални анестетик се аплицира у близину лумбалног симпатичког ланца, након чега долази до олакшања бола.
- Фантомски бол након ампутације
- Бол услед спазма крвних судова. Примењује се симпатичка лумбалана блокада или блокада ганглиона стелатума.
- Мускулофасцијалне блокаде тригер тачака. Лечење мускулофасцијалног болног синдрома се постиже инфилтрацијом тригер тачке локалним анестетиком или кортикостероидом. Тригер тачка ствара сталне импулсе и изазива честе мишићне контракције уз напрезање околне мускулатуре. Прекидање овог трајног хиперекситабилног стања периферних и централних неурона ињекцијом локалног анестетика у тачку окидача бола (влични зглоб, рамени појас, рука, глутеална регија, итд) доводи до олакшања бола и побољшања функције мишића.

Нервни блокови у терапији малигног бола

У 10-20% болесника са малигним обољењем фармаколошка терапија бола, укључујући и јаке опиоиде нема ефекта. У том случају, као и када су за купирање бола потребне веома велике дозе опиоида које исказују своје нежељене ефекте, може се применити нека од интервентних техника која за

циљ има прекид преноса сигнала дуж нервног пута: континуирана епидурална или спинална аналгезија односно неки од нервних блокова. Висцерална ноцицептивна инервација иде преко аутономног нервног система, симпатикуса и парасимпатикуса. Симпатички нервни систем настаје из латералног рога кичмене мождине од Т1 до Л2 сегмента, даје бројне спланхничке нерве који у абдомену и карлици формира низ плексуса и ганглиона који су доступни за блокаду. На кранијалном крају симпатичког ланца је ганглион стелатум, чија блокада се показала обећавајућом у терапији бола код канцера дојке.

Недеструктивне технике терапије бола код малигнитета су сличне онима које примењујемо у терапији акутног бола. Користе се локални анестетици са или без кортикостероида, опиоиди, најчешће морфијум али и фентанил, хидроморфин и адјувантни лекови попут клонидина. Администрирају континуираном техником, уз примену инфузионих пумпи дужи временски период. Катетер се убичајено тунелира, ради лакшег одржавања и спречавања инфекције.

Интратекална и епидурална аналгезија- У случају дифузног, слабо локализованог бола примењује се интратекална аналгезија, а у случају боље локализованог бола блокада одређених дерматома се може постићи епидуралним пласирањем катетера на одређеном нивоу кичменог стуба. У терминалном стадијуму малигне болести користе се епидурални и интратекални катетери са конвенционалном екстерном пумпом. Катетер са екстерном пумпом може бити повезан катетером преко субкутаног ињекционог порта. Овај систем је погодан када се очекује средње дуго трајање инфузије. Када се очекује да ће болесник живети дуже од 3-6 месеци има економског оправдања имплантирати пумпу на гасни или електро погон у супра-латерални квадрант бутине или предњи абдоминални зид, што смањује инциденцу инфекције на минимум. Нежељени ефекат може бити блокада моторног неурона и парализа мускулатуре.

Интратекална неуроллиза- примењује се да би се обезбедила дуготрајна аналгезија у случају малигног перинеалног или пелвичног болног синдрома. За неуроллизу се користи алкохол или фенол. Спинална игла се уводи у интервертабралном нивоу Л5/С1 уз флуороскопско навођење. Компликација методе може бити губитак моторне функције мокраћне бешике, црева, и доњих екстремитета, тако да се метода углавном примењује код болесника који су већ инконтинетни или непокретни.

Деструктивни симпатички нервни блокови су ефикасни у купирању висцералног бола који се јавља код абдоминалних малигнух болести. Блокира се ганглион стелатум, целијачни плексус, горњи хипогастрични плексус и др. Агенс који се користи у ову сврху може бити хемијски: 50-100% алкохол или 3-12% фенол, који изазивају дехидратацију аксона и преципитацију мембранских протеина, што доводи до едема и склерозе мијелинског омотача, односно аксоналног оштећења. За деструкцију аксона се може применити и радиофреквентна термална коагулација. Радифреквентни талас од 50-500 kHz проласком кроз ткива изазива осцилацију молекула и доводи до загревања врха игле на 80-90°C. Ова температура доводи до уништавања ткива и пречнику од 5-10мм од врха игле, због чега је исправна позиција игле јако важна. Висока температура доводи до денервације. Нежељени ефекат ове методе је што може узроковати деаферентацијску бол и стварање неуронома. Може се примењивати и пулсно радифреквентно лечење са ниском температуром које не доводи до деструкције нерва.

Блокада плексуса целијакуса врши се у сврху обезбољавања болесника са малигнуом болешћу панкреаса, али и код других малигнитета и стања која су узрок хроничног абдоминалног бола: желудац, јетра, жучна кеса трансверзални колон, слезина, бубрези и проксимални утерус. Уобичајено се прво врши дијагностичка блокада применом локалног анестетика. У случају да дође до значајног смањења болова, може се вршити неуролитичка блокада, која доводи до дуготрајног смањења болова у 70-90% болесника са малигнитетом у горњем стомаку. Не треба заборавити да ови дијагностички и прогностички блокови могу бити лажно позитивни и лажно негативни, па њихова примена није универзално прихваћена, а резултате треба тумачити са пажњом. Неуролитички блок се врши применом алкохола или фенола. Приступ гангиону целиакусу је у средњој линији леђа, и локализује се непосредни испред кичме уз навођење рендгенским снимањем, уз предходно убризгавање контраста, да би се потврдила исправна позиција игле. Иако врло делотворан, овај захват може имати и озбиљне компликације уколико дође до нежељеног ширења неуролитичног раствора, и довести до различитих неуролошких испада: пад стопала, сексуална дисфункција, инконтиненција, параплегија.

Блокада горњег хипогастричног плексуса врши у случају потребе за аналгезијом код малигнух процеса у карлици. Може се користити и у терапији хроничног бола код ендометриозе.

Блокада непарног ганглиона (Ganglion impar) примењује се за евалуацију и третирање бола у области ано-ректалне регије, перинеалног и гениталног бола у случају локалних малигнитета, кокцидиније, тенезама итд.

Стимулација кичмене мождине

Стимулација кичмене мождине је метода ублажавања јаке, неиздрживе хроничне боли која се заснива на неуромодулацији. Постиже се имплантацијом стимулишућих електрода у пределу дорзалног ганглиона задњих рогова кичмене мождине и неуростимулатора, у локалној анестезији. Нисковолтажном једносмерном струјом стимулише се дорзални ганглион кичмене мождине, чиме се прекида пренос импулса боли. Пацијент уместо јаке боли осећа слабе парестезије. У новије време развијају се и нови модалитети ове методе ткз. бруст стимулација и стимулација фисокофреквентном струјом, при чему болесник не осећа парестезије.

Ова метода је погодна за третирање радикуларног бола у леђима, неуропатског бола, васкуларног бола, исхемијског бола, бола код ангине пекторис итд. Временом може доћи до губитка ефекта због миграције електрода.

Могу се примањивати и далеко инвазивније методе дубоке електричне стимулације мозга, где се електроде имплантирају у предео соматосензорног кортекса или таламуса у којима се сустичу и моделирају ектопични болни сигнали (Deep brain stimulation, DBS).

Имплантацији система за испоруку лекова

Системи за испоруку лекова имплантирају се у близини задњих рогова кичмене мождине и испоручују лекове интратекално, директно на место њиховог дејства. Ово повећава потенцију лекова и омогућује смањење њихове дозе, што побољшава ефикасност лекова и смањује нежељене ефекте. Овако се најчешће примењују опиоиди.

Литература:

1. Benny B, Azari P. The efficacy of lumbosacral transforaminal epidural steroid injections: a comprehensive literature review. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2011;24:67–76.

2. Van Tulder M, Koes B. Low Back Pain. In: McMahon SB, Koltzen-burg M eds. Wall and Melzack's Textbook of Pain. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2006:699-708.
3. Buenaventura RM, Datta S, Abdi S, Smith HS. Systematic review of therapeutic lumbar transforaminal epidural steroid injections. *Pain Physician* 2009;12:233–51. 30.
4. Van Boxem K, van Bilsen J, de Meij N i sur. Pulsed radiofrequency treatment adjacent to the lumbar dorsal root ganglion for the management of lumbosacral radicular syndrome: a clinical audit. *Pain Med* 2011;12:1322–30.
5. van Eijs F, Stanton-Hicks M, Van Zundert J i sur. Evidence-based interventional pain medicine according to clinical diagnoses. 16. Complex regional pain syndrome. *Pain Pract* 2011;11:70– 87.
6. Sdrulla A, Guan Y, Raja S. Spinal Cord Stimulation: Clinical Efficacy and Potential Mechanisms. *Pain Pract* 2018;18:1048-1067.
7. Verrillis P, Sinclair C, Bernard A. A review of spinal cord stimulation systems for chronic pain. *J Pain Res.* 2016;9:481-492.
8. Zhao Z, Cope D. Nerve blocks, trigger points, and intrathecal therapy for chronic pain. In Moore R, Ed. *Handbook of Pain and Palliative Care* Rockville. Springer, Berlin, Germany, 2013:550–556.
9. Cohen S, Hayek S, Semenov Y et al. Epidural steroid injections, conservative treatment, or combination treatment for cervical radicular pain: A multicenter, randomized, comparative-effectiveness study. *Anesthesiology* 2014;121:1045–1055.
10. Turk D, Wilson H, Cahana A. Treatment of chronic non-cancer pain. *The Lancet* 2011;377: 2226–2235.
11. Liem L, Russo M, Huygen F et al. One year outcomes of spinal cord stimulation of the dorsal root ganglion in the treatment of chronic neuropathic pain. *Neuromodulation* 2015; 18:41
12. Boccard S, Pereira E, Aziz T. Deep brain stimulation for chronic pain. *J Clin Neuroscience* 2015; 22:1537–43.
13. Prager J, et al. Best practices for intrathecal drug delivery for pain. *Neuromodulation* 2014; 17:354–372.
14. Bolash R, Mekhail N. Intrathecal pain pumps: indications, patient selection, techniques, and outcomes. *Neurosurg Clin N Am.* 2014;25:735–742.
15. Pope JE, Deer TR, Bruel BM, Falowski S. Clinical uses of intrathecal therapy and its placement in the pain care algorithm. *Pain Pract.* 2016;16:1092–1106
16. Choi E, Cho CW, Kim HY, Lee PB, Nahm FS. Lumbar sympathetic block with botulinum toxin type B for complex regional pain syndrome: a case study. *Pain Physician* 2015;18(5):E911–6.

17. Wei K, Feldmann RE Jr, Brascher AK, Benrath J. Ultrasound-guided stellate ganglion blocks combined with pharmacological and occupational therapy in Complex Regional Pain Syndrome (CRPS): a pilot case series ad interim. *Pain Med.* 2014;15(12):2120–7.
18. Sanders RA, Moeschler SM, Gazelka HM, Lamer TJ, Wang Z, Qu W, et al. Patient outcomes and spinal cord stimulation: a retrospective case series evaluating patient satisfaction, pain scores, and opioid requirements. *Pain Pract.* 2016;16(7):899–904.
19. Visnjevac O, Costandi S, Patel BA, Azer G, Agarwal P, Bolash R, et al. A comprehensive outcome-specific review of the use of spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome. *Pain Pract.* 2017;17(4):533–45.
20. Deer TR, Levy RM, Kramer J, Poree L, Amirdelfan K, Grigsby E, et al. Dorsal root ganglion stimulation yielded higher treatment success rate for complex regional pain syndrome and causalgia at 3 and 12 months: a randomized comparative trial. *Pain.* 2017;158(4):669–81.
21. Narouze S. Chronic abdominal wall pain: diagnosis and interventional treatment. In: Kapural L, editor. *Chronic abdominal pain: an evidence-based, comprehensive guide to clinical management.* New York: Springer; 2015. p. 189–95.
22. Verhaegh BP, van Kleef M, Geurts JW, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of the splanchnic nerves in patients with chronic pancreatitis: results of single and repeated procedures in 11 patients. *Pain Pract.* 2013;13(8):621–6.
23. Lozano J, de Leon-Casasola OA. Indications for intrathecal therapy in cancer patients. *Tech Reg Anesth Pain Manag.* 2011;15:147–9.
24. Manchikanti L, Kaye AD, Boswell MV, et al. A systematic review and best evidence synthesis of the effectiveness of therapeutic facet joint interventions in managing chronic spinal pain. *Pain Phys.* 2015;18(4):E535–82.
25. Kaye AD, Manchikanti L, Abdi S, et al. Efficacy of epidural injections in managing chronic spinal pain: a best evidence synthesis. *Pain Physician.* 2015;18(6):E939–E1004.
26. Manchikanti L, Benyamin RM, Falco FJ, Kaye AD, Hirsch JA. Do epidural injections provide short- and long-term relief for lumbar disc herniation? A systematic review. *Clin Orthop Relat Res.* 2015;473(6):1940–56.
27. Manchikanti L, Nampiaparampil DE, Candido KD, Bakshi S, Grider JS, FJE F, et al. Do cervical epidural injections provide long-term relief in neck and upper extremity pain? A systematic review. *Pain Phys.* 2015;18(1):39–60.
28. Manchikanti L, Datta S, Gupta S, et al. A critical review of the American Pain Society clinical practice guidelines for interventional techniques: part 2. Therapeutic interventions. *Pain Phys.* 2010;13(4):E215–64.

29. Sehmbi H, Madjdpour C, Shah UJ, Chin KJ. Ultrasound guided distal peripheral nerve block of the upper limb: a technical review. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2015;31(3):296–307.
30. Aguirre J, Del Moral A, Cobo I, Borgeat A, Blumenthal S. The role of continuous peripheral nerve blocks. *Anesthesiol Res Pract*. 2012;2012:560879.
31. Neal JM, Gerancher JC, Hebl JR, Ilfeld BM, McCartney CJL, Franco CD, Hogan QH. Upper extremity regional anesthesia: essentials of our current understanding. *Reg Anesth Pain Med*. 2008;34(2):134–70.
32. Sim WS. Application of botulinum toxin in pain management. *Korean J Pain*. 2011;24(1):1–6.
33. Bicket MC, Gupta A, Brown CH 4th, Cohen SP. Epidural injections for spinal pain: a systematic review and meta-analysis evaluating the “control” injections in randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2013;119(4):907–31.
34. Aggarwal A, Sempowski I. Hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis. Systematic review of the literature. *Can Fam Physician*. 2004;50:249–56.
35. Filippiadis D, et al. Pain management: the rising role of interventional oncology. *Diagn Interv Imaging*. 2017;98:627–34.
36. Chang MC. Efficacy of pulsed radiofrequency stimulation in patients with peripheral neuropathic pain: A narrative review. *Pain Physician* 2018;21:E225–34.
37. Shi Y, Wu W. Treatment of neuropathic pain using pulsed radiofrequency: A meta-analysis. *Pain Physician* 2016;19(7):429–44.
38. Kwak SG, Lee DG, Chang MC. Effectiveness of pulsed radiofrequency treatment on cervical radicular pain: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(31):e11761.
39. 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.

CIP - Каталогизација у публикацији - Народна библиотека Србије, Београд

616.8-009.7-08(035)

ТЕРАПИЈА бола : приручник / Јасна Јевђић ... [и др.] ; уредник Јасна Јевђић. -
Крагујевац : Факултет медицинских наука, 2020 (Крагујевац :
ИнтерПринт). - 140 стр. : табеле ; 24 cm

На врху насл. стр.: Универзитет у Крагујевцу. - Тираж 200. - Библиографија уз
свако поглавље.

ISBN 978-86-7760-144-7

1. Јевђић, Јасна, 1964- [аутор] [уредник]

а) Бол - Лечење - Приручници

COBISS.SR-ID 283472396

